

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

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

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo

Wirkstoff: Atidarsagen autotemcel/OTL-200

Datum der Veröffentlichung: 2. August 2021

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabellenverzeichnis..... | 3 |
| Abbildungsverzeichnis..... | 4 |
| Abkürzungsverzeichnis | 5 |
| Hintergrund..... | 7 |
| 1 Fragestellung..... | 8 |
| 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien..... | 9 |
| 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung | 9 |
| 2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studien | 10 |
| 2.2.1 Integrierter Datensatz..... | 10 |
| 2.2.2 Studie 201222 | 11 |
| 2.2.3 Studie CUP 207394 | 18 |
| 2.2.4 Studie CUP 206258 | 19 |
| 2.2.5 Studie HE 205029 | 22 |
| 2.3 Endpunkte..... | 26 |
| 2.3.1 Mortalität..... | 26 |
| 2.3.2 Morbidität..... | 27 |
| 2.3.3 Lebensqualität | 39 |
| 2.3.4 Sicherheit | 40 |
| 2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte..... | 44 |
| 2.4 Statistische Methoden | 45 |
| 2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene | 49 |
| 3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien..... | 50 |
| 3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation | 50 |
| 3.2 Mortalität | 53 |
| 3.3 Morbidität | 54 |
| 3.4 Lebensqualität | 55 |
| 3.5 Sicherheit..... | 55 |
| 4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse..... | 63 |
| 4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von OTL-200..... | 63 |
| 4.2 Design und Methodik der Studien | 64 |
| 4.3 Mortalität | 68 |
| 4.4 Morbidität | 69 |
| 4.5 Lebensqualität | 70 |
| 4.6 Sicherheit..... | 70 |
| 5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 72 |
| 6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung | 73 |
| Referenzen | 75 |
| Anhang | 78 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis..... | 9 |
| Tabelle 2: Charakterisierung der Studie 201222..... | 11 |
| Tabelle 3: Übersicht der Protokoll-Amendments der Studie 201222..... | 14 |
| Tabelle 4: Beschreibung der Studie CUP 207394..... | 18 |
| Tabelle 5: Beschreibung der Studie CUP 206258..... | 19 |
| Tabelle 6: Übersicht der Protokoll-Amendments der Studie CUP 206258 | 21 |
| Tabelle 7: Beschreibung der Studie HE 205029..... | 22 |
| Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention im IDS (Studien 201222, CUP 207394, CUP 206258 und HE 205029) | 24 |
| Tabelle 9: Zusammenfassung der Endpunktbewertung..... | 26 |
| Tabelle 10: Übersicht zu neuropsychologischen Untertests zur Indexbildung..... | 35 |
| Tabelle 11: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in den Studien 201222 und CUP 207394 | 44 |
| Tabelle 12: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in den Studien CUP 206258 und HE 205029..... | 44 |
| Tabelle 13: Allgemeine Angaben zum IDS..... | 50 |
| Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulationen im IDS | 51 |
| Tabelle 15: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation im IDS | 53 |
| Tabelle 16: Ergebnisse für GMFM-Gesamtwert im IDS zu den Datenschnitten 30.03.2018 (Studie 201222), 05.01.2018 (CUP 207394) und 05.12.2018 (CUP 206258 und HE 205029); ITT-Population | 54 |
| Tabelle 17: Zusammenfassung der UE im IDS; Sicherheitspopulation..... | 55 |
| Tabelle 18: Personen mit UE mit einer Inzidenz ≥ 10 % und UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit einer Inzidenz ≥ 5 % im IDS; Sicherheitspopulation..... | 57 |
| Tabelle 19: Personen mit SUE mit einer Inzidenz ≥ 5 % im IDS; Sicherheitspopulation | 60 |
| Tabelle 20: Personen mit UE von besonderem Interesse im IDS; Sicherheitspopulation | 61 |
| Tabelle 21: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse im IDS..... | 73 |
| Tabelle 22: Allgemeine Angaben zum IDS und zur Studie TIGET-NHx | 78 |
| Tabelle 23: Charakterisierung der Studienpopulationen im IDS und in der Studie TIGET-NHx..... | 79 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Zusammensetzung des IDS..... | 10 |
| Abbildung 2: Studienphasen in der Studie 201222 | 14 |
| Abbildung 3: Stufen des Klassifikationssystems zur Beschreibung der grobmotorischen Funktionen bei MLD | 29 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------|--|
| ALP | Alkalische Phosphatase |
| ALT | Alanin-Aminotransferase |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| ARSA | Arylsulfatase A |
| AST | Aspartat-Aminotransferase |
| AUC | Area Under the Curve |
| BSC | Best Supportive Care |
| BSID | Bayley Scales of Infant and Toddler Development |
| CRF | Case Report Form (Fallberichtsbogen) |
| CSF | Zerebrospinalflüssigkeit |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| CUP | Compassionate Use Program |
| DQ | Entwicklungsquotient (Developmental Quotient) |
| DSM-IV | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Version 4 |
| eCRF | electronic Case Report Form |
| EJ | Early Juvenile |
| EMA | European Medicines Agency |
| ENG | Elektroneurographie |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| GMFC-MLD | Gross Motor Function Classification in MLD |
| GMFCS | Gross Motor Function Classification System |
| GMFM | Gross Motor Function Measure |
| HE | Hospital Exemption |
| ICC | Intraclass Correlation Coefficient |
| IDS | Integrierter Datensatz |
| INR | International Normalised Ratio |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ITT | Intention-to-Treat |
| KI | Konfidenzintervall |
| LI | Late Infantile |
| MAC | Myeloablative Konditionierung |
| MAS | Matched Analysis Set |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities |

| | |
|-----------|---|
| MLD | Metachromatische Leukodystrophie |
| PBMC | Mononukleäre Zellen des peripheren Blutes |
| PODCI | Pediatric Outcomes Data Collection Instrument |
| PT | Preferred Term |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| SAP | Statistischer Analyseplan |
| SD | Standardabweichung |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SMAC | Sub-myeloablative Konditionierung |
| SMQ | Standardised MedDRA Queries |
| SOC | Systemorganklasse |
| SUE | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| TIGET-NHx | Telethon Institute for Gene Therapy Natural History |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| ULN | Upper Limit of Normal (Oberer Normalwert) |
| VerfO | Verfahrensordnung des G-BA |
| WISC | Wechsler Intelligence Scale for Children |
| WPPSI | Wechsler Intelligence Preschool and Primary Scale of Intelligence |

Hintergrund

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

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Atidarsagen autotemcel/OTL-200 zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Atidarsagen autotemcel/OTL-200 in seiner Sitzung am 27. Juli 2021 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 3. Mai 2021 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 2. August 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Atidarsagen autotemcel/OTL-200 (Libmeldy®), im Folgenden als OTL-200 bezeichnet, ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

Behandlung von metachromatischer Leukodystrophie (MLD), die durch Mutationen in beiden Allelen des Gens für die Arylsulfatase A (ARSA) gekennzeichnet ist, welche zu einer Verringerung der enzymatischen Aktivität von ARSA führt:

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

Gemäß Fachinformation wird die zu infundierende Dosis auf Grundlage des Patientengewichts zum Zeitpunkt der Infusion festgelegt. Die empfohlene Mindestdosis von OTL-200 beträgt 3×10^6 CD34⁺-Zellen/kg und das maximal zu verabreichende Volumen von OTL-200 sollte stets < 20 % des geschätzten Plasmavolumens der Patientin oder des Patienten betragen [6].

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Table 1: Übersicht über die Studienbasis

| Studienname (Nummer) | Studie mit Dossier vom pU eingereicht | Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet | Studie relevant für die Nutzenbewertung | Ausschlussgrund |
|---------------------------------------|---------------------------------------|---|---|---|
| Studien zum Wirkstoff | | | | |
| 201222 ¹⁾ | Ja | Ja | Ja ²⁾ | - |
| CUP 207394 | Ja | Ja | Ja ²⁾ | - |
| CUP 206258 | Ja | Ja | Ja ²⁾ | - |
| HE 205029 | Ja | Ja | Ja ²⁾ | - |
| 205756 | Nein | Nein | Nein | Kein Studienbericht verfügbar (primäre Auswertung für den 22.08.2022 geplant). |
| Studien zu externen Kontrollen | | | | |
| TIGET-NHx | Ja | Ja | Nein | Der indirekte Vergleich mit der Studie TIGET-NHx zum natürlichen Verlauf wird als nicht hinreichend valide betrachtet (Begründung siehe Kapitel 4.2). |

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

²⁾ Die Ergebnisse der Studie werden im Rahmen der Auswertung im IDS berücksichtigt.

Abkürzungen: CUP: Compassionate Use Program; EPAR: European Public Assessment Report; HE: Hospital Exemption; IDS: Integrierter Datensatz; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TIGET-NHx: Telethon Institute for Gene Therapy Natural History.

Zur Nutzenbewertung für OTL-200 wurden folgende Studien und Daten herangezogen

- Herstellerdossier zu OTL-200 [22]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [5]
- Studienbericht, inklusive Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP), der Studie 201222 [26,27,28]
- Studienbericht, inklusive Studienprotokoll und SAP, der Studie CUP 207394 [8,9,10]
- Studienbericht, inklusive Studienprotokolle und SAP, der Studien CUP 206258 und HE 205029 [7,11,12,13,23]
- Studienbericht, inklusive SAP, für den integrierten Datensatz [24,25]

2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studien

Die Unterlagen für die Nutzenbewertung für OTL-200 im vorliegenden Anwendungsgebiet basieren auf einem integrierten Datensatz (IDS), der die vier Zulassungsstudien 201222, CUP 207394, CUP 206258 und HE 205029 umfasst. Die Studien und die Intervention werden in den Tabellen 2–8 charakterisiert.

2.2.1 Integrierter Datensatz

Der pU legt gemeinsame Auswertungen für die Studienpopulationen der Studien 201222, CUP 207394, CUP 206258 und HE 205029 vor (siehe Abbildung 1). Alle Studien wurden im selben Behandlungszentrum durchgeführt. In Anbetracht einer Vergleichbarkeit der Studiendurchführung in ebenjenem Zentrum und hinreichend ähnlicher Studienpopulationen erscheint die gemeinsame Auswertung adäquat. Aus diesem Grund wird, insbesondere auch vor dem Hintergrund der kleinen Fallzahl in der Hauptstudie 201222, der IDS herangezogen.

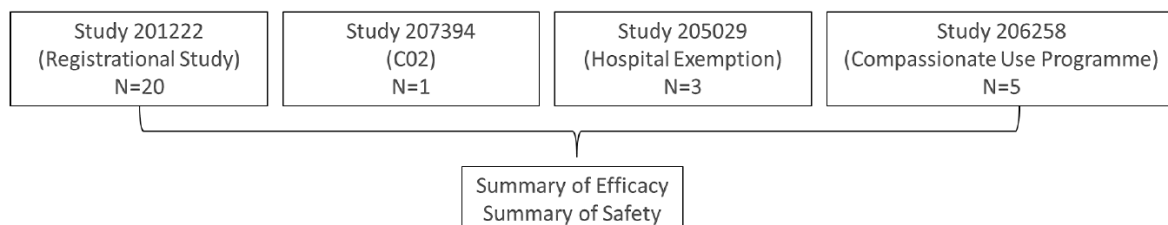


Abbildung 1: Zusammensetzung des IDS [22]

2.2.2 Studie 201222

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie 201222

| Charakteristikum | Beschreibung |
|-------------------|---|
| Design | <p>Bei der Studie 201222 handelt es sich um eine nicht-randomisierte, offene, prospektive, einarmige monozentrische Studie der Phase I/II mit Kindern mit LI- oder EJ-MLD zur Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von OTL-200. Als Vergleichsarm der Studie 201222 wurde prospektiv die natürliche Verlaufskohorte TIGET-NHx (siehe unten) geplant.</p> <p>Die Studie unterteilt sich in die folgenden, zum Teil überlappenden Phasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase (unbekannter Zeitraum): Überprüfung der Ein-/Ausschlusskriterien • Baselinephase (Ende der Screeningphase bis Tag -5): Erhebung von Baseline-Messwerten • Behandlungsphase (Tag -35 bis Tag 0): <ul style="list-style-type: none"> ○ Knochenmarkentnahme (einschließlich Ersatzprobe mit Ersatzstammzellen) ○ Isolierung von CD34⁺-Zellen aus einer Knochenmarkprobe ○ Konditionierung mit Busulfan ○ Verabreichung der OTL-200-Infusion • Follow-up-Phase: Nachbeobachtung nach OTL-200-Infusion für mindestens 8 Jahre <p>Der Studienverlauf ist zudem in Abbildung 2 dargestellt.</p> <p>Es wurden die folgenden Kriterien für den Abbruch der gesamten Studie festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 transplantationsbezogene Todesfälle pro 4 behandelte Patientinnen und Patienten. • a) Ein Fall maligner Proliferation pro 2 behandelte Patientinnen und Patienten, die mit dem Gentransfer im Zusammenhang stehend erachtet werden, oder b) 2 Fälle maligner Proliferation, die mit der Gentherapie im Zusammenhang stehend erachtet werden. <p>Das Studienende ist für April 2023 vorgesehen. Es liegt ein Studienbericht einer ungeplanten Interimsanalyse mit Datenschnitt vom 30.03.2018 vor. Laut Studienunterlagen wurde die Analyse zur Unterstützung des Antrags auf Marktzulassung durchgeführt.</p> |
| Population | <p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit LI-MLD. • Prä- oder frühsymptomatische Patientinnen und Patienten mit EJ-MLD. • MLD-Diagnose basierend auf <ul style="list-style-type: none"> ○ der Bestimmung der ARSA-Enzymaktivität unterhalb des Normalbereichs und ○ der Identifizierung von zwei krankheitsverursachenden Mutationen. • LI-Form, definiert durch Vorliegen von 2 der 3 folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Alter bei Auftreten von Symptomen beim älteren Geschwisterkind \leq 30 Monate und/oder ○ 2 Null (0)-mutierte ARSA-Allele und/oder ○ periphere Neuropathie laut ENG. • EJ-Form, definiert durch das Vorliegen von 2 der 3 folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Alter bei Auftreten von Symptomen bei der Testperson oder beim älteren Geschwisterkind zwischen 30 Monaten und 6 Jahren und/oder ○ 1 Null (0)- und 1 R-mutiertes ARSA-Allel und/oder ○ periphere Neuropathie laut ENG. • Präsymptomatische LI- oder EJ-Form, definiert als fehlende neurologische Beeinträchtigung (krankheitsbedingte Symptome), mit oder ohne Anzeichen der Erkrankung, die durch ENG- und MRT-Untersuchungen nachgewiesen wurden. • Frühsymptomatische EJ-Form, definiert anhand der folgenden 2 Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ IQ \geq 70 und ○ die Fähigkeit, unabhängig \geq 10 Schritte gehen zu können. |

| Charakteristikum | Beschreibung |
|--|--|
| | <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Positiver Befund für HIV, Hepatitis-C- und/oder Hepatitis-B-Virus. • Neoplastische Erkrankung. • Typische für das myelodysplastische Syndrom oder für die akute myeloische Leukämie zytogenetische Veränderungen. • Endorgandysfunktionen oder andere schwere Krankheiten, die eine Studienteilnahme nach Einschätzung der klinischen Prüfperson nicht gestattet. • Beteiligung an anderen Studien oder anderen therapeutischen Ansätzen, die verfügbar werden könnten. • Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation in den letzten 6 Monaten. • Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation mit Nachweis von residualen allogenen Zellen. |
| Intervention und Zahl der Studienteilnehmenden | <p>OTL-200 Gescreente Testpersonen: N = 22 Eingeschlossene Testpersonen: N = 22 Personen, die OTL-200 erhielten: N = 20 2 der 22 Kinder wurden vor Behandlung aus der Studie ausgeschlossen (s. Kapitel 3.1).</p> |
| Ort und Zeitraum der Durchführung | <p>Studienort 1 Studienzentrum in Mailand, Italien</p> <p>Studienzeitraum Einschluss erste Testperson: 09.04.2010 Einschluss letzte Testperson: keine Angabe (spätestens Mai 2016)¹⁾</p> <p>Datenschnitte Interimsdatenschnitt 1: 06.12.2017 Interimsdatenschnitt 2: 30.03.2018</p> |
| Primärer Endpunkt, sekundäre und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll | <p>Primäre Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung im GMFM-Wert um 10 % im Vergleich mit der historischen Kontrolle 24 Monate nach der Behandlung. • Anstieg der ARSA-Restaktivität im Vergleich zu den Werten vor der Behandlung um ≥ 2 SD 24 Monate nach der Behandlung. <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nervenleitgeschwindigkeit-Index im Vergleich zur historischen Kontrolle 24 Monate nach der Behandlung. • MRT-Gesamtwert im Vergleich zur historischen Kontrolle 24 Monate nach der Behandlung. • GMFC-MLD-Werte in verschiedenen Altersstufen im Vergleich zur historischen Kontrolle. • Messung eines IQ über 55 bei neuropsychologischen Tests nach 24, 30 und 36 Monaten. • Engraftment der autologen Vorläuferzellen, die aus dem Knochenmark entnommen und mit einem lentiviralen Vektor transduziert wurden, um mehr als 4 % 12 Monate nach der Transplantation. • Korrelationen zwischen dem Ausmaß des Engraftments transduzierter Zellen und der Busulfan-Exposition. <p>Im SAP zusätzlich beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter zum Zeitpunkt des Todes im Vergleich zur historischen Kontrolle. |

| Charakteristikum | Beschreibung |
|---------------------------|--|
| | <p>In Modul 4 wurde zusätzlich das Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung als Endpunkt ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überlebensrate ohne schwere motorische Beeinträchtigung. • Alter bis zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung. <p>Primäre Sicherheitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Im Zusammenhang mit dem Konditionierungsschema: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ausbleiben einer Transplantatabstoßung oder einer verzögerten hämatopoetischen Rekonstitution (verlängerte Aplasie). ○ Ausbleiben einer mit dem Konditionierungsschema zusammenhängenden Toxizität. • Im Zusammenhang mit der lentiviral-transduzierten Zellinfusion: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kurzfristige Sicherheit und Verträglichkeit, beurteilt anhand von unerwünschten infusionsbedingten Reaktionen (z. B. Fieber oder Tachykardie) und des Ausbleibens schwerwiegender Nebenwirkungen innerhalb von 48 Stunden nach der Infusion. ○ Langfristige Sicherheit, beurteilt anhand des Ausbleibens von replikationskompetenten Lentiviren und anormalen klonalen Proliferationen. <p>Sekundäre Sicherheitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausbleiben von Immunreaktionen gegen das Transgen. <p>Im SAP zusätzlich beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE und SUE, routinemäßige Laboruntersuchungen, Vitalparameter, körperliche Untersuchungen, fachärztliche Untersuchungen sowie diagnostische Bildgebung und instrumentelle Tests (einschl. Röntgen-Thorax-Untersuchung, Elektrokardiogramm, Echokardiogramm und Ultraschall des Abdomens und der Schilddrüse). <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elektroenzephalographie • Visuell evozierte Potentiale • Akustisch evozierte Hirnstammpotentiale |
| Subgruppenanalysen | <p>Im SAP sind die folgenden Subgruppenmerkmale festgelegt:</p> <p><u>Studiencharakteristika und Ergebnisse zur Sicherheit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MLD-Form (LI und EJ) <p><u>Ergebnisse zur Wirksamkeit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MLD-Form (LI und EJ) • Symptomstatus (LI-präsymptomatisch, EJ-präsymptomatisch und -symptomatisch) <p><u>Ergebnisse zum Konditionierungsschema</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Busulfan-Konditionierungsschema (SMAC und MAC) • Gesamt-AUC von Busulfan (≤ 76500 h*ng/ml und >76500 h*ng/ml) |

¹⁾ Die beiden Datenschnitte liegen nach dem Rekrutierungsende, das, laut Protokoll-Amendment 8, auf Mai 2016 datiert ist.

Abkürzungen: ARSA: Arylsulfatase A; AUC: Area Under the Curve; EJ: Early Juvenile; ENG: Elektroneurographie; GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification in MLD; GMFM: Gross Motor Function Measure; LI: Late Infantile; MAC: Myeloablative Konditionierung; MLD: Metachromatische Leukodystrophie; MRT: Magnetresonanztomographie; R: Restfunktion; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung; SMAC: Sub-myeloablative Konditionierung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIGET-NHx: Telethon Institute for Gene Therapy Natural History; UE: Unerwünschtes Ereignis.

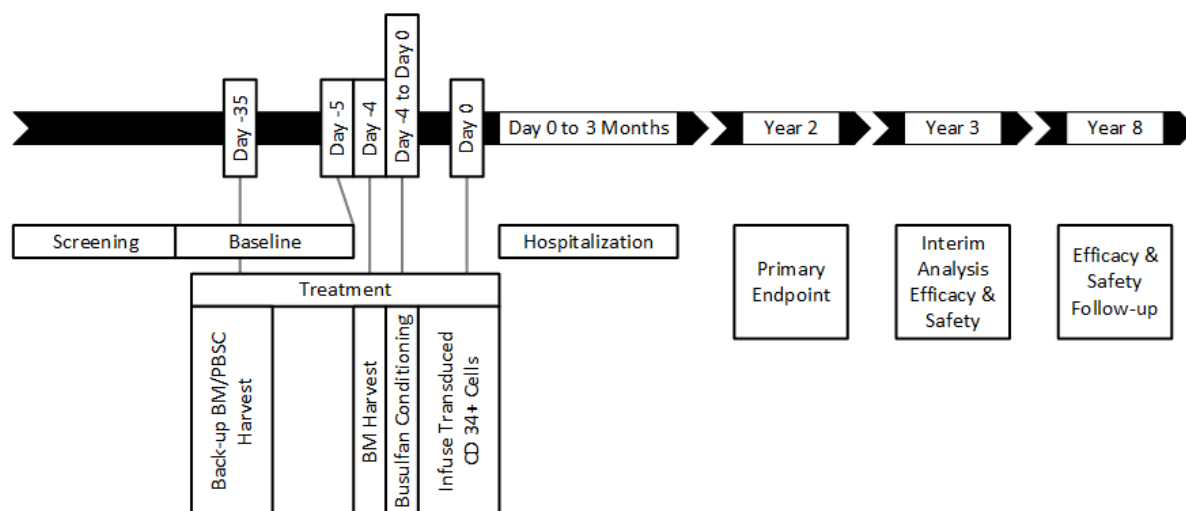


Abbildung 2: Studienphasen in der Studie 201222 [22]

Protokolländerungen

Das erste Studienprotokoll ist auf den 18.10.2009 datiert. Noch vor Beginn der Studie (09.04.2010) wurde ein erstes Protokoll-Amendment am 26.01.2010 erstellt. Diese Protokollversion 2 ist, gemäß Studienbericht, als Originalstudienprotokoll zu betrachten. Nach Studienbeginn erfolgten 9 weitere Protokoll-Amendments mit einer Änderung der Hauptversionsnummer. Wesentliche Protokolländerungen sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Übersicht der Protokoll-Amendments¹⁾ der Studie 201222

| Amendment | Anzahl bis dahin eingeschlossener Personen | Relevante Änderungen | Kommentar |
|-----------------------------------|--|---|---|
| Amendment 3 04.04.2012 | N = 5 | Einführung des Instruments GMFC-MLD und der neuropsychologischen Tests BSID, WPPSI, WISC-III. | Es ist unklar, ob und wie die Baseline-Daten bisher eingeschlossener Studienteilnehmender erfasst wurden. |
| | | Änderung der Stichprobengröße in der LI-Gruppe von 4 auf ≥ 4 und in der zuvor auf N = 4 bestimmten EJ-Gruppe auf max. 2 fröhsymptomatische Patientinnen und Patienten. | - |
| | | Nutzung der zweiten Stammzellentnahme („Back-up“) nicht nur im Falle einer Kontamination, sondern auch sofern die erste Entnahme nicht ausreichend für die initiale Gesamtzahl der CD34 ⁺ -Zellen war. | Es ist unklar, wie vor Amendment 3 mit einer unzureichenden Stammzellentnahme umgegangen wurde. |
| | | Einführung GMFM-Erhebung zu Monat 3 und zu Monat 9. | Es ist unklar, wie viele Personen bereits ≥ 3 Monate in der Studie waren und fehlende Erhebungen zu diesen Messzeitpunkten hatten. |

| Amendment | Anzahl bis dahin eingeschlossener Personen | Relevante Änderungen | Kommentar |
|-----------------------------------|--|---|--|
| Amendment 4 10.01.2013 | N = 8 | Erhöhung der Stichprobengröße von 8 auf 10 innerhalb der LI-Gruppe. | - |
| | | Dauer der Rekrutierung von 3 auf 3,5 Jahre verlängert. | Mit Studienbeginn zu April 2010 entspricht dies einem Rekrutierungsende zu Dezember 2013. |
| Amendment 5 10.03.2013 | N = 10 | Verlängerung der Nachbeobachtungszeit von 3 auf 8 Jahre. | Mit Studienbeginn am 09.04.2010 sollte die Verlängerung rechtzeitig vor Ende der 3-jährigen Nachbeobachtungszeit der ersten Studienteilnehmenden stattgefunden haben, sodass alle bis dahin eingeschlossenen Personen von der verlängerten Nachbeobachtung umfasst sein sollten. |
| | | Einführung einer Interimsanalyse nach 3 Jahren Nachbeobachtung. | - |
| Amendment 6 10.12.2013 | N = 13 | Erhöhung der Stichprobengröße von 10 auf 14. | - |
| | | Verlängerung des Rekrutierungsendes auf Mai 2015. | - |
| | | Einführung der Anforderung an die klinische Prüfperson, die Eignung von fröhsymptomatischen EJ-Patientinnen und -Patienten unmittelbar vor der Behandlung erneut zu überprüfen und Personen aus der Studie (vor der Behandlung) auszuschließen, wenn es zwischen Studieneinschluss und geplanter Behandlung zu einem schnellen und schweren Fortschreiten der Erkrankung kam. | Es ist unklar, ob bis zu diesem Amendment auch Patientinnen und Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien therapiert wurden, sofern eine Progression nach dem Screening stattfand. |
| | | Entfernung der Bedingung, dass fröhsymptomatische Symptome nicht länger als 6 Monate bestehen durften, und Einführung von neuen Kriterien für die Klassifizierung als fröhsymptomatisch: <ul style="list-style-type: none"> • IQ \geq 70 Punkte und • Fähigkeit, unabhängig \geq 10 Schritte gehen zu können. | Es ist unklar, ob die Kinder, die vor Amendment 6 in die Studie aufgenommen wurden, diese Kriterien erfüllten oder sich in ihrer Symptomatik wesentlich von Kindern unterschieden, die nach Amendment 6 rekrutiert wurden. Laut Modul 4 waren bis zu diesem Amendment 2 Kinder gemäß der vorherigen Definition als fröhsymptomatisch eingeschlossen. |
| | | Einführung, dass 2 von 3 Kriterien für die Diagnosestellung einer LI- oder EJ-MLD erfüllt sein mussten: <ul style="list-style-type: none"> • Alter des älteren Geschwisterkinds bei Symptom-Auftreten • Genotyp • Vorhandensein einer peripheren Neuropathie | Es ist unklar, ob Kinder vor Amendment 6 alle 3 Kriterien erfüllen mussten und ob diese Änderung damit zu einer relevanten Veränderung der Studienpopulation führte. |

| Amendment | Anzahl bis dahin eingeschlossener Personen | Relevante Änderungen | Kommentar |
|------------------------------------|--|--|---|
| | | Umstellung des Konditionierungsschemas von SMAC auf MAC. | Zur Beurteilung von Effekten legte der pU Subgruppenanalysen vor. |
| | | Einführung von Erhebungen des IQ nach 2, 2,5 und 3 Jahren. | Es ist unklar, wie viele Personen bereits ≥ 2 Jahre in der Studie waren und fehlende Erhebungen zu diesen Messzeitpunkten hatten. |
| Amendment 7 10.01.2014 | N = 14 | Keine relevanten Änderungen. | |
| Amendment 8 03.10.2014 | N = 21 | Erhöhung der Stichprobengröße von 14 auf 20. | - |
| | | Verlängerung des Rekrutierungsendes auf Mai 2016. | - |
| | | Präzisierung der Kriterien für früh-symptomatische EJ-Patientinnen und -Patienten und Überprüfung der Eignung von LI-Patientinnen und -Patienten hinsichtlich einer bedeutsamen Krankheitsprogression zwischen Screening und Baseline. | Klarstellung, dass sich die Definition für frühsymptomatisch ausschließlich auf EJ-Patientinnen und -Patienten bezieht. |
| | | Verlegung der geplanten Interimsanalyse, anstelle von 3 Jahren, auf 2 Jahre Nachbeobachtung der ersten 8 rekrutierten Studienteilnehmenden. | - |
| Amendment 9 08.02.2016 | k. A. | Keine relevanten Änderungen. | |
| Amendment 10 07.09.2017 | N = 22 ²⁾ | Festlegung von GMFC-MLD als sekundären Endpunkt. | - |
| | | Präzisierung, dass Patientinnen und Patienten für mindestens 8 Jahre nachbeobachtet werden. | Mit Studienbeginn am 09.04.2010 sollte diese Einführung rechtzeitig vor Ende der 8-jährigen Nachbeobachtungszeit der ersten Studienteilnehmenden stattgefunden haben. |
| Amendment 11 02.06.2018 | N = 22 ²⁾ | Keine relevanten Änderungen. | Amendment nach Datenschnitt (30.03.2018). |
| Amendment 12 20.04.2020 | N = 22 ²⁾ | Keine relevanten Änderungen. | Amendment nach Datenschnitt (30.03.2018). |
| Amendment 13 11.11.2020 | N = 22 ²⁾ | Keine relevanten Änderungen. | Amendment nach Datenschnitt (30.03.2018). |

¹⁾ In den Protokollversionen 3–8 fehlen Übersichten über sämtliche Protokolländerungen. Es wird davon ausgegangen, dass farbliche Markierungen im Text als geänderte Passagen anzusehen sind. Diese sind jedoch nur bis einschließlich Protokoll-Amendment 5 vorhanden. Für die Protokoll-Amendments 6–8 wurden die Beschreibungen aus dem Studienbericht genutzt. Inwiefern zusätzliche relevante Änderungen in diesen Protokoll-Amendments erfolgten, kann nicht überprüft werden.

²⁾ Die beiden Datenschnitte liegen nach dem Rekrutierungsende, das, laut Protokoll-Amendment 8, auf Mai 2016 datiert ist.

Abkürzungen: BSID: Bayley Scales of Infant and Toddler Development; EJ: Early Juvenile; GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification in MLD; GMFM: Gross Motor Function Measure; LI: Late Infantile; MAC: Myeloablative Konditionierung; MLD: Metachromatische Leukodystrophie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SMAC: Sub-myeloablative Konditionierung; WISC: Wechsler Intelligence Scale for Children; WPPSI: Wechsler Intelligence Preschool and Primary Scale of Intelligence.

Studie TIGET-NHx zum natürlichen Verlauf

In die natürliche Verlaufsstudie TIGET-NHx wurden ab 2002 insgesamt 31 unbehandelte Kinder und Jugendliche mit früheinsetzender LI- und EJ-MLD rekrutiert. Ein Studienprotokoll wurde nicht identifiziert. Diese Studie sollte nur als Kontrollarm für gemeinsame Auswertungen mit Studie 201222 herangezogen werden. Laut Studienbericht fand die Klassifizierung als LI- oder EJ-Form in beiden Studien auf Basis identischer Kriterien statt.

Laut Modul 4 des Dossiers zur Nutzenbewertung wurden in die Studie TIGET-NHx Kinder aufgenommen, die für einen Einschluss in die Studie 201222 nicht in Frage kamen. Weitere Angaben zu möglichen Ein- und Ausschlusskriterien wurden nicht identifiziert. Darüber hinaus ist lediglich der Beginn der Rekrutierung (im Jahr 2002), nicht aber das Rekrutierungsende berichtet.

Der pU kann die hinreichende Vergleichbarkeit der Studienpopulationen, anhand der vorhandenen Charakteristika, zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses nicht zeigen:

- Während das mittlere Alter bei Studieneinschluss in Studie 201222 bei 41,5 Monaten (Standardabweichung (SD): 35,1) lag, waren die Kinder in Studie TIGET-NHx mit 102,2 Monaten (SD: 48,5) deutlich älter.
- Im mittleren Wert des Gross Motor Function Measure (GMFM) erreichten die Kinder aus der Studie TIGET-NHx mit 12 % (SD: 19,1), verglichen mit 74,7 % (SD: 21,2) in Studie 201222, deutlich niedrigere Werte.
- Während in Studie 201222 13 Kinder (62 %) Kinder als präsymptomatisch und 8 (38 %) als frühsymptomatisch eingestuft wurden, wurden alle 31 Kinder der Studie TIGET-NHx als symptomatisch eingestuft. Dabei bleibt unklar, wie viele Kinder noch als frühsymptomatisch galten und damit zumindest für den Anteil der EJ-Erkrankten dem Anwendungsgebiet für OTL-200 entsprechen. Angaben zu den in Studie 201222 verwendeten Kriterien zur Beurteilung der Frühsymptomatik (IQ \geq 70 Punkte; Fähigkeit, unabhängig \geq 10 Schritte gehen zu können) liegen für die Studie TIGET-NHx lediglich in Modul 4 vor. Darauf basierend erreichten zu Studieneinschluss 0 Kinder die Level 0 und 1 in der Gross Motor Function Classification in MLD (GMFC-MLD), die selbstständiges Gehen repräsentieren; für 45 % fehlte eine Angabe zum GMFC-MLD-Level. Im IQ-Performance erreichten die Kinder der Studie TIGET-NHx im Median 55 Punkte, in der 75. Perzentile 70 Punkte. Im IQ-Verbal entsprach dies 74 und 84 Punkten. Angaben zum IQ-Gesamt fehlen. Damit würde ein Großteil der Population die Kriterien zur Beurteilung der Frühsymptomatik nicht erfüllen.

Es fanden in der Studie TIGET-NHx sowohl Querschnitts- (n = 9) als auch Längsschnitterhebungen (n = 22) statt. Darüber hinaus wurden neben prospektiven Studiendaten auch retrospektive Daten erhoben. Der Anteil jener Kinder, bei denen Längsschnittdaten prospektiv, retrospektiv oder sowohl prospektiv als auch retrospektiv erfasst wurden, ist unbekannt.

Eine hinreichende Vergleichbarkeit zwischen den Patientengruppen des IDS und Studie TIGET-NHx zum natürlichen Verlauf konnte durch den pU gleichermaßen nicht gezeigt werden (siehe Anhang). Aufgrund dessen werden Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen OTL-200 (IDS) und Best Supportive Care (BSC) (Studie TIGET-NHx) ohne einen Brückenkomparator auch nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Eine entsprechende Begründung ist den Kapiteln 2.4 und 4.2 zu entnehmen.

2.2.3 Studie CUP 207394

Tabelle 4: Beschreibung der Studie CUP 207394

| Charakteristikum | Beschreibung |
|---|--|
| Design | <p>Bei Studie CUP 207394 handelt es sich um den Fallbericht eines im Rahmen eines Härtefallprogramms mit OTL-200 behandelten Kindes mit frühsymptomatischer EJ-MLD. Das Härtefallprogramm (CUP) wurde ermöglicht, da die Rekrutierung von EJ-Patientinnen und -Patienten für Studie 201222 zu diesem Zeitpunkt beendet war.¹⁾ Die Studie unterteilt sich in Anlehnung an Studie 201222 in die folgenden, zum Teil überlappenden Phasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase (unklarer Zeitraum): Überprüfung der Patienteneignung • Baselinephase (nach der Screeningphase bis Tag -5): Erhebung von Baseline-Messwerten • Behandlungsphase (Tag -35 bis Tag 1): <ul style="list-style-type: none"> ○ Mobilisation des peripheren Blutes mit anschließender Apherese zur Gewinnung von Ersatzstammzellen für Ersatzprobe ○ Knochenmarkentnahme für Behandlungsprobe ○ Isolierung von CD34⁺-Zellen aus einer Knochenmarkprobe ○ Konditionierung mit Busulfan (SMAC) ○ Verabreichung der OTL-200-Infusion • Follow-up-Phase: Nachbeobachtung nach der OTL-200-Infusion für 8 Jahre <p>Die Studie ist noch nicht beendet. Es liegt ein Studienbericht mit Datenschnitt vom 05.01.2018 vor. Der Anlass der Erstellung des Studienberichts ist nicht benannt.</p> |
| Population | <p>Es sind keine formalen Ein- und Ausschlussgründe vorhanden. Es wurden die folgenden Parameter vor Studieneinschluss überprüft:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allgemeine Untersuchung (Anamnese, körperliche Untersuchung und Lansky Performance-Status) • Laboruntersuchungen • Knochenmarksuntersuchung • Peripherer zytogenetischer Bluttest • Mikrobiologische Untersuchung • Krankheitsspezifische Untersuchungen <ul style="list-style-type: none"> ○ Sequenzierung der ARSA-codierenden Region ○ Neurologische Untersuchung ○ ENG <p>Laut Studienbericht erfüllte der Patient die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie 201222 mit folgender Ausnahme: Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses wies der Patient bereits Symptome über einen Zeitraum von 8 Monaten auf; dies überstieg die zum damaligen Zeitpunkt festgelegte Grenze von 6 Monaten für das Vorliegen von Symptomen.²⁾</p> |
| Intervention und Zahl der Studienteilnehmenden | <p>OTL-200 Eingeschlossene Testpersonen: N = 1 Personen, die OTL-200 erhielten: N = 1</p> |
| Ort und Zeitraum der Durchführung | <p>Studienort 1 Studienzentrum in Mailand, Italien</p> <p>Studienzeitraum Einschluss des Patienten: 23.04.2013</p> <p>Datenschnitt Interimsdatenschnitt: 05.01.2018</p> |

| Charakteristikum | Beschreibung |
|--|--|
| Primärer Endpunkt, sekundäre und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll | Es wurden keine Endpunkte für die Studie CUP 207394 bestimmt. Laut Studienbericht wurden, sofern angebracht, Endpunkte der Studie 201222 herangezogen. |
| Subgruppenanalysen | Nicht anwendbar |

¹⁾ Zu diesem Zeitpunkt konnten in Studie 201222 nur LI-Patientinnen und -Patienten eingeschlossen werden (vgl. Tabelle 3).

²⁾ Dieses Einschlusskriterium wurde mit Protokoll-Amendment 6 der Studie 201222 entfernt (vgl. Tabelle 3).

Abkürzungen: ARSA: Arylsulfatase A; CUP: Compassionate Use Program; EJ: Early Juvenile; ENG: Elektroneurographie; LI: Late Infantile; MLD: Metachromatische Leukodystrophie; SMAC: Sub-myeoablative Konditionierung.

Protokolländerungen

Es liegt ein Studienprotokoll der Version 2 vor (übersetzt aus dem Italienischen: 14.02.2018), das auf den 07.10.2016 datiert ist. Im Studienbericht sind Änderungen gegenüber dem initialen Studienprotokoll (ohne Datum) zusammengefasst dargestellt. Darunter erscheint die Verlängerung der Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten auf 8 Jahre relevant.

2.2.4 Studie CUP 206258

Tabelle 5: Beschreibung der Studie CUP 206258

| Charakteristikum | Beschreibung |
|-------------------|---|
| Design | <p>Bei Studie CUP 206258 handelt es sich um eine Fallserie von präsymptomatischen Erkrankten mit früheinsetzender LI- und EJ-MLD, die im Rahmen eines Härtefallprogramms (CUP) mit OTL-200 behandelt wurden.</p> <p>Die Studie unterteilt sich in Anlehnung an Studie 201222 in die folgenden, zum Teil überlappenden Phasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase (unklarer Zeitraum): Überprüfung der Patienteneignung • Baselinephase (Ende des Screenings bis Tag -5): Erhebung von Baseline-Messwerten • Behandlungsphase (Tag -35 bis Tag 1): <ul style="list-style-type: none"> ○ a) Knochenmarkentnahme oder b) Mobilisation des peripheren Blutes mit anschließender Apherese ○ Isolierung von CD34⁺-Zellen aus a) einer Knochenmarkprobe oder b) mobilisiertem peripherem Blut für Behandlungs- und Ersatzprobe ○ Konditionierung mit Busulfan (SMAC) ○ Verabreichung der OTL-200-Infusion • Follow-up-Phase: Nachbeobachtung nach der OTL-200-Infusion für 8 Jahre <p>Die Studie ist noch nicht beendet. Es liegt ein gemeinsamer Studienbericht mit der Studie HE 205029 (siehe Tabelle 7) mit Datenschnitt vom 05.12.2018 vor. Der Anlass der Erstellung des Studienberichts ist nicht benannt.</p> |
| Population | <p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte biochemische und molekulare MLD-Diagnose, basierend auf ARSA-Aktivität unterhalb des Normbereichs und Identifikation zweier krankheitsverursachender ARSA-Allele. |

| Charakteristikum | Beschreibung |
|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Erfüllen eines der folgenden Kriterien: <ol style="list-style-type: none"> a) Älteres Geschwisterkind mit MLD, dessen Alter beim Auftreten der Symptome ≤ 6 Jahre war. Einstufung als LI, EJ oder intermediär (LI/EJ) auf Basis des Alters beim Auftreten der Symptome beim älteren Geschwisterkind und dessen ARSA-Genotyp: <ul style="list-style-type: none"> ○ LI: Auftreten von Symptomen beim älteren Geschwisterkind im Alter ≤ 30 Monate; Genotyp typischerweise 0/0. ○ EJ: Auftreten von Symptomen beim älteren Geschwisterkind im Alter > 30 Monate und ≤ 6 Jahre; Genotyp typischerweise 0/R. ○ Intermediär: Auftreten von Symptomen beim älteren Geschwisterkind im Alter ≤ 6 Jahre, aber nicht möglich das ältere Geschwisterkind eindeutig als LI oder EJ zu charakterisieren. Oder b) falls die MLD bei einem präsymptomatischen Kind ohne älteres betroffenes Geschwisterkind diagnostiziert wurde, die dem behandelnden Arzt zur Verfügung stehenden Daten aber auf das Vorliegen einer früheinsetzenden MLD-Form hinweisen und das Kind ≤ 6 Jahre alt war, konnte das Kind nach Diskussion und mit Zustimmung des klinischen Monitors als geeignet eingestuft werden. • Abwesenheit der folgenden krankheitsbezogenen Symptome: <ol style="list-style-type: none"> a) Verzögerungen in der Entwicklung der Geh- und Stehfähigkeit und Auffälligkeiten bei der neurologischen Untersuchung oder b) dokumentierte neurologische Symptome der MLD in Verbindung mit kognitiver, motorischer oder verhaltensbezogener Funktionsbeeinträchtigung oder Regression. <p>Das Auftreten von Symptomen wurde vor Behandlungsbeginn erneut überprüft.</p> <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infektion mit HIV, Tuberkulose, Hepatitis B/C. • Maligne neoplastische Erkrankung oder dokumentierte Vorgeschichte eines hereditären Krebsyndroms. • Myelodysplasie, typische für das myelodysplastische Syndrom oder die akute myeloische Leukämie zytogenetische Veränderungen oder andere schwere, hämatologische Erkrankungen. • Beteiligung an anderen Studien. • Vorherige allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation und Nachweis von residualen allogenen Zellen. • Vorherige Gentherapie. • Symptomatischer Herpes Zoster, nicht ansprechend auf gezielte Behandlung. • Endorgandysfunktionen oder andere schwere Krankheiten, die eine Studienteilnahme nach Einschätzung der klinischen Prüfperson nicht gestattet. |
| Intervention und Zahl der Studienteilnehmenden | <p>OTL-200</p> <p>Gescreente Testpersonen: keine Angabe Eingeschlossene Testpersonen: N = 5 Personen, die OTL-200 erhielten: N = 5</p> |
| Ort und Zeitraum der Durchführung | <p>Studienort 1 Studienzentrum in Mailand, Italien</p> <p>Studienzeitraum Einschluss der ersten Testperson: 16.01.2017</p> <p>Datenschnitt Interimsdatenschnitt: 05.12.2018</p> |

| Charakteristikum | Beschreibung |
|--|--|
| Primärer Endpunkt, sekundäre und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll | <p>Klinische Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neurologische Manifestationen der Erkrankung (IQ, BSID, WPPSI oder WISC-III in Abhängigkeit des Alters, Nine-Hole Peg Test, Schulanwesenheit). • Grobmotorische Funktionen (GMFM und GMFC-MLD). • Beteiligung des peripheren Nervensystems, beurteilt mittels ENG-Untersuchung, anhand der Nervenleitgeschwindigkeit einzelner Nerven und des NCV-Index. • Beteiligung des zentralen Nervensystems, beurteilt mittels Gehirn-MRT. • EEG zur Beurteilung der funktionellen Reifung der Gehirnaktivität. <p>Biologische Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • ARSA-Aktivität • Engraftment der transduzierten Zellen • Lentivirus-Integration <p>Es wurden keine Sicherheitsendpunkte bestimmt.</p> |
| Subgruppenanalysen | Es wurden keine Subgruppenanalysen geplant. |

Abkürzungen: ARSA: Arylsulfatase A; BSID: Bayley Scales of Infant and Toddler Development; CUP: Compassionate Use Program; EEG: Elektroenzephalographie; EJ: Early Juvenile; ENG: Elektroneurographie; GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification in MLD; GMFM: Gross Motor Function Measure; HE: Hospital Exemption; LI: Late Infantile; MLD: Metachromatische Leukodystrophie; MRT: Magnetresonanztomographie; NCV: Nerve Conduction Velocity; R: Restfunktion; SMAC: Sub-myeloablative Konditionierung; WISC: Wechsler Intelligence Scale for Children; WPPSI: Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence.

Protokolländerungen

Das Originalprotokoll ist auf den 06.01.2017 datiert. Protokoll-Amendment 1 wurde am 12.07.2017 und somit rund 6 Monate nach Studieneinschluss der ersten Testperson (16.01.2017) erstellt, gefolgt von Protokoll-Amendment 2 am 31.07.2019. Relevante Protokolländerungen sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Übersicht der Protokoll-Amendments der Studie CUP 206258

| Amendment | Anzahl bis dahin eingeschlossener Personen | Relevante Änderungen | Kommentar |
|-----------------------------------|--|---|--|
| Amendment 1 12.07.2017 | N = 3 | <p>Änderung der Einschlusskriterien, die eine Teilnahme von Patientinnen und Patienten mit präsymptomatischer EJ-MLD und intermediärer MLD erlaubt. Zuvor war lediglich die LI-MLD zulässig, definiert als das Erfüllen von 2 der 3 folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter bei Auftreten der Symptome bei älteren Geschwisterkindern < 30 Monate. • 2 krankheitsverursachende Allele bei der Testperson (und, falls zutreffend, beim älteren Geschwisterkind). • Periphere Neuropathie laut ENG. | Mit dem Protokoll-Amendment wurde das Kriterium einer peripheren Neuropathie als Einschlusskriterium entfernt. Es ist unklar, ob diese Anpassung zu einer wesentlichen Veränderung der Studienpopulation führte. |

| Amendment | Anzahl bis dahin eingeschlossener Personen | Relevante Änderungen | Kommentar |
|-----------------------------------|--|---|--|
| | | Festlegung einer Mindestanzahl an CD34+-Zellen für die Knochenmarkentnahme. | Es ist unklar, ob vor dieser Änderung für alle bis dahin eingeschlossenen Testpersonen ausreichend CD34+-Zellen zur Verfügung standen. |
| | | Einführung des Nine-Hole Peg Test. | Es ist unklar, ob, und wenn ja wie, die Baseline-Daten bisher eingeschlossener Testpersonen erfasst wurden. |
| Amendment 2 31.07.2018 | N = 5 | Keine relevanten Änderungen. | - |

Abkürzungen: EJ: Early Juvenile; ENG: Elektroneurographie; LI: Late Infantile; MLD: Metachromatische Leukodystrophie.

2.2.5 Studie HE 205029

Tabelle 7: Beschreibung der Studie HE 205029

| Charakteristikum | Beschreibung |
|-------------------|---|
| Design | <p>Bei Studie HE 205029 handelt es sich um eine Fallserie von im Rahmen einer Hospital Exemption (HE) mit OTL-200 behandelten Patienten mit LI-MLD.</p> <p>Die Studie unterteilt sich, in Anlehnung an Studie 201222, in die folgenden Phasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase (unklarer Zeitraum): Überprüfung der Patienteneignung • Baselinephase (Ende des Screenings bis Tag -5): Erhebung von Baseline-Messwerten und Knochenmarkentnahme zur Gewinnung von Ersatzstammzellen für Ersatzprobe (ca. 3 Wochen vor Behandlung) • Behandlungsphase (Tag -4 bis Tag 0): <ul style="list-style-type: none"> ○ Knochenmarkentnahme ○ Isolierung von CD34+-Zellen aus einer Knochenmarkprobe ○ Konditionierung mit Busulfan (SMAC) ○ Verabreichung der OTL-200-Infusion • Follow-up-Phase: Nachbeobachtung nach der OTL-200-Infusion für 8 Jahre <p>Die Studie ist noch nicht beendet. Es liegt ein gemeinsamer Studienbericht mit der Studie CUP 206258 (siehe Tabelle 5) mit Datenschnitt vom 05.12.2018 vor. Der Anlass der Erstellung des Studienberichts ist nicht benannt.</p> |
| Population | <p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte biochemische und molekulare MLD-Diagnose, basierend auf ARSA-Aktivität unterhalb des Normbereichs und Identifikation zweier krankheitsverursachender ARSA-Allele. • LI-Form, definiert durch das Vorliegen von 2 der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Alter bei Auftreten der Symptome beim älteren Geschwisterkind < 30 Monate. ○ 2 krankheitsverursachende (Null [0]) Allele. ○ Periphere Neuropathie laut ENG. • Präsymptomatisch, definiert als keine neurologische Beeinträchtigung im Rahmen der neurologischen Untersuchung, mit oder ohne Anzeichen der Erkrankung, nachgewiesen durch ENG und MRT. Das Auftreten von Symptomen wurde vor Behandlungsbeginn erneut überprüft. |

| Charakteristikum | Beschreibung |
|---|---|
| | Wesentliche Ausschlusskriterien <ul style="list-style-type: none"> • Infektion mit HIV, Hepatitis B/C, Treponema pallidum. • Neoplastische Erkrankung. • Typische für das myelodysplastische Syndrom oder die akute myeloische Leukämie zytogenetische Veränderungen. • Endorgandysfunktionen oder andere schwere Krankheiten, die eine Studienteilnahme nach Einschätzung der klinischen Prüfperson nicht gestattet. • Beteiligung an anderen Studien. • Vorherige allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation. |
| Intervention und Zahl der Studienteilnehmenden | OTL-200 Gescreente Testpersonen: keine Angabe Eingeschlossene Testpersonen: N = 3 Personen, die OTL-200 erhielten: N = 3 |
| Ort und Zeitraum der Durchführung | Studienort 1 Studienzentrum in Mailand, Italien Studienzeitraum Einschluss der ersten Testperson: 29.12.2015 Datenschnitt Interimsdatenschnitt: 05.12.2018 |
| Primärer Endpunkt, sekundäre und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokollen¹⁾ | Es wurden keine Endpunkte für die Studie HE 205029 bestimmt. Laut Studienbericht wurden, sofern angebracht, Endpunkte der Studie 201222 herangezogen. |
| Subgruppenanalysen | Es wurden keine Subgruppenanalysen geplant. |

¹⁾ Für jede eingeschlossene Testperson (N = 3) wurde ein separates Studienprotokoll vorgelegt.

Abkürzungen: ARSA: Arylsulfatase A; CUP: Compassionate Use Program; ENG: Elektroneurographie; HE: Hospital Exemption; LI: Late Infantile; MLD: Metachromatische Leukodystrophie; MRT: Magnetresonanztomographie; SMAC: Sub-myeloablative Konditionierung.

Protokolländerungen

Für jede Testperson liegt ein eigenes Studienprotokoll vor, jeweils auf den 19.11.2015 datiert. Es wurde am 31.03.2016 ein Protokoll-Amendment für eine Testperson erstellt. Aufgrund fehlender Übersichten können Unterschiede sowohl zwischen den Studienprotokollen der Testpersonen als auch zwischen dem initialen Studienprotokoll und dem Protokoll-Amendment der einen Testperson nicht vollumfänglich beurteilt werden. Als relevante Änderung wurde nur der Wechsel des Busulfan-Konditionierungsschemas von myeloablativer Konditionierung (MAC) (initiales Studienprotokoll) auf sub-myeloablative Konditionierung (SMAC) (Protokoll-Amendment) notiert.

Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention im IDS
(Studien 201222, CUP 207394, CUP 206258 und HE 205029)

| Intervention |
|---|
| <p>Knochenmarkentnahme oder Mobilisation des peripheren Blutes und Apherese (Tag -35, Studie HE 205029 ca. 3 Wochen vor Behandlung)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Isolierung von CD34⁺-Zellen aus einer Knochenmarkprobe oder aus mobilisiertem peripherem Blut (G-CSF (10–12,5 µg/kg/Tag) und Plerixafor (0,24 mg/kg, subkutan) als Mobilisierungsmittel) zur Herstellung einer Ersatzprobe mit Ersatzstammzellen (mindestens 2 × 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg). • Insofern CD34⁺-Zellen aus mobilisiertem peripherem Blut isoliert werden, schließen sich an die Mobilisation Aphereseverfahren an. <p>Knochenmarkentnahme oder Mobilisation des peripheren Blutes und Apherese (Tag -4)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entnahme von Knochenmark unter sterilen Bedingungen und unter Vollnarkose aus dem Beckenkamm oder Mobilisation des peripheren Blutes mit anschließender Apherese zur Herstellung einer Behandlungsprobe. • Zielanzahl von CD34⁺-Zellen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Studie 201222: ≥ 5 × 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg ○ Studie CUP 207394: ≥ 5 × 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg ○ Studie CUP 206258: 10 × 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg ○ Studie HE 205029: ≥ 5 × 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg • Sterile Lagerung bei 4 °C für 24 Stunden. <p>Aufreinigung der Stammzellen (Tag -3 bis Tag 0)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reinigung von HSPC aus mononukleären Zellen mittels positiver Selektion mit immunomagnetischen Beads und einem immunomagnetischen Anreicherungsgerät. • Aussaat gereinigter autologer CD34⁺-HSPC in mit Retronektin beschichteten Beuteln und Inkubation für 24 Stunden bei 37 °C in einem serumfreien Medium (mit Zytokinen ergänzt). • Hinzugabe des ARSA-LV-Vektors in die Zellsuspension und Inkubation für 16 Stunden über Nacht (erste Transduktionsrunde). • Sammlung, Waschung, Zählung und Resuspendierung der Zellen in einem frischen Medium. • Hinzugabe des ARSA-LV-Vektors in die Zellsuspension nach 12 Stunden und Inkubation für 16 Stunden über Nacht (zweite Transduktionsrunde). • Waschung und Vorbereitung der Zellen für die Verabreichung am Ende des Transduktionsprozesses (an Tag 0). <p>Busulfan-Konditionierungsschema (Tag -4 bis Tag -1) SMAC (Studien 201222 (vor Januar 2014), CUP 207394, HE 205029)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 14 Dosen Busulfan (verabreicht als Infusion i. v. alle 6 Stunden). • 1. Dosis auf Grundlage des Körpergewichts. • Anpassung nach der 5. Dosis in Abhängigkeit des Busulfan-Plasmaspiegels bis zu einer Ziel-AUC von 4.800 µg*h/l. <p>MAC (Studien 201222 (ab Januar 2014), CUP 206258, HE 205029)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 Dosen Busulfan (verabreicht als Infusion i. v. alle 20 bis 24 Stunden). • 1. Dosis auf Grundlage der Körperoberfläche der Testperson und je nach Alter. • Anpassung der nachfolgenden Dosen in Abhängigkeit des Busulfan-Plasmaspiegels bis zu einer kumulativen Ziel-AUC von 85.000 µg*h/l <p>OTL-200 (Tag 0 bzw. Tag 1 in Studie CUP 206258)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infusion i. v. über 10 bis 20 Minuten • Studie 201222: <ul style="list-style-type: none"> ○ Minimale Dosis: 2 × 10⁶ CD34⁺ HSPC/kg ○ Zieldosis: 5 × 10⁶ bis 10 × 10⁶ CD34⁺ HSPC/kg ○ Maximale Dosis: 20 × 10⁶ CD34⁺ HSPC/kg • Studie CUP 207394 <ul style="list-style-type: none"> ○ Minimale Dosis: 2 × 10⁶ CD34⁺ HSPC/kg ○ Zieldosis: 5 × 10⁶ bis 10 × 10⁶ CD34⁺ HSPC/kg ○ Maximale Dosis: 25 × 10⁶ CD34⁺ HSPC/kg • Studie CUP 206258: <ul style="list-style-type: none"> ○ Empfohlene Dosis: 2 × 10⁶ bis 30 × 10⁶ CD34⁺ HSPC/kg |

| Intervention |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Studie HE 205029: <ul style="list-style-type: none"> ○ Empfohlene Dosis: 2×10^6 bis 20×10^6 CD34⁺ HSPC/kg |
| <p>Supportive Begleittherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisierung während der Baselinephase zur Implantation eines zentralen Venenkatheters (falls nicht bereits implantiert) für 3–5 Tage (oder in Abhängigkeit des klinischen Zustands). • Hospitalisierung während der Konditionierungstherapie, der OTL-200-Infusion und der kurzfristigen Nachsorge für durchschnittlich 60 Tage. • Beginnend vor der Konditionierung bis zur Erholung von schwerer Neutropenie (ANC < 500/μl) oder bei Entlassung: orale Dekontamination und Mundpflege nach lokalen Standards. • Pentamidin (vernebelt) als Erstlinienprophylaxe von Pneumocystis jirovecii ab Tag -30 (bzw. Tag -5 in den Studien CUP 207394 und 201222) bis zur vollständigen immunologischen Rekonstitution. • Antibakterielle und antimykotische Prophylaxe gemäß lokalem Standard. • Acyclovir als Herpes-Simplex-Prophylaxe bis zur vollständigen immunologischen Rekonstitution. • Intravenöse Substitution zur Aufrechterhaltung des IgG > 5g/l. • Hydratation von 3l/m² während der Konditionierungsphase (Tag -4 bis 24 Stunden nach der letzten Dosis von Busulfan). • Bei CMV-positivem Befund: präemptive Therapie mit Ganciclovir oder Foscarnet gemäß lokalem Standard. • Bei EBV-positivem Befund nach der Gentherapie und bei wiederholtem Anstieg der EBV-Last: präemptive Therapie mit Rituximab gemäß lokalem Standard. • Verabreichung von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten gemäß lokalem Standard (und in Studie CUP 207394 sofern Thrombozyten < 20.000 und Hb < 8,5). • Antiemetische Prophylaxe und Analgetika gemäß lokalem Standard. • Antiepileptika zur Vermeidung von durch die Busulfan-Gabe ausgelösten Krampfanfällen. • G-CSF-Produkte im Falle einer ANC < 500/μl an Tag 45 (bzw. Tag 60 in Studie CUP 207394) nach Untersuchung des Knochenmarks. • Studien CUP 207394, CUP 206258 und HE 205029: Parenterale Ernährung bei schwerem Körpergewichtsverlust oder gemäß klinischer Entscheidung. <p><u>Zusätzlich in Studie CUP 207394</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Magenschutz: Antra 10 mg/Tag, Ranidil 5 ml/Tag. • Diuretika: Lasix, Dopamin und Diamox bei Bedarf. • Vitamin K: Koagulopathieprophylaxe und ggf. Ugurol bei schwerer prolongierter Thrombozytopenie und Mukositis. • Bei Bluthochdruck: Amlodipin +/- ACE-Hemmer und Nifedipin im Falle von Spitzen im Blutdruck. • Bei Anzeichen einer metabolischen Azidose: Bikarbonat-Supplementierung i. v. <p>Nicht erlaubte Begleitmedikation in Studie 201222¹⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enzyersatztherapie mit ARSA-Protein. • Hämatopoetische Stammzelltransplantation von gesunden Personen. • Jegliche andere Gen-/Zelltherapeutika. <p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verabreichung anderer Medikamente in Abhängigkeit vom klinischen Befund gestattet. • Studie 201222: Bestimmte Begleitmedikamente, die zur Prophylaxe vor Transplantationseingriffen und während des Krankenhausaufenthalts nach der Transplantation verwendet wurden (z. B. Antiemetika, Analgetika, Antiepileptika, orale Dekontaminationsmedikamente und Diuretika) oder zur Sedierung/Vollnarkose gelten als Standardbehandlung im Studienzentrum gemäß den lokalen SOP und wurden nur im eCRF erfasst, wenn sie im Zusammenhang mit einer Begleiterkrankung oder einem UE standen. Antibakterielle, antivirale und antimykotische Prophylaxe und Transfusionen wurden routinemäßig im eCRF erfasst. |

¹⁾ Für Studien CUP 207394, CUP 206258 und HE 205029 nicht beschrieben.

Abkürzungen: ACE: Angiotensin Converting Enzyme; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; ARSA: Arylsulfatase A; AUC: Area Under the Curve; CMV: Zytomegalievirus; CUP: Compassionate Use Program; EBV: Epstein-Barr-Virus; eCRF: electronic Case Report Form; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; Hb: Hämoglobin; HE: Hospital Exemption; HSPC: Hämatopoetische Stamm- und Vorläuferzellen; IDS: Integrierter Datensatz; LV: Lentiviral; MAC: Myeloablative Konditionierung; SMAC: Sub-myeloablative Konditionierung; SOP: Standard Operating Procedure; UE: Unerwünschtes Ereignis.

2.3 Endpunkte

In den folgenden Unterkapiteln wird die Eignung der Endpunkte anhand ihrer Operationalisierung, Patientenrelevanz und ihrer Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, die zugehörigen Studienberichte, Studienprotokolle, SAP und Literatur, die in den zuvor genannten Quellen zitiert wurde, herangezogen. Tabelle 9 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 9: Zusammenfassung der Endpunktbewertung

| Endpunkt | Kategorie | Berücksichtigung im Dossier des pU | Berücksichtigung in der Nutzenbewertung |
|--|------------|------------------------------------|---|
| Gesamtüberleben | Mortalität | Ja | Ja |
| Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung | Morbidität | Ja | Ja |
| GMFC-MLD | | Ja | Ja |
| GMFM | | Ja | Ja |
| Neuropsychologische Tests ¹⁾ | | Ja | Nein |
| Entwicklungsquotient ¹⁾ | | Ja | Nein |
| ARSA-Aktivität | | Ja | Nein |
| Unerwünschte Ereignisse | Sicherheit | Ja | Ja |

¹⁾ Die Endpunkterhebung wurde mittels verschiedener Instrumente (BSID, WPPSI und WISC) durchgeführt.

Abkürzungen: ARSA: Arylsulfatase A; BSID: Bayley Scales of Infant and Toddler Development; GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification in MLD; GMFM: Gross Motor Function Measure; pU: pharmazeutischer Unternehmer; WISC: Wechsler Intelligence Scale for Children; WPPSI: Wechsler Intelligence Preschool and Primary Scale of Intelligence.

2.3.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Das Gesamtüberleben ist operationalisiert als Zeitraum von Geburt bis zum Tod aus jeglicher Ursache. Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht verstorben sind, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert.

Der pU legt in Modul 4 folgende Auswertungen vor:

- Überlebensrate
- Alter zum Zeitpunkt des Todes

Es wurden im SAP des IDS, separat für die MLD-Formen, Auswertungen zum Alter zum Zeitpunkt des Todes festgelegt.

- Erhebungszeitpunkte:
Im IDS zu jeder Studienvsiste im Rahmen der Sicherheitserhebung.
- Auswertung:
Für den IDS auf Basis der ITT-Population zu den Datenschnitten vom 30.03.2018 (Studie 201222), 05.01.2018 (Studie CUP 207394), 05.12.2018 (Studien CUP 206258, HE 205029).

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist für den IDS (Studien 201222, CUP 207394, CUP 206258 und HE 205029) nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird als patientenrelevant bewertet.

Validität

Der Erhebung des Endpunkts wird als valide erachtet.

2.3.2 Morbidität

Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung

Der Endpunkt „Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Das Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung ist operationalisiert als das Vermeiden von

- a) dem Verlust der Fähigkeit, sich selbstständig fortbewegen und ohne Unterstützung sitzen zu können, definiert durch ein GMFC-MLD-Level ≥ 5 und
- b) Tod aus jeglicher Ursache.

Angaben zur Operationalisierung der Einzelkomponente „Tod wegen jeglicher Ursache“ finden sich in Abschnitt 2.3.1 und der Einzelkomponente „Verlust der Fähigkeit, sich selbstständig fortbewegen und ohne Unterstützung sitzen zu können“ unter dem Endpunkt „GMFC-MLD“.

Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt des jeweiligen Datenschnitts nicht verstorben sind oder mit einem GMFC-MLD-Level < 5 eingestuft wurden, wurden zum Datum der letzten adäquaten GMFC-MLD-Erhebung zensiert.

Der kombinierte Endpunkt ist im finalen SAP (Amendment 2) der Studie 201222 (vom 17.09.2019) erstmals erwähnt. Zu diesem Zeitpunkt waren sowohl die erste (Datenschnitt 06.12.2017) als auch die zweite (Datenschnitt 30.03.2018) Interimsanalyse bereits angefertigt.

Der pU legt in Modul 4 folgende Auswertungen vor:

- Überlebensrate ohne schwere motorische Beeinträchtigung.
- Alter zum Zeitpunkt einer schweren motorischen Beeinträchtigung oder Tod.

Es wurden im SAP des IDS, separat für die MLD-Formen, Auswertungen zum Alter zum Zeitpunkt einer schweren motorischen Beeinträchtigung oder Tod festgelegt.

- Erhebungszeitpunkte:
Die Teilkomponenten des kombinierten Endpunkts wurden im IDS zu jeder Studienvisite erfasst.

- Auswertung:
Für den IDS auf Basis der ITT-Population zu den Datenschnitten 30.03.2018 (Studie 201222), 05.01.2018 (Studie CUP 207394), 05.12.2018 (Studien CUP 206258, HE 205029).

Bewertung

Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der beiden Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt.

Während die Operationalisierung der Einzelkomponente „Tod jeglicher Ursache“ nachvollziehbar ist, verbleiben hingegen Unklarheiten bei der Operationalisierung des Endpunkts „GMFC-MLD“ (siehe GMFC-MLD).

Patientenrelevanz

Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ berücksichtigt und als patientenrelevant angesehen. Auch die Aufrechterhaltung grobmotorischer Funktionen wird als unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt. Für die besondere Bedeutung des Übergangs auf ein GMFC-MLD-Level 5 und 6 wurden keine Berichte unter Einbezug von Patientinnen und Patienten oder von deren Betreuungspersonen vorgelegt. Die Einschätzung des pU, dass derartige Einbußen der motorischen Fähigkeiten dem Eintritt in ein schwerwiegendes Krankheitsstadium entsprechen, ist jedoch schlüssig.

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität

Die Erhebung der Teilkomponente Tod jeglicher Ursache wird als valide erachtet. Obschon für den GMFC-MLD Einschränkungen bezüglich der Validierung vorliegen (siehe Endpunkt GMFC-MLD), wird das Instrument für die Bewertung grobmotorischer Funktionen in Stufen als hinreichend valide angesehen.

GMFC-MLD

Der Endpunkt „GMFC-MLD“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Beim GMFC-MLD handelt es sich um ein Klassifikationssystem zur Beschreibung grobmotorischer Funktionen von Kindern mit MLD, die mindestens 18 Monate alt sind. Das Klassifikationssystem umfasst sieben verschiedene Stufen (siehe Abbildung 3). In der Publikation zur Entwicklung und Validierung des Instruments wird die Klassifizierung der Kinder durch ärztliches Personal anhand von schriftlichen Beschreibungen der Kinder (z. B. Krankenakten) vorgenommen [16]. In Modul 4 des Dossiers gibt der pU an, dass ebenfalls Elterninterviews verwendet werden können.

| | |
|---------|---|
| Level 0 | Walking without support with quality of performance normal for age |
| Level 1 | Walking without support but with reduced quality of performance, i.e. instability when standing or walking |
| Level 2 | Walking with support. Walking without support not possible (fewer than five steps) |
| Level 3 | Sitting without support and locomotion such as crawling or rolling. Walking with or without support not possible |
| Level 4 | (a) Sitting without support but no locomotion or (b) Sitting without support not possible, but locomotion such as crawling or rolling |
| Level 5 | No locomotion nor sitting without support, but head control is possible |
| Level 6 | Loss of any locomotion as well as loss of any head and trunk control |

Abbildung 3: Stufen des Klassifikationssystems zur Beschreibung der grobmotorischen Funktionen bei MLD [16]

Die Erhebungen sollten zu Baseline vor Beginn der Therapie stattfinden. Während der Langzeitnachsbeobachtung (> 3 Jahre) waren Erhebungen im örtlichen Krankenhaus möglich, sofern eine Testperson das Studienzentrum nicht mehr aufsuchen konnte.

Weitere Informationen zur konkreten Durchführung des GMFC-MLD wurden für die vorliegenden Studien nicht identifiziert.

Im SAP des IDS waren die folgenden Auswertungen, getrennt nach MLD-Formen, festgelegt:

- Alter bei Eintritt in jede Kategorie.
- Verweildauer in jeder Kategorie.

Der pU legt in Modul 4 folgende Auswertungen dar:

- Anzahl der Responder (Responsechwelle: GMFC-MLD-Level < 5).
- Alter bis zum GMFC-MLD-Level ≥ 5 .

Insofern zum Datenschnitt kein Ereignis vorlag, wurden Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der letzten GMFC-MLD-Erhebung zensiert.

- Erhebungszeitpunkte
Studien 2021222 und CUP 207394: Zu Baseline, Monat 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 72, 78, 84, 90, 96.
Studien CUP 206258 und HE 205029: Während des Screenings, zu Baseline, nach Einschätzung der klinischen Prüfperson zu Tag 28 und 60, zu Monat 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 72, 78, 84, 90, 96.
- Auswertung:
Für den IDS auf Basis der ITT-Population zu den Datenschnitten vom 30.03.2018 (Studie 201222), 05.01.2018 (Studie CUP 207394), 05.12.2018 (Studien CUP 206258, HE 205029).

Bewertung

Die Operationalisierung ist eingeschränkt nachvollziehbar. Angaben zur Endpunkterhebung, z. B. ob die Endpunkterhebung durch Schulungen oder Manuale standardisiert wurde und ob die Daten durch Elterninterviews oder eine klinische Prüfperson während der Studienvsiste generiert wurden, fehlen. Da die Studien 201222, CUP 207394, CUP 206258 und HE 205029 in demselben Zentrum durchgeführt wurden, wird jedoch von Datenerhebungen in vergleichbarer Weise ausgegangen.

Für das historische Kontrollkollektiv erfolgte die statistische Auswertung, laut Modul 4, anhand von Längsschnittdaten. Es bleibt unklar, welche Art von Daten (prospektiv, retrospektiv oder kombiniert teils retrospektiv und teils prospektiv) herangezogen wurde.

Patientenrelevanz

Die grobmotorische Funktion wird als unmittelbar patientenrelevant bewertet. Es ist offen, inwieweit die Übergänge in die jeweils nächste GMFC-MLD-Stufe seitens der betroffenen Kinder unabhängig vom Ausgangsniveau als gleichrangig bewertet werden.

Für die durch den pU angeführte besondere Bedeutung der Aufrechterhaltung eines GMFC-MLD-Levels von < 5 konnten keine Berichte unter Einbezug von Kindern mit klinischer Manifestation der Erkrankung oder von deren Betreuungspersonen identifiziert werden. Der Verlust der Fähigkeiten, sich selbstständig fortbewegen und selbstständig sitzen zu können, kann jedoch als Übergang in ein schwerwiegendes Krankheitsstadium nachvollzogen werden.

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität

Die Entwicklung des Instruments ist in einer Publikation von Kehrer et al. [16] beschrieben. Vor Entwicklung des Klassifikationssystems listeten die Entwicklerinnen und Entwickler einige theoretische Anforderungen an das System auf:

1. Es sollte alle für die Erkrankung klinisch relevanten grobmotorischen Stufen enthalten.
2. Es sollte eine Stufe enthalten, die der normalen grobmotorischen Funktion entspricht (Level 0).
3. Es sollte keine Items enthalten, die die Stabilität von grobmotorischen Funktionen über die Zeit bewerten (wie z. B.: „Die Funktionsstufe, die im Alter von xy Jahren erreicht wurde, wird weiterhin erreicht“).
4. Es sollte altersunabhängige Kriterien enthalten, sodass verschiedene Formen der Erkrankung miteinander verglichen werden können. Daher wurde ein minimales Alter von 18 Monaten festgelegt, ab dem die überwiegende Mehrheit an Kindern selbstständig laufen kann.
5. Medizinische Hilfen und Hilfsmittel sollten nicht Teil des Klassifikationssystems sein, da sie bei dieser degenerativen Erkrankung nicht häufig verwendet werden.
6. Es sollte so einfach wie möglich sein, um eine Einstufung auf Basis schriftlicher Beschreibungen (z. B. Krankenakten) vornehmen zu können.

Es finden sich in der Publikation keine Hinweise darauf, dass weitere Expertinnen und Experten oder Angehörige von Kindern mit MLD für diese theoretischen Überlegungen befragt wurden. Als Vorlage für das Klassifikationssystem GMFC-MLD wurde das „Gross Motor Function Classification System“ (GMFCS) verwendet, welches zur Klassifikation von motorischen Funktionen bei Kindern mit Zerebralparese entwickelt wurde.

Zur Entwicklung des GMFC-MLD wurden keine weiteren Informationen identifiziert. In der Entwicklungsstudie wurde die Inter-Rater-Reliabilität des Klassifikationssystems untersucht.

Dazu wurden Daten (Krankenakten, Arztbriefe und standardisierte Patientenbefragungen) von insgesamt 59 Patientinnen und Patienten mit MLD (LI: n = 21; juvenil: n = 38) zusammengetragen. Die Patientinnen und Patienten wurden zwischen 1970 und 2007 geboren und hatten bei Ausbruch der Erkrankung im Median ein Alter von 17 Monaten (LI; min; max: 9; 27) bzw. 74 Monaten (juvenil; min; max: 35; 168). Es wurden zufällig 15 Erkrankte ausgewählt, deren Daten von insgesamt 6 verschiedenen Ärztinnen und Ärzten bewertet wurden. Insgesamt wurden 111 klinische Stadien („clinical stages“) dieser 15 Erkrankten bewertet. Es ist nicht angegeben, wie viele dieser 15 Personen an spätinfantiler und wie viele an juveniler MLD litten. Jede Ärztin bzw. jeder Arzt bewertete für jeweils 10 Erkrankte die grobmotorischen Funktionen unter Anwendung des GMFC-MLD auf Basis der zusammengetragenen Daten. Die Ärztinnen und Ärzte waren mit der Anwendung des GMFCS in der Indikation Zerebralparese vertraut [16].

Die Inter-Rater-Reliabilität wurde mittels Fleiss' Kappa untersucht. Es zeigte sich insgesamt eine sehr hohe Übereinstimmung (Fleiss' Kappa = 0,9 (95%-KI: [0,87; 0,93])); auch für die sieben verschiedenen Stufen zeigten sich sehr hohe Übereinstimmungen (zwischen 0,84 [0,63; 1,00] und 0,96 [0,77; 1,00]). Die gemessene Reliabilität basiert in der Studie auf schriftlichen Beschreibungen der Kinder [16]. Es bleibt unklar, inwiefern dies der Durchführung in den Studien 201222, CUP 207394, CUP 206258 und HE 205029 entspricht. Es ist möglich, dass sich die Inter-Rater-Reliabilität, je nach Bewertungsgrundlage, unterscheidet.

Insgesamt liegen damit nur wenig aussagekräftige Ergebnisse zur Testgüte und keine Ergebnisse zur Änderungssensitivität des GMFC-MLD vor. Da die Stufen des GMFC-MLD jedoch inhaltlich nachvollziehbare und abgrenzbare Krankheitsstadien repräsentieren, wird eine ausreichend valide Erfassung der motorischen Funktion angenommen.

GMFM

Der Endpunkt „GMFM“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Aufbau des Instruments

Der GMFM-88 umfasst insgesamt 88 Testaufgaben, die sich an einem gesunden motorisch normal entwickelten 5-jährigen Kind orientieren und von diesem gewöhnlich problemlos ausgeführt werden können. Die Aufgaben sind, entsprechend der kindlichen motorischen Entwicklungsschritte, in fünf Dimensionen unterteilt:

- Aufgabe A: Liegen und Drehen (17 Aufgaben)
- Aufgabe B: Sitzen (20 Aufgaben)
- Aufgabe C: Krabbeln und Knien (14 Aufgaben)
- Aufgabe D: Stehen (13 Aufgaben)
- Aufgabe E: Gehen, Laufen und Springen (24 Aufgaben)

Die Bewertung jeder einzelnen Testaufgabe erfolgt auf Grundlage von Beobachtungen mit einer 4-Punkte-Ordinalskala (0–3 Punkte):

- 0 = initiiert nicht
- 1 = initiiert (Durchführung von < 10 %)
- 2 = führt Aufgabe teilweise aus (Durchführung von 10 bis 100 %)
- 3 = führt gestellte Aufgabe aus (Durchführung 100 %)

Für den Großteil der Aufgaben sind genaue Bewertungsrichtlinien formuliert, die für die Bewertung herangezogen werden müssen.

Durchführung und Auswertung des Tests

Die vollständige Durchführung der GMFM dauert ungefähr 45 bis 60 Minuten. Das Testhandbuch definiert allgemeine Richtlinien zur standardisierten Durchführung des Tests. Für jedes Item sind maximal drei Versuche zulässig, wovon der beste Versuch aufgezeichnet wird. Verbale Ermunterungen, der Einsatz von Spielsachen zum Anreiz, die Demonstration der Aufgaben und Hilfestellung beim Einnehmen der Ausgangsstellung, nicht aber bei der Durchführung, sind erlaubt. Es wird empfohlen, die Testung zunächst ohne Hilfsmittel und Orthesen durchzuführen. Im Vorfeld können individuelle Zieldimensionen (A–E) ausgewählt werden, bei denen die größten Veränderungen erwartet werden. Laut Testhandbuch [30] sollten die Testungen ausschließlich von in der Anwendung der GMFM trainierten Personen durchgeführt werden.

Für jede Dimension wird ein Prozentwert errechnet:

$$\text{Dimension (\%)} = \frac{\text{erreichte Punktzahl des Kindes}}{\text{Maximalpunktzahl}} * 100$$

Der GMFM-Gesamtwert ergibt sich aus der Summe der Prozentwerte der Einzeldimensionen A–E dividiert durch die Gesamtzahl der Dimensionen:

$$\text{Gesamtwert (\%)} = \frac{\% A + \% B + \% C + \% D + \% E}{5}$$

Der GMFM kann zur Gesamtbewertung grobmotorischer Funktionen und Überprüfung individueller Zielbereiche durch die Auswertung bestimmter Einzeldimensionen herangezogen werden.

$$\text{Zielscore (\%)} = \frac{\text{Summe der Prozentwerte der Zielbereiche}}{\text{Anzahl der Zielbereiche}}$$

Der Wertebereich der GMFM reicht von 0–100 %, wobei ein höherer Wert stärker ausgeprägten grobmotorischen Funktionen entspricht.

Es werden seitens des pU keine Angaben zur zugrunde liegenden Referenzpopulation gemacht.

Im SAP des IDS waren Auswertungen zum GMFM-Gesamtwert zu Monat 24 und 36 nach der OTL-200-Infusion, getrennt für die MLD-Formen, auf Basis der MAS-Population festgelegt.

Der pU präsentiert in Modul 4 ergänzend Auswertungen zum GMFM-Wert der Einzeldimensionen zu Jahr 2 und 3.

- Erhebungszeitpunkte:
Studien 2021222 und CUP 207394: Zu Baseline, Monat 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 72, 78, 84, 90, 96.
Studien CUP 206258 und HE 205029: Während des Screenings, zu Baseline, nach Einschätzung der klinischen Prüfperson zu Tag 28 und 60, zu Monat 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 72, 78, 84, 90, 96.
- Auswertung:
Für den IDS auf Basis der ITT-Population zu den Datenschnitten vom 30.03.2018 (Studie 201222), 05.01.2018 (Studie CUP 207394), 05.12.2018 (Studien CUP 206258, HE 205029).

Bewertung

Die Operationalisierung ist eingeschränkt nachvollziehbar. Es fehlen Angaben, ob die Tests gemäß der im Testmanual definierten Richtlinien standardisiert durchgeführt wurden. Zudem bleibt unklar, inwieweit die Testdurchführung in den Studien 201222, CUP 207394, CUP 206258 und HE 205029 aufgrund der Dauer von 45 bis 60 Minuten unterbrochen und zu einem späteren Zeitpunkt fortgeführt werden durfte. Dies ist laut Testmanual [30] zulässig. Angesichts der Durchführung der Studien im selben Zentrum wird jedoch von Testungen in vergleichbarer Weise ausgegangen.

Patientenrelevanz

Die vom GMFM erfassten Aspekte der motorischen Entwicklung sind patientenrelevant.

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität

Das Messinstrument GMFM wurde anhand von Kindern mit Zerebralparese im Alter von 5 Monaten bis 16 Jahren entwickelt und validiert [14,32]. Die Auswahl der Testaufgaben erfolgte auf Basis von klinischen Beobachtungen, einer Literaturübersicht und von bereits vorhandenen Instrumenten zur Erhebung motorischer Funktionen [15,33]. Die Entwicklung des Instruments orientierte sich an den motorischen Fähigkeiten eines motorisch normal entwickelten 5-jährigen Kindes [32].

Es konnten keine indikationsspezifischen Validierungsstudien identifiziert werden, nur für Personen mit anderen Erkrankungen, die durch Einschränkungen der motorischen Funktion gekennzeichnet sind. Die Validierungsstudie von Russell et al. (1989) wurde anhand von zwei Gruppen von Kindern und Jugendlichen durchgeführt: a) 111 Kinder und Jugendliche (Alter < 20 Jahre) mit einer leichten, mittelgradigen und schweren Zerebralparese und b) 25 Kinder (Altersbereich < 3 bis > 9 Jahre) mit schweren, akuten Kopfverletzungen, die in einem Krankenhaus behandelt wurden. Zur Beurteilung der normalen motorischen Entwicklung wurden in die Studie ergänzend 34 Kinder (Alter < 5 Jahre) ohne bekannte motorische Behinderung eingeschlossen. Es nahmen an der Studie insgesamt 13 Therapeutinnen und Therapeuten mit pädiatrischer Erfahrung über einen Zeitraum von im Mittel 7,9 Jahren (min; max: < 1; 28) teil [32].

Aufgrund des Fehlens passender Außenkriterien wurden in der Validierungsstudie vier Hypothesen aufgestellt und untersucht:

1. Der GMFM-Wert korreliert höher mit Video-Beurteilungen durch das Kind nicht behandelnde Therapeutinnen und Therapeuten (n = 28) (GMFM-Gesamtwert $r = 0,82$; Einzeldimensionen $0,41-0,87$) als mit subjektiven Einschätzungen durch Eltern (n = 136) (GMFM-Gesamtwert $r = 0,54$; Einzeldimensionen $0,18-0,68$) oder Therapeutinnen und Therapeuten (n = 170) (GMFM-Gesamtwert $r = 0,65$; Einzeldimensionen $0,43-0,74$).
2. Die Höhe der Veränderung im GMFM-Wert in den Altersgruppen a) < 3 Jahre, b) 3–5 Jahre und c) > 6 Jahre ist abhängig vom Schweregrad der Krankheit (statistisch signifikante Interaktion zwischen Alter und Schweregrad ($p < 0,05$)).
3. Die Veränderung im GMFM-Wert bei unter 3-jährigen, sich normal entwickelnden Kindern ist größer als die bei Kindern im Alter von mindestens 3 Jahren ($p < 0,0001$).
4. Die Veränderung im GMFM-Wert unterscheidet sich zwischen Kindern mit akutem Schädel-Hirn-Trauma, Kindern mit Zerebralparese und Kindern ohne motorische Funktionsstörungen. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Kindern mit akutem Schädel-Hirn-Trauma und Zerebralparese hinsichtlich ihrer Veränderung im GMFM-Wert ($p < 0,05$).

Angaben zur Konstruktvalidität liegen aus zwei Studien (McCarthy et al. (2002), Sullivan et al. (2007)) vor. Der GMFM zeigte im Vergleich mit anderen Instrumenten zur Einschätzung der motorischen Funktion gute bis sehr gute Korrelationen: Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (PODCI) zu GMFM-Dimension D und GMFM-Dimension E: $r = 0,60-0,73$ [33]; PODCI-Domäne „Transfer und Mobilität“ zu GMFM: $r = 0,88$ [17]; Subskala „Körperliche Funktion“ des Child Health Questionnaire (CHQ) zu GMFM: $r = 0,74$ [17]; Dimension „Mobilität“ des Pediatric Evaluation and Disability Inventory (PEDI) zu GMFM: $r = 0,91$ [17] und Domäne „Fortbewegung“ des Functional Independence Measure for Children (WeeFIM) zu GMFM-Dimension D und GMFM-Dimension E: $r = 0,65-0,66$ [33].

Die Test-Retest-Reliabilität wurde in der Validierungsstudie von Russell et al. (1989) untersucht [32]. Die motorische Funktion der in die Studie eingeschlossenen Kinder wurde von 10 Therapeutinnen und Therapeuten 2-mal (zu Studienbeginn und nach zwei Wochen) bewertet. Es konnte eine sehr gute Test-Retest-Reliabilität gezeigt werden (GMFM-Gesamtwert: Intraclass Correlation

Coefficient (ICC) = 0,99; Einzeldimensionen: ICC = 0,92–0,99). Die Interrater-Reliabilität wurde gemessen, indem 11 Paare von ausgebildeten Therapeutinnen und Therapeuten die motorische Funktion jeweils desselben Kindes einschätzten. Die Reliabilitätskoeffizienten ICC lagen für die Einzeldimensionen zwischen 0,87 und 0,99, für den GMFM-Gesamtwert bei 0,99. Die Angaben zur Reliabilität konnten durch weitere Untersuchungen, unter anderem an Kindern mit Down-Syndrom oder mit Osteogenesis imperfecta, bestätigt werden [3,20,29,34].

In einer Übersichtsarbeit wurden für den GMFM Ergebnisse der Änderungssensitivität aus verschiedenen Studien ausgewertet. Es wurden aus zwei Untersuchungen mit niedriger Qualität positive Ergebnisse, aus zwei Untersuchungen mit durchschnittlicher Qualität negative Ergebnisse sowie aus einer Untersuchung mit niedriger Qualität uneindeutige Ergebnisse berichtet [19]. Eine weitere Übersichtsarbeit weist darauf hin, dass der GMFM bei Kindern mit schweren motorischen Einschränkungen möglicherweise nicht sensitiv auf Veränderungen reagiert [1].

In verschiedenen Anwendungsstudien zeigten sich Decken- und Bodeneffekte. Eine Beurteilung von sehr leicht oder sehr schwer betroffenen Kindern ist damit aufgrund der geringen Differenzierungsfähigkeit eingeschränkt [4,18,21,31].

Insgesamt zeigten sich für den GMFM über alle untersuchten Gütekriterien (interne Konsistenz, Konstruktvalidität, Test-Retest-Reliabilität) gute bis sehr gute Werte, insbesondere für Kinder mit Zerebralparese. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass Studien zur Validierung der GMFM in der Indikation MLD nicht vorgelegt wurden. Eine Diskussion des pU zur Übertragbarkeit der GMFM-Testergebnisse von Studien mit Kindern mit Zerebralparese auf die Indikation MLD wurde nicht identifiziert. Dennoch erscheint dies grundsätzlich plausibel. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass das Instrument Funktionen abfragt, die von einem gesunden motorisch normal entwickelten 5-jährigen Kind ausgeübt werden können.

Neuropsychologische Tests

Der Endpunkt „Neuropsychologische Tests“ wird in der Nutzenbewertung in Anbetracht einer nicht nachvollziehbaren Operationalisierung und fehlender Informationen zur Validität nicht dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Als Instrumente zur Einschätzung des kognitiven Leistungsvermögens wurden abhängig vom Alter der Patientinnen und Patienten drei neuropsychologische Testverfahren eingesetzt:

- Bayley Scales of Infant and Toddler Development (BSID), Version 2 und Version 3 (Altersgruppe: Säuglinge und Kleinkinder von 1 bis 42 Monaten)
- Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI), Version 3 (Zwei Altersversionen: a. Kinder von 2 Jahren und 6 Monaten bis 3 Jahren und 11 Monaten; b. Kinder von 4 Jahren bis 7 Jahren und 3 Monaten)
- Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC), Version 3 und Version 4 (Altersgruppe: Kinder und Jugendliche von 6 Jahren bis 16 Jahren und 11 Monaten)

Der pU gibt an, dass bei Patientinnen und Patienten mit im Vorfeld bereits bekannten Einbußen im kognitiven Leistungsniveau neuropsychologische Testverfahren zum Einsatz kommen konnten, die für jüngere Altersgruppen konzipiert wurden. Zugleich lässt sich die Aussage finden, dass lediglich jene Fragebögen bei Auswertungen einbezogen wurden, die bei Kindern in einem angemessenen Alter zum Einsatz kamen. Infolgedessen ist unklar, ob alle mit den Instrumenten erhobenen Daten in die Auswertung eingegangen sind.

Mit dem Nutzendossier legt der pU Unterlagen zu einer Gesamtskala (Gesamt-IQ) und vier Indizes vor, die sich aus Untertests der drei neuropsychologischen Testverfahren zusammensetzen:

Tabelle 10: Übersicht zu neuropsychologischen Untertests zur Indexbildung

| Index | Eingeschlossene Untertests |
|-------------------------------------|--|
| Handlungs-IQ | <ul style="list-style-type: none"> • BSID-II/-III: Kognitive Skala • WPSSI-III (beide Altersversionen): Handlungsteil • WISC-III/-IV: Wahrnehmungsgebundenes logisches Denken |
| Verbal-IQ | <ul style="list-style-type: none"> • BSID-II/-III: Sprach-Skala • WPPSI-III (beide Altersversionen): Verbalteil • WISC-III/-IV: Sprachverständnis |
| Gesamt-IQ | <ul style="list-style-type: none"> • WPPSI-III (beide Altersversionen): Gesamt-IQ • WISC-III/-IV: Gesamt-IQ |
| Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index | <ul style="list-style-type: none"> • WPPSI-III (Altersversion b.): Verarbeitungsgeschwindigkeit • WISC-III/-IV: Verarbeitungsgeschwindigkeit |
| Arbeitsgedächtnis-Index | <ul style="list-style-type: none"> • WISC-IV: Arbeitsgedächtnis |

Abkürzungen: BSID: Bayley Scales of Infant and Toddler Development; WISC: Wechsler Intelligence Scale for Children; WPPSI: Wechsler Preschool and Primary Scale for Intelligence.

Für die Auswertungen wurde der Summenwert der jeweiligen Untertests in einen standardisierten Wert mit einem Mittelwert von 100 und einer SD von 15 skaliert. Der pU legt dabei einen IQ von ≤ 55 als Indikator für eine schwere geistige Behinderung und als Responsekriterium fest.

Im SAP des IDS wurden folgende Auswertungen festgelegt:

- Anzahl (und Anteil) von Patientinnen und Patienten mit $\text{IQ} \leq 55$ oder $\text{IQ} > 55$ (IDS insgesamt und getrennt für Merkmal MLD-Form).
- Anzahl (und Anteil) von Patientinnen und Patienten mit einem $\text{IQ} \leq 55$ oder $\text{IQ} > 55$ zu Monat 24, 30 und 36 (IDS insgesamt und getrennt für Merkmal MLD-Form), tabellarisch aufbereitet unter Berücksichtigung der Baseline-Werte.
- Erhebungszeitpunkte:
 - Studie 2021222: Während des Screenings, zu Baseline, zu Monat 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 72, 78, 84, 90, 96.
 - Studie CUP 207394: Zu Baseline, zu Monat 3, 9, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 72, 78, 84, 90, 96.
 - Studien CUP 206258 und HE 205029: Zu Baseline, zu Monat 6, 12, 24, 36, 48, 54, 60, 72, 84, 96.
- Auswertung:
 - Für den IDS auf Basis der ITT-Population zu den Datenschnitten vom 30.03.2018 (Studie 201222), 05.01.2018 (Studie CUP 207394), 05.12.2018 (Studien CUP 206258, HE 205029).

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist nicht nachvollziehbar. Der pU führt keine Begründung für die Auswahl der jeweiligen Untertests für die Gesamt-IQ-Skala und die vier Indizes an. Da sich die Altersgrenzen überschneiden, in denen die drei neuropsychologischen Fähigkeitstests zum Einsatz kommen, ist undurchsichtig, welche Untertests ab welchem Alter eingesetzt wurden. Der pU macht keine Angaben, welcher Test wann und bei wie vielen Patientinnen und Patienten eingesetzt wurde. Darüber hinaus ist unklar, ob die neuropsychologischen Testungen durch die

Patientinnen und Patienten ab einem gewissen Alter selbst durchgeführt wurden oder ob, je nach Schweregrad der Erkrankung, generell eine Fremdeinschätzung durch Erziehungsberechtigte oder eine klinische Prüfperson stattfand. Angaben dazu, inwiefern die Testverfahren unter möglichst standardisierten Bedingungen durchgeführt wurden, fehlen. Es ist nicht bekannt, welche Referenzpopulation für die Ermittlung der standardisierten Werte herangezogen wurde. In den Unterlagen des pU ließen sich keine vollständigen Manuale der kognitiven Tests identifizieren.

Der pU wählt, unter Verweis auf das Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Version 4 (DSM-IV), einen IQ-Wert von ≤ 55 als Responsekriterium für eine schwere geistige Behinderung. Dem Klassifikationssystem DSM-IV folgend wird ein IQ-Wert von ≤ 55 jedoch als eine mittelgradige Intelligenzminderung definiert [2].

Patientenrelevanz

Kognitive und sprachliche Funktionen sind bei MLD in der Kategorie „Morbidity“ patientenrelevante Endpunkte.

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität

Aufgrund fehlender Informationen zum Einsatz der neuropsychologischen Tests ist eine Bewertung der Objektivität nicht möglich.

Zudem liegen keine Angaben zur Validität der vom pU zusammengeführten Indizes vor.

Entwicklungsquotient

Der Endpunkt „Entwicklungsquotient“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund einer nicht nachvollziehbaren Operationalisierung und fehlender Informationen zur Validität nicht dargestellt.

Operationalisierung

Der Entwicklungsquotient (DQ) als Maß für die kognitive Entwicklung ist der Quotient von Altersäquivalent (Entwicklungsalter) und chronologischem Alter (Lebensalter) multipliziert mit 100.

In den vom pU eingereichten Unterlagen wird zwischen einem handlungsbezogenen und einem verbalen Entwicklungsquotienten unterschieden.

Handlungsbezogener Entwicklungsquotient (Development Quotient Performance (DQ_P))

Für die BSID-III können die Altersäquivalente (Entwicklungsalter) mithilfe einer Tabelle des Testmanuals auf Basis der kognitiven Testrohre abgelesen werden. Es wurden keine Angaben zur zugrundeliegenden Referenzpopulation identifiziert.

Der DQ_P wurde folgendermaßen berechnet:

$$DQ_P = \frac{\text{kognitives Entwicklungsalter}}{\text{Lebensalter}} * 100$$

Für WPPSI-III und WISC-IV wurden Werte aus jenen Untertests, die den Handlungs-IQ bilden, als Entwicklungsquotient gesetzt (DQ_P). Das Entwicklungsalter wurde wie folgt berechnet:

$$\text{Entwicklungsalter}_{\text{WPPSI-III und WISC-IV}} = \frac{DQ_P * \text{Lebensalter}}{100}$$

Das chronologische Alter ist definiert als Lebensalter in Monaten zum Zeitpunkt der Erhebung. Wenn Patientinnen und Patienten das Testverfahren, z. B. aufgrund der Schwere der Erkrankung, nicht durchführen konnten, wurde stellvertretend das Entwicklungsalter aus dem Fallberichtsbogen herangezogen. Weitere Angaben zur Ermittlung des Entwicklungsalters wurden nicht identifiziert.

Verbaler Entwicklungsquotient (Development Quotient Language (DQ_L))

Für die BSID-III können die Altersäquivalente (Entwicklungsalter) mithilfe einer Tabelle des Testmanuals anhand der Rohwerte der beiden Unterskalen „Rezeptive Kommunikation“ und „Expressive Kommunikation“ der Sprachskala abgelesen werden. Angaben zur zugrundeliegenden Referenzpopulation wurden nicht identifiziert.

Der DQ_L wurde folgendermaßen berechnet:

$$DQ_L = \frac{\text{verbales Entwicklungsalter}}{\text{Lebensalter}} * 100$$

Für die WPPSI-III und WISC-IV wurden Werte aus jenen Untertests, die den Verbal-IQ bilden, als Entwicklungsquotient gesetzt (DQ_L). Das Entwicklungsalter wurde wie folgt berechnet:

$$\text{Entwicklungsalter} = \frac{DQ_L * \text{Lebensalter}}{100}$$

Das chronologische Alter ist definiert als Lebensalter in Monaten zum Zeitpunkt der Erhebung.

Wenn Patientinnen und Patienten das kognitive Testverfahren, z. B. angesichts der Schwere ihrer Erkrankung, nicht durchführen konnten, wurde das Entwicklungsalter aus dem Fallberichtsbogen stattdessen herangezogen. Weitere Angaben zur Ermittlung des Entwicklungsalters fehlen.

Der pU klassifiziert den DQ_P und DQ_L wie folgt:

- DQ ≥ 85: normale kognitive Entwicklung
- 85 > DQ ≥ 70: leichte Entwicklungsstörung
- 70 > DQ > 55: mittelgradige Entwicklungsstörung
- DQ ≤ 55: schwere Entwicklungsstörung

Im SAP des IDS wurden Auswertungen, für den IDS insgesamt und getrennt für das Merkmal MLD-Form, zur Anzahl (und dem Anteil) von Patientinnen und Patienten mit einem DQ ≤ 55, DQ > 55 bis < 70, DQ ≥ 70–85 und DQ ≥ 85 festgelegt.

- Erhebungszeitpunkte:
 - Studie 2021222: Während des Screenings, zu Baseline, zu Monat 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 72, 78, 84, 90, 96.
 - Studie CUP 207394: Zu Baseline, zu Monat 3, 9, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 72, 78, 84, 90, 96.
 - Studien CUP 206258 und HE 205029: Zu Baseline, zu Monat 6, 12, 24, 36, 48, 54, 60, 72, 84, 96.
- Auswertung:
 - Für den IDS auf Basis der ITT-Population zu den Datenschnitten vom 30.03.2018 (Studie 201222), 05.01.2018 (Studie CUP 207394), 05.12.2018 (Studien CUP 206258, HE 205029).

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist nicht nachvollziehbar. Die Kritikpunkte der Bewertung der Operationalisierung des Endpunkts „Neuropsychologische Tests“ treffen gleichermaßen zu (siehe oben).

Der pU bildet den DQ_P und DQ_L für die BSID-Skalen als Quotient aus dem Entwicklungsalter und Lebensalter (in Monaten) multipliziert mit 100. Für die WPPSI-III und WISC-IV werden der DQ_P und DQ_L hingegen losgelöst von Testalteräquivalenten und Alter bestimmt, indem Werte in den WPPSI-III- und WISC-IV-Untertests herangezogen wurden. Die beiden Entwicklungsquotienten, basierend auf WPPSI-III- oder auf WISC-IV-Testergebnissen, werden demnach nicht durch das Verhältnis von zwei Größen ermittelt. Der pU nutzt die oben erwähnte Formel im vorliegenden Fall stattdessen für die Berechnung der Altersäquivalente bei gegebenem DQ-Wert und Lebensalter.

Die Schweregradeinteilung der Entwicklungsstörung wird seitens des pU nicht begründet. Es bleibt unklar, welche Referenzpopulation zur Ermittlung der standardisierten Werte herangezogen wurde.

Patientenrelevanz

Kognitive und sprachliche Funktionen sind bei MLD in der Kategorie „Morbidity“ patientenrelevante Endpunkte. Die zusätzliche Aussagekraft des Entwicklungsquotienten gegenüber der Auswertung der Ergebnisse zu den neuropsychologischen Testungen ist besonders für die Instrumente WPPSI-III und WISC-IV unklar.

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität

Es konnten keine Angaben zur Validität der vom pU gewählten Operationalisierung des Endpunkts identifiziert werden.

ARSA-Aktivität

Der Endpunkt „ARSA-Aktivität“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz und Validität als Surrogatparameter nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Rekonstruktion der enzymatischen Aktivität von ARSA wurde a) in mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMC), b) in aus Knochenmark stammenden mononukleären Zellen (BM) und c) in der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) gemessen.

Zur Bestimmung der ARSA-Enzymaktivität wurden p-Nitrocatecholsulfat ($ARSA_{PBMC}$ und $ARSA_{BM}$) und, im Fall einer überschüssigen Probenmenge, 4-Methylumbelliferyl-Sulfat ($ARSA_{PBMC}$, $ARSA_{BM}$ und $ARSA_{CSF}$) verwendet.

Im SAP war für den IDS eine Auswertung der Veränderung in der Aktivität von $ARSA_{PBMC}$, $ARSA_{BM}$ und von ARSA in Zelluntergruppen im peripheren Blut oder im Knochenmark, je im Verhältnis zum Baseline-Wert, festgelegt. Für die Aktivität von $ARSA_{CSF}$ sollte eine deskriptive Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgen.

- Erhebungszeitpunkte
 - ARSA_{PMBC}

Studien 2021222 und CUP 207394: Zu Baseline, zu Tag 14, 28, 42, 60, zu Monat 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 72, 78, 84, 90, 96.

Studie HE 205029: Zu Baseline, zu Tag 60, 90, zu Monat 6, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72, 84, 96.

Studie CUP 206258: Während des Screenings, insofern Diagnosebestätigung notwendig, zu Baseline, Tag 60, 90, Monat 6, 12, 18, 24, 36, 48, 60, 84, 96.
 - ARSA_{BM}

Studien 2021222 und CUP 207394: Zu Baseline, zu Tag 28, zu Monat 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72, 84, 96.

Studie HE 205029: Während des Screenings, insofern Diagnosebestätigung notwendig, zu Baseline, zu Tag 90, zu Monat 6, 12, 24, 36, 60, 96.

Studie CUP 206258: Während des Screenings, zu Tag 90, zu Monat 6, 12, 24, 36, 60, 96.
 - ARSA_{CSF}

Studie 2021222 und CUP 207394: Zu Baseline, zu Monat 6, 12, 24, 36, 60, 96.

Studien HE 205029 und CUP 206258: Zu Baseline, zu Tag 90, zu Monat 6, 12, 24, 60, 96.
- Auswertung:

Für den IDS auf Basis der ITT-Population zu den Datenschnitten vom 30.03.2018 (Studie 201222), 05.01.2018 (Studie CUP 207394), 05.12.2018 (Studien CUP 206258, HE 205029).

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Die ARSA-Aktivität ist ein Laborparameter und wird zur Diagnosestellung genutzt. Laborparameter sind nicht per se patientenrelevant und als Surrogatparameter anzusehen.

Anhand der vom pU vorgelegten Studien lässt sich nicht ableiten, ob und warum die ARSA-Aktivität im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet einen validen Surrogatendpunkt darstellt und Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulässt. Der pU zieht die Erhöhung der enzymatischen ARSA-Aktivität zwar als indirekten Nachweis für ein anhaltendes, erfolgreiches Engraftment von genetisch veränderten Zellen mehrerer Abstammungslinien heran, ausdrücklich aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens.

Vor diesem Hintergrund wird der Endpunkt „ARSA-Aktivität“ als nicht patientenrelevant erachtet.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

2.3.3 Lebensqualität

Es wurden keine Endpunkte der Kategorie „Lebensqualität“ erhoben.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist definiert als jedes unerwünschte medizinische Vorkommnis, das einer Person, der die OTL-200-Infusion verabreicht wird, widerfährt, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit diesem Produkt vermutet worden ist.

Die UE wurden in einem Fallberichtsbogen, zunächst papierbasiert (CRF), später im Studienverlauf elektronisch (eCRF), erfasst.

Alle UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 21.0 (oder einer jüngeren Version) nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) kodiert und der Schweregrad mittels der Common Terminology Criteria of Adverse Event (CTCAE) Version 3.0 klassifiziert.

Sämtliche Vorerkrankungen oder Begleiterkrankungen mit CTCAE-Grad ≥ 2 wurden als potentielle UE in Betracht gezogen, wenn sie:

- a) mit oder nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung abgeklungen sind,
- b) nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung weiterhin fortbestehen oder
- c) mit oder nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung aufgetreten sind.

Symptome der Grunderkrankung mit CTCAE-Grad ≥ 3 wurden ferner als UE berichtet.

Die nachfolgend aufgelisteten UE, die in den ersten 100 Tagen der Behandlungsphase aufgetreten sind, wurden nur als UE dokumentiert, wenn sie, im Falle einer klinischen Manifestation, mit einem CTCAE-Grad ≥ 2 oder, im Falle von Laborparametern, mit CTCAE-Grad ≥ 3 klassifiziert wurden:

- Übelkeit
- Erbrechen
- Stomatitis
- Mukositis
- Diarrhoe
- Haarausfall
- Fieber unbekannter Genese bei Neutropenie
- Erschöpfung
- Appetitverlust
- Zytopenie
- Blutung (klinisch)
- Kopfschmerzen
- Hypotonie
- Hypertonie
- Vasomotorische Beschwerden (einschließlich Hitzewallung)
- Schwindel
- Allergische Reaktionen (auf Transfusionen und andere Medikamente)
- Infektionen des Zentralvenenkatheters
- Elektrolytstörungen
- Leber- und Nierenfunktionsstörungen

Die Auswertungen erfolgten, gemäß A-priori-Festlegung, für die folgenden Zeiträume:

- Vor der Behandlung: Tag ab Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis Tag vor Beginn der Konditionierung mit Busulfan.
- Behandlungsphase: Ab Tag des Beginns der Konditionierung bis zum Tag der Gentherapie
- Jede Phase der Behandlung (siehe Tabelle 8)
- Akute Phase: Tag 2 bis Tag 3
- 3 Monate nach der Gentherapie: Tag 4 bis Tag 100
- Kurzzeitnachbeobachtung: Tag 101 bis Tag 1.097
- Langzeitnachbeobachtung: > Tag 1.097
- Gesamtnachbeobachtung: Tag > 1

Darüber hinaus bietet der pU in Modul 4 den Analysezeitraum „Beginn der Konditionierung vor der Anwendung von OTL-200 bis zum Zeitpunkt des Datenschnittes“ an.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ist jedes nach der Verabreichung der Studienmedikation bei jedweder Dosis aufgetretene unerwünschte medizinische Vorkommnis, das:

- tödlich ist,
- lebensbedrohend ist,
- eine stationäre Behandlung oder eine Verlängerung der stationären Behandlung erforderlich macht,
- zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder
- mit kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern einhergeht.

Zudem wurde ein medizinisches Ereignis, das die Patientin oder den Patienten gefährden oder ein Eingreifen erforderlich machen könnte, um eines der oben gelisteten Ereignisse zu verhindern, als SUE eingestuft.

Schäden des hepatobiliären Systems, die die Hy's-Law-Kriterien erfüllten (a. ALT oder AST $\geq 3 \times$ ULN und Bilirubin $> 2 \times$ ULN mit ALP $< 2 \times$ ULN oder b. ALT oder AST $\geq 3 \times$ ULN und INR $> 1,5$) und spontane Fehlgeburten wurden stets als SUE beurteilt.

Aus dem SAP der Studie 201222 und aus Modul 4 geht zusätzlich hervor, dass der pU UE mit CTCAE-Grad 4 oder 5 grundsätzlich als SUE klassifiziert.

UE von besonderem Interesse

In den Studienprotokollen der Studien 201222, CUP 207394, CUP 206258 und HE 205029 wurden keine UE von besonderem Interesse a priori definiert. In den SAP des IDS¹ und der Studie 201222² sind folgende UE von besonderem Interesse auf Ebene der Standardised MedDRA Queries (SMQ) und PT aufgelistet, die den Kategorien a) Immunogenität oder b) Malignitäten zugeordnet wurden:

a) Immunogenität

- Standardised MedDRA Queries SMQ (Version 22.0)
 - Anaphylaktische Reaktion
 - Angiooedem
 - Hypersensibilität
 - Schwere unerwünschte Reaktionen der Haut
 - Vaskulitis
- Preferred Terms
 - Anämie
 - Anti-Komplement-Antikörper
 - Dysphagie
 - Febrile Neutropenie
 - Neutropenie
 - Papulöser Ausschlag
 - Schleimhautentzündung
 - Thrombozytenantikörper positiv
 - Thrombozytopenie

b) Malignitäten

- SMQ „Malignitäten“

UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten

Da OTL-200 gemäß Fachinformation als Infusionsdispersion nur 1-mal verabreicht werden darf, ist ein Abbruch der Studienmedikation nach der Infusion nicht möglich. Das Auftreten eines Todesfalls wird durch den pU laut Modul 4 mit einem Therapieabbruch gleichgesetzt.

Hospitalisierungen aufgrund von UE

Hospitalisierungen aufgrund von UE wurden laut Modul 4 erhoben. Allerdings wurde der Endpunkt, den Angaben des pU entsprechend, a priori nicht weiter spezifiziert.

Basierend auf Daten aus Modul 4 geht hervor, dass die Anzahl an UE, die zu einer Hospitalisierung geführt haben, und die Zeit bis zum ersten UE, das eine Hospitalisierung zur Folge hatte, betrachtet wurden.

¹ Der SAP wurde am 17.09.2019 und somit nach den Datenschnitten der Studien 201222 (30.03.2018), CUP 207394 (05.01.2018), CUP 206258 (05.12.2018) und HE 205029 (05.12.2018) erstellt.

² Der finale SAP der Studie 201222 (Amendment 2) ist auf den 01.04.2020 datiert und wurde folglich nach dem Zeitpunkt der ersten (Datenschnitt 06.12.2017) und zweiten (Datenschnitt 30.03.2018) Interimsanalyse angefertigt. Im initialen SAP (04.05.2017) und in SAP-Amendment 1 (01.06.2018) werden lediglich die beiden Kategorien „Immunogenität“ und „Malignitäten“ ohne weitere Definition erwähnt. Im initialen SAP findet sich die Aussage, dass die Liste der SMQ vor Datenbankschluss fertiggestellt werden wird.

- Erhebungszeitpunkte:
Ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung zu jeder Studienvisite.
- Auswertung:
Für den IDS auf Basis der Sicherheitspopulation zu den Datenschnitten vom 30.03.2018 (Studie 201222), 05.01.2018 (Studie CUP 207394), 05.12.2018 (Studien CUP 206258, HE 205029).

Bewertung

Die Operationalisierung der UE ist im Wesentlichen nachvollziehbar. Es ist allerdings anzumerken, dass die konkrete Festlegung der UE von besonderem Interesse nach einem bereits vorliegenden Datenschnitt stattfand. Bei der Einstufung der Symptome der Grunderkrankung mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 ist unklar, welche UE als Symptome der Grunderkrankung gewertet wurden und wer diese Einschätzung vornahm. Jene UE wurden seitens des pU weder auf SOC-/PT-Ebene präspezifiziert noch in Modul 4 aufgeführt. Dem Vorgehen des pU, das Auftreten eines Todesfalls mit einem UE gleichzusetzen, das zu einem Therapieabbruch führte, wird nicht gefolgt.

Die Operationalisierung der Hospitalisierungen aufgrund von UE ist eingeschränkt nachvollziehbar. Es ist unklar, wer das Auftreten der Hospitalisierungen gemeldet und als durch UE bedingt beurteilt hat. Zudem lässt sich aus den Ausführungen in Modul 4 nicht ableiten, unter welchen Bedingungen eine Krankenhauseinweisung als Hospitalisierung gewertet wurde:

- Erfüllen jedwede Krankenhauseinweisungen, unabhängig von der Dauer der Aufenthalte (z. B. weniger als 24 Stunden) das Kriterium?
- Werden darunter ausschließlich Fälle gefasst, die (teil-)stationär behandelt werden mussten oder auch Fälle, die im Krankenhaus ambulant behandelt werden konnten?

In der Nutzenbewertung werden UE für die beiden nachfolgend aufgelisteten Zeiträume dargestellt, um den gesamten Zeitraum ab Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Datenschnitt abzudecken:

- Vor der Behandlung (ab Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis Tag vor Beginn der Konditionierungstherapie).
- Beginn der Konditionierung bis zum Zeitpunkt des jeweiligen Datenschnitts.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Das Auftreten von UE ist patientenrelevant. Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist jedoch unklar.

Validität

Einschränkend für die Validität der Sicherheitsergebnisse ist eine fehlende Operationalisierung der UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 , die als Symptome der Grunderkrankung galten. Es ist aus diesem Grund auch unklar, welche Symptome, die als UE mit CTCAE-Grad < 3 dokumentiert wurden, nicht in der deskriptiven Analyse berücksichtigt wurden. Im Grundsatz ist fraglich, warum schwere Symptome als UE gewertet wurden, da diese unabhängig vom Schweregrad der Endpunktkategorie „Morbidität“ zuzuordnen sind. Ausgewählte UE wurden während der ersten 100 Tage nur selektiv im Falle

eines erhöhten Schweregrads registriert. Angesichts dieser selektiven Erfassung bis Tag 100 ist davon auszugehen, dass nachfolgend mehr UE erfasst und dokumentiert wurden.

Hospitalisierungen aufgrund von UE werden in der Nutzenbewertung nicht separat dargestellt, da davon ausgegangen wird, dass UE, die eine stationäre Behandlung erforderlich machten, auch als SUE erfasst wurden und folglich in die Auswertung der Ergebnisse zu SUE eingingen.

2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in den Tabellen 11 und 12.

Tabelle 11: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in den Studien 2021222 und CUP 207394

| Studienvisite Endpunkt | S | B ¹⁾ | Tag | | Monat | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------|---|-----------------|-----|----|-------|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | | | 28 | 60 | 3 | 6 | 12 | 18 | 24 | 30 | 36 | 42 | 48 | 54 | 60 | 66 | 72 | 78 | 84 | 90 | 96 |
| Mortalität | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x |
| GMFC-MLD | - | x | - | - | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x |
| GMFM | - | x | - | - | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x |
| Sicherheit | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x |

¹⁾ Spätester Messzeitpunkt vor Entnahme des Knochenmarks (Tag -4), einschließlich Screening-Erhebungen.

Abkürzungen: B: Baseline; CUP: Compassionate Use Program; GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification in MLD; GMFM: Gross Motor Function Measure; S: Screening.

Tabelle 12: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in den Studien CUP 206258 und HE 205029

| Studienvisite Endpunkt | S | B ¹⁾ | Tag | | Monat | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------|---|-----------------|-----|----|-------|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | | | 28 | 60 | 3 | 6 | 12 | 18 | 24 | 30 | 36 | 42 | 48 | 54 | 60 | 66 | 72 | 78 | 84 | 90 | 96 |
| Mortalität | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x |
| GMFC-MLD | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x |
| GMFM | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x |
| Sicherheit | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x |

¹⁾ Spätester Messzeitpunkt vor Entnahme des Knochenmarks (Tag -4), einschließlich Screening-Erhebungen

Abkürzungen: B: Baseline; CUP: Compassionate Use Program; GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification in MLD; GMFM: Gross Motor Function Measure; S: Screening.

2.4 Statistische Methoden

Der SAP des IDS ist auf den 17.09.2019 datiert. Der SAP wurde folglich nach den Datenschnitten der Studien 201222 (30.03.2018), CUP 207394 (05.01.2018), CUP 206258 (05.12.2018) und HE 205029 (05.12.2018) erstellt. Es gibt keine Amendments dieses SAP.

Analysepopulationen

Folgende Analysepopulationen wurden vom pU definiert und sind für die vorliegende Nutzenbewertung relevant:

- Eingeschlossene Population: Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit EJ- oder LI-Form, die in eine der 4 Studien eingeschlossen wurden und zum Zeitpunkt der Therapieinitiierung die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie erfüllten.
- Intent-to-Treat (ITT)-Population: Alle Patientinnen und Patienten, die die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien erfüllten, für die eine unterzeichnete Einwilligungserklärung vorlag und die OTL-200 erhalten haben.
- Matched Analysis Set (MAS): Alle Patientinnen und Patienten der ITT-Population und jedwede unbehandelte Vergleichspersonen („matched“ auf Basis der MLD-Form und des Lebensalters, das nach 2- und/oder 3-jähriger Nachbeobachtung zum Zeitpunkt der Visite innerhalb der Altersspanne der behandelten EJ- oder LI-Gruppe liegen musste), für die Kontrolldaten vorliegen.
- Sicherheitspopulation: Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, die OTL-200 erhalten haben.

Geplante statistische Analysen

Als primäre Endpunkte wurden „GMFM“ und „ARSA-Aktivität“ definiert.

Die zwei Endpunkte „Gesamtüberleben“ (sekundärer Endpunkt) und „Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung“ (explorativer Endpunkt) sollten getrennt nach MLD-Form (LI oder EJ) ausgewertet werden. Die entsprechenden Zensierungsregeln wurden im SAP festgelegt.

Die Ergebnisse aller weiteren, in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten, Endpunkte sollten deskriptiv dargestellt werden.

Statistische Analysen in Modul 4

In Modul 4 stellt der pU für die Wirksamkeitsendpunkte gemeinsame Auswertungen für beide MLD-Formen dar.

Weitere dort dargestellte Post-hoc-Auswertungen betreffen die Anzahl der Responder (GMFC-MLD-Level < 5) und das Alter bis zu einem GMFC-MLD-Level ≥ 5 . Für alle Ereigniszeitanalysen wurden zusätzlich Hazard Ratios, 95%-Konfidenzintervalle (KI) und p-Werte mittels Cox-Regression mit Behandlung als kategoriale Variable bestimmt.

Fehlende Werte

Bei fehlenden Informationen zur Response wurden Patientinnen und Patienten, laut Modul 4, durch den pU in der Auswertung der GMFC-MLD-Daten als Non-Responder gewertet.

Es wurden darüber hinaus Ersetzungsregeln für fehlende Datumsangaben für Ereigniszeitanalysen formuliert.

Wenn das Datum der Studienvisite unvollständig war, in der grobmotorische Funktionen mittels der GMFC-MLD klassifiziert wurden, wurde bei einem fehlenden Tag stattdessen der 15. des Monats und bei einem fehlenden Tag und Monat der 30. Juni herangezogen.

Wenn das Datum des Todestages fehlte, wurde folgender Umgang gewählt:

- Für den Fall, dass der Tag zum Zeitpunkt des Todes nicht dokumentiert wurde, wurde der erste Tag des jeweiligen Monats angenommen.
- Für den Fall, dass der Monat zum Zeitpunkt des Todes nicht dokumentiert wurde, wurde der Monat Januar gewählt.
- Für den Fall, dass das Datum, das ersatzweise angenommen wurde, vor dem letzten Tag lag, für den bekannt war, dass die Patientin oder der Patient noch lebte, oder für den Fall, dass das Jahr nicht angegeben wurde, wurde der Tag nach dem letzten Kontakt gewählt.

Subgruppenanalysen

Im SAP wurden für den IDS neben den Subgruppenmerkmalen, die ebenfalls für die Studie 201222 festgelegt wurden (MLD-Form, Symptomstatus, Busulfan-Konditionierungsschema, Gesamt-AUC von Busulfan; siehe Tabelle 2), die nachfolgenden Merkmale bestimmt:

- Alter zum Zeitpunkt der OTL-200-Infusion
- Alter zum Zeitpunkt des Auftretens von Symptomen (tatsächlich oder prognostiziert)

Der pU führte, laut Modul 4, zudem Subgruppenanalysen für das Merkmal „Geschlecht“ durch.

Einschätzung der statistischen Auswertungen

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden keine Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich ohne Brückenkompator von OTL-200 (IDS) mit BSC (Studie TIGET-NHx) berücksichtigt (siehe Kapitel 4.2 detaillierte Begründung).

In den folgenden Abschnitten werden die durch den pU durchgeführten statistischen Auswertungen zu „Gesamtüberleben“, „GMFC-MLD“, „Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung“ und „GMFM“ beschrieben und methodisch diskutiert.

Gesamtüberleben

Für die vom pU berechnete Überlebensrate fehlen Angaben zu dem Zeitpunkt der Auswertung. Es wird davon ausgegangen, dass für die Berechnung der Überlebensrate der Anteil an überlebenden Patientinnen und Patienten zum jeweiligen Datenschnitt in den Studien 201222 (30.03.2018), CUP 207394 (05.01.2018), CUP 206258 (05.12.2018), HE 205029 (05.12.2018) (\cong IDS) und in der Studie TIGET-NHx zum natürlichen Verlauf (01.09.2017) berücksichtigt wurde. Da sich die Beobachtungszeiten zwischen dem Interventionsarm (OTL-200) und der historischen Kontrolle (Studie TIGET-NHx) bis zu den jeweiligen Datenschnitten deutlich unterschieden, ist dieser Vergleich nicht adäquat. Es werden für die vorliegende Nutzenbewertung lediglich die Anzahl und der Anteil an verstorbenen und mit OTL-200 behandelten Patientinnen und Patienten mit LI- oder EJ-MLD herangezogen. Bei den Angaben ist zu beachten, dass diese Patientinnen und Patienten, je nach Zeitpunkt ihres Einschlusses in die der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studien, unterschiedlich lang beobachtet wurden.

Die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse zum Alter zum Zeitpunkt des Todes werden aufgrund der in Kapitel 4.2 beschriebenen Unsicherheiten und Limitationen nicht berücksichtigt. Überdies weist die Analyse methodische Schwächen auf, wie fehlende Angaben a) zur Anzahl der Zensierungen,

b) zu Zensierungsgründen, c) zu Beobachtungszeiten sowie die Ungewissheit, ob eine Verletzung der Proportional-Hazard-Annahme vorliegt. Der pU macht keine Angaben, ob ebendiese Annahme für die präsentierten Auswertungen überprüft wurde. Es stellt sich in den entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven zu diesem Endpunkt bereits zu einem frühen Zeitpunkt ein kreuzender Verlauf dar, der ein Hinweis auf eine Verletzung dieser Annahme sein kann.

Für Ereigniszeitanalysen gilt im Grundsatz, dass die Zeit bis zum Eintritt eines Ereignisses ab dem Zeitpunkt einer Zensierung, keine Messung, sondern eine Schätzung der Ereigniszeit darstellt. Die Unsicherheit der Schätzung nimmt umso stärker zu, je mehr Zensierungen, insbesondere zu einem frühen Zeitpunkt, auftreten. Die Auswertungen können nur dann unverzerrte Schätzer liefern, wenn die Zensierungen nicht aus potentiell informativen Gründen erfolgten. Da im vorliegenden Fall seitens des pU keine Angabe zu Zensierungsgründen gemacht wurden, lässt sich nicht beurteilen, ob und in welchem Ausmaß informative Zensierungen vorlagen.

GMFC-MLD

Für die Auswertungen Alter bei Eintritt in jede Kategorie sowie Verweildauer in jeder Kategorie wurden ausschließlich Analysen separat für Kinder mit LI- und EJ-MLD eingereicht. Auswertungen für den IDS werden vom pU für die Anzahl der Responder und das Alter bis zu GMFC-MLD-Level ≥ 5 präsentiert.

Mit der für den IDS durchgeführten Responderanalyse wurde die Anzahl an Respondern und Non-Respondern zu den jeweiligen Datenschnitten der vier Studien 201222 (30.03.2018), CUP 207394 (05.01.2018), CUP 206258 und HE 205029 (05.12.2018) ausgewertet. Ein GMFC-MLD-Level von unter 5 wurde vom pU für die Analyse als Responsekriterium definiert. Die Zeit unter Beobachtung unterscheidet sich zwischen den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erheblich, je nach Zeitpunkt des Einschlusses. Darüber hinaus fehlen Angaben, wie Patientinnen und Patienten, die die Fähigkeit zum freien Gehen ohne Hilfe (entspricht GMFC-MLD-Level 0) niemals erreicht haben, in dieser Auswertung berücksichtigt wurden, und für wie viele Kinder zum Zeitpunkt der Analyse keine Daten vorlagen. Im Falle fehlender Daten wurden Patientinnen und Patienten, laut Angaben in Modul 4, als Non-Responder gewertet. Es bleibt unklar, wie Todesfälle in die Analyse gingen, da bis zu den jeweiligen Datenschnitten 3 von 29 Patientinnen und Patienten (10 %) verstorben sind, aber nur 2 Non-Responder (7 %) vom pU berichtet wurden. Aufgrund dessen werden die Ergebnisse der für den IDS präsentierten Responderanalyse für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Da sich die Beobachtungszeiten (in Jahren) für Kinder innerhalb des Interventionsarms (min; max: 0,6; 7,5) und der historischen Kontrolle (min; max: 1,8; 16,1) deutlich unterscheiden, dadurch aber auch die mediane Beobachtungszeit in der Studie TIGET-NHx (5,5 Jahre) um mehr als 2 Jahre länger war als im Interventionsarm (3,2 Jahre), wird das Heranziehen von Responderanalysen zur Betrachtung von Gruppenunterschieden ebenfalls als nicht adäquat angesehen.

Der pU präsentiert zudem Effektschätzungen aus einer Ereigniszeitanalyse (Alter bis zum GMFC-MLD-Level von mindestens 5), die für die Nutzenbewertung als nicht adäquat angesehen werden. Maßgebend ist eine hohe Anzahl zensierter Fälle im Interventionsarm, die sich, graphisch dargestellt in einer Kaplan-Meier-Kurve, gegen Jahr 2 zeigte, und, damit einhergehend, ein Unterschied in der Gesamtzahl der Zensierungen bis zu Jahr 2 zwischen den Patientengruppen (OTL-200: $n = 14$; TIGET-NHx: $n = 1$). Im Vergleich zur Auswertung zum Alter zum Zeitpunkt des Todes traten die Zensierungen bereits zu einem früheren Zeitpunkt und in einem stärkeren Ausmaß auf. Da in

den Unterlagen des pU keine Angaben zu Zensierungsgründen vorliegen, lassen sich Zensierungen, die für die Analyse informativ waren, nicht ausschließen. Es bleibt zudem ungewiss, ob die Annahme von Proportional Hazards seitens des pU überprüft wurde, und, wie in Kapitel 2.2.2 ausgeführt, welche Art von Daten (a. Längsschnitt- oder Querschnittsdaten und b. prospektiv, retrospektiv, kombiniert teils prospektiv und teils retrospektiv) für wie viele Kinder herangezogen wurde. Der Endpunkt GMFC-MLD wird laut Angaben in Modul 4 für 29 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und, auf Basis von erhobenen Längsschnittdaten, für 31 Kinder im historischen Kontrollarm dargestellt. Diese Aussage steht jedoch im Widerspruch dazu, dass für 9 Kinder der Studie TIGET-NHx lediglich Querschnittsdaten vorlagen, die zu einem Zeitpunkt erhoben wurden.

Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung

Aufgrund aller Limitationen, die den Teilendpunkt „GMFC-MLD“ (siehe oben) betreffen, werden auch die Ergebnisse zu diesem kombinierten Endpunkt weder für den indirekten Vergleich von OTL-200 (IDS) mit BSC (Studie TIGET-NHx) noch ausschließlich für die mit OTL-200 behandelten Patientinnen und Patienten (IDS) in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

GMFM

Die Auswertung des Endpunkts „GMFM“ erfolgte für den IDS 24 und 36 Monate nach der Behandlung mit der Studienmedikation OTL-200. Der pU legt einen Vergleich mit der historischen Kontrolle auf Basis des MAS als Analysepopulation vor. Das MAS umfasst alle Patientinnen und Patienten der OTL-200-ITT-Population und jedwede nicht behandelte Vergleichsperson, für die Kontrolldaten vorliegen. Das Matching von Patientinnen und Patienten, die die OTL-200-Infusion erhielten, und Kindern der Studie TIGET-NHx erfolgte anhand der MLD-Form und des Lebensalters, das nach 2- und/oder 3-jähriger Nachbeobachtung zum Zeitpunkt einer beliebigen Studienvsiste innerhalb der jeweiligen Altersspanne der behandelten EJ- oder LI-Gruppe liegen musste. Es fand demnach keine paarweise Zuordnung der Patientinnen und Patienten statt. Aus den Unterlagen des pU geht hervor, dass für die Bestimmung der Untergrenze der Altersspanne eine Abweichung von bis zu drei Monaten zulässig war. Kinder der Studie TIGET-NHx konnten somit bis zu drei Monate jünger sein als das jüngste Kind aus den Studien 201222, CUP 207394, CUP 206258 und HE 205029 (\cong IDS). Als Obergrenze wurde das zum jeweiligen Zeitpunkt höchste Alter im IDS gesetzt. Es wird in Modul 4 durch den pU beispielhaft ausgeführt, dass Kinder mit LI-MLD der Studie TIGET-NHx, im Falle einer Altersspanne zu Jahr 2 von 43 bis 55 Monaten in der Teilpopulation aller behandelten LI-Patientinnen und -Patienten im IDS, zum Zeitpunkt einer Visite 40 bis 55 Monate alt sein mussten. Zum Zeitpunkt der OTL-200-Infusion betrug das Alter der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm, das seitens des pU nicht separat für die MLD-Formen berichtet wird, 7,6–139,9 Monate. Die Altersspanne umfasst im Interventionsarm und in der Folge auch im historischen Kontrollarm einen Zeitraum von insgesamt 11 Jahren. Angaben zur Altersverteilung der in die Studie TIGET-NHx eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu den beiden herangezogenen Untersuchungszeitpunkten (Monat 24 und Monat 36 nach der OTL-200-Infusion) liegen weder für die Gesamtpopulation noch für die Teilgruppen mit LI- und EJ-MLD vor. Es besteht grundsätzlich die Möglichkeit, dass das Alter der nicht behandelten Kinder zum jeweiligen Zeitpunkt zum Großteil nah der Ober- oder Untergrenze der entsprechenden Altersspanne lag. Daraus kann nicht geschlussfolgert werden, dass die Studienpopulationen hinreichend strukturgleich waren.

Im MAS konnten, den obigen Angaben folgend, zwei der insgesamt 31 Kinder aus dem Kontrollarm nicht berücksichtigt werden. Die Auswertung des Endpunkts sollte, laut SAP, getrennt nach MLD-Form mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA), adjustiert für Alter, durchgeführt werden. Der pU präsentiert in Modul 4 nur eine gemeinsame Auswertung der Teilpopulationen mit LI- und EJ-MLD mittels eines linearen Modells, adjustiert für Alter. Die Auswertung umfasst 21 Kinder (zu Jahr 2) und 20 (zu Jahr 3) aus dem IDS und 20 Kinder (zu Jahr 2) und 24 (zu Jahr 3) aus dem Kontrollkollektiv. In Anbetracht fehlender Angaben zur Altersverteilung vor Adjustierung und unter Berücksichtigung der verfügbaren limitierten Daten ist nicht anzunehmen, dass der Einfluss der Strukturungleichheit zwischen Interventions- und Kontrollarm mithilfe jener Adjustierung hinreichend ausgeglichen wird. Als weiterer Unsicherheitsfaktor kommt hinzu, dass für den Zeitpunkt, zu dem die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm OTL-200 erhielten, für Kinder aus der Studie TIGET-NHx zum natürlichen Verlauf keine GMFM-Werte vorliegen. Folglich lassen sich die Patientengruppen nicht hinsichtlich ihrer Ausgangswerte, die Aufschluss über Strukturgleichheit geben könnten, miteinander vergleichen.

Für den Endpunkt bestehen angesichts der Art der Datenerhebung und der Datenqualität relevante Limitationen. In der historischen Kontrolle wurden zum einen Querschnittsdaten zu einem Zeitpunkt ($n = 9$) und zum anderen Längsschnittdaten ($n = 22$) erhoben. Der Anteil derjenigen Kinder, für die Längsschnittdatenerhebungen prospektiv, retrospektiv oder kombiniert prospektiv und retrospektiv erfolgten, wird seitens des pU nicht berichtet. Zudem ist unklar, ob die retrospektive Datenerhebung auf Basis von Krankenhausakten, Elternbefragungen oder anderen Datenkörpern durchgeführt wurde. Die Ermittlung eines GMFM-Gesamtwerts erfolgt mittels direkter Beobachtungen durch eine Bewertung, in welchem Ausmaß das Kind 88 Testaufgaben bewältigen kann, die sich auf verschiedene motorische Entwicklungsschritte beziehen. Die Bewertung der einzelnen Testaufgaben findet mit einer 4-Punkte-Skala („initiiert nicht“ (0) bis „führt gestellte Aufgabe aus“ (3)) statt. Im vorliegenden Fall macht der pU keine Angaben, auf welche Art und Weise und anhand welcher Datenquelle eine nachträgliche Einschätzung und Datengenerierung sichergestellt wurde.

Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich ohne Brückenkomparator wird für den Endpunkt „GMFM“ in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Für die Nutzenbewertung werden die Daten für den Interventionsarm zu Monat 24 und 36 nach der Verabreichung von OTL-200 herangezogen.

Sicherheit

Die deskriptive Auswertung erfolgte lediglich für den IDS. Für die Studie TIGET-NHx zum natürlichen Verlauf liegen keine Sicherheitsdaten vor.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Da die Studien 201222, CUP 207394, CUP 206258 und HE 205029 (\cong IDS) unkontrolliert waren, ist von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene auszugehen.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Es wurden insgesamt 31 Patientinnen und Patienten in die Studien 201222, CUP 207394, CUP 206258 und HE 205209 eingeschlossen. Aufgrund eines Widerrufs einer erteilten Einwilligungserklärung vor Behandlungsbeginn in der Studie 201222 umfasst die Gesamtpopulation für die gemeinsame Analyse der Studien 201222, CUP 207394, CUP 206258 und HE 205209 (\triangleq IDS) 30 Patientinnen und Patienten. Eine Person ist anlässlich klinischer Kriterien zu Baseline aus der Studie 201222 ausgeschieden und erhielt die OTL-200-Infusion nicht. Die ITT- und Sicherheitspopulation bilden 29 Patientinnen und Patienten.

Tabelle 13: Allgemeine Angaben zum IDS

| IDS Allgemeine Angaben | OTL-200 |
|---|------------------------------|
| Eingeschlossene Patientinnen und Patienten, n (%) | 31 |
| Gesamtpopulation ¹⁾ , n (%) | 30 (100) |
| Studie 201222 | 21 (70) |
| Studie CUP 207394 | 1 (3) |
| Studie CUP 206258 | 5 (17) |
| Studie HE 205029 | 3 (10) |
| <i>Erhalt der Studienmedikation, n (%)</i> | |
| ja | 29 (97) |
| nein | 1 (3) ²⁾ |
| ITT-Population ³⁾ , n (%) | 29 (97) |
| Sicherheitspopulation ⁴⁾ , n (%) | 29 (97) |
| <i>Studienabbruch, n (%)</i> | |
| Tod | 3 (10) |
| Protokollabweichung | 1 (3) ²⁾ |
| Lost to Follow-up | k. A. |
| <i>Beobachtungsdauer (Jahre)</i> | |
| n | 29 |
| Mittelwert (SD) | 3,6 (2,0) ⁵⁾ |
| Median (min; max) | 3,2 (0,6; 7,5) ⁵⁾ |

¹⁾ Die Gesamtpopulation umfasst die in die vier Studien 201222, CUP 207394, CUP 206258 und HE 205029 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Eine Person aus der Studie 201222 nahm die Einwilligungserklärung vor Beginn der Behandlung zurück und ist in keinem Quelldatensatz enthalten.

²⁾ Eine rasche Krankheitsprogression zwischen dem Screening und einer erneuten Begutachtung zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung führte bei einer Person aus Studie 201222 zu einem vorzeitigen Studienabbruch durch die klinische Prüfperson.

³⁾ Alle Patientinnen und Patienten, die die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien 201222, CUP 207394, CUP 206258 und HE 205029 erfüllten, für die eine unterzeichnete Einwilligungserklärung vorlag und die OTL-200 erhalten haben.

⁴⁾ Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, die OTL-200 erhalten haben..

⁵⁾ Nachbeobachtung nach Verabreichung der OTL-200-Infusion.

Abkürzungen: CUP: Compassionate Use Program; HE: Hospital Exemption; IDS: Integrierter Datensatz; ITT: Intention-to-Treat; SD: Standardabweichung.

Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulationen im IDS

| IDS Merkmal | OTL-200 N = 30 |
|--|--|
| <i>Alter zu Diagnosestellung (Monate)¹⁾</i> n Mittelwert (SD) Median (min; max) | 29 31,0 (33,6) 12,2 (0,0; 131,9) |
| <i>Alter zu Screening/Studieneinschluss (Monate)²⁾</i> n Mittelwert (SD) Median (min; max) | 29 34,4 (34,2) 14,1 (6,6; 136,4) |
| <i>Alter zum Zeitpunkt des ersten Kontaktes (Monate)³⁾</i> n Mittelwert (SD) Median (min; max) | 29 34,2 (34,4) ²⁾ 14,1 (3,6; 136,4) ²⁾ |
| <i>Alter zum Zeitpunkt der Gentherapie (Monate)</i> n Mittelwert (SD) Median (min; max) | 29 36,6 (34,8) ²⁾ 16,8 (7,6; 139,9) ²⁾ |
| <i>Geschlecht, n (%)</i> n männlich weiblich | 30 (100) 17 (57) 13 (43) |
| <i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> n kaukasisch/weiß ⁴⁾ arabisch/nord-afrikanisch südostasiatisch | 30 (100) 27 (90) 2 (7) 1 (3) |
| <i>Symptomstatus zu Studieneinschluss, n (%)</i> n präsymptomatisch früh-symptomatisch | 30 (100) 21 (70) 9 (30) |
| <i>MLD-Form, n (%)</i> n LI EJ ⁵⁾ | 30 (100) 16 (53) 14 (47) |
| <i>GMFM-Score (%)²⁾</i> n Mittelwert (SD) Median (min; max) | k. A. 66,9 (25,4) 73,9 (13,4; 98,7) |
| <i>GMFC-MLD²⁾⁶⁾, n (%)</i> n Level 0 Level 1 Level 2 Level 3 Level 4 Level 5 Level 6 k. A. | 29 (100) 6 (21) 7 (24) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 16 (55) |

| IDS Merkmal | OTL-200 N = 30 |
|---|----------------------------|
| ARSA-Aktivität _{PBMC} (nmol/mg/h) | |
| n | 29 |
| Mittelwert (SD) | 26,9 (5,2) ²⁾⁷⁾ |
| Median (min; max) | 25,8 (25,8; 53,13) |
| MRT-Score ⁸⁾ | |
| n | 29 |
| Mittelwert (SD) | 2,9 (4,3) |
| Median (min; max) | 0,0 (0,0; 12,0) |
| NCV-Index ⁹⁾ | |
| n | 29 |
| Mittelwert (SD) | -4,7 (3,4) |
| Median (min; max) | -4,4 (-10,2; 1,1) |
| Vorherige (nicht-)medikamentöse Therapie, n (%) | k. A. |

¹⁾ Angaben aus Modul 4, da das Merkmal im Output der statistischen Analysen nur für die spätinfantile Form (LI) und frühjuvenile Form (EJ) getrennt berichtet wird.

²⁾ Angaben aus Modul 4.

³⁾ Alter zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung von GMFC-MLD, GMFM, NCV und MRT.

⁴⁾ 2 Personen aus Studie 201222 wurden fälschlicherweise als kaukasisch/weiß, anstatt als arabisch/nord-amerikanisch kodiert.

⁵⁾ Für die Analysen wurde eine Person der Studie 201222 mit einer intermediären Form der frühjuvenile Form (EJ) zugeordnet.

⁶⁾ Das Klassifikationssystem GMFC-MLD wird ab einem Alter von 18 Monaten eingesetzt.

⁷⁾ In den statistischen Outputs zum IDS ist für n = 28 ein Mittelwert von 26,6 ohne Angabe einer SD berichtet.

⁸⁾ Der MRT-Score wurde anhand einer adaptierten Loes' Skala ermittelt, die Subskalen zu Demyelinisierung (0–16 Punkte), b) globaler (0–4 Punkte) und fokaler (0–10,5 Punkte) Hirnatrophie sowie getriggertem Muster ('tigroid pattern') (0–1 Punkte) umfasst. Der Gesamtscore kann Werte von 0 (unauffällig) bis 31,5 (merklich verändert) annehmen.

⁹⁾ Der NCV-Index berechnet sich aus dem Durchschnitt von vier z-Scores, die auf Testungen der Nervenleitgeschwindigkeit des Nervus suralis, Nervus medianus, Nervus fibularis profundus und Nervus ulnaris beruhen. Für die Berechnung der z-Scores wurden, je nach Alter der Patientinnen und Patienten, drei altersbezogene Normkollektive herangezogen. Der NCV-Index ist normalverteilt mit einem Mittelwert von 0 und einer SD von 0,5. Je höher das Ausmaß der Demyelinisierung, desto kleiner der Index-Wert.

Abkürzungen: ARSA: Arylsulfatase A; EJ: Early Juvenile; GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification in MLD; GMFM: Gross Motor Function Measure; IDS: Integrierter Datensatz; k. A.: keine Angabe; LI: Late Infantile; MLD: Metachromatische Leukodystrophie; MRT: Magnetresonanztomographie; NCV: Nerve Conduction Velocity; PBMC: Mononukleäre Zellen des peripheren Blutes; SD: Standardabweichung.

Exposition mit der Studienmedikation

Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation sind in Tabelle 15 dargestellt. Alle Patientinnen und Patienten erhielten vor Verabreichung der OTL-200-Infusion eine systemische Konditionierung mit Busulfan.

13 von 29 Patientinnen und Patienten (45 %) erhielten eine sub-myeloablative Konditionierung (SMAC) mit 14 Dosen Busulfan, 16 (55 %) erhielten eine myeloablative Konditionierung (MAC) mit insgesamt 4 Dosen Busulfan. Alle Patientinnen und Patienten erhielten OTL-200 mit einer medianen Zelldosis von $10,9 \times 10^6$ CD34+-Zellen/kg Körpergewicht (min; max: 4,2; 25,9). Der Inhalt jedes Infusionsbeutel sollte, laut den Unterlagen des pU, innerhalb von rund 10 bis 20 Minuten vollständig infundiert werden.

Tabelle 15: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation im IDS

| IDS Angaben zur Exposition | OTL-200 N = 29 |
|--|---------------------|
| Konditionierung | |
| <i>Busulfan-Konditionierungsschema, n (%)</i> ¹⁾ | |
| n | 29 (100) |
| SMAC | 13 (45) |
| MAC | 16 (55) |
| <i>AUC-Gesamtwert von Busulfan (h*ng/ml), n (%)</i> | |
| n | 29 (100) |
| ≤ 76.500 | 11 (38) |
| > 76.500 | 18 (62) |
| OTL-200 | |
| <i>Gesamtzahl kernhaltiger Zellen (× 10⁶)</i> | |
| Mittelwert (SD) | 159,0 (k. A.) |
| Median (min; max) | 181,0 (62,0; 297,0) |
| <i>Anzahl an kernhaltigen Zellen (× 10⁶/kg)</i> | |
| Mittelwert (SD) | 12,8 (k. A.) |
| Median (min; max) | 12,5 (6,9; 26,9) |
| <i>Anzahl an CD34⁺-Zellen (× 10⁶/kg)</i> | |
| Mittelwert (SD) | 10,8 (k. A.) |
| Median (min; max) | 10,9 (4,2; 25,9) |

¹⁾ Das SMAC-Regime für die Konditionierung erhielten Patientinnen und Patienten der Studien 201222 (bis Januar 2014), CUP 207394 und HE 205029 (n = 3) und das MAC-Regime Patientinnen und Patienten der Studien 201222 (ab Januar 2014), CUP 206258 und HE 205029 (n = 5).

Abkürzungen: AUC: Area Under the Curve; IDS: Integrierter Datensatz; k. A.: keine Angabe; MAC: Myeloablative Konditionierung; SD: Standardabweichung; SMAC: Sub-myeloablative Konditionierung.

Begleittherapien

Es wurden durch den pU keine Angaben zur (nicht-)medikamentösen Begleittherapie vor, während und nach Verabreichung der OTL-200-Infusion für den IDS gemacht.

3.2 Mortalität

Gesamtüberleben

Es zeigte sich zu den jeweiligen Datenschnitten in den Studien 201222 (30.03.2018), CUP 207394 (05.01.2018), CUP 206258 (05.12.2018) und HE 205029 (05.12.2018) (≙ IDS), dass insgesamt 3 von 29 behandelten Patientinnen und Patienten (10 %) mit einer EJ-MLD zu Monat 8, zu Monat 14 und zu Monat 15 nach der OTL-200-Infusion verstorben sind.

3.3 Morbidität

GMFC-MLD

Es werden die vom pU vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt „GMFC-MLD“ in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht dargestellt. Eine entsprechende Begründung kann im einzelnen Kapitel 2.4 entnommen werden.

Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung

In Anbetracht der verbleibenden Unklarheiten hinsichtlich des Teilendpunkts „GMFC-MLD“ werden die Ergebnisse des kombinierten Endpunkts in der Nutzenbewertung dementsprechend auch nicht dargestellt (siehe Kapitel 2.4).

GMFM

In Tabelle 16 werden die Ergebnisse zum Endpunkt „GMFM“ im IDS dargestellt.

Es zeigte sich zu Baseline ein mittlerer GMFM-Wert von 66,9 %. Nach der Verabreichung der OTL-200-Infusion stieg der mittlere GMFM-Wert bis zu Jahr 2 numerisch auf 75,86 % an und lag zu Jahr 3 bei 73,01 %. Da für den Messzeitpunkt zu Jahr 3 nur Daten für 20 Kinder berichtet wurden, liegt die Rücklaufquote mit 69 % im kritischen Bereich.

Tabelle 16: Ergebnisse für GMFM-Gesamtwert im IDS zu den Datenschnitten 30.03.2018 (Studie 201222), 05.01.2018 (CUP 207394) und 05.12.2018 (CUP 206258 und HE 205029); ITT-Population¹⁾

| IDS GMFM-Gesamtwert | OTL-200 N = 29 |
|---|----------------------|
| Gesamtwert zu Baseline in Prozent ²⁾ , n (%) | k. A. |
| Mittelwert (SD) | 66,9 (25,38) |
| Median (min; max) | 73,91 (13,41; 98,70) |
| Gesamtwert zu Jahr 2 in Prozent ²⁾ , n (%) | 21 (72) |
| LS Mean [95%-KI] ³⁾⁴⁾ | 75,86 [64,46; 87,26] |
| Gesamtwert zu Jahr 3 in Prozent ²⁾ , n (%) | 20 (69) |
| LS Mean [95%-KI] ³⁾⁴⁾ | 73,01 [63,08; 82,94] |

¹⁾ Alle Patientinnen und Patienten, die die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien 201222, CUP 207394, CUP 206258 und HE 205029 erfüllten, für die eine unterzeichnete Einwilligungserklärung vorlag und die OTL-200 erhalten haben.

²⁾ Angaben aus Modul 4.

³⁾ Lineares Modell, adjustiert für Alter.

⁴⁾ Post hoc berechnet.

Abkürzungen: CUP: Compassionate Use Program; GMFM: Gross Motor Function Measure; HE: Hospital Exemption; IDS: Integrierter Datensatz; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; SD: Standardabweichung.

Subgruppenanalysen

A priori vorgesehen waren Auswertungen getrennt nach LI- und EJ-Variante. Für die Gruppe der LI-Erkrankten (n = 16) zeigte sich zu Jahr 2 ein adjustierter Mittelwert [95%-KI] von 73,1 % [48,9; 82,3] und zu Jahr 3 von 74,3 % [50,3; 92,7]. Für die EJ-Erkrankten (n = 13) ergaben sich Mittelwerte von 78,7 % [12,3; 71,8] zu Jahr 2 und 72,9 % [33,7; 79,6] zu Jahr 3.

3.4 Lebensqualität

Es wurden keine Endpunkte der Kategorie „Lebensqualität“ erhoben.

3.5 Sicherheit

Die deskriptive Auswertung der Sicherheitsendpunkte erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation separat für einzelne Studienphasen. Es wurden für die vollständige Darstellung der Endpunkte der Kategorie „Sicherheit“ ab der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zu den Datenschnitten in den Studien 201222 (30.03.2018), CUP 207394 (05.01.2018), CUP 206258 und HE 205029 (05.12.2018) zwei Studienphasen herangezogen: a) Zeitraum ab dem Tag der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis Tag vor Beginn der Konditionierung und b) Zeitraum ab Konditionierung bis zum jeweiligen Datenschnitt. Die Angaben zu den vorgenannten Phasen beziehen sich auf das Neu- oder Wiederauftreten von UE innerhalb der jeweiligen Zeiträume. Somit werden UE, die vor der Konditionierung mit Busulfan auftraten und mit Beginn der Konditionierung nicht abgeklungen sind, nur in der ersten Studienphase erfasst.

Es ist anzumerken, dass die nachfolgend aufgelisteten SOC und PT teilweise Symptomen der MLD entsprechen. Demzufolge kann insbesondere für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ nicht ausgeschlossen werden, dass Symptome der Endpunktkategorie „Morbidity“ subsumiert wurden.

Die Anzahl und der Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem UE, UE CTCAE-Grad ≥ 3 , SUE und UE, das zum Therapieabbruch führte, ist zusammenfassend in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: Zusammenfassung der UE im IDS; Sicherheitspopulation¹⁾

| IDS Zusammenfassung der UE | Studienbeginn bis Konditionierung (Tag -5) ²⁾ N = 29 | Ab Beginn Konditionierung (Tag -4) bis Datenschnitt ³⁾ N = 29 ⁴⁾ |
|---|---|--|
| Personen mit mindestens einem... | | |
| UE, n % | 29 (100) | 29 (100) |
| UE CTCAE-Grad ≥ 3 , n % | 7 (24) | 29 (100) |
| SUE, n % | 2 (7) | 20 (69) |
| UE, das zum Therapieabbruch führte | k. A. ⁵⁾ | k. A. ⁵⁾ |

¹⁾ Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, die OTL-200 erhalten haben.

²⁾ Zeitraum ab Tag der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Tag vor Beginn der Konditionierung mit Busulfan.

³⁾ Datenschnitte vom 30.03.2018 (Studie 201222), 05.01.2018 (CUP 207394) und 05.12.2018 (CUP 206258 und HE 205029).

⁴⁾ Angaben aus Modul 4.

⁵⁾ Dem Vorgehen des pU, das Auftreten eines Todesfalls mit einem UE, das zum Therapieabbruch führte, gleichzusetzen, wird nicht gefolgt. Das Auftreten von UE kann zur Folge haben, dass die Konditionierung nicht begonnen wird oder die OTL-200-Infusion nach der Konditionierung nicht verabreicht wird. Eine Darstellung ebendieser Therapieabbrüche wegen UE erfolgt seitens des pU nicht.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IDS: Integrierter Datensatz; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3

In Tabelle 18 sind die UE mit einer Inzidenz von mindestens 10 % und UE der CTCAE-Grade ≥ 3 , die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten auftraten, für die gewählten Studienphasen dargestellt.

Nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zu einem Tag vor Beginn der Konditionierung mit Busulfan wurden UE am häufigsten in der SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ (76 %) und im PT „Gallenblasenvergrößerung“ (76 %) berichtet. UE, die mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 eingestuft wurden, traten am meisten in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (14 %) und im PT „Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt“ (10 %) auf.

Mit Beginn der Konditionierung mit Busulfan bis zum jeweiligen Datenschnitt zeigten sich UE meist im SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (90 %) und im PT „Infektion der oberen Atemwege“ (48 %), gefolgt von PT „Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt“ (31 %). Die meisten UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 wurden im SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (79 %) und im PT „Febrile Neutropenie“ (79 %), aber auch im SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (79 %) und im PT „Stomatitis“ (41 %) berichtet. Sämtliche UE, die während dieser Studienphase mit den PT „Febrile Neutropenie“ und „Stomatitis“ kodiert wurden, waren schwere UE. Das trifft analog auf PT-Ebene auf „Aphasie“, „Ataxie“, „Dysarthrie“, „Kognitive Störung“, „Motorische Funktionsstörung“ und „Spastik“ (SOC „Erkrankungen des Nervensystems“) und auf „Gangstörung“ (SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“) zu.

Tabelle 18: Personen mit UE mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ und UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ im IDS; Sicherheitspopulation¹⁾

| IDS UE (Inzidenz $\geq 10\%$) und UE CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz $\geq 5\%$) MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term | Studienbeginn bis Konditionierung (Tag -5) ²⁾ N = 29 n (%) | | Ab Beginn Konditionierung (Tag -4) bis Datenschnitt ³⁾ N = 29 ⁴⁾ n (%) | |
|---|--|---------------|---|----------------|
| | UE gesamt | Grad ≥ 3 | UE gesamt | Grad ≥ 3 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 4 (14) | - | 23 (79) | 23 (79) |
| Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom | - | - | - | 2 (7) |
| Eisenmangelanämie | 3 (10) | - | - | - |
| Febrile Neutropenie | - | - | 23 (79) | 23 (79) |
| Neutropenie | - | - | 5 (17) | 5 (17) |
| Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen | - | - | 5 (17) | - |
| Phimose | - | - | 3 (10) | - |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | | 23 (79) | 21 (72) |
| Dysphagie | - | - | 4 (14) | 4 (14) |
| Enteritis | - | - | 6 (21) | 3 (10) |
| Erbrechen | - | - | 6 (21) | 4 (14) |
| Stomatitis | - | - | 12 (41) | 12 (41) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | - | - | 22 (76) | 20 (69) |
| Fieber | - | - | 7 (24) | - |
| Gangstörung | - | - | 15 (52) | 15 (52) |
| Grippeähnliche Erkrankung | - | - | 3 (10) | - |
| Schleimhautentzündung | - | - | 10 (34) | 9 (31) |
| Leber- und Gallenerkrankungen | 22 (76) | - | 16 (55) | 3 (10) |
| Gallenblasenpolyp | - | - | 4 (14) | - |
| Gallenblasenvergrößerung | 22 (76) | - | 3 (10) | - |
| Hepatomegalie | - | - | 4 (14) | - |
| Leberkrankheit mit Venenokklusion | - | - | 3 (10) | 3 (10) |

| IDS UE (Inzidenz ≥ 10 %) und UE CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 %) MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term | Studienbeginn bis Konditionierung (Tag -5)²⁾ N = 29 <i>n (%)</i> | | Ab Beginn Konditionierung (Tag -4) bis Datenschnitt³⁾ N = 29⁴⁾ <i>n (%)</i> | |
|---|---|-----------------|---|-----------------|
| | UE gesamt | Grad ≥ 3 | UE gesamt | Grad ≥ 3 |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 10 (34) | 4 (14) | 26 (90) | 13 (45) |
| Atemwegsinfektion | - | - | 3 (10) | - |
| Clostridium difficile – Kolitis | - | - | 3 (10) | 2 (7) |
| Gastroenteritis | - | - | 4 (14) | - |
| Harnwegsinfektion | - | - | 3 (10) | - |
| Infektion der oberen Atemwege | 7 (24) | - | 14 (48) | - |
| Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt | 3 (10) | 3 (10) | 9 (31) | 5 (17) |
| Konjunktivitis | - | - | 6 (21) | - |
| Ohreninfektion | - | - | 7 (24) | - |
| Pneumonie | - | - | 4 (14) | 3 (10) |
| Scharlach | - | - | 3 (10) | - |
| Virusinfektion | - | - | 3 (10) | - |
| Windpocken | - | - | 3 (10) | - |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | - | - | 9 (31) | - |
| Kopfverletzung | - | - | 4 (14) | - |
| Untersuchungen | 9 (31) | 2 (7) | 23 (79) | 4 (14) |
| Alanin-Aminotransferase erhöht | - | 2 (7) | - | - |
| Antikörpertest positiv | - | - | 4 (14) | - |
| Aspartat-Aminotransferase erhöht | - | 2 (7) | - | - |
| Ferritin im Serum erhöht | - | - | 6 (21) | - |
| Gamma-Glutamyltransferase erhöht | - | 2 (7) | - | - |
| Immunglobulin E im Blut erhöht | 4 (14) | - | 13 (45) | - |
| Körpermasseindex erniedrigt | - | - | 4 (14) | - |
| Vitamin D erniedrigt | - | - | 7 (24) | - |

| IDS UE (Inzidenz ≥ 10 %) und UE CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz ≥ 5 %) MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term | Studienbeginn bis Konditionierung (Tag -5) ²⁾ N = 29 n (%) | | Ab Beginn Konditionierung (Tag -4) bis Datenschnitt ³⁾ N = 29 ⁴⁾ n (%) | |
|--|--|--------------|---|----------------|
| | UE gesamt | Grad ≥ 3 | UE gesamt | Grad ≥ 3 |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 8 (28) | 2 (7) | 6 (21) | 3 (10) |
| Eisenmangel | 5 (17) | - | - | - |
| Metabolische Azidose | 3 (10) | 2 (7) | 4 (14) | 3 (10) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | - | - | 7 (24) | - |
| Osteoporose | - | - | 3 (10) | - |
| Erkrankungen des Nervensystems | - | - | 15 (52) | 14 (48) |
| Aphasie | - | - | 6 (21) | 6 (21) |
| Ataxie | - | - | 5 (17) | 5 (17) |
| Dysarthrie | - | - | 5 (17) | 5 (17) |
| Kognitive Störung | - | - | 4 (14) | 4 (14) |
| Krampfanfall | - | - | - | 2 (7) |
| Motorische Funktionsstörung | - | - | 9 (31) | 9 (31) |
| Spastik | - | - | 9 (31) | 9 (31) |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 8 (28) | - | 3 (10) | - |
| Renal-tubuläre Azidose | 8 (28) | - | - | - |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | - | - | 7 (24) | 2 (7) |
| Epistaxis | - | - | 3 (10) | 2 (7) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 4 (14) | 2 (7) | 14 (48) | 3 (10) |
| Erythematöser Hautausschlag | - | - | 6 (21) | 2 (7) |

¹⁾ Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, die OTL-200 erhalten haben.

²⁾ Zeitraum ab Tag der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zu dem Tag vor Beginn der Konditionierung mit Busulfan.

³⁾ Datenschnitte vom 30.03.2018 (Studie 201222), 05.01.2018 (CUP 207394) und 05.12.2018 (CUP 206258 und HE 205029).

⁴⁾ Angaben aus Modul 4.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IDS: Integrierter Datensatz; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

SUE, die bis zu dem jeweiligen Datenschnitt mit einer Inzidenz von mindestens 5 % auftraten, sind in Tabelle 19 dargestellt. Es zeigten sich bei 2 Kindern (7 %) während der ersten Studienphase SUE im SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, die auf PT-Ebene der „Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt“ zugeordnet wurden. Ab Beginn der Konditionierung mit Busulfan wurden SUE am meisten in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (31 %) und im PT „Dysphagie“ (14 %) berichtet, gefolgt von SUE, die bei 8 Patientinnen und Patienten (28 %) in die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ fielen. Darunter traten bei jeweils 2 Kindern SUE in den PT „Atemwegsinfektion“ (7 %), „Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt“ (7 %) und „Pneumonie“ (7 %) auf.

Tabelle 19: Personen mit SUE mit einer Inzidenz ≥ 5 % im IDS; Sicherheitspopulation¹⁾

| IDS SUE (Inzidenz ≥ 5 %) MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term | Studienbeginn bis Konditionierung (Tag -5)²⁾ N = 29 n (%) | Ab Beginn Konditionierung (Tag -4) bis Datenschnitt³⁾ N = 29⁴⁾ n (%) |
|---|---|---|
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | - | 9 (31) |
| Dysphagie | - | 4 (14) |
| Enteritis | - | 2 (7) |
| Erbrechen | - | 3 (10) |
| Leber- und Gallenerkrankungen | - | 3 (10) |
| Gallenblasenpolyp | - | 2 (7) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 2 (7) | 8 (28) |
| Atemwegsinfektion | - | 2 (7) |
| Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt | 2 (7) | 2 (7) |
| Pneumonie | - | 2 (7) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | - | 2 (7) |
| Metabolische Azidose | - | 2 (7) |
| Erkrankungen des Nervensystems | - | 6 (21) |
| Krampfanfall | - | 2 (7) |
| Motorische Funktionsstörung | - | 4 (14) |
| Spastik | - | 2 (7) |

¹⁾ Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, die OTL-200 erhalten haben.

²⁾ Zeitraum ab Tag der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zu dem Tag vor Beginn der Konditionierung mit Busulfan.

³⁾ Datenschnitte vom 30.03.2018 (Studie 201222), 05.01.2018 (Studie CUP 207394) und 05.12.2018 (Studien CUP 206258 und HE 205029).

⁴⁾ Angaben aus Modul 4.

Abkürzungen: IDS: Integrierter Datensatz; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

UE von besonderem Interesse

Es traten in beiden Studienphasen lediglich UE von besonderem Interesse auf, die in die Kategorie Immunogenität, nicht aber in die Kategorie Malignitäten fallen. Bis zur Konditionierung mit Busulfan wurden am häufigsten UE von besonderem Interesse in der SOC „Untersuchungen“ verortet, die auf PT-Ebene mit „Immunglobulin E im Blut erhöht“ klassifiziert wurden (14 %). Ab dem Beginn der Konditionierung traten bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten UE von besonderem Interesse in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ auf, die in erster Linie dem PT „Febrile Neutropenie“ (79 %) zugeordnet wurden.

Tabelle 20: Personen mit UE von besonderem Interesse im IDS; Sicherheitspopulation¹⁾

| IDS UE von besonderem Interesse MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term | Studienbeginn bis Konditionierung (Tag -5)²⁾ N = 29 n (%) | Ab Beginn Konditionierung (Tag -4) bis Datenschnitt³⁾ N = 29⁴⁾ n (%) |
|--|---|---|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 1 (3) | 23 (79) |
| Anämie | 1 (3) | 1 (3) |
| Febrile Neutropenie | 0 (0) | 23 (79) |
| Neutropenie | 0 (0) | 5 (17) |
| Thrombozytopenie | 0 (0) | 1 (3) |
| Augenerkrankungen | 0 (0) | 3 (10) |
| Allergische Konjunktivitis | 0 (0) | 1 (3) |
| Hyperämie des Auges | 0 (0) | 2 (7) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 0 (0) | 15 (52) |
| Dysphagie | 0 (0) | 4 (14) |
| Stomatitis | 0 (0) | 12 (41) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 0 (0) | 10 (34) |
| Schleimhautentzündung | 0 (0) | 10 (34) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 0 (0) | 6 (21) |
| Konjunktivitis | 0 (0) | 6 (21) |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 0 (0) | 1 (3) |
| Allergische Transfusionsreaktion | 0 (0) | 1 (3) |
| Untersuchungen | 4 (14) | 15 (52) |
| Anti-Komplement-Antikörper | 0 (0) | 1 (3) |
| Antikörpertest positiv | 0 (0) | 4 (14) |
| Immunglobulin E im Blut erhöht | 4 (14) | 13 (45) |
| Thrombozytenantikörper positiv | 0 (0) | 1 (3) |

| IDS UE von besonderem Interesse MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term | Studienbeginn bis Konditionierung (Tag -5)²⁾ N = 29 n (%) | Ab Beginn Konditionierung (Tag -4) bis Datenschnitt³⁾ N = 29⁴⁾ n (%) |
|--|---|---|
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 0 (0) | 4 (14) |
| Allergische Rhinitis | 0 (0) | 1 (3) |
| Asthma | 0 (0) | 1 (3) |
| Bronchospasmus | 0 (0) | 2 (7) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 3 (10) | 12 (41) |
| Allergische Dermatitis | 1 (3) | 0 (0) |
| Ausschlag | 0 (0) | 1 (3) |
| Ausschlag mit Juckreiz | 2 (7) | 1 (3) |
| Bullöse Dermatitis | 0 (0) | 1 (3) |
| Dermatitis | 0 (0) | 1 (3) |
| Erythematöser Hautausschlag | 0 (0) | 6 (21) |
| Exfoliation der Haut | 0 (0) | 1 (3) |
| Medikamentenausschlag | 0 (0) | 2 (7) |
| Papulöser Hautausschlag | 0 (0) | 2 (7) |
| Gefäßerkrankungen | 0 (0) | 1 (3) |
| Kawasaki Syndrom | 0 (0) | 1 (3) |

¹⁾ Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, die OTL-200 erhalten haben.

²⁾ Zeitraum ab Tag der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zu dem Tag vor Beginn der Konditionierung mit Busulfan.

³⁾ Datenschnitte vom 30.03.2018 (Studie 201222), 05.01.2018 (Studie CUP 207394) und 05.12.2018 (Studien CUP 206258 und HE 205029).

⁴⁾ Angaben aus Modul 4.

Abkürzungen: IDS: Integrierter Datensatz; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von OTL-200

Antidarsagen autotemcel/OTL-200 (Libmeldy®) ist, laut Fachinformation, indiziert zur Behandlung von metachromatischer Leukodystrophie (MLD) bei a) Kindern mit einer im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden Form ohne klinische Manifestation der Erkrankung und b) Kindern mit der im frühen Kindesalter auftretenden Form mit einer frühzeitigen klinischen Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbstständig gehen können, und vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung.

In die für die Nutzenbewertung vorliegenden Studien der integrierten Analyse (Studien 201222, CUP 207394, CUP 206258, HE 205029 \triangleq IDS) wurden Patientinnen und Patienten mit der spät-infantilen Form (LI) ohne eine klinische Manifestation der Erkrankung (präsymptomatisch) oder mit der frühjuvenilen Form (EJ), sowohl ohne klinische Manifestation als auch mit ersten Symptomen (prä- und frühsymptomatisch), eingeschlossen. Da bei einem präsymptomatischen Kind, das in die Studie 201222 eingeschlossen wurde, zwei mutierte Allele mit Restfunktion (R) der ARSA vorlagen, wurde bei ihm eine intermediäre Form der Erkrankung in Betracht gezogen, die zwischen der gängigen LI- und EJ-Form verortet wird (siehe Tabelle 5). Der pU führt hierzu aus, dass die intermediäre MLD vorliegt, insofern erste Symptome beim älteren Geschwisterkind in einem Alter von ≤ 6 Jahren auftraten und es nicht möglich ist, das Geschwisterkind eindeutig der LI- oder EJ-MLD zuzuordnen. Für die Analysen wurde die intermediäre Form als EJ-MLD klassifiziert. Es wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass die LI-, EJ- und intermediäre MLD umfasst sind.

Mit Protokoll-Amendment 6 der Studie 201222 vom 10.12.2013 wurde eingeführt, dass die Eignung von frühsymptomatischen Patientinnen und Patienten mit EJ-MLD für die Behandlung mit OTL-200 unmittelbar vor der Behandlung ein weiteres Mal überprüft werden soll. Es war in der Folge, im Fall einer bedeutsamen Krankheitsprogression vor Behandlungsbeginn, ein vorzeitiger Studienabbruch geplant. Aus den Unterlagen des pU geht nicht hervor, anhand welcher Kriterien über das Vorliegen einer bedeutsamen Krankheitsprogression entschieden wurde. Es wird vermutet, dass der Abbruch bei einer kognitiven Verschlechterung (IQ < 70 Punkte) und dem Verlust der Fähigkeit unabhängig mindestens 10 Schritte gehen zu können erfolgte (siehe Definition frühsymptomatisch, Tabelle 2). Obschon die EJ-MLD von 2 Patientinnen, die unter Protokollversion 8 eingeschlossen wurden, die schnell fortschreitende Phase, laut Modul 4, vor der OTL-200-Infusion erreicht hat, wurde ihnen OTL-200 verabreicht. Der pU führt in Modul 4 aus, dass diese schnell fortschreitende Phase durch eine Verschlechterung der motorischen und kognitiven Funktionen gekennzeichnet ist. Da aus den Studienunterlagen allerdings hervorgeht, dass sie zum Zeitpunkt der Verabreichung der OTL-200-Infusion weiterhin frühsymptomatisch waren, fallen die 2 Patientinnen in das Anwendungsgebiet von Antidarsagen autotemcel/OTL-200 (Libmeldy®).

4.2 Design und Methodik der Studien

Integrierter Datensatz

Die unkontrollierten Studien 201222, CUP 207394, CUP 206258 und HE 205029 wurden für eine gemeinsame Analyse in einem integrierten Datensatz (IDS) zusammengefasst.

Die Studie 201222 ist eine nicht-randomisierte, offene, 1-armige, monozentrische Phase-I/II-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit der Studienmedikation OTL-200 bei Kindern mit LI- oder EJ-Form der MLD untersucht wird. In einem Studienzentrum in Mailand (Italien) wurde am 09.04.2010 die erste Testperson eingeschlossen. Das Studienende ist für April 2023 geplant. Mit Protokoll-Amendment 6 vom 10.12.2013 wurde eingeführt, dass nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, bei denen, bezogen auf die MLD-Formen, 2 der 3 im Folgenden aufgelisteten Kriterien erfüllt wurden: a) Alter des älteren Geschwisterkinds beim Auftreten der Symptome (LI: ≤ 30 Monate; EJ: 30 Monate – 6 Jahre), b) Genotyp (LI: 2 Null (0)-mutierte ARSA-Allele; EJ: 1 Null (0)- und 1 R-mutiertes ARSA-Allel) und c) periphere Neuropathie mittels Elektroneurographie (ENG). Für die bereits vor dem Zeitpunkt der Protokolländerung eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ist unklar, ob sie alle drei Kriterien erfüllen mussten. Für frühsymptomatische Kinder wurde zusätzlich das Einschlusskriterium, dass die Symptome der Erkrankung nicht länger als 6 Monate vorliegen durften, durch die folgenden Kriterien ersetzt: a) IQ ≥ 70 Punkte und b) Fähigkeit, unabhängig mindestens 10 Schritte gehen zu können. Bis Protokoll-Amendment 6 wurden laut Modul 4 zwei frühsymptomatische Patientinnen und Patienten, gemäß der ursprünglichen Definition, in die Studie aufgenommen. Es ist unbekannt, inwiefern sich die Teilpopulationen, die vor und nach der Protokolländerung eingeschlossen wurden, voneinander unterscheiden.

Die Studie war in vier Phasen unterteilt: a) Screening-Phase, b) Baseline-Phase, c) eine 36-tägige Behandlungsphase, die die Gewinnung hämatopoetischer Stammzellen, Apherese, myeloablative Konditionierung mit Busulfan sowie die Verabreichung der Studienmedikation umfasst, und d) eine mindestens 8-jährige Nachbeobachtungsphase.

Die Studie 201222 wurde im IDS mit Daten aus zwei Härtefallprogrammen CUP 207394 und CUP 206258 und der Hospital Exemption HE 205029 ergänzt. Bei Studie CUP 207394 handelt es sich um einen Fallbericht eines am 23.04.2013 eingeschlossenen frühsymptomatischen Patienten mit EJ-MLD, dem die Studienmedikation OTL-200 im Rahmen eines Härtefallprogramms zur Verfügung gestellt wurde. Zu diesem Zeitpunkt wurden keine EJ-Patientinnen und -Patienten in die Studie 201222 rekrutiert. Studie CUP 206258 ist eine Fallserie von Patientinnen und Patienten mit LI- oder EJ-Form mit frühzeitiger klinischer Manifestation, die präsymptomatisch waren und ab dem 16.01.2017 als Härtefall eingeschlossen wurden. Mit Protokoll-Amendment 1 vom 12.07.2017 wurde eingeführt, dass, neben LI-Patientinnen und -Patienten, auch Kindern mit der intermediären oder EJ-Form der Erkrankung die Studienmedikation verabreicht werden durfte. Für Studie HE 205029 liegt ein gemeinsamer Studienbericht mit Studie CUP 206258 vor. Es handelt sich bei Studie HE 205029 um eine Fallserie von Patientinnen und Patienten mit LI-Form, die mit der Studienmedikation OTL-200 ab dem 29.12.2015 im Rahmen einer Hospital Exemption behandelt wurden. Alle vier Studien zeichnet ein vergleichbares Studiendesign und eine Durchführung in einem ausgewählten Zentrum in Mailand (Italien) aus. Angesichts vergleichbarer Studienbedingungen und hinreichend ähnlicher Studienpopulationen, aber auch aufgrund der kleinen Fallzahl in der Hauptstudie 201222, erscheint eine gemeinsame Auswertung als integrierter Datensatz adäquat. Es bestehen, in Anbetracht des monozentrischen Designs der Studien, jedoch Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

In den IDS fließen Daten zu 30 Personen mit LI-, intermediärer und EJ-MLD aus den Studien 201222 (n = 21; Datenschnitt: 30.03.2018), CUP 207394 (n = 1; Datenschnitt: 05.01.2018), CUP 206258 (n = 5; Datenschnitt: 05.12.2018) und HE 205029 (n = 3; Datenschnitt: 05.12.2018) ein. Das mediane Alter betrug zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 12 Monate (min; max: 0; 132), zu Studieneinschluss 14 Monate (min; max: 7; 136). Insgesamt waren die Patientinnen und Patienten überwiegend männlich (57 %). Zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studien waren 21 von 30 Patientinnen und Patienten (70 %) präsymptomatisch und 9 (30 %) frühsymptomatisch. Bei 16 Kindern (53 %) war LI-MLD diagnostiziert worden, bei 13 (43 %) EJ-MLD. Bei einem Kind (3 %) aus Studie 201222 wurde die intermediäre Form der Erkrankung in Erwägung gezogen. Für die Beurteilung grobmotorischer Funktionen wurde ein mittlerer GMFM-Wert von 67 % (SD: 25) zu Baseline berichtet. 13 Patientinnen und Patienten waren, dem GMFC-MLD zufolge, zu Baseline ohne (21 %) oder mit Hilfe (24 %) gehfähig. Es wurden für einen Großteil der Studienpopulation (55 %) jedoch keine GMFC-MLD-Werte dargestellt. Fehlende Werte können zum Teil darin begründet sein, dass der Einsatz des Messinstruments erst ab einem Alter von 18 Jahren empfohlen wird.

Ein vorzeitiger Studienabbruch trat bei einer Person aus Studie 201222 wegen einer bedeutsamen Krankheitsprogression zwischen der Eingangsuntersuchung und dem Beginn der Behandlung auf. Da diese Person in der ITT- und Sicherheitspopulation nicht berücksichtigt wurde, umfasst die vom pU herangezogene ITT-Population nicht alle in die vier Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Alle 29 behandelten Patientinnen und Patienten erhielten vor der OTL-200-Infusion eine Konditionierung unter Verwendung von Busulfan. Darunter erhielten 13 Patientinnen und Patienten (45 %) eine sub-myeloablative Konditionierung (SMAC) mit 14 Dosen Busulfan als 2-stündige intravenöse Infusion, 16 (55 %) eine myeloablative Konditionierung (MAC) mit insgesamt vier Dosen Busulfan als 3-stündige intravenöse Infusion. Die Studienmedikation wurde 1-mal mit einer medianen Zelldosis von $10,9 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg (min; max: 4,2; 25,9) als intravenöse Infusion innerhalb von 10 bis 20 Minuten verabreicht. Die Angaben zur Mindestdosis entsprechen der Fachinformation, der zufolge die empfohlene Mindestdosis 3×10^6 CD34⁺-Zellen/kg beträgt. Gemäß Fachinformation sollte das maximal zu verabreichende Volumen der Studienmedikation weniger als 20 % des geschätzten Plasmavolumens der Patientin oder des Patienten betragen. Es ist unklar, in welchem Ausmaß der Empfehlung in den der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studien gefolgt wurde. Angaben zu Vor- und Begleittherapie sind für den IDS nicht berichtet. Für Studie 201222 können, dessen ungeachtet, nur unvollständige Angaben zur Begleitbehandlung gemacht werden, da seitens pU beispielhaft aufgelistete Begleitmedikamente (z. B. Antiemetika, Analgetika und Antiepileptika) routinemäßig im Studienzentrum eingesetzt und ausschließlich in solchen Fällen im Fallberichtsbogen erfasst werden, in denen sie wegen einer Begleiterkrankung oder UE zum Einsatz kommen.

Die Beobachtungszeit nach der OTL-200-Infusion betrug im Median 3,2 Jahre (min; max: 0,6; 7,5).

Der SAP des IDS ist auf den 17.09.2019 datiert und wurde somit erst nach den jeweiligen Datenschnitten der Studien 201222, CUP 207394, CUP 206258 und HE 205029 erstellt. Das Verzerrungspotential der vier Studien wird angesichts des unkontrollierten Designs auf Studien- und Endpunktebene als hoch eingeschätzt.

Indirekter Vergleich mit der Studie TIGET-NHx

In die natürliche Verlaufskohorte TIGET-NHx wurden ab dem Jahr 2002 insgesamt 31 Patientinnen und Patienten mit einer frühzeitigen klinischen Manifestation und LI- oder EJ-Form der Erkrankung eingeschlossen. Die historische Kontrolle wurde als Kontrollarm für die Studie 201222 geplant und

durchgeführt. Zur Datengenerierung fanden Querschnitts- ($n = 9$) und Längsschnitterhebungen ($n = 22$) statt. In Modul 4 des Nutzendossiers führt der pU dazu aus, dass Studiendaten für einen Teil der Kinder, z. B. aufgrund von Todesfällen, nur für einen Messzeitpunkt vorlagen. Zugleich wurden, neben prospektiven Studiendaten, auch retrospektive Daten erfasst. Es bleibt unklar, wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten ist, für die Längsschnittdaten retrospektiv erfasst wurden, und ob die Daten retrospektiv aus Krankenhausakten, mittels Elternbefragung oder auf andere Weise erhoben wurden. Insgesamt lässt sich nicht beurteilen, ob die Datenquellen, auf dessen Grundlage die retrospektive Datenerhebung erfolgte, die für die Untersuchung relevanten Daten in der erforderlichen Qualität enthielten.

Ein Studienprotokoll und Angaben zu Selektionskriterien wurden nicht identifiziert. Es wurden, laut Modul 4, jene Patientinnen und Patienten in die Studie TIGET-NHx eingeschlossen, die für eine Teilnahme an den Studien 201222, CUP 207394, CUP 206258 und HE 205029 nicht geeignet waren, aber im selben Zentrum betreut wurden. Die MLD-Formen (LI und EJ) wurden, dem Studienbericht zufolge, in den Studien TIGET-NHx und 201222 durch das Vorhandensein identischer Kriterien definiert. Als Kriterien wurden a) das Alter bei Symptombeginn des älteren Geschwisterkinds (LI-Form) oder das Alter bei Symptombeginn der Testperson oder des älteren Geschwisterkinds (EJ-Form), b) der Genotyp und c) eine mittels ENG bestätigte periphere Neuropathie zugrunde gelegt. Da das Vorhandensein einer peripheren Neuropathie als Kriterium zur Diagnosestellung bei beiden MLD-Formen herangezogen wurde, waren für die Einteilung der Patientinnen und Patienten in die LI- oder EJ-MLD-Gruppe das Alter des älteren Geschwisterkinds (LI- und EJ-Form) oder der Testperson (EJ-Form) beim Auftreten erster Symptome sowie der Genotyp ausschlaggebend. Vom pU wird nicht ausgeführt, inwieweit der Genotyp in der Studie TIGET-NHx, in die das erste Kind im Jahr 2002 eingeschlossen wurde, ähnlich valide bestimmt werden konnte, wie in den Studien 201222 (2010), CUP 207394 (2013), CUP 206258 (2017) und HE 205029 (2015) und ob demnach eine potentielle Fehlklassifikation ausgeschlossen werden kann.

Alle Patientinnen und Patienten des Kontrollkollektivs wurden allerdings, unabhängig davon, welche MLD-Form (LI oder EJ) diagnostiziert wurde, zu Studieneinschluss als symptomatisch klassifiziert. Danach sind 19 LI-Patientinnen und -Patienten (61 %) mit klinischer Manifestation der Erkrankung zum Zeitpunkt ihres Einschlusses in die Studie TIGET-NHx nicht vom Anwendungsgebiet umfasst. Unter den Patientinnen und Patienten, für die das GMFC-MLD-Level zu Baseline oder retrospektiv erfasst berichtet wurde, konnte keines der Kinder noch selbstständig gehen (entspricht Level 0 und 1). Da für 14 von 31 Kindern aus der Studie TIGET-NHx (45 %) Angaben zum GMFC-MLD-Level fehlen, bleibt unklar, wie hoch der Anteil der EJ-Patientinnen und -Patienten ist, die noch als frühsymptomatisch einzustufen waren. Die Studienpopulationen der Studie TIGET-NHx des natürlichen Verlaufs und des IDS unterscheiden sich zu Studienaufnahme nicht nur hinsichtlich ihres Symptomstatus (prä-, früh- und symptomatisch), sondern auch in Bezug auf grobmotorische Funktionen. Der mittlere GMFM-Wert lag im Vergleichsarm (Studie TIGET-NHx) mit 12 % (SD: 19), verglichen mit dem Interventionsarm (IDS) (Mittelwert: 67 % (SD: 25)), deutlich niedriger. Da zusätzlich ein Großteil der Patientinnen und Patienten auf GMFC-MLD-Level 5 (13 %) und 6 (32 %) eingestuft wurde, lässt sich ableiten, dass die MLD bei mindestens 45 % bereits vor ihrem Studieneinschluss zu einem Verlust der Fähigkeit geführt hat, sich fortbewegen und ohne Unterstützung sitzen zu können (siehe hierzu auch Anhang).

Im Kontrollarm lag das mediane Alter mit 34 Monaten (min; max: 19; 85) zu Diagnosestellung und 99 Monaten (min; max: 35; 215) zu Studieneinschluss deutlich höher als im IDS (zu Diagnosestellung: 12 Monate (min; max: 0; 132); zu Studieneinschluss: 14 Monate (min; max: 7; 136)). Dieser

Altersunterschied ist in gewissem Maße dadurch erklärbar, dass 12 Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm ältere Geschwister hatten, die in der Studie TIGET-NHx betreut wurden. Zusätzlich geht aus den Studienunterlagen hervor, dass alle Patientinnen und Patienten mit LI-MLD (n = 16) oder präsymptomatischer EJ-MLD (n = 5) des IDS diagnostiziert wurden, nachdem ältere Geschwister Symptome entwickelt und infolgedessen eine MLD-Diagnose erhalten hatten. Bei Kindern im historischen Kontrollarm erfolgte die Diagnosestellung dahingegen erst nach Auftreten erster Symptome. Die Beobachtungsdauer betrug ab dem Zeitpunkt der ersten Datenerhebung im Median 5,5 Jahre (min; max: 1,8; 16,1). Somit wurde eine Person, prospektive und retrospektive Datenerhebungen eingeschlossen, bis zum Datenschnitt der Studie TIGET-NHx (01.09.2017) über einen Zeitraum von 16 Jahren nachbeobachtet. Im Gegensatz dazu wurde die geplante 8-jährige Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten in den Studien 201222, CUP 207394, CUP 206258 und HE 205029 bis zu den jeweiligen Datenschnitten nicht erreicht (mediane Dauer: 3,2 Jahre (min; max: 0,6; 7,5)). Die Beobachtungszeiten unterscheiden sich demnach erheblich zwischen Interventions- und historischem Kontrollarm. In der Gesamtheit wurde weder eine hinreichende Strukturgleichheit der Patientengruppen im Interventions- und Kontrollarm noch vergleichbare Beobachtungsdauern bis zum jeweiligen Datenschnitt gezeigt.

Im IDS und in der Studie TIGET-NHx liegen allerdings ähnlich hohe Anteile an Patientinnen und Patienten mit LI- und EJ-MLD vor. Die Annahme, dass Patientengruppen, im Falle einer Gleichverteilung der MLD-Formen und ohne krankheitsmodifizierende Therapie bis zum Tag der Verabreichung von OTL-200, einen ähnlichen Krankheitsverlauf zeigen, erscheint im Grundsatz plausibel. Insofern vor Verabreichung der OTL-200-Infusion allerdings eine Selektion von Patientinnen und Patienten mit prognostisch günstigerem Profil erfolgte, ist diese Annahme hingegen nicht vertretbar. Eine solche Selektion kann auf Grundlage der vom pU vorgelegten Daten nicht ausgeschlossen werden. Es ist möglich, dass Kinder, die mit Beginn der Studie 201222 im Jahr 2010 prä- oder frühsymptomatisch waren, in die Studien 201222, CUP 207394, CUP 206258 und HE 205029 eingeschlossen wurden und die Studienmedikation OTL-200 erhalten konnten, wohingegen Kinder mit schwereren kognitiven und motorischen Beeinträchtigungen ab diesem Zeitpunkt möglicherweise weiterhin in die Studie TIGET-NHx aufgenommen wurden. Es wurden vom pU keine Informationen vorgelegt, anhand derer sich eine Selektion dieserart mit hinreichender Sicherheit ausschließen ließe. Dazu sind z. B. Angaben zum Datum des letzten Einschlusses in die natürliche Verlaufskohorte und zum Patientenfluss im Zentrum in Mailand (Italien) erforderlich.

Für einen hinreichend validen Vergleich sollte – auch unter der Annahme, dass das Lebensalter bei Auftreten erster Symptome ein prognostischer Faktor für den weiteren natürlichen Verlauf der MLD ist – dargelegt werden, dass die Populationen im IDS und in der Studie TIGET-NHx zu dem Zeitpunkt, zu dem Patientinnen und Patienten im IDS OTL-200 erhielten, hinsichtlich ihrer kognitiven und motorischen Funktionen vergleichbar waren.

Da die erkrankungsbedingten Symptome bei Kindern in der Studie TIGET-NHx zum natürlichen Verlauf zu Studieneinschluss schwerwiegender waren, kann nicht ausgeschlossen werden, dass Patientinnen und Patienten infolge des Fortschreitens der Erkrankung verstarben, bevor sie in die historische Kontrolle eingeschlossen werden konnten. Durch diesen potentiellen Selektionseffekt besteht die Möglichkeit einer Verzerrung, die zuungunsten von OTL-200 ausfallen würde. Insofern Patientinnen und Patienten mit einem prognostisch günstigeren Krankheitsprofil in die vier Studien des IDS eingeschlossen wurden, ergibt sich hingegen eine Verzerrung zugunsten von OTL-200. In der Gesamtheit kann, basierend auf den vom pU vorgelegten Daten, weder die Richtung noch das

Ausmaß einer Verzerrung der Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator von OTL-200 mit BSC abschließend beurteilt werden.

Patientinnen und Patienten der Studie TIGET-NHx zum natürlichen Verlauf erhielten, laut Modul 4, eine rein unterstützende Behandlung (BSC). Welche Therapieoptionen davon umfasst waren, wird vom pU weder für die Studie TIGET-NHx noch für die Studien 201222, CUP 207394, CUP 206258 und HE 205029 (\cong IDS) definiert. In Modul 4 ist berichtet, dass bei 2 Patientinnen, die mit OTL-200 behandelten wurden, nach dem Auftreten einer Dysphagie auf Wunsch der Eltern keine weiteren supportiven Therapien, wie beispielsweise eine künstliche Ernährung über eine perkutane endoskopische Gastrostomie Sonde, zum Einsatz kamen. Es ist unbekannt, ob, unabhängig von den vorgenannten Fällen, weitere mit OTL-200 behandelte oder nicht behandelte Patientinnen und Patienten auf eine unterstützende Behandlung verzichtet haben. Da Kinder in der Studie TIGET-NHx ihre MLD-Diagnose im Median mit 34,3 Monaten (min; max: 18,6; 85,3) erhielten, Kinder im IDS dagegen mit 12,2 Monaten (min; max: 0,0; 131,9), konnte die unterstützende Behandlung in der historischen Kontrolle erst in einem höheren Alter erfolgen als die OTL-200-Infusion in Kombination mit symptombezogener, supportiver Therapie im Interventionsarm. Es wird vom pU nicht diskutiert, inwieweit eine unterstützende Behandlung einen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse der in den Studien erhobenen Endpunkte haben kann und ob sich ebenjener Einfluss je nach Symptomstatus zu Beginn einer rein unterstützenden Behandlung (früh- oder symptomatisch) unterscheiden kann. Je stärker BSC die Studienergebnisse der erhobenen Endpunkte beeinflusst und je stärker dieser Einfluss mit einer zeitlich früheren Behandlung assoziiert ist, desto eher kann der durch den indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator ermittelte Effekt zugunsten von OTL-200 verzerrt sein. Da Kinder in die historische Kontrolle ab dem Jahr 2002 eingeschlossen wurden, in die Studien 201222, CUP 207394, CUP 206258 und HE 205029 hingegen erst ab 2010, kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich die supportiven Therapieoptionen im Zeitverlauf und somit auch der potentielle Einfluss auf die Studienergebnisse nicht unwesentlich verändert hat.

In Anbetracht der Vielzahl von beschriebenen Unsicherheiten und Limitationen, aber insbesondere auch aufgrund des Risikos für eine Selektion von MLD-Patientinnen und -Patienten mit günstigerem Krankheitsprofil für die Studien 201222, CUP 207394, CUP 206258 und HE 205029 (\cong IDS), wird der indirekte Vergleich ohne einen Brückenkomparator zwischen OTL-200 (IDS) und BSC (Studie TIGET-NHx) für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

4.3 Mortalität

In der Endpunktkategorie „Mortalität“ wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung Ergebnisse zum Gesamtüberleben berücksichtigt.

Zum jeweiligen Datenschnitt in den Studien 201222 (30.03.2018), CUP 207394 (05.01.2018), CUP 206258 (05.12.2018) und HE 205029 (05.12.2018) lagen insgesamt 3 Todesfälle (10 %) vor. Zu beachten ist, dass die Patientinnen und Patienten nach der Behandlung mit der Studienmedikation OTL-200, je nach Zeitpunkt ihres Einschusses in die der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studien, unterschiedlich lang beobachtet wurden (Median: 3,2 Jahre (min; max: 0,6; 7,5)). In der Studie 201222 sind 2 Patientinnen mit EJ-MLD zu Monat 8 bzw. Monat 15 nach der OTL-200-Infusion aufgrund einer Dysphagie, infolge des Fortschreitens ihrer Erkrankung, verstorben. Die Kinder wurden auf Wunsch ihrer Eltern nicht mit einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie Sonde ernährt. In Studie CUP 206258 verstarb zu Monat 14 nach der Gabe von OTL-200 ein Patient mit EJ-MLD aufgrund eines ischämischen Schlaganfalls.

Zusammenfassende Einschätzung zur Mortalität

Auf Basis der vorliegenden Daten können in Ermangelung eines validen Vergleichs und unter der Berücksichtigung der bisherigen Beobachtungszeiten und der limitierten Anzahl der bislang mit der Studienmedikation OTL-200 behandelten Patientinnen und Patienten keine Aussagen zum Effekt von OTL-200 im Vergleich zu BSC für die Endpunktkategorie „Mortalität“ getroffen werden.

4.4 Morbidität

In der Kategorie „Morbidität“ werden in der Nutzenbewertung Ergebnisse des Endpunkts „GMFM“ berücksichtigt. Die Ergebnisse der Endpunkte „GMFC-MLD“ und „Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung“ werden vor dem Hintergrund der in Kapitel 2.4 jeweils beschriebenen Limitationen nicht dargestellt. Angesichts einer unklaren Operationalisierung und fehlender Informationen zur Validität wird auf eine Berücksichtigung der Endpunkte „Neuropsychologische Tests“ und „Entwicklungsquotient“ verzichtet. Der Endpunkt „ARSA-Aktivität“ wird in der Nutzenbewertung, aufgrund einer fehlenden unmittelbaren Patientenrelevanz, ebenfalls nicht berücksichtigt.

Für den Endpunkt „GMFM“ wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung Auswertungen für den IDS herangezogen. Zu Baseline zeigte sich bei den Patientinnen und Patienten ein mittlerer GMFM-Wert von 66,9 %, der, einer A-posteriori-Analyse zufolge, nach 2-jähriger Nachbeobachtung 75,9 % und nach 3-jähriger Nachbeobachtung 73,0 % betrug. Zu Jahr 3 stützt der pU seine Analysen auf eine Datenbasis, die auf 69 % der ITT-Population (n = 20) zurückgreift. Da die Beobachtungszeit ab dem Zeitpunkt des Einschlusses der ersten Person bis zum Datenschnitt in der Studie CUP 206258 kürzer als 2 Jahre (n = 5) und in der Studie HE 205029 kürzer als 3 Jahre (n = 3) war, waren zu Jahr 3 allerdings auch nur 21 Rückläufe erwartbar. Da zudem 2 Patientinnen aus Studie 201222 zu Monat 8 bzw. Monat 15 infolge des Fortschreitens ihrer Erkrankung verstarben, bleibt unklar, wie zu Jahr 3 überhaupt Daten für 20 Personen vorliegen können.

Auswertungen getrennt für die LI- und EJ-MLD waren a priori geplant. Aufgrund einer Überlappung der Konfidenzintervalle nach 2- und 3-jähriger Nachbeobachtung wird angenommen, dass sich der Behandlungseffekt in den Teilpopulationen nicht wesentlich unterscheidet.

Bei der Interpretation der Ergebnisse zum Endpunkt „GMFM“ ist allerdings zu beachten, dass durch das Instrument grobmotorische Funktionen abgefragt werden, die von einem gesunden, motorisch normal entwickelten 5-jährigen Kind ausgeübt werden können. Daher ist davon auszugehen, dass auch der Prozentwert (min; max: 0; 100) von motorisch normal entwickelten Kindern bis zum Erreichen eines Alters von 5 Jahren steigen würde. Es bleibt bei Patientinnen und Patienten mit einer im späten Säuglingsalter (LI) oder frühen Kindesalter (EJ) auftretenden Erkrankung fraglich, dass eine Verbesserung motorischer Funktionen, erfasst mittels GMFM, ohne das Vorliegen eines adäquaten Vergleichs, sinnvoll interpretiert werden kann.

Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität

Es zeigte sich 2 und 3 Jahre nach der OTL-200-Infusion, dass bei Patientinnen und Patienten der Studien 201222, CUP 207394, CUP 206258 und HE 205029 keine schlechtere grobmotorische Funktion, gemessen mittels GMFM, im Vergleich mit dem Baseline-Wert vorlag. Diese Ergebnisse sind jedoch mit den beschriebenen Unsicherheiten behaftet.

In Ermangelung eines validen Vergleichs können anhand der vorliegenden Daten keine Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorie „Morbidity“ im Vergleich von OTL-200 gegenüber BSC getroffen werden.

4.5 Lebensqualität

Es wurden keine Endpunkte der Kategorie „Lebensqualität“ erhoben.

Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Es liegen für die Endpunktkategorie „Lebensqualität“ keine Daten der Studien 201222, CUP 207394, CUP 206258 und HE 205029 vor.

4.6 Sicherheit

Die Ergebnisse zu den Sicherheitsendpunkten im IDS wurden durch den pU für einzelne Studienphasen deskriptiv dargestellt. Für Patientinnen und Patienten aus der historischen Kontrolle liegen keine Sicherheitsdaten vor. Es wurden für die vorliegende Nutzenbewertung zwei Studienphasen herangezogen, um den Zeitraum ab Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Datenschnitt abzudecken: a) Zeitraum ab Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Tag vor Beginn der Konditionierungsbehandlung sowie b) Zeitraum ab Beginn der Konditionierung bis zu den jeweiligen Datenschnitten der Studien 201222 (30.03.2018), CUP 207394 (05.01.2018), CUP 206258 (05.12.2018) und HE 205029 (05.12.2018).

Da sich die Angaben zu den beiden Phasen auf das Neu- oder Wiederauftreten von UE innerhalb der jeweiligen Zeiträume beziehen, wurden UE, die vor der Konditionierung mit Busulfan auftraten und mit Beginn der Konditionierung nicht abgeklungen sind, nur in der ersten Studienphase erfasst. Die Beobachtungszeit für die Endpunkte der Kategorie „Sicherheit“ betrug im Median 3,2 Jahre (min; max: 0,6; 7,5) (zuzüglich mindestens 36 Tage bis zur OTL-200-Infusion).

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation, die sämtliche eingeschlossenen Patientinnen und Patienten umfasst, denen die Studienmedikation OTL-200 verabreicht wurde. In beiden Studienphasen trat bei allen 29 Patientinnen und Patienten mindestens ein UE auf. In dem Zeitraum ab Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zur myeloablativen Konditionierung mit Busulfan wurden für 7 Patientinnen und Patienten (24 %) UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 berichtet, darunter am häufigsten „Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt“ (10 %) in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“. Es wurden 2 Infektionen im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt (7 %) als SUE klassifiziert. Mit Beginn der Konditionierung wurden UE am häufigsten in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ erfasst (90 %) (PT „Infektion der oberen Atemwege“ (48 %), PT „Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt“ (31 %)). Der Großteil der UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 wurde zum einen in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (79 %) (PT „Febrile Neutropenie“ (79 %)) erfasst, zum anderen in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (79 %) (PT „Stomatitis“ (41 %)). Aus der deskriptiven Darstellung lässt sich ergänzend ableiten, dass alle UE, die mit den PT „Spastik“ (31 %), „Motorische Funktionsstörung“ (31 %), „Aphasie“ (21 %), „Ataxie“ (17 %), „Dysarthrie“ (17 %) und „Kognitive Störung“ (14 %) (SOC „Erkrankungen des Nervensystems“) kodiert wurden oder aber mit dem PT „Gangstörung“ (52 %) (SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“), UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 waren. Die letztgenannten UE auf Ebene der PT

spiegeln krankheitsbedingte Symptome wider, die seitens des pU ab einem CTCAE-Grad 3 als UE gewertet wurden. Der pU legt jedoch keine Operationalisierung der UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 vor, die als erkrankungsbedingte Symptome galten. In der Folge bleibt auch unklar, welche Symptome, die als UE mit einem CTCAE-Grad < 3 erfasst wurden, nicht in die Auswertungen der Endpunkt-kategorie „Sicherheit“ eingeflossen sind. Im Grundsatz ist fraglich, weswegen schwere Symptome als UE gewertet wurden, da sie, insoweit sie eindeutig aus der Grunderkrankung resultieren, unabhängig von ihrem Schweregrad der Kategorie „Morbidity“ zuzuordnen sind.

Da ausgewählte UE (z. B. Stomatitis und Zytopenie) in den ersten 100 Tagen lediglich bei erhöhtem Schweregrad erfasst wurden, ist davon auszugehen, dass nach rund drei Monaten mehr UE erfasst und dokumentiert werden.

Ab dem Tag des Beginns der Konditionierungsbehandlung mit Busulfan traten SUE am häufigsten in den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (31 %) (PT „Dysphagie“ (14 %) und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (28 %) (PT „Atemwegsinfektion“ (7 %), PT „Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt“ (7 %) und PT „Pneumonie“ (7 %) auf.

UE von besonderem Interesse wurden nicht a priori, sondern erst nach den Datenschnitten der Studien 201222, CUP 207394, CUP 206258 und HE 205029 definiert. Im initialen SAP und im SAP-Amendment 1 der Studie 201222 wurden ausschließlich die zwei Kategorien „Immunogenität“ und „Malignitäten“ erwähnt. Der pU verweist im initialen SAP darauf, dass die Liste der SMQ noch vor Datenbankschluss erstellt werden sollte. In beiden Studienphasen wurden nur UE von besonderem Interesse berichtet, die in die Kategorie „Immunogenität“ fallen. Bis zur Konditionierungsbehandlung traten UE von besonderem Interesse bei Patientinnen und Patienten am häufigsten in der SOC „Untersuchungen“ (14 %) (PT „Immunglobulin E im Blut erhöht“ (14 %) auf. In der zweiten Phase, mit Beginn der myeloablativen Konditionierung, wurden UE von besonderem Interesse vorwiegend in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (79 %) erfasst (PT „Febrile Neutropenie“ (79 %)).

Dem Vorgehen des pU, das Auftreten eines Todesfalls mit einem UE, das zum Therapieabbruch führte, gleichzusetzen, wird nicht gefolgt. Das Auftreten eines UE kann, je nach Zeitpunkt des Auftretens, dazu führen, dass die Konditionierung mit Busulfan nicht begonnen wird oder die OTL-200-Infusion nach der Konditionierungsbehandlung nicht verabreicht wird. Durch den pU werden derlei Therapieabbrüche wegen UE bei der Darstellung allerdings nicht berücksichtigt.

Nach Einschätzung der European Medicines Agency (EMA) entsprechen die bislang berichteten UE dem für eine Transplantation hämatopoetischer Stammzellen mit einer vorherigen myeloablativen Konditionierung erwartbaren Sicherheitsprofil. Die meisten aufgetretenen UE scheinen, gemäß EPAR, mit der Konditionierung mit Busulfan assoziiert zu sein. Es wird zum einen auf die limitierte Anzahl an bislang mit OTL-200 behandelten Kindern und zum anderen auf die bisherige limitierte Nachbeobachtungszeit nach der Verabreichung von OTL-200 hingewiesen. Für die weitere Beurteilung der Sicherheit von OTL-200 soll vom pU eine prospektive Studie auf Basis eines Registers durchgeführt und deren Ergebnisse der EMA vorgelegt werden [5].

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Aufgrund der bisherigen Beobachtungsdauern in den Studien 201222, CUP 207394, CUP 206258 und HE 205029 und der geringen Anzahl der mit OTL-200 behandelten Personen ist eine abschließende Einschätzung zur Sicherheit von OTL-200 nicht möglich. Es können anhand der vorliegenden Daten keine Aussagen zu Nebenwirkungen von OTL-200 im Vergleich mit BSC getroffen werden.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Behandlung mit OTL-200 darf nur von ärztlichem Personal eingeleitet und überwacht werden, die über Erfahrung in der Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen verfügen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

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

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

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

In Anbetracht eines fehlenden validen Vergleichs wird das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene als hoch angesehen.

Tabelle 21: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse im IDS

| Endpunkt | OTL-200 N = 29 |
|---|----------------------|
| Mortalität | |
| Gesamtüberleben, n (%) Tod | 3 (10) |
| Morbidität | |
| GMFM-Gesamtwert in Prozent Mittelwert (SD) zu Baseline ²⁾³⁾ | 66,9 (25,38) |
| LS Mean [95%-KI] zu Jahr 2 ¹⁾⁴⁾⁵⁾ | 75,86 [64,46; 87,26] |
| LS Mean [95%-KI] zu Jahr 3 ¹⁾⁴⁾⁶⁾ | 73,01 [63,08; 82,94] |
| Sicherheit | |
| UE CTCAE-Grad ≥ 3 , n (%) Studienbeginn bis Konditionierung ⁷⁾ Beginn Konditionierung bis Datenschnitt ⁸⁾ | 7 (24) 29 (100) |
| SUE, n (%) Studienbeginn bis Konditionierung ⁷⁾ Beginn Konditionierung bis Datenschnitt ⁸⁾ | 2 (7) 20 (69) |
| UE, das zum Therapieabbruch führte, n (%) Studienbeginn bis Konditionierung ⁷⁾ Beginn Konditionierung bis Datenschnitt ⁸⁾ | k. A. k. A. |
| <i>UE von besonderem Interesse: Malignitäten</i> | |
| SMQ „Malignitäten“, n (%) Studienbeginn bis Konditionierung ⁷⁾ Beginn Konditionierung bis Datenschnitt ⁸⁾ | 0 0 |

| Endpunkt | OTL-200 N = 29 |
|---|-------------------|
| <i>UE von besonderem Interesse: Immunogenität</i> | |
| SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, n (%) Studienbeginn bis Konditionierung ⁷⁾ Beginn Konditionierung bis Datenschnitt ⁸⁾ | 1 (3) 23 (79) |
| SOC „Augenerkrankungen“, n (%) Studienbeginn bis Konditionierung ⁷⁾ Beginn Konditionierung bis Datenschnitt ⁸⁾ | 0 (0) 3 (10) |
| SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, n (%) Studienbeginn bis Konditionierung ⁷⁾ Beginn Konditionierung bis Datenschnitt ⁸⁾ | 0 (0) 15 (52) |
| SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, n (%) Studienbeginn bis Konditionierung ⁷⁾ Beginn Konditionierung bis Datenschnitt ⁸⁾ | 0 (0) 10 (34) |
| SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, n (%) Studienbeginn bis Konditionierung ⁷⁾ Beginn Konditionierung bis Datenschnitt ⁸⁾ | 0 (0) 6 (21) |
| SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“, n (%) Studienbeginn bis Konditionierung ⁷⁾ Beginn Konditionierung bis Datenschnitt ⁸⁾ | 0 (0) 1 (3) |
| SOC „Untersuchungen“, n (%) Studienbeginn bis Konditionierung ⁷⁾ Beginn Konditionierung bis Datenschnitt ⁸⁾ | 4 (14) 15 (52) |
| SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, n (%) Studienbeginn bis Konditionierung ⁷⁾ Beginn Konditionierung bis Datenschnitt ⁸⁾ | 0 (0) 4 (14) |
| SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“, n (%) Studienbeginn bis Konditionierung ⁷⁾ Beginn Konditionierung bis Datenschnitt ⁸⁾ | 3 (10) 12 (41) |
| SOC „Gefäßerkrankungen“, n (%) Studienbeginn bis Konditionierung ⁷⁾ Beginn Konditionierung bis Datenschnitt ⁸⁾ | 0 (0) 1 (3) |

¹⁾ Post hoc berechnet.

²⁾ Angaben aus Modul 4.

³⁾ n nicht berichtet.

⁴⁾ Lineares Modell, adjustiert für Alter.

⁵⁾ n = 21 (72 %).

⁶⁾ n = 20 (69 %).

⁷⁾ Ab Tag der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zu einem Tag vor Beginn der Konditionierung mit Busulfan.

⁸⁾ Ab Beginn der Konditionierung mit Busulfan (Tag -4) bis zum Datenschnitt vom 30.03.2018 (Studie 201222), 05.01.2018 (CUP 207394) und 05.12.2018 (CUP 206258 und HE 205029).

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; GMFM: Gross Motor Function Measure; IDS: Integrierter Datensatz; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; SD: Standardabweichung; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: Systemorganklasse; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **Alotaibi M, Long T, Kennedy E, Bavishi S.** The efficacy of GMFM-88 and GMFM-66 to detect changes in gross motor function in children with cerebral palsy (CP): a literature review. *Disabil Rehabil* 2014;36(8):617-627.
2. **American Psychiatric Association (APA).** Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition (DSM IV). Washington DC: APA; 1994.
3. **Bjornson KF, Graubert CS, Buford VL, McLaughlin J.** Validity of the Gross Motor Function Measure. *Pediatr Phys Ther* 1998;10(2):43-47.
4. **Brogren E, Forssberg H, Hadders-Algra M.** Influence of two different sitting positions on postural adjustments in children with spastic diplegia. *Dev Med Child Neurol* 2001;43(8):534-546.
5. **European Medicines Agency (EMA).** Libmeldy (Autologous CD34+ cell encoding ARSA gene): European public assessment report EMEA/H/C/005321/0000 [online]. Amsterdam (NED): EMA; 15.10.2020. [Zugriff: 18.05.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/libmeldy-epar-public-assessment-report_en.pdf.
6. **European Medicines Agency (EMA).** Libmeldy (Autologous CD34+ cell encoding ARSA gene): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EPAR Product information) [online]. Amsterdam (NED): EMA; 2020. [Zugriff: 18.05.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libmeldy-epar-product-information_de.pdf.
7. **GlaxoSmithKline.** Compassionate use program for hematopoietic stem cell gene therapy (GSK2696274) in pre-symptomatic late infantile metachromatic leukodystrophy patients (CUP 206258): study protocol [unveröffentlicht]. 2017.
8. **GlaxoSmithKline.** Gene therapy protocol using autologous haematopoietic stem cells for MLD-C02, a patient with metachromatic leukodystrophy (MLD) (CUP 207394): clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.
9. **GlaxoSmithKline.** Gene therapy protocol using autologous haematopoietic stem cells for MLD-C02, a patient with metachromatic leukodystrophy (MLD) (CUP 207394): study protocol [unveröffentlicht]. 2016.
10. **GlaxoSmithKline.** Gene therapy using autologous haematopoietic stem cells for MLD_C02, patient with metachromatic leukodystrophy (MLD) (CUP 207394): reporting and analysis plan [unveröffentlicht]. 2018.
11. **GlaxoSmithKline, HSR-Tiget.** Hematopoietic stem cell gene therapy for presymptomatic late infantile metachromatic leukodystrophy prepared on non-routine basis for patient coded MLD-HE01 (HE 205029): study protocol [unveröffentlicht]. 2015.
12. **GlaxoSmithKline, HSR-Tiget.** Hematopoietic stem cell gene therapy for presymptomatic late infantile metachromatic leukodystrophy prepared on non-routine basis for patient coded MLD-HE02 (HE 205029): study protocol [unveröffentlicht]. 2016.

13. **GlaxoSmithKline, HSR-Tiget.** Hematopoietic stem cell gene therapy for presymptomatic late infantile metachromatic leukodystrophy prepared on non-routine basis for patient coded MLD-HE03 (HE 205029): study protocol [unveröffentlicht]. 2015.
14. **Harvey AR.** The Gross Motor Function Measure (GMFM). *J Physiother* 2017;63(3):187.
15. **Hoskins TA, Squires JE.** Developmental assessment: a test for gross motor and reflex development. *Phys Ther* 1973;53(2):117-126.
16. **Kehrer C, Blumenstock G, Raabe C, Krägeloh-Mann I.** Development and reliability of a classification system for gross motor function in children with metachromatic leucodystrophy. *Dev Med Child Neurol* 2011;53(2):156-160.
17. **McCarthy ML, Silberstein CE, Atkins EA, Harryman SE, Sponseller PD, Hadley-Miller NA.** Comparing reliability and validity of pediatric instruments for measuring health and well-being of children with spastic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2002;44(7):468-476.
18. **McLaughlin JF, Bjornson KF, Astley SJ, Graubert C, Hays RM, Roberts TS, et al.** Selective dorsal rhizotomy: efficacy and safety in an investigator-masked randomized clinical trial. *Dev Med Child Neurol* 1998;40(4):220-232.
19. **Mensch SM, Rameckers EA, Echteld MA, Evenhuis HM.** Instruments for the evaluation of motor abilities for children with severe multiple disabilities: A systematic review of the literature. *Res Dev Disabil* 2015;47:185-198.
20. **Nordmark E, Hägglund G, Jarnlo GB.** Reliability of the gross motor function measure in cerebral palsy. *Scand J Rehabil Med* 1997;29(1):25-28.
21. **Nordmark E, Jarnlo GB, Hägglund G.** Comparison of the Gross Motor Function Measure and Paediatric Evaluation of Disability Inventory in assessing motor function in children undergoing selective dorsal rhizotomy. *Dev Med Child Neurol* 2000;42(4):245-252.
22. **Orchard Therapeutics.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Atidarsagen autotemcel/OTL-200 (Libmeldy) Behandlung der metachromatischen Leukodystrophie (MLD) bei Kindern; Modul 4 A: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 01.05.2021.
23. **Orchard Therapeutics.** Expanded access programs (EAPs) for hematopoietic stem cell gene therapy OTL-200-F (formerly known as GSK2696274) in early onset metachromatic leukodystrophy (mild) patients (HE 205029 and CUP 206258): clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.
24. **Orchard Therapeutics.** IDS (integrated data set, additional analysis of studies 201222, 207394, 205029, 206258): clinical study report [unveröffentlicht]. 2021.
25. **Orchard Therapeutics.** IDS (integrated data set, additional analysis of studies 201222, 207394, 205029, 206258): integrated statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2019.
26. **Orchard Therapeutics.** A phase I/II clinical trial of haematopoietic stem cell gene therapy for the treatment of metachromatic leukodystrophy (study 201222): interim study report no. 2 [unveröffentlicht]. 2019.

27. **Orchard Therapeutics, GlaxoSmithKline.** A phase I/II clinical trial of haematopoietic stem cell gene therapy for the treatment of metachromatic leukodystrophy (study 201222): statistical analysis plan, version 2.0 [unveröffentlicht]. 2020.
28. **Orchard Therapeutics, GlaxoSmithKline, HSR-Tiget.** A phase I/II clinical trial of haematopoietic stem cell gene therapy for the treatment of metachromatic leukodystrophy (study 201222): clinical study protocol, version 13.0 [unveröffentlicht]. 2020.
29. **Russell D, Palisano R, Walter S, Rosenbaum P, Gemus M, Gowland C, et al.** Evaluating motor function in children with Down syndrome: validity of the GMFM. *Dev Med Child Neurol* 1998;40(10):693-701.
30. **Russell D, Rosenbaum P, Avery LM, Lane M.** Gross Motor Function Measure (GMFM-66 and GMFM-88) User's Manual. London: Mac Keith Press; 2002.
31. **Russell DJ, Avery LM, Rosenbaum PL, Raina PS, Walter SD, Palisano RJ.** Improved scaling of the gross motor function measure for children with cerebral palsy: evidence of reliability and validity. *Phys Ther* 2000;80(9):873-885.
32. **Russell DJ, Rosenbaum PL, Cadman DT, Gowland C, Hardy S, Jarvis S.** The Gross Motor Function Measure: a means to evaluate the effects of physical therapy. *Dev Med Child Neurol* 1989;31(3):341-352.
33. **Sullivan E, Barnes D, Linton JL, Calmes J, Damiano D, Oeffinger D, et al.** Relationships among functional outcome measures used for assessing children with ambulatory CP. *Dev Med Child Neurol* 2007;49(5):338-344.
34. **Trahan J, Malouin F.** Changes in the Gross Motor Function Measure in children with different types of cerebral palsy: an eight-month follow-up study. *Pediatr Phys Ther* 1999;11(1):12-17.

Anhang

Allgemeine Angaben und Charakteristika der Populationen in IDS und Studie TIGET-NHx

Die allgemeinen Angaben und Charakteristika der Populationen im IDS und in der Studie TIGET-NHx sind einander in den Tabellen 22 und 23 gegenübergestellt.

Ein vorzeitiger Abbruch der Studie trat bei 4 Patientinnen und Patienten (13 %) des IDS und bei 22 (71 %) aus der Studie TIGET-NHx auf, hauptsächlich aufgrund von Todesfällen. Zum Zeitpunkt der jeweiligen Datenschnitte betrug die Nachbeobachtungszeit nach Verabreichung der OTL-200-Infusion für Patientinnen und Patienten des IDS 3,2 Monate, die Beobachtungszeit für Kinder der Studie TIGET-NHx zum natürlichen Verlauf ab dem Zeitpunkt der ersten Datenerhebung im Median 5,5 Monate. Der letztgenannte Zeitraum umfasst prospektive und retrospektive Erhebungen.

Tabelle 22: Allgemeine Angaben zum IDS und zur Studie TIGET-NHx

| Allgemeine Angaben | OTL-200 | TIGET-NHx |
|---|------------------------------|-------------------------------|
| Eingeschlossene Patientinnen und Patienten, n (%) | 31 | 31 |
| Gesamtpopulation ¹⁾ , n (%) | 30 (100) | 31 (100) |
| Studie 201222 | 21 (70) | - |
| Studie CUP 207394 | 1 (3) | - |
| Studie CUP 206258 | 5 (17) | - |
| Studie HE 205029 | 3 (10) | - |
| Erhalt der Studienmedikation, n (%) | | |
| ja | 29 (97) | 0 (0) |
| nein | 1 (3) ²⁾ | 31 (100) |
| ITT-Population ³⁾ , n (%) | 29 (97) | - |
| Sicherheitspopulation ⁴⁾ , n (%) | 29 (97) | - |
| Studienabbruch, n (%) | | |
| Tod | 3 (10) | 15 (48) |
| Protokollabweichung | 1 (3) ²⁾ | 2 (6) |
| Lost to Follow-up | k. A. | 5 (16) |
| Beobachtungsdauer (Jahre) | | |
| n | 29 | 31 |
| Mittelwert (SD) | 3,6 (2,0) ⁵⁾ | 7,5 (4,6) ⁶⁾ |
| Median (min; max) | 3,2 (0,6; 7,5) ⁵⁾ | 5,5 (1,8; 16,1) ⁶⁾ |

¹⁾ Die Gesamtpopulation umfasst sowohl Patientinnen und Patienten, die in die Studien 201222, CUP 207394, CUP 206258 oder HE 205029 eingeschlossen wurden, als auch alle Patientinnen und Patienten der Studie TIGET-NHx. Eine Person aus Studie 201222 zog die Einwilligungserklärung vor Beginn der Behandlung zurück und ist in keinem Quelldatensatz enthalten. Zwei Personen aus der Studie TIGET-NHx wurden in die Studie 201222 eingeschlossen und im OTL-200-Arm und nicht im historischen Kontrollarm berücksichtigt.

²⁾ Eine rasche Krankheitsprogression zwischen dem Screening und einer erneuten Begutachtung zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung führte bei einer Person aus Studie 201222 zu einem vorzeitigen Studienabbruch durch die klinische Prüfperson.

³⁾ Alle Patientinnen und Patienten, die die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien 201222, CUP 207394, CUP 206258 und HE 205029 erfüllten, für die eine unterzeichnete Einwilligungserklärung vorlag und die OTL-200 erhalten haben.

⁴⁾ Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, die OTL-200 erhalten haben.

⁵⁾ Nachbeobachtung nach Verabreichung der OTL-200-Infusion.

⁶⁾ Die Beobachtungszeit entspricht dem Zeitraum ab der ersten Datenerhebung bis zum Datenschnitt vom 01.09.2017. Es bleibt unklar, wann die erste Datenerhebung stattfand, da prospektive und retrospektive Erhebungen berücksichtigt wurden.

Abkürzungen: CUP: Compassionate Use Program; HE: Hospital Exemption; IDS: Integrierter Datensatz; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; SD: Standardabweichung; TIGET-NHx: Telethon Institute for Gene Therapy Natural History.

Das mediane Alter zu Diagnosestellung betrug 12 Monate in den Studien des IDS und 34 Monate in der Studie TIGET-NHx. Zu Studieneinschluss lag das Alter bei Patientinnen und Patienten des IDS im Median bei 14 Monaten, bei Kindern der natürlichen Verlaufskohorte bei 99 Monaten. Die

Patientinnen und Patienten des IDS waren überwiegend männlich (57 %), die der Studie TIGET-NHx weiblich (58 %). Der Anteil der Kinder mit einer spätinfantilen Form der Erkrankung dominiert sowohl im IDS (53 %) als auch in der Studie TIGET-NHx (61 %). Während die Mehrheit der Patientinnen und Patienten aus dem OTL-200-Arm bei Studieneinschluss präsymptomatisch (70 %) war, galten alle Kinder aus der natürlichen Verlaufskohorte bei Studieneinschluss als symptomatisch; es ist unklar, wie hoch darunter der Anteilswert derjenigen Kinder war, die noch als frühsymptomatisch einzustufen waren. Der Unterschied im klinischen Symptomstatus zwischen den Gruppen spiegelt sich gleichermaßen in der Einschätzung grobmotorischer Fähigkeiten wider. Der durchschnittliche GMFM-Wert lag bei Patientinnen und Patienten des IDS bei 67 % (SD: 25), wohingegen für Kinder der Studie TIGET-NHx lediglich ein Wert von 12 % (SD: 19) berichtet wird. Auch findet sich ein Hinweis auf eine Ungleichheit der Patientenkollektive hinsichtlich der GMFC-MLD-Level. Der Großteil der Kinder des IDS entfällt auf die Level 0 (21 %) und 1 (24 %), in der Studie TIGET-NHx auf die Level 5 (13 %) und 6 (32 %); allerdings ist hierbei der hohe Anteil an fehlenden Werten (45 % (Studie TIGET-NHx) bzw. 55 % (IDS)) anzumerken.

Tabelle 23: Charakterisierung der Studienpopulationen im IDS und in der Studie TIGET-NHx

| Charakterisierung der Studienpopulationen Merkmal | OTL-200 N = 30 | TIGET-NHx N = 31 |
|---|---------------------------------|-----------------------------|
| <i>Alter zu Diagnosestellung (Monate)¹⁾</i> | | |
| n | 29 | 31 |
| Mittelwert (SD) | 31,0 (33,6) | 41,7 (19,0) |
| Median (min; max) | 12,2 (0,0; 131,9) | 34,3 (18,6; 85,3) |
| <i>Alter zu Screening/Studieneinschluss (Monate)²⁾</i> | | |
| n | 29 | 31 |
| Mittelwert (SD) | 34,4 (34,2) | 102,2 (48,5) |
| Median (min; max) | 14,1 (6,6; 136,4) | 99,0 (35,0; 214,9) |
| <i>Alter zum Zeitpunkt des ersten Kontaktes (Monate)³⁾</i> | | |
| n | 29 | 31 |
| Mittelwert (SD) | 34,2 (34,4) ²⁾ | 32,7 (19,7) |
| Median (min; max) | 14,1 (3,6; 136,4) ²⁾ | 23,7 (10,0; 74,1) |
| <i>Alter zum Zeitpunkt der Gentherapie (Monate)</i> | | |
| n | 29 | - |
| Mittelwert (SD) | 36,6 (34,8) ²⁾ | - |
| Median (min; max) | 16,8 (7,6; 139,9) ²⁾ | - |
| <i>Geschlecht, n (%)</i> | | |
| n | 30 (100) | 31 (100) |
| männlich | 17 (57) | 13 (42) |
| weiblich | 13 (43) | 18 (58) |
| <i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> | | |
| n | 30 (100) | 31 (100) |
| kaukasisch/weiß ⁴⁾ | 27 (90) | 29 (94) |
| arabisch/nord-afrikanisch | 2 (7) | 2 (6) |
| südostasiatisch | 1 (3) | 0 (0) |
| <i>Symptomstatus zu Studieneinschluss, n (%)</i> | | |
| n | 30 (100) | 31 (100) |
| präsymptomatisch | 21 (70) | 0 (0) |
| (früh-)symptomatisch ⁵⁾ | 9 (30) | 31 (100) |
| <i>MLD-Form, n (%)</i> | | |
| n | 30 (100) | 31 (100) |
| LI | 16 (53) | 19 (61) |
| EJ ⁶⁾ | 14 (47) | 12 (39) |

| Charakterisierung der Studienpopulationen Merkmal | OTL-200 N = 30 | TIGET-NHx N = 31 |
|--|----------------------------|---------------------------------|
| GMFM-Score (%)²⁾ | | |
| n | k. A. | k. A. |
| Mittelwert (SD) | 66,9 (25,4) | 12,0 (19,1) |
| Median (min; max) | 73,9 (13,4; 98,7) | 2,9 (0,8; 61,2) |
| GMFC-MLD²⁾⁷⁾, n (%) | | |
| n | 29 (100) | 31 (100) |
| Level 0 | 6 (21) | 0 (0) |
| Level 1 | 7 (24) | 0 (0) |
| Level 2 | 0 (0) | 3 (10) |
| Level 3 | 0 (0) | 0 (0) |
| Level 4 | 0 (0) | 0 (0) |
| Level 5 | 0 (0) | 4 (13) |
| Level 6 | 0 (0) | 10 (32) |
| k. A. | 16 (55) | 14 (45) |
| ARSA-Aktivität_{PBMC} (nmol/mg/h) | | |
| n | 29 | |
| Mittelwert (SD) | 26,9 (5,2) ²⁾⁸⁾ | k. A. |
| Median (min; max) | 25,8 (25,8; 53,13) | k. A. |
| MRT-Score⁹⁾ | | |
| n | 29 | 31 |
| Mittelwert (SD) | 2,9 (4,3) | 23,5 (5,8) ²⁾ |
| Median (min; max) | 0,0 (0,0; 12,0) | 26,0 (10,3; 28,5) ²⁾ |
| NCV-Index²⁾ | | |
| n | 29 | 31 |
| Mittelwert (SD) | -4,7 (3,4) | -9,9 (4,7) |
| Median (min; max) | -4,4 (-10,2; 1,1) | -11,8 (-14,3; -0,1) |
| Vorherige (nicht-)medikamentöse Therapie, n (%) | k. A. | k. A. |

¹⁾ Angaben aus Modul 4, da das Merkmal im Output der statistischen Analysen nur für die spätinfantile (LI) und frühjuvenile Form (EJ) getrennt berichtet wird.

²⁾ Angaben aus Modul 4.

³⁾ Alter zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung von GMFC-MLD, GMFM, NCV und MRT. Insofern für Patientinnen und Patienten kein Baseline-Wert vorhanden war, wurden Werte zum Zeitpunkt der ersten Erhebung herangezogen, die retrospektiv erfasst werden konnte.

⁴⁾ 2 Personen der Studie 201222 und 1 Person der Studie TIGET-NHx wurden fälschlicherweise als kaukasisch/weiß, anstelle von arabisch/nord-amerikanisch, kodiert.

⁵⁾ 9 Patientinnen und Patienten (30 %) aus dem Interventionsarm wurden als frühsymptomatisch eingestuft, alle Kinder aus dem historischen Kontrollkollektiv hingegen als symptomatisch. Davon sind 19 Kinder (61 %) mit der LI-Form der Erkrankung zum Zeitpunkt ihres Studieneinschlusses nicht vom Anwendungsgebiet von OTL-200 umfasst. Es bleibt unklar, wie hoch der Anteil der EJ-Patientinnen und -Patienten war, die noch als frühsymptomatisch galten und demnach dem Anwendungsgebiet entsprechen.

⁶⁾ Für die Analysen wurden 1 Person der Studie 201222 und 2 der Studie TIGET-NHx mit einer intermediären Form der EJ-Form zugeordnet.

⁷⁾ Das Klassifikationssystem GMFC-MLD wird ab einem Alter von 18 Monaten eingesetzt. Laut Modul 4 wurden für Patientinnen und Patienten, für die aufgrund ihres Alters keine Werte zu Baseline vorlagen, Werte zum Zeitpunkt der ersten Erhebung herangezogen, die retrospektiv erfasst werden konnte.

⁸⁾ In den statistischen Outputs zum IDS ist für n = 28 ein Mittelwert von 26,6 ohne Angabe einer SD berichtet.

⁹⁾ Der MRT-Score wurde anhand einer adaptierten Loes' Skala ermittelt, die Subskalen zu Demyelinisierung (0–16 Punkte), globaler (0–4 Punkte) und fokaler (0–10,5 Punkte) Hirnatrophie sowie getriggertem Muster ('tigroid pattern') (0–1 Punkte) umfasst. Der Gesamtscore kann Werte von 0 (unauffällig) bis 31,5 (merklich verändert) annehmen.

¹⁰⁾ Der NCV-Index berechnet sich aus dem Durchschnitt von 4 z-Scores, die auf Testungen der Nervenleitgeschwindigkeit des Nervus suralis, Nervus medianus, Nervus fibularis profundus und Nervus ulnaris beruhen. Für die Berechnung der z-Scores wurden, je nach Alter der Patientinnen und Patienten, drei altersbezogene Normkollektive herangezogen. Der NCV-Index ist normalverteilt mit einem Mittelwert von 0 (SD: 0,5). Je höher das Ausmaß der Demyelinisierung, desto kleiner der Index-Wert.

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