



# **Mündliche Anhörung**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Fosdenopterin (D-1100)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 28. Juli 2025  
von 12:00 Uhr bis 13:18 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Sentynl Therapeutics, Inc.:**

Herr Castor

Frau Dr. Squires

Herr Prof. Dr. Schwarz

Frau Dr. Neugebauer

Herr Dr. Natz (Dolmetscher)

Angemeldeter Teilnehmender des **Universitätsklinikums Heidelberg:**

Herr Prof. Dr. Opladen

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:00 Uhr

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörmontag, und zu der jetzigen Anhörung begrüße ich Sie herzlich. Mein Name ist Jörg Niemann. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied im Gemeinsamen Bundesausschuss und stellvertretender Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel. Ich vertrete heute Herrn Professor Hecken bei dieser Anhörung.

Die Anhörung bezieht sich auf die Nutzenbewertung des Wirkstoffes Fosdenopterin. Es handelt sich um ein Orphan. Der Zusatznutzen wird damit als gegeben angesehen, es geht um das Ausmaß desselben. Der Wirkstoff wird angewendet zur Behandlung von Patienten mit Molybdän-Cofaktor-Mangel, MoCD, Typ A.

Stellungnahmen zu dem Verfahren sind vom pharmazeutischen Unternehmer, der Firma Sentyln Therapeutics Inc., Herrn Professor Dr. Opladen von der Universitätsklinik Heidelberg und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller eingegangen.

Bei unseren Anhörungen wird ein Wortprotokoll geführt, und dazu stelle ich die Anwesenheit fest. Ich rufe die Namen auf und bitte Sie, mir kurz zu bestätigen, dass Sie anwesend sind. Für den pharmazeutischen Unternehmer Sentyln Therapeutics müssten anwesend sein Herr Castor, Frau Dr. Squires – ein Teil der Teilnehmer heute ist, wenn ich das richtig verstehe, englischsprachig, sodass wir eine Übersetzung haben. Dazu komme ich gleich. –, weiterhin Herr Professor Dr. Schwarz und Frau Dr. Neugebauer. Damit kommen wir zu der Besonderheit unserer heutigen Anhörung, nämlich dass die Dinge übersetzt werden. Für die Firma ist Herr Dr. Natz als Dolmetscher anwesend, für das Universitätsklinikum Heidelberg Herr Professor Dr. Opladen sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Damit sind wir mit den Teilnehmern unserer heutigen Anhörung durch.

Das Vorgehen ist so, dass zunächst der pharmazeutische Unternehmer Gelegenheit erhält, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde, also den Kern der Anhörung, ein. Ich weiß nicht, wie das für den pharmazeutischen Unternehmer vorgesehen ist. Herr Natz, können Sie uns erklären, wer die Einführung macht?

**Herr Natz (Dolmetscher Sentyln Therapeutics):** Das übernimmt Professor Schwarz.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Prima. – Herr Professor Schwarz, Sie haben das Wort.

**Herr Prof. Dr. Schwarz (Sentyln Therapeutics):** Ich habe verstanden, dass ich das in wenigen Minuten, zwei, drei Minuten kurz zusammenfasse.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Wir sind nicht bei Dr. Kimble, nicht auf der Flucht, so wie Sie es machen wollen, dass das Relevante gesagt ist.

**Herr Prof. Dr. Schwarz (Sentyln Therapeutics):** Alles klar, vielen Dank, aber ich verstehe, dass wir hier nicht allzu lange elaborieren wollen, sondern auf den Punkt kommen müssen. – Ich beschäftige mich mit Molybdän-Cofaktor-Defizienz seit über 20 Jahren. Sie haben gesagt, es ist eine Orphan-Disease, eine sehr seltene Erkrankung, die dadurch gekennzeichnet ist, dass sie sich mit einer sehr schweren Neurodegeneration in früher Kindheit manifestiert und bisher der Tod in früher Kindheit das übliche Outcome, das übliche Resultat dieser Erkrankung war.

Dieser Molybdän-Cofaktor wird für insgesamt vier verschiedene Enzyme im Stoffwechsel benötigt, von denen die Sulfitoxidase heute als das bedeutendste Enzym angesehen wird. Es ist das Enzym, das am Ende des Abbaus von Cystein eine wichtige Rolle spielt. Wenn dieses Enzym nicht funktioniert, dann akkumuliert, reichert sich das Substrat des Enzyms, das Sulfit,

an. Dieses Sulfit selbst ist ein sehr reaktives Molekül. Es bildet sekundäre Metabolite, wie zum Beispiel das S-Sulfocystein. Wir haben vor etwa zehn Jahren zeigen können, dass dieses S-Sulfocystein eine spezifische Reaktion auf eine bestimmte Art von Rezeptoren, Glutamatrezeptoren auslöst und Teil dieser sehr schnell voranschreitenden Neurodegeneration ist, die bei einigen Patienten bis zum Verlust von 80 Prozent des kortikalen Hirngewebes führt.

Wir unterscheiden drei Typen: Sie haben den Typ A erwähnt. Es gibt insgesamt drei Typen der Molybdän-Cofaktor-Defizienz, je nachdem, in welchem Schritt ein Defekt in der Synthese, in der Biogenese des Molybdän-Cofaktors vorliegt. Ich musste kurz schmunzeln. Ich sehe Herrn Opladen, den ich aus dem Feld der PKU- und Bipterien-Defizienz kenne. Ich muss gestehen, vor 25 Jahren waren die Fortschritte in diesem Feld inspirierend für unsere Arbeiten, an eine Ersatztherapie zu denken.

Im Typ A, das ist die am häufigsten auftretende Defizienz, können die Patienten das Molekül zyklisches Pyranopterinmonophosphat nicht mehr synthetisieren. Das ist die erste Zwischenstufe in der Biogenese. Der Defekt wird durch das Gen ausgelöst, das für die Proteine kodiert, die wir brauchen, um dieses Molekül zu bilden. Das ist das MOCS1-Gen. Wir haben vor etwa 20 Jahren ein Mausmodell generiert, in dem wir dieses Gen deletiert haben. Die Mäuse haben einen schweren Phänotyp entwickelt. Wir konnten durch Wiedereinführung des gereinigten zyklischen Pyranopterinmonophosphats, ich nenne das cPMP, die Maus therapieren. Die Mäuse haben ein normales Leben führen können und mussten immer wieder wiederholt mit dieser Ersatztherapie behandelt werden.

Im Jahr 2008 gab es die erste Administration in einem Patienten in Australien. Das war eine sehr dynamische Intervention, an der viele Kollegen beteiligt waren. Dieser erste Patient sprach sehr gut darauf an. Der Patient wurde im Alter von 36 Tagen behandelt. Für mich als Biochemiker war besonders bemerkenswert, dass alle Biomarker, die wir für diese Erkrankung im Urin und im Blut messen können, eine Normalisierung erfahren haben. Im Laufe der Folgejahre wurden Patienten in Einzelfällen an verschiedenen Kliniken mit cPMP behandelt. Dieses cPMP zeigt in all diesen Patienten eine Normalisierung der Biomarker, eine Wiederherstellung der Molybdän-Enzym-Aktivität. Das heißt, alle Molybdän-Cofaktor-abhängigen Enzyme waren wieder voll funktionsfähig.

Ich selbst war per se in den klinischen Studien nicht mehr beteiligt. Aber ich habe Kontakt zu Familien, habe viele dieser Patienten über Jahre hinweg mitverfolgt. Ich muss sagen, in einem Fall war ich sehr beeindruckt, weil es dort eine Familie gab, die ein betroffenes Kind hatte, das verstorben ist, während das behandelte Kind nahezu normale Bedingungen hat. Es geht in eine reguläre Schule, kann sich normal bewegen. Diese Patienten sind aufgrund der Neurodegeneration schwerstbehindert. Dieser kleine Junge ist in der Lage, ein Fahrrad zu fahren.

Ich möchte noch eine Sache erwähnen, dass dieses cPMP über viele Jahre biologisch gewonnen wurde, aus Bakterien isoliert, gereinigt. Die erste Firma, die sich mit der klinischen Entwicklung beschäftigt hat, hat das Ganze auf eine chemische Synthese überführt, eine mehrstufige, komplexe chemische Synthese, die das exakt gleiche Molekül, wie wir es aus Bakterien gewonnen haben, generiert hat. Das ist Teil der klinischen Studie gewesen.

Ich selbst beschäftige mich weiterhin mit den molekularen Prinzipien dieser Erkrankung. Wir wollen besser verstehen, welche vielfältigen biochemischen Veränderungen stattfinden, wenn Sulfit stark akkumuliert. Gerade jetzt gibt es wieder eine Arbeit im „Journal of Clinical Investigation“, die weitere Fortschritte berichtet.

Damit möchte ich es mit der Grundlagenforschung und der Historie belassen. Ich selbst war als Biochemiker sehr fasziniert und beeindruckt von den Möglichkeiten und dem Potenzial, die wir durch diese aus meiner Sicht einfache Ersatztherapie erreichen konnten.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Schwarz. – Ich beginne mit der Fragerunde: Sie haben das aus biochemischer Sicht intensiv erörtert. Eine Frage an den Kliniker, Herrn Dr. Opladen: Können Sie den typischen Krankheitsverlauf von Patientinnen und Patienten mit Molybdän-Cofaktor-Mangel MoCD Typ A aus klinischer Sicht beschreiben? Herr Professor Opladen, bitte.

**Herr Prof. Dr. Opladen (Universitätsklinikum Heidelberg):** Kurz zur Einführung: Meine Stellungnahme erfolgt hier auch stellvertretend für die Gesellschaft für Angeborene Stoffwechselstörungen und Gesellschaft für Neuropädiatrie. Das klinische Bild kenne ich dadurch, dass wir hier in der Kinderklinik in Heidelberg in unserem Stoffwechsellabor die zuständige und notwendige Diagnostik machen, sodass wir einen relativ guten Überblick über die Patienten haben, die zumindest in den Bereich unserer Einsender geschickt werden. Wie kurz dargestellt, ist es ein früh beginnendes, neonatal beginnendes, schweres epileptisches Enzephalopathie-Syndrom, das mit sehr entscheidenden strukturellen Veränderungen im Gehirn einhergeht, relativ klassische, zystische Veränderungen, die irreversibel sehr kurz nach der Geburt entstehen und letztendlich dann – das wurde von Herrn Schwarz angesprochen – ein sehr beeindruckendes kinderneurologisches Bild hinterlassen, das vor allem durch eine deutliche Bewegungsstörung geprägt ist, ähnlich wie eine Zerebralparese – das ist der typische Vergleich – aber auch mit einem Epilepsie-Syndrom, das häufig schwer zu behandeln ist.

Wie gesagt, diese Schäden sind irreversibel. Das heißt, auch im weiteren Verlauf ist die psychomotorische, geistig-körperliche und motorische Entwicklung der Kinder schwerst eingeschränkt und führt auch nicht selten zum Tod, muss man sagen. – Das in der Kürze.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** So kurz müssen wir das, wie gesagt, nicht machen. Können Sie das hinsichtlich der Symptome und der klinischen Ereignisse noch weiter differenziert ausführen? Oder ist das, so wie Sie den Schwerpunkt angesprochen haben, schon der Kern? Wahrscheinlich ja, aber können Sie das gegebenenfalls noch etwas stärker ausführen?

**Herr Prof. Dr. Opladen (Universitätsklinikum Heidelberg):** Vielleicht damit man es einordnen kann: Es ist so, dass ein Teil der Kinder sogar vor der Geburt schon klinisch auffällig ist. Das ist noch zu erwähnen. Das heißt, man kann zum Beispiel durch einen Neugeborenen-Ultraschall bei der Mutter diese Veränderung bereits im kindlichen Gehirn sehen. Alternativ gibt es Beschreibungen von Kindern, die schon intrauterin frühe anfallsverdächtige Episoden haben. Schluckauf ist so ein klassisches Korrelat. Schon kurz nach der Geburt, meistens nach einem kurzen symptomfreien Intervall, entsteht diese beschriebene Enzephalopathie. Enzephalopathie ist ein Begriff, der eine neurologische Einschränkung zunächst ungeklärter Ätiologie beschreibt.

Das sind Trinkstörungen, frühe epileptische Anfälle, aber auch eine muskuläre Veränderung. Die Kinder sind sehr – wir nennen es – muskulär hypoton, weich. Auf diesem Entwicklungsschritt wird häufig die erste initiale Diagnostik initiiert. Das ist auch das, worauf wir später noch kommen werden. Es spielt sicherlich für die weitere Betreuung der Patienten auch mit einem neuen Produkt eine Rolle, dass man hier eine frühe Diagnose stellt, weil wir wissen, dass aktuell seltene Labormethoden noch begrenzt sind. Aber letztendlich profitiert die Therapie später deutlich davon, wie schnell die Diagnostik gestellt wird.

Ein wichtiger Punkt ist die Entwicklung im Verlauf. Angesprochen wurde der Vergleich mit einem Geschwisterkind, das sehr früh betreut worden ist, sodass man einen Hinweis auf die sogenannte Natural History hat. Man kann einen direkten Vergleich machen. Wir sehen bei den Kindern bis zum weiteren Verlauf, häufig bis zum Versterben, keine weiteren relevanten neurologischen oder kognitiven Entwicklungsschritte, das heißt schwer betroffene Kinder.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Ich möchte gerne kurz nachfragen: Sie selbst haben das angesprochen. Es handelt sich um eine sehr seltene Erkrankung. Wie groß ist die Sensibilität auf den entsprechenden Stationen, gleich auf die Idee zu kommen, dass es sich um diese sehr

seltene Erkrankung handelt? Wenn ich das richtig verstehe, ist das Fenster, in dem man hier im begrenzten Umfang handeln kann, sehr klein.

**Herr Prof. Dr. Opladen (Universitätsklinikum Heidelberg):** Ich denke, die Sensibilität, wenn man sehr früh ein schwer krankes Kind sieht, ist an sich sehr hoch, dass da eine zugrunde liegende Störung sein muss. Der Punkt ist, es fällt in den Bereich der extrem seltenen Krankheiten. Das heißt, man muss sehr gezielt danach schauen. Ich denke, es kommt sehr stark darauf an, wo der Patient oder die Patientin in der Betreuung ist. Heutzutage wandelt sich der diagnostische Weg, vielleicht von der metabolischen Untersuchung, die schon kurz angesprochen worden ist, zum Beispiel die Bestimmung der Sulfozystein-Konzentration im Urin oder letztendlich der Aminosäuren.

Purine, Pyrimidine sind die differenzialdiagnostischen Aspekte aus metabolischer Sicht, die man durchführen sollte. Nachteil hier, der Prozess dauert einen kleinen Moment und ist nicht ganz einfach verfügbar. Die Genetik, die heute eine deutlich größere Rolle spielt und wahrscheinlich in Zukunft noch mehr spielen wird, ist dort möglicherweise schneller und präziser, sodass ich durchaus einen Benefit sehe, die Diagnose früher stellen zu können.

Gleichzeitig kann man – darüber sprechen wir vielleicht noch, das ist auch den beiden Fachgesellschaften wichtig, die ich hier vertrete – darüber nachdenken, ob das nicht ein Kandidat für das Neugeborenscreening, für das genomische Neugeborenscreening ist, insbesondere dann, wenn für den MoCo A eine Therapie zur Verfügung steht.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Schwarz, Sie haben sich auch gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Schwarz (Sentyln Therapeutics):** Ja, ich wollte darauf hinweisen, dass Frau Neugebauer Probleme mit ihrem Mikrofon hat. Vielleicht kann das jemand im Hintergrund beheben. – Ich wollte ansprechen: Ich erwähnte den Metaboliten S-Sulfozystein. Wir haben aus mehreren Patienten gesehen, wo wir Proben direkt nach der Geburt bis Therapieinitiation aufgenommen haben, dass dieser Metabolit nach der Geburt, wenn die Stoffwechselbereinigung durch die Mutter plazental nicht mehr gegeben ist, innerhalb von Tagen ansteigt, und mit erhöhter S-Sulfozystein-Konzentration steigt das Anfallrisiko.

Nachdem die Kinder in diese schweren Krampfstörungen kommen, setzt diese sehr schnelle Enzephalopathie ein. Ich bin kein Neurologe, aber einige Kollegen, einige Spezialisten sind in der Lage, diese Erkrankung aus dem MRT-Bild nach bereits vier bis fünf Wochen auszulesen, weil es meines Wissens sehr wenige, um nicht zu sagen, keine Erkrankung gibt, die diese extrem schnelle Progression in der Neurodegeneration auslöst. Es ist, wie Herr Opladen sagt, eine sehr schnelle und schwere Erkrankung, die sich im Wesentlichen nach der Geburt manifestiert.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Herr Professor Schwarz. – Ich eröffne die allgemeine Fragerunde. – Ich nehme an, dass das mit Frau Neugebauer im Hintergrund technisch soweit organisiert ist. Schauen wir einmal. Ansonsten – – Ja?

**Herr Natz (Dolmetscher Sentyln Therapeutics):** Wir versuchen, das mit der Telefonnummer zu organisieren. Sie hatten Telefondaten mitgeschickt. Ich habe die weitergeleitet.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Prima. – Jetzt ist die Fragerunde offen. Wir beginnen mit Frau Schultz vom GKV-Spitzenverband.

**Frau Schultz:** Meine Frage richtet sich direkt an Herrn Opladen. Wir haben schon über das Krankheitsbild gesprochen. Vielleicht könnten Sie noch einmal darauf eingehen, wie variabel sich dieses Krankheitsbild äußert. Ist das einheitlich, oder gibt es große Unterschiede bei den einzelnen Patientinnen und Patienten, vielleicht auch mit dem besonderen Schwerpunkt auf die Lebenserwartung? Wir haben in den eingereichten Daten des pU in der natürlichen Verlaufskohorte gesehen, dass dort einige Patienten doch recht alt geworden sind, einige auch

über zwölf Jahre und eine Patientin, ein Patient sogar über 40 Jahre. Vielleicht könnten Sie das noch einmal einordnen, vor allem im Hinblick auf die Variabilität. Vielen Dank.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Herr Opladen, bitte.

**Herr Prof. Dr. Opladen (Universitätsklinikum Heidelberg):** Gerne. Ich glaube, es ist wie bei jeder genetischen Krankheit. Das heißt, es gibt ein phänotypisches Spektrum. In diesem phänotypischen Spektrum, und das ist auch ein Stück weit abhängig vom zugrunde liegenden Genotyp, gibt es sogenannte atypische oder, sagen wir, mild finde ich immer schwierig, aber atypische Verlaufsformen. Das heißt, das sind eher die seltenen. Ich kenne nicht genau die Zahlen, das wissen wahrscheinlich andere Leute hier in dem Kreis besser. Geschätzt hätte ich gesagt, dass es sich um 20 Prozent der allgemeinen Menge handelt.

Letztendlich sind das, attenuiert würde man nennen, vermilderte Verlaufsformen, die sich mehr durch Bewegungsstörungen, zum Beispiel Ataxie, Dystonien, also extrapyramidale Störungen, die letztendlich darauf hinweisen, dass es ähnlich wie bei den sehr schweren Verlaufsformen zu strukturellen Veränderungen im Gehirn kommt, ähnlich wie beschrieben.

Diese Patienten können zusätzlich zu den Bewegungsstörungen ein deutlich besseres neurokognitives Outcome entwickeln. Da sind sogar normale kognitive Verlaufsformen beschrieben, wenn ich das richtig im Kopf habe. Aber man muss für die verschiedenen Subtypen unterscheiden. Professor Schwarz hat es angesprochen. Es gibt letztendlich unterschiedliche Enzymdefekte in diesem Ablauf, in der Synthese, in dem Kofaktor. Diese Patienten, die attenuiert sind, haben eine deutlich verbesserte Lebenserwartung. Das war noch Ihre Frage. Sie fallen aber zum Beispiel deutlich später auf. Wir haben kurz über die Sensibilität bei Klinikern gesprochen. Letztendlich ist ein frühes neonatales Bild unmittelbar mit einer frühen diagnostischen Abklärung vergesellschaftet. Das heißt, man schaut wirklich, krankes Kind, man muss schnell etwas tun.

Diese etwas attenuierteren Verlaufsformen kommen letztendlich in eine diagnostische Schleife, in der man wahrscheinlich weniger typisch an diesen Molybdän-Cofaktor denkt, die möglicherweise über die selektive Stoffwechseluntersuchung, eine genetische Abklärung zum Beispiel im sogenannten sozialpädiatrischen Zentrum gefunden werden.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Opladen. – Frau Schultz, ist Ihre Frage damit beantwortet?

**Frau Schultz:** Ja, schon zum Teil. Ich möchte gerne etwas nachfragen. Sie sind auf die verschiedenen Phänotypen eingegangen. Ich möchte gerne wissen, ob Sie, wenn der gleiche Genotyp vorliegt, davon ausgehen, dass dann auch der Phänotyp gleich ist oder ob es da auch eine Variabilität gibt und ob es verschiedene Faktoren gibt, die den Verlauf irgendwie beeinflussen können? Gibt es bekannte Faktoren? Könnten Sie das auch noch erläutern?

**Herr Prof. Dr. Opladen (Universitätsklinikum Heidelberg):** Faktoren, die die Krankheit beeinflussen, gibt es in dem Sinne nicht, sind mir zumindest nicht bekannt. Letztendlich ist es wahrscheinlich aufgrund der zugrunde liegenden genetischen Konstellation ein milderer Phänotyp. Herr Schwarz kann vielleicht etwas dazu sagen, in welchem Bereich des Genes möglicherweise die milderen Phänotypen zu erwarten sind.

Letztendlich ist es so, dass nach der Literatur, die ich kenne, eine gewisse Genotyp-Phänotyp-Korrelation besteht, sodass man eine gute Prädiktion dafür haben kann, wie letztendlich der Verlauf sein wird. Aber ich denke, auch dazu kann Herr Schwarz noch etwas sagen.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Ja, gerne. – Herr Professor Schwarz, möchten Sie?

**Herr Prof. Dr. Schwarz (Sentyln Therapeutics):** Ja, ich kann gerne kommentieren. Es ist absolut richtig. Die Zahlen bezüglich der Inzidenz der attenuierten Formen sind schwer abzuschätzen, weil das in letzter Zeit Formen waren, die eine höhere Publikationsaufmerksamkeit erhalten haben, weil sie nicht den klassischen Verlauf repräsentierten. Ich denke auch, das liegt zwischen zehn und 20 Prozent. Wir sehen eine sehr

starke Korrelation zwischen dem Biomarkerwert S-Sulfocystein und der Verlaufsform. Patienten, die diese verlangsamten Formen aufweisen, haben in der Regel keine so stark akkumulierenden S-Sulfocystein-Werte. Das ist das Molekül, das die Überstimulierung im Zentralnervensystem auslöst. Wir haben in den frühen Studien gesehen, dass Patienten, bei denen das S-Sulfocystein besonders schnell abgefallen ist, die deutlich besten klinischen Resultate hatten.

Bezüglich der Genotyp-Phänotyp-Assoziation ist es so, dass alle klassischen Formen im Prinzip immer Mutationen tragen, die sehr schwerwiegend sind, also Stopcodon, Splice-site-Defekte, alles das, was zu einem 100-prozentigen Funktionsverlust des MOCS1-Proteins oder der MOCS1-Proteine, muss man sagen, führt, während die milderen Formen noch eine gewisse Restaktivität haben. Die Restaktivität liegt dann im Bereich von 2 bis 5 Prozent, die ausreicht, um die S-Sulfocystein-Werte und die Sulfit-Akkumulation ein wenig zu dämpfen. Das heißt, das ist im Prinzip die Genotyp-Phänotyp-Korrelation, die wir hier sehen.

Aber innerhalb eines Genotyps gibt es keine Variabilität. Bis heute sind uns keine modulierenden Faktoren bekannt, die die Krankheit in irgendeiner Weise in die eine oder andere Richtung verändern.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Herr Professor Schwarz. – Frau Schultz, ist Ihre Frage beantwortet?

**Frau Schultz:** Noch nicht vollständig. Ich möchte trotzdem noch eine weitere Nachfrage stellen. Wir haben gerade über die Genotyp-Phänotyp-Korrelation gesprochen. Wir sind darüber gestolpert, weil im EPAR beschrieben wird, dass es eigentlich keine gibt, die bisher beschrieben wurde. Sie haben das etwas anders dargestellt. Könnten Sie das noch einmal untermauern?

**Herr Prof. Dr. Schwarz (Sentyln Therapeutics):** Können Sie den ersten Teil Ihrer Frage noch einmal wiederholen? Wo ist das dargestellt?

**Frau Schultz:** Entschuldigung, im EPAR. Im Bericht der EMA zu der Zulassung wurde ausgeführt, dass es keine klare Genotyp-Phänotyp-Korrelation gibt.

**Herr Prof. Dr. Schwarz (Sentyln Therapeutics):** Wir haben in den Studien, an denen ich beteiligt bin, das ist sicherlich der geringen Zahl der Patienten geschuldet, keinerlei Korrelation zwischen einzelnen Mutationen und dem Patientenphänotyp gesehen. Im Prinzip führen alle Mutationen, die zu dem klassischen typischen Verlauf führen, dazu, dass das MOCS1-Protein, das Funktionsverlust verursachend ist, keinerlei Funktion mehr hat.

Herr Opladen wies darauf hin, dass es bestimmte Regionen an Mutationen gibt, die vielleicht sogenannte Hotspots darstellen. Das ist bei vielen Enzymen der Fall. Hier in diesem Fall sind das alle Mutationen, wenn es sich um einzelne Aminosäureaustausche handelt, die sich im Zentrum des Proteins, wo die sogenannten Eisen-Schwefel-Cluster gebunden sind, anhäufen und dadurch diese recht komplexe chemische Reaktion, die dort abläuft, nicht mehr ablaufen kann. Diese Korrelationen gibt es.

Wir haben eine Studie, die immer noch nicht publiziert ist, in der wir systematisch alle in den Genom-Datenbanken gefundenen Mutationen kategorisiert haben und darüber eine Vorhersage treffen können, wie hoch die Wahrscheinlichkeit für einen pathologischen Phänotyp ist. Aber darauf kann ich mich jetzt nicht beziehen, weil es noch keine Veröffentlichung dazu gibt.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke. – Frau Dr. Neugebauer, Sie haben die Hand gehoben. Jetzt können wir probieren, ob das mit dem Telefon klappt. Wir sind gespannt. – Wir können Sie leider nicht hören. Versuchen Sie es noch einmal in Ruhe. – Nein, weiterhin kein Empfang. Das ist bedauerlich.

**Herr Prof. Dr. Schwarz (Sentyln Therapeutics):** Vielleicht hilft es, sich noch einmal einzuloggen, auszusteigen und noch einmal in den Call einzusteigen.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Ich glaube, Frau Neugebauer probiert das jetzt. – Wir ziehen eine Frage vor. Frau Teupen, bitte.

**Frau Teupen:** Wir haben eine Frage an den Unternehmer zu den Nebenwirkungen. Lassen Sie mich noch einmal sagen, es ist eine Langzeitbehandlung. Gibt es irgendwelche Veränderungen? In der Fachinformation wird zu der Lichtempfindlichkeit gesprochen. Können Sie dazu noch einen Satz sagen? Das wäre nett. Vielen Dank.

**Herr Natz (Dolmetscher Sentyln Therapeutics):** Ich würde es übersetzen.

**Frau Dr. Squires (Sentyln Therapeutics):** Die Nebenwirkungen, die gesehen wurden, traten später im Therapiezyklus auf. Die wesentlichen Nebenwirkungen traten in den zentralen Venenwegen auf.

**Herr Prof. Dr. Schwarz (Sentyln Therapeutics):** Das ist der Access-Punkt. Da täglich eine Infusion gesetzt wird, gibt es dort über die Zeit Probleme, und es müssen neue Zugänge gelegt werden, die manchmal zu Infektionen führen, wenn dort die Sterilität nicht zu 100 Prozent gewahrt wurde.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Frau Teupen, ist das soweit okay?

**Frau Teupen:** Ich habe eine Nachfrage zu der Hautempfindlichkeit. Dass es bei den venösen Zugängen ein Problem gibt, ist klar. Aber in der Fachinformation ist explizit auf die Lichtempfindlichkeit hingewiesen. Vielleicht dazu noch ein Satz.

**Herr Natz (Dolmetscher Sentyln Therapeutics):** Entschuldigung, Frau Teupen, die Hautempfindlichkeit an der Haut, ja? Habe ich sie richtig verstanden?

**Frau Teupen:** Genau.

**Frau Dr. Squires (Sentyln Therapeutics):** Es wird eine Lichtempfindlichkeit gesehen. Gerade bei den Eltern von betroffenen Kindern wird angeregt, dass man entsprechenden Sonnenschutz verwendet. Es gibt diese Probleme mit der Lichtempfindlichkeit.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Schwarz, bitte.

**Herr Prof. Dr. Schwarz (Sentyln Therapeutics):** Ich würde gerne spezifizieren: Das bezieht sich auf die chemische Natur des Moleküls. Es ist ein reduziertes Terin. Ich glaube, Herr Opladen hat auch Erfahrungen mit Biopterin. Es ist bekannt, dass diese Moleküle durch viel UV-Einstrahlung eine radikalische Reaktion auslösen könnten. Deshalb war das mit gelabelt, so habe ich das verstanden. Aber nach meinem Verständnis wurde bei keinem Patienten eine entsprechende Empfindlichkeit im Rahmen der Studie diagnostiziert. Vielleicht kann Herr Opladen dazu etwas sagen.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Möchten Sie, Herr Opladen?

**Herr Prof. Dr. Opladen (Universitätsklinikum Heidelberg):** Ich denke, die Punkte sind genannt.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Frau Neugebauer, wollen wir es noch einmal versuchen? Sie sind gut zu sehen und nicht zu hören.

**Frau Dr. Neugebauer (Sentyln Therapeutics):** ... (akustisch unverständlich)

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Moment. Eben war etwas zu hören. – An dem ausgestellten Mikro kann es nicht liegen. Das ist die Videoverbindung. Sie versucht es deshalb über das Telefon.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Ja, die Technik. In 95 Prozent funktioniert es, aber die 5 Prozent machen Stress. Versuchen Sie es gern.

**Herr Prof. Dr. Schwarz (Sentyln Therapeutics):** Während wir das versuchen, kann ich noch eine Sache erwähnen. Wir sprachen über die frühe Diagnostik. Das Klinikum Heidelberg

arbeitet derzeit daran, auf Neugeborenen-Screening-Karten die Metabolite der Sulfat-Oxidase-Defizienz zu Molybdän-Cofaktor-Defizienz auszulesen, um zu prüfen, wie die Möglichkeiten der Implementation in ein Neugeborenen-Screening sind. Herr Professor Hoffmann hat mich vor einiger Zeit kontaktiert, und Kollegin Okun arbeitet daran. Ich weiß nicht, ob Herr Opladen darüber informiert ist.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke für den Hinweis. Frau Neugebauer, Sie sind dran.

**Frau Dr. Neugebauer (Sentynl Therapeutics):** Großartig, herzlichen Dank. – Ich wollte auf einige Punkte eingehen. Das eine war die Inzidenz, die nach der Literatur immer mit 200.000 bis 400.000 angegeben wird. Man muss aber klar sagen, dass es aufgrund von Founder-Mutationen starke regionale Unterschiede für diese Erkrankungen gibt, sodass wir in Berlin relativ viele mit Molybdän-Cofaktor-Mangel diagnostizieren. Wir gehen eher von ein bis zwei pro Jahr mit überhaupt Molybdän-Cofaktor ... (akustisch unverständlich) Dann wären wir eher im Bereich von – Berlin hat eine Neugeborenenrate von 40.000 ungefähr – eins zu 20.000 bis 50.000.

Das liegt daran, dass manche Regionen, Libanon, Pakistan, eine deutlich höhere Inzidenz haben als die, die wir in Deutschland sehen. Das sind aber gleichzeitig Bevölkerungsgruppen, die mehr und mehr in Deutschland vertreten sind und eine normale Krankenversicherung haben. Das heißt, das sind Patienten, die auf uns zukommen.

Das führt dazu, dass wir in den letzten zwei Jahren drei Kinder mit Molybdän-Cofaktor-Mangel gehabt haben. Das ist zum einen dieser höheren Inzidenz je nach Region geschuldet, das andere ist, dass die Awareness an peripheren Kliniken extrem gut ist. Das heißt, wenn da ein Kind mit neonatalen Krampfanfällen ist, dann wird der Sulfat – – Es gibt einen Sulfat-Test, der eigentlich aus der Bayley-Analyse ist. Der wird regelmäßig verwendet. Der kann negativ sein, und trotzdem kann das Kind einen Molybdän-Cofaktor-Defekt haben. Aber das ist ein ganz einfacher Test.

Das andere sind eine wirklich einfache klinische Laborchemie, eine Harnsäure, ein Homocystein, das eigentlich an jeder Klinik angeboten wird. Das heißt, die Kliniken sind darauf sensibilisiert, diese Kinder früh zu testen, kontaktieren uns über unseren Notfalldienst sehr schnell. Wir konnten beim letzten Kind innerhalb von 36 Stunden nach Symptombeginn eine Therapie anfangen. Das ist entscheidend dafür, wie die Prognose ist.

Wenn die Kinder 14 Tage ohne Therapie sind, dann ist die Prognose, je nachdem wie ausgeprägt der Defekt ist, schlecht. Aber wir sind in einer Zeit, in der wir selbst ohne Neugeborenen-Screening immer mehr Awareness in den doch eigentlich einfachen Kinderkliniken haben, die dann an uns als Spezialisten verweisen. Ich glaube, uns überholt ein wenig das Wissen der Kliniken, dass wir versuchen müssen, da noch schneller zu werden.

Es gibt Spezialtests wie Purine, Pyrimidine, die das Ganze festigen können. Aber der Verdacht und damit die Therapieinitiierung kann über neonatale Krampfanfälle, niedrige Harnsäure, niedriges Homocystein gestellt werden. Das sind Laborparameter, die man innerhalb von wenigen Stunden hat. Das als wichtige Aussage.

Es wurde die Frage nach den Genotyp-Phänotyp-Relationen gestellt. Ich denke, das ist dem geschuldet, dass man an sich eine niedrige Inzidenz hat. Was wir sehen, ist ganz klar wie bei anderen Stoffwechselerkrankungen auch: gleicher Genotyp macht gleichen Phänotyp. Es gibt Patienten, die eine Late-Onset-Erkrankung haben, die sich auch anders manifestiert. Die haben teilweise Krampfanfälle, aber weniger, und mehr dieses Bewegungsstörungsmuster, dass sie eine Dystonie haben, dass sie eigentlich wie eine Laktatazidose eher wie eine Mitochondriopathie teilweise wirken.

Weil immer mehr Genom-Analysen, Exom-Analysen gemacht werden, werden wir immer mehr Patienten finden, die genau diesen Late-Onset-Phänotyp haben, den man früher nicht mit Molybdän-Cofaktor-Defekten assoziiert hat, der aber jetzt als neuer Emerging Phenotype mit dazu kommt. – Ich hoffe, man konnte es gut verstehen.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Ja, Sie waren gut zu verstehen, Frau Neugebauer. Erst einmal vielen Dank. – Ich habe jetzt Herrn Kulig. Bitte.

**Herr Kulig:** Ich habe zwei Fragen zu den Zulassungsstudien mit Fosdenopterin. Wegen der Übersetzung müssen wir dann sehen. Erste Frage zum Outcome „Sitzen ohne Unterstützung“ im Alter von zwölf Monaten: In der Studie 201 liegen Daten von sechs der acht Personen vor. Aber zu Baseline war nur ein Kind unter zwölf Monate alt. Deshalb fragen wir uns: Wo kommen die Daten „Sitzen zum Monat 12“ der anderen fünf Kinder her? Wie wurden diese erhoben?

**Herr Natz (Dolmetscher Sentynl Therapeutics):** Ich will es versuchen. Bitte stellen Sie die Frage sonst in Teilen noch einmal, wenn ich irgendetwas vergesse. Die erste Frage von Herrn Kulig aus dem Gemeinsamen Bundesausschuss bezieht sich auf – – Ich glaube die erste Studie – –

**Herr Kulig:** Genau, 201-Studie.

**Herr Natz (Dolmetscher Sentynl Therapeutics):** In der 201-Studie sind zunächst sechs Kinder, wenn ich das richtig sehe, eingeschlossen. Aber nur ein Kind ist reported zum Thema Sitzen. Ja? So habe ich es richtig verstanden.

**Herr Kulig:** Genau.

**Frau Dr. Squires (Sentynl Therapeutics):** Es war eine Switch-Studie, die hier stattgefunden hat. Das Ganze hängt auch damit zusammen, dass – – In der Studie 202 war das unabhängige Sitzen ein primärer Endpunkt, ein wesentlicher Endpunkt. Das war, wenn ich es richtig verstehe, kein Key-Endpoint. In der 201-Studie war das unabhängige Sitzen Teil der Sicherheitsdaten, der Sicherheitsaspekte, die untersucht wurden, und nicht ein Kernendpunkt.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Herr Kulig, ist das soweit okay, oder haben Sie eine Nachfrage?

**Herr Kulig:** Ja, das ist erst einmal okay. Aber wir haben für dieses Bayley-Instrument nur eine Person gefunden, daher ist die Frage noch nicht ganz geklärt, aber danke für Ihre bisherige Antwort.

Bei der zweiten Frage geht es um die Switching-Studie, die 501. Das ist eine retrospektive Datenerhebung, die dieser zugrunde liegt. Wir möchten gerne wissen: Diese Patienten wurden in diesem Patient-Treatment-Plan eingeschlossen, die bis Ende Dezember 2013 mit diesem Vorgängermolekül behandelt wurden. Uns ist aber unklar, ab wann und bis zu welchem Zeitpunkt diese Daten extrahiert wurden, wie lange diese Personen beobachtet wurden. Wir haben kaum Angaben zu dieser retrospektiven Datenbasis. Können Sie dazu ausführen oder gegebenenfalls Angaben nachreichen?

**Frau Dr. Squires (Sentynl Therapeutics):** Die Daten wurden retrospektiv berichtet, also zurückliegend ab dem Zeitpunkt, an dem eine Einwilligung erteilt wurde – – In der medizinischen Historie, in der Studie 201, sind Daten eingeflossen, so habe ich es verstanden.

**Herr Kulig:** Direkte Nachfrage: Das Studiendesign ist uns klar, aber die Frage ist: Weil wir auf Endpunkte zu bestimmten Zeitpunkten achten, möchten wir gerne wissen, wie lange diese Kinder beobachtet sind, um überhaupt zu wissen, wenn ein Endpunkt erhoben wurde, wie alt die Kinder sind. Wie lange ist diese Beobachtungszeit? Das ist die Frage, nicht unbedingt das Studiendesign, das haben wir auch in der Nutzenbewertung geschrieben.

**Frau Dr. Squires (Sentynl Therapeutics):** Da es sich um eine Datenerhebung handelt, die rückwärtsgewandt ist, sind alle Daten ab dem Zeitpunkt der Geburt eingeflossen, sobald ein informed consent, eine Einwilligung, erteilt wurde, bei einem elfjährigen Kind elf Jahre, bei einem fünfjährigen Kind fünf Jahre. Auch die Daten, die zum Geburtsvorgang erhoben wurden, sind eingeflossen.

**Herr Kulig:** Gut. – Ich habe noch Fragen zur natürlichen Verlaufskohorte der Studie 502: Bei den Kindern, die noch lebten, also die prospective analysis set, wurde das Überleben durch einen jährlichen telefonischen Kontakt erhoben. Meine Frage lautet: 13 dieser 14 Kinder wurden zensiert. Wir möchten gerne wissen, warum diese Kinder nicht weiter beobachtet wurden. In der Studie, im Studienplan, im Studienprotokoll wurde beschrieben, dass sie bis zum Zeitpunkt des Todes oder bis zur Beendigung der Studie durch den Sponsor erhoben wurden. Wir möchten gerne wissen, warum diese 13 Kinder nicht länger beobachtet wurden, als wir Angaben haben. Wir haben Angaben wohl nur von ungefähr drei bis 400 Tage lang und nicht länger.

**Frau Dr. Squires (Sentyln Therapeutics):** Diese Studie ist von vornherein auf ein Jahr angelegt gewesen. Es waren nicht telefonische Kontakte, sondern die kamen quartalsweise in die Klinik. Die FDA hat darum gebeten, dass diese Studie fortgeführt wird, aber das war schwierig, weil es wegen der COVID-19-Pandemie nicht möglich war, das Follow-up zu machen.

In den Ausführungen zur Sicherheit werden dazu Ausführungen gemacht. Es ist so, dass es bei sechs Patienten ein Follow-up gab, wenn ich es richtig verstanden habe, und drei davon waren verstorben.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Herr Dr. Natz. – Frau Neugebauer, Sie haben sich auch gemeldet.

**Frau Dr. Neugebauer (Sentyln Therapeutics):** Ich kann über die Studie berichten, aber ich glaube, ich kann sehr gut über den natürlichen Krankheitsverlauf berichten. Patienten, sowohl mit Molybdän-Cofaktor Typ A spät oder nicht behandelt als auch mit den anderen Molybdän-Cofaktor-Defekten, haben nicht nur eine hohe Mortalität, ein Teil verstirbt innerhalb der ersten Lebensmonate. Aber bei denen, die überleben, ist eine ganz hohe Morbidität. Diese Kinder haben eine hohe Hospitalisierungsrate, weil sie mit Status dystonicus kommen, weil sie mit Krampfanfällen kommen, die schwer bis gar nicht zu behandeln sind, weil sie Schmerzempfinden haben, was zum Teil durch diese Sulfid-Intoxikation zustande zu kommen scheint.

Die Alternative für Molybdän-Cofaktor Typ A ist eine rein palliative Versorgung, wenn man nicht Fosdenopterin – – Leider ist das die einzige Therapie, die man für die anderen MoCo-Defekte hat. Diese rein palliative Versorgung ist aber, selbst wenn man das beste Setting hat, mit einem Kinderpack-Team, das einmal pro Woche dort vorbeikommt, wirklich schwierig. Diese Kinder werden häufig stationär aufgenommen, weil die Bewegungsstörungen so stark sind, dass sie dadurch schwere Rhabdomyolysen, schweren Muskelverfall haben. Trotz umfassender Behandlung sind die Krampfanfälle schwer zu behandeln.

Es gibt Therapieansätze mit Pyridoxin und den normalen Antikonvulsiva. Das ist aber alles nicht wirklich hilfreich, sodass die Kinder im Vergleich mit anderen neuropädiatrischen Patienten, und ich denke, dazu kann sich Thomas Opladen gut äußern, sehr viel im Krankenhaus sind. Ich glaube, das geht aus der Studie zum Teil nicht richtig hervor, weil andere Endpunkte als die Hospitalisierung gewählt wurden. Es war in den Fragen, fand ich, noch nicht so klar, wie schwer diese Kinder tatsächlich betroffen sind, die nicht behandelt werden oder die nicht zu behandeln sind.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Opladen, können Sie dazu noch etwas ergänzen?

**Herr Prof. Dr. Opladen (Universitätsklinikum Heidelberg):** Ich glaube, vieles Richtige wurde gesagt. Es ist ganz wichtig zu verstehen, dass das hochranke Kinder kurz nach der Geburt, mit einem sehr breiten, intensiven neurologischen Phänotyp sind. Letztendlich wird die Diagnostik auf den Weg gebracht. Was immer parallel erfolgen muss, sind Therapieansätze. Ich glaube, das, was Frau Dr. Neugebauer sagt, ist vollkommen richtig. Es gibt Versuche mit einem Standardvorgehen, das man vielleicht bei einem Kind mit einer schweren epileptischen Enzephalopathie machen würde. Dazu gehören NMDA-Rezeptor-Antagonisten, mit denen

man versucht, die Gesamterregung des Gehirns etwas zu reduzieren. Es gibt verschiedene zugelassene oder im Bereich der individuellen Heilversuche befindliche Medikamente. Das ist ausprobiert und publiziert worden und hat letztendlich nicht funktioniert.

Neuroprotektive Ansätze, die auch immer diskutiert werden, sind zum Beispiel Kühlung, wie man das bei schweren Asphyxien macht. Auch da gibt es wenig. Das heißt, der Hauptbenefit einer neuen Therapie ist, dass man sehr spezifisch und genau auf diese Krankheit eingehen kann und recht früh, wie Herr Schwarz gesagt hat, diesen Krankheitsverlauf in den schwerkranken Kindern unterdrücken kann. – Ansonsten stimme ich dem zu, was Frau Neugebauer gesagt hat.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Wir haben eine Frage von Frau Schultz vom GKV-SV.

**Frau Schultz:** Ich möchte mich an den anwesenden Kliniker bzw. die anwesende Klinikerin wenden. In der Nutzbewertung wurde darauf eingegangen, dass in den Studiendaten nur das Matching anhand des Genotyps vorgenommen wurde, was eher kritisiert wurde, da es sich nur um ein Merkmal handelt und, wie wir vorhin kurz besprochen haben, gerade diese Korrelation zwischen dem Genotyp und Phänotyp, zumindest wenn man den EPAR liest, nicht eindeutig ist bzw. sogar infrage gestellt wird.

Deshalb wäre meine Frage, ob es möglicherweise andere Matching-Faktoren oder andere Merkmale gibt, die man hier hätte einbeziehen können, die man in dem Matching-Verfahren hätte berücksichtigen können. Könnten Sie dazu noch einmal ausführen, Herr Opladen?

**Herr Prof. Dr. Opladen (Universitätsklinikum Heidelberg):** Ich kenne die Studien und das Matching-Verfahren nicht, dazu kann ich nichts sagen.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Frau Neugebauer, bitte.

**Frau Dr. Neugebauer (Sentynl Therapeutics):** Ich glaube, eine der Hauptprognosen ist das Alter der Manifestation. Hat man eine neonatale Enzephalopathie, hat man Krampfanfälle am zweiten oder dritten Lebenstag, dann ist das ganz klar ein schwerer Phänotyp. Die Patienten unterscheiden sich in der Krankheitsschwere nicht sonderlich, sondern es kommt darauf an, wann man ihn behandeln kann, welche eventuell entgiftenden Therapien kann man vorher – – Auch Dialyse wird als Bridging-Therapie diskutiert, bis man Fosdenopterin einsetzen kann. Aber ich glaube, das ist der beste Matching-Faktor. Wie ist die Klinik? Sind das Kinder, die sich innerhalb der ersten Lebensstage manifestieren, oder welche, die mit mehreren Lebensmonaten oder mit Jahren die ersten Symptome zeigen, die deutlich unterschiedlich sind als diese Enzephalopathie.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Frau Neugebauer. – Herr Kulig.

**Herr Kulig:** Ich habe noch eine letzte Frage zu dem Genotyp-Matching zwischen der natürlichen Verlaufskohorte und den Kindern, die mit Fosdenopterin behandelt wurden. In der natürlichen Verlaufskohorte gab es 37 Kinder mit dem Genotyp, also Molybdän-Cofaktor Typ A, die hätten gematcht werden können. Mit Fosdenopterin wurden aber nur 14 der 15 Kinder gematcht. Können Sie sagen, warum ein Kind in der natürlichen Verlaufskohorte nicht gematcht werden konnte?

**Frau Dr. Squires (Sentynl Therapeutics):** Bei diesem Kind war das Reporting zu spät. Man hat aber die Daten analysiert, man hat das Matching auch gemacht, aber das Ganze kam nach dem Zulassungsantrag. Man hat das aber dennoch, glaube ich, mitgeteilt. Das Matching hat stattgefunden, aber es war zu spät, und man hat es dennoch an die EMA weitergereicht.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Herr Kulig, soweit okay?

**Herr Kulig:** Ja. Wir haben es im Dossier aufbereitet nicht gefunden, aber es ist erst einmal soweit okay. Danke schön.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Herr Hälbig.

**Herr PD Dr. Hälbig:** Vielen Dank, Herr Niemann. Ich habe eine Nachfrage zu dem Punkt, der gerade adressiert wurde, nämlich Genotyp-Phänotyp-Korrelation. Wir haben mitgenommen, dass der EPAR das anders einschätzt als Frau Neugebauer. Die Ausführungen im EPAR sprechen von Late-Onset-Formen, Patienten, die auch in der Kohorte hier abgebildet sind, und diskutieren die mögliche Relevanz von epigenetischen Faktoren. Wenn das der Fall ist, wenn wir das in Anschlag bringen müssen, dann haben wir ein Problem bezüglich des Matchings. Das Matching erfolgte anhand des Genotyps. Keine anderen sonstigen Merkmalausprägungen wurden verwendet.

Vor dem Hintergrund ist es extrem problematisch, diese letztlich nicht randomisierten Vergleiche anzuschauen, wenn wir nicht sicher sind, dass eine klare eindeutige Genotyp-Phänotyp-Korrelation da ist. Das heißt, wir haben hier Aussagen, die nicht gut miteinander zu vereinbaren sind, nämlich einerseits die Problematisierung durch den EPAR und auf der anderen Seite die Aussagen in der klinischen Situation.

Es wäre extrem wichtig, wenn wir das auflösen könnten, weil das unseres Erachtens der Kern der Frage ist, inwieweit wir das Matching und tatsächlich den Vergleich überhaupt irgendwie betrachten können. Danke schön.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Natz.

**Herr Natz (Dolmetscher Sentynl Therapeutics):** War das eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer? Wollen Sie die Frage vielleicht noch einmal kürzer und prägnanter stellen? Es ist es eine Frage, ja? Sollen wir das weitergeben?

**Herr PD Dr. Hälbig:** Ich kann das gerne noch einmal wiederholen. Das ist eine Frage an die Kliniker und an die Grundlagenwissenschaftler, aber im Prinzip an die Kliniker. Wie stellt sich die Genotyp-Phänotyp-Relation dar? Ist die eineindeutig oder nicht? Ich stelle diese Frage, weil wir aus dem EPAR entnehmen, dass es unterschiedliche Formen, unter anderem Late-Onset-Patienten, gibt. Das weist darauf hin, dass diese Korrelation nicht eindeutig ist.

Es wird zweitens darüber gesprochen, dass epigenetische Faktoren neben dem Genotyp hier relevant sind. Wir haben die Ausführungen der Kliniker so verstanden, dass sie dem widersprechen würden. Eine Klärung dieses Widerspruchs wäre für uns sehr hilfreich. Danke schön.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Natz, Herr Schwarz hat sich gemeldet.

**Herr Natz (Dolmetscher Sentynl Therapeutics):** Wunderbar. Ich wollte es nur für die englischsprachigen Kollegen übersetzen, aber bitte.

**Herr Prof. Dr. Schwarz (Sentynl Therapeutics):** Ich wollte nur unterstützen. Herr Dr. Natz, wenn Sie mit der Übersetzung – – Ich weiß nicht, ob das rechtlich – – Sie sind wahrscheinlich der unabhängige Übersetzer.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Wir machen es wie folgt:

**Herr Prof. Dr. Schwarz (Sentynl Therapeutics):** Deshalb machen Sie erst einmal die Übersetzung, und ich würde es dann ergänzen.

**Herr Natz (Dolmetscher Sentynl Therapeutics):** Alles klar. Ich übersetze das in aller Kürze.

**Frau Dr. Squires (Sentynl Therapeutics):** Ich bin nicht sicher, was Sie fragen. Ich brauche mehr Informationen dazu.

**Herr Prof. Dr. Schwarz (Sentynl Therapeutics):** Wir haben eine Natural History-Studie, in der auch Patienten sind, die eine spätere, eine verzögerte Verlaufsform haben. Wir haben in der Gruppe der behandelten Patienten nicht für alle Patienten eine exakte genotypische Paarung innerhalb der Kohorte, für einige schon, aber nicht für alle. Die, wie ich am Anfang schon gesagt habe, Patienten, die eine bestimmte Mutation im MOCS1-Gen haben, haben einen kompletten Funktionsverlust. Das sind alle Patienten, die die klassische Verlaufsform haben,

während Patienten mit einer verzögerten Verlaufsform ein wenig Restaktivität haben, sage ich einmal platt. Das heißt, die Mutationen sind nicht zu 100 Prozent funktionsauslöschend. Es können dann noch 1, 2 Prozent gefunden werden. Aber von einer epigenetischen Modulation ist mir nichts bekannt und wurde in der Literatur nie berichtet. Das scheint mir ein neuer Aspekt zu sein.

(Herr Professor Dr. Schwarz führt in Englisch aus.)

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Okay, das war Herr Professor Schwarz. – Ich würde Sie, Herr Natz, jetzt bitten, das mit der Übersetzung der Antwort zu Ende zu bringen. Frau Neugebauer hat sich auch gemeldet.

**Herr Natz (Dolmetscher Sentynl Therapeutics):** Ich denke, die Antwort – – Soll ich die noch einmal übersetzen? Herr Professor Schwarz hat im Grunde genommen schon alles übersetzt.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Dann ist das okay. – Frau Neugebauer.

**Frau Dr. Neugebauer (Sentynl Therapeutics):** An sich kann ich das, was Herr Schwarz berichtet hat, eins zu eins unterschreiben. Ich überblicke vielleicht nicht die ganze Literatur, aber mir sind keine epigenetischen Faktoren bekannt. Das, was wir klinisch sehen, ist eine sehr gute Genotyp-Phänotyp-Korrelation mit bestimmten Founder-Mutationen, die zur Loss of function führen und damit immer diese neonatale Enzephalopathie haben.

Soweit ich die Literatur von den Fallberichten, die vorhanden sind, überblicke, stimmt das auch mit der Literatur überein, sodass ich nicht genau weiß, wie die andere Einschätzung zustande kam, dass es unterschiedliche Verläufe mit unterschiedlichen Genotypen gibt. Das mag immer so sein, weil andere Faktoren mit hineinspielen. Wann wurde behandelt? Wie wurde behandelt? Welche anderen Therapien nutzt man mit? Wie alt waren die Kinder zur Geburt? Oder welche neonatalen Krisen hatten sie auch jenseits davon? Wie war die Adaptation? Das kann man nicht ausschließen, denke ich. Aber an sich finde ich, für eine Stoffwechselerkrankung ist das eine sehr klare Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei diesen Patienten. Mir wäre nichts anderes bewusst.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Frau Neugebauer. – Herr Hälbig, ist das für Sie soweit geklärt oder auch nicht?

**Herr PD Dr. Hälbig:** Ich glaube, wir kommen hier nicht weiter. Aber ich danke für die Ausführungen. Vielen Dank.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Ich frage jetzt noch einmal: Sind noch Fragen zu stellen? Ist noch etwas offen? Möchte jemand noch eine Frage stellen? – Das ist der letzte Aufruf. Wenn wir keine Fragen mehr haben, erhält der pharmazeutische Unternehmer die Gelegenheit, die wesentlichen Punkte der Anhörung oder das, was ihm wichtig ist, zusammenzufassen. Ich weiß nicht, Herr Dr. Natz, wollen Sie das wieder machen? Oder wie ist das vorgesehen?

**Herr Natz (Dolmetscher Sentynl Therapeutics):** Ich bin nur als Übersetzer dabei. Deshalb, weiß ich nicht, ich würde es fast – – Herr Professor Schwarz, darf ich es an Sie übergeben, die Frage, dass Sie die wesentlichen Punkte aus Ihrer Sicht noch einmal zusammenfassen?

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Schwarz.

**Herr Prof. Dr. Schwarz (Sentynl Therapeutics):** Dann versuche ich, zusammenzufassen, dass wir hier eine sehr schwer verlaufende neuroenzephalopathische Stoffwechselerkrankung haben, die zu vielen klinischen Komplikationen führt. Wir haben eine kleine Gruppe, die mit einer verspäteten Form berichtet wird, die klinisch ein anderes Bild hat. Die Grundlage der Therapie hat eine klare Kausalität. Es wird das zurückgeführt, was aufgrund der Mutation nicht mehr im Patienten gebildet wird, nämlich das cPMP, Fosdenopterin bezeichnet.

Die Studienergebnisse wurden im Vergleich zu einer natürlichen Verlaufsgruppe präsentiert, die in Teilen ein eindeutiges Genotyp-Match zwischen den Behandelten und den Patienten in

der natürlichen Historie haben. Das sind zum Beispiel die Geschwisterkinder in verschiedenen Familien. Aber es gibt auch Patienten, die einen anderen Genotyp haben. Aber der ist, und so hat das Frau Neugebauer bestätigt – – Wenn es sich um einen schweren Phänotyp handelt, ist das ein klares Korrelat, dass diese Mutationen alle zum gleichen Funktionsverlust des MOCS1-Proteins führen und dementsprechend die schwere Verlaufsform der Molybdän-Cofaktor-Defizienz hervorrufen und dadurch im Prinzip – ich spreche für Sentynl, obwohl ich nicht direkt Sentynl-Vertreter bin – der Weg des Vergleichs zwischen einer natürlichen Kohorte und der kleinen behandelten Kohorte der einzig gangbare Weg scheint, hier die klinischen Erfolge oder die klinischen Resultate klar zu demonstrieren.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Schwarz. – Damit sind wir am Ende unserer Anhörung. Wir werden das, was wir heute gehört haben, im Unterausschuss Arzneimittel diskutieren, bewerten und zu entsprechenden Schlussfolgerungen kommen. Herr Professor Opladen, ich danke Ihnen herzlich, dass Sie uns als Kliniker von außen mit Ihrer Expertise unterstützt haben. Vielen Dank. Ich danke allen Teilnehmern, auch den wissenschaftlichen Vertretern der Firma Sentynl für ihre Beteiligung. Habe ich das richtig verstanden, Herr Natz, dass die Firma aus den Vereinigten Staaten zugeschaltet war?

**Herr Natz (Dolmetscher Sentynl Therapeutics):** Genau.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Damit beenden wir diese Anhörung, wünschen Ihnen einen schönen Resttag und eine gute Woche. Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 13:18 Uhr