GBA
Gemeinsamer
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung

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

hier: Atidarsagen autotemcel (D-1365)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. November 2026
von 10:00 Uhr bis 11:07 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Orchard Therapeutics**:

Herr Zanders

Herr Dr. Essing

Frau Fritzsche

Frau Struck

Angemeldete Teilnehmende der **Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Tübingen**:

Herr Prof. Dr. Gröschel

Herr Prof. Dr. Rosewich

Angemeldete Teilnehmende des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V (BPI)**:

Herr Dr. Wilken

Herr Scholz

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich begrüße Sie zu unserer heutigen Anhörung zum Wirkstoff Atidarsagen autotemcel zur Behandlung von metachromatischer Leukodystrophie. Es handelt sich um die Bewertung eines Orphan Drugs nach Fristablauf.

Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung der Fachberatung Medizin vom 1. Oktober 2026. Wir haben schriftliche Stellungnahmen erhalten vom pharmazeutischen Unternehmer Orchard Therapeutics, von Herrn Professor Gröschel, Frau Lucia Laugwitz und Herrn Professor Rosewich von der Uni-Klinik Tübingen sowie vom vfa und vom BPI.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Orchard Therapeutics müssten anwesend sein Herr Zanders, Herr Dr. Essing, Frau Fritzsche und Frau Struck, für die Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Tübingen Herr Professor Dr. Gröschel und Herr Professor Dr. Rosewich, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Dr. Wilken und Herr Scholz sowie für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

Herr Zanders (Orchard Therapeutics): Das mache ich.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Dann haben Sie das Wort.

Herr Zanders (Orchard Therapeutics): Sehr geehrte Frau Dr. Optendrenk! Sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit zur erneuten Nutzenbewertung von Libmeldy Stellung zu nehmen. Für den heutigen Austausch ist aus unserer Sicht ein Gedanke entscheidend: Wir verfügen inzwischen über wesentlich reifere Langzeitdaten, die den bereits 2021 anerkannten erheblichen Zusatznutzen von Libmeldy für präsymptomatische Kinder bestätigen. Diese Daten möchte ich in den Kontext der Erkrankung, der verfügbaren Vergleichsmöglichkeiten und der bisherigen Bewertung einordnen.

Die MLD ist eine extrem seltene genetisch bedingte Erkrankung. Sie führt in den hier zu besprechenden frühen klinischen Formen zu einem rasch fortschreitenden irreversiblen Verlust motorischer und kognitiver Fähigkeiten und zum vorzeitigen Tod der betroffenen Patienten. Besonders dramatisch verläuft die spätinfantile Form, die am häufigsten vorkommt. Bereits innerhalb weniger Monate nach dem ersten Symptom erfolgt eine zunehmende, schließlich vollständige Pflegebedürftigkeit, bis die Kinder im Alter von circa vier bis sechs Jahren versterben.

Daraus ergibt sich ein äußerst enges therapeutisches Zeitfenster. Die Behandlung muss erfolgen, bevor irreversible Schäden zu weit fortschreiten, idealerweise bereits vor dem Auftreten erster Symptome. Ohne etabliertes Neugeborenenscreening werden präsymptomatische Kinder nahezu ausschließlich durch genetische Kaskadentestungen nach der Diagnose eines älteren, bereits erkrankten Geschwisterkindes identifiziert. Das bedeutet, häufig eröffnet erst die Erkrankung des älteren Kindes die Chance, das jüngere rechtzeitig zu behandeln. Diese Versorgungssituation prägt auch die Möglichkeiten, vergleichende Evidenz zu gewinnen.

Eine randomisierte, placebokontrollierte Studie ist unter diesen Bedingungen ethisch nicht vertretbar und praktisch nicht durchführbar. Es würde bedeuten, einem präsymptomatischen Kind innerhalb seines engen therapeutischen Zeitfensters eine wirksame Behandlung bewusst vorzuenthalten. Deshalb wurde der Vergleich mit der natürlichen Verlaufskohorte prospektiv geplant. Die unbehandelten und die mit Libmeldy behandelten Kinder wurden am selben Zentrum durch dasselbe klinische Team und mittels vergleichbarer Erhebungen untersucht. Darüber hinaus ist der Kinder-Geschwister-Vergleich besonders wichtig. Die genetische Verwandtschaft und die hohe Übereinstimmung der klinischen Verlaufsform innerhalb betroffener Familien machen diesen Vergleich besonders aussagekräftig.

Er erlaubt uns, abzuschätzen, welcher Krankheitsverlauf beim behandelten Kind ohne Therapie zu erwarten gewesen wäre. Die Art der Erstsymptome, das MRT-Muster und die Dynamik der Erkrankung zwischen Geschwisterkindern sind deutlich homogener als in der Gesamtgruppe. Das bedeutet, der Verlaufstyp ist durch den gemeinsamen Genotyp weitgehend determiniert: gleicher Genotyp, gleicher erwarteter Verlaufstyp, gleiche Familie, gleiche Umweltfaktoren, Pflege und Ernährung. Die stereotypische rasche Progression der frühkindlichen MLD-Form macht den erwarteten Verlauf des unbehandelten Kindes hochgradig vorhersehbar.

Dieser Ansatz ersetzt keine Randomisierung und ist nicht frei von Limitation. Er bietet unter den besonderen Bedingungen dieser Erkrankung jedoch die beste klinisch aussagekräftige Vergleichsmöglichkeit. Das IQWiG hat diese Geschwisterkinderevidenz im Abschlussbericht zum Neugeborenenscreening berücksichtigt. Die Unterschiede beim Überleben und bei der Grobmotorik wurden als dramatisch und nicht durch Confounding erklärbar eingeordnet. Die Fragestellungen des Screeningverfahrens und der Nutzenbewertung unterscheiden sich; dennoch sollte diese Einordnung der vergleichenden Evidenz aus unserer Sicht auch im jetzigen Verfahren berücksichtigt werden.

Hinzu kommt die Bewertung aus dem Erstverfahren. 2021 stellte der GBA für präsymptomatische Kinder einen erheblichen Zusatznutzen fest. Eine wesentliche Grundlage war der Geschwisterkindervergleich unter Bestätigung einer hinreichenden Strukturgleichheit und insbesondere aufgrund der dramatischen Mobilitätseffekte. Die damaligen Befristungsauflagen haben wir aus unserer Sicht erfüllt. Die finalen Auswertungen der pivotalen Studie und der Geschwisterkinderanalyse liegen vor. Die mediane Nachbeobachtungszeit der behandelten Kinder beträgt inzwischen mehr als zehn Jahre. Einzelne Patienten werden bereits seit über 15 Jahren nachbeobachtet.

In der aktuellen Nutzenbewertung wird der Geschwisterkindervergleich weiterhin grundsätzlich als sinnvoll bezeichnet. Die Eignung des konkret vorgelegten Vergleichs wird wegen methodischer Unklarheiten und Limitationen jedoch nicht festgestellt. Wir nehmen diese Fragen ernst. Zugleich bitten wir darum, den bereits im Erstverfahren herangezogenen Vergleichsansatz unter Berücksichtigung der gereifteren Daten und ergänzenden Analysen erneut zu würdigen. Entscheidend ist aus unserer Sicht, was die zusätzlichen Beobachtungsjahre über die Dauerhaftigkeit des damals anerkannten Behandlungseffektes sagen.

Zunächst zum Gesamtüberleben: In der Geschwisterkinderanalyse des integrierten Datensatzes wurden 17 behandelte Kinder mit 15 unbehandelten Geschwisterkindern verglichen. Alle 17 behandelten Kinder überlebten während der Beobachtung. Von den 15 unbehandelten Geschwisterkindern waren bis zum finalen Datenschnitt der natürlichen Verlaufskohorte 12 verstorben, also 80 Prozent. Die mediane Nachbeobachtung der behandelten Kinder seit der Infusion lag dabei bei mehr als zehn Jahren. Alle 17 behandelten Kinder überlebten gegenüber zwölf Todesfällen unter 15 unbehandelten Geschwisterkindern.

Ebenso wichtig ist jedoch, welche Fähigkeiten die behandelten Kinder langfristig behalten. Die GMFC-MLD-Skala beschreibt die grobmotorischen Fähigkeiten im Krankheitsverlauf. Zwei Schwellen sind besonders einschneidend. Ab Stufe 3 ist die Gehfähigkeit verloren, ab Stufe 5

sind sowohl die Fortbewegung als auch das freie Sitzen vollständig verloren. Zum finalen Datenschnitt der natürlichen Verlaufskohorte hatten mit einer Ausnahme alle unbehandelten Kinder in der Geschwisterkinderanalyse ihre Gehfähigkeit verloren. Demgegenüber konnten rund drei Viertel der behandelten Kinder weiterhin gehen. Noch ausgeprägter ist der Unterschied beim vollständigen Verlust von Fortbewegung und freiem Sitzen. Auch diesen Zustand hatten mit einer Ausnahme alle unbehandelten Kinder erreicht. Unter den behandelten Kindern waren lediglich zwei betroffen. Wir sehen also nicht nur längeres Überleben, sondern zugleich den langfristigen Erhalt grundlegender motorischer Fähigkeiten.

Gegenüber der ersten Nutzenbewertung zeigt sich ein anhaltender Behandlungseffekt, während die unbehandelten Kinder im natürlichen Verlauf weiter Fähigkeiten verloren haben oder verstorben sind. Aus unserer Sicht bestätigen diese Langzeitdaten damit die klinischen dramatischen Unterschiede, die bereits im Erstverfahren anerkannt wurden.

Sehr geehrte Damen und Herren, für die von der MLD betroffenen Kinder geht es nicht allein um zusätzliche Lebensjahre. Es geht darum, Fähigkeiten zu erhalten, sich weiterzuentwickeln und am familiären und sozialen Leben teilhaben zu können. Die vorgelegten Daten müssen unter besonderer Berücksichtigung dieser seltenen, extrem rasch fortschreitenden Erkrankung bewertet werden. Dazu gehört das enge therapeutische Zeitfenster ebenso wie die ethischen Grenzen der vergleichenden Evidenzgenerierung.

Wir bitten den Gemeinsamen Bundesausschuss deshalb, den Geschwisterkindervergleich zusammen mit den ergänzenden Analysen und den inzwischen verfügbaren Langzeitdaten erneut in die Bewertung einzubeziehen. Dabei sollten sowohl die Kontinuität zum Erstverfahren als auch die Evidenzeinordnung des IQWiG im Neugeborenenscreening-Verfahren berücksichtigt werden. Aus unserer Sicht rechtfertigt die inzwischen deutlich gereiftere Evidenz die erneute Bestätigung eines erheblichen Zusatznutzens von Libmeldy für präsymptomatische Kinder. – Vielen Dank.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Herr Zanders. Weil wir einige Nachfragen haben, gebe ich als erstes der Fachberatung Medizin das Wort. Frau Ziegler, bitte.

Frau Ziegler: Vielen Dank. Ich bin Theresa Ziegler. Ich bin Teil der Abteilung Fachberatung Medizin hier beim GBA und war an der Erstellung der Nutzenbewertung beteiligt. Wir haben insgesamt mehrere Themenblöcke mit jeweils mehreren zusammenhängenden Fragen. Es sind aber auch einige Ja-Nein-Fragen dabei. Somit gehen wir davon aus, dass das dennoch nicht allzu viel Zeit in Anspruch nehmen sollte. Wäre es in Ordnung, wenn ich all diese Themenblöcke direkt nacheinander durchgehe?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Machen Sie das, Frau Ziegler.

Frau Ziegler: Okay. Dann noch ein genereller Hinweis vorab: Wir würden die Auswertungen, die mit der Stellungnahme nachgereicht wurden, gerne eingehender berücksichtigen. Allerdings bestehen noch einige Unklarheiten, weshalb wir eine Vielzahl an Fragen an den pU haben. Deshalb bitten wir Sie freundlich darum, soweit möglich unsere Fragen möglichst kurz und fokussiert zu beantworten.

Dann starte ich mit dem ersten Themenblock: Mit der Stellungnahme haben Sie die Relevanz der Studie 205756, kurz der Kryo-Studie, herausgehoben und gefordert, dass diese als bewertungsrelevant eingestuft wird. Das war die einzige Studie mit Anwendung der kommerziellen kryokonservierten Formulierung. Unter Berücksichtigung des finalen Datenschnitts schätzen wir diese Studie auch als relevant ein, jedoch liegen uns die einarmigen Ergebnisse der gepoolten Auswertung des IDS plus Kryo zum finalen Datenschnitt getrennt nach prä- und frühsymptomatischen Patienten noch nicht vor. Könnten Sie uns diese zu allen Endpunkten inklusive der Sicherheit sowie die Baseline-Charakteristika bitte noch nachreichen?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Ich sehe ein Nicken, Frau Fritzsche.

Frau Fritzsche (Orchard Therapeutics): Ja, die reichen wir gerne nach.

Frau Ziegler: Danke schön. Dann haben Sie drei Geschwisterkinderanalysen unter Einbezug sowohl des IDS als auch der Kryo-Studie vorgelegt, eine im ursprünglichen Modul 4, eine eins zu eins gematchte Geschwisterkinderanalyse in der schriftlichen Stellungnahme und eine weitere im Addendum von Modul 4. Die Analyse aus der schriftlichen Stellungnahme, also die eins zu eins gematchte Analyse, umfasst jedoch unbehandelte Geschwisterkinder, die nicht Teil der TIGET-Studie waren, weshalb wir diese nicht als relevant erachten. Könnten Sie bitte in dem Zuge noch die Baseline-Charakteristika für die Geschwisterkinderanalysen aus Modul 4 und aus dem Addendum zu Modul 4 nachreichen, also hier ebenfalls wieder IDS plus Kryo? – Okay, ich sehe wieder ein Nicken.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Fritzsche?

Frau Fritzsche (Orchard Therapeutics): Ja, das Nicken.

Frau Ziegler: Dann noch ein zusätzlicher Hinweis für die Geschwisterkinderanalyse IDS plus Kryo, die Sie im Addendum nachgereicht haben: Da fehlen bei den Ereigniszeitanalysen jeweils die Zensierungsgründe, und zur methodischen Beurteilung der Analysen wäre es wichtig, dass Sie für alle Time-to-Event-Analysen auch immer die Zensierungsgründe mit einreichen. Könnten Sie zudem bitte noch erläutern, auf welchen Zeitpunkt sich die Baseline-Angaben für die Endpunkte GMFC-MLD und GMFM bei den unbehandelten Geschwisterkindern beziehen, also die aus der TIGET-Studie?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Wer kann das für den pU beantworten? Frau Fritzsche?

Frau Fritzsche (Orchard Therapeutics): Entschuldigung, wir waren gerade damit beschäftigt, die Details aufzuschreiben. Genau, hier reichen wir auch gerne nach.

Frau Ziegler: Vielen Dank. Dann hätte ich noch eine Frage zum Datenschnitt der TIGET-Studie. Im Addendum zu Modul 4 wurden aktualisierte Analysen der TIGET-Studie auf der Grundlage eines späteren Datenschnitts eingereicht. Das Datum des Datenschnitts ist aber weder dem Addendum noch der schriftlichen Stellungnahme zu entnehmen. Wir bitten Sie, uns den aktuellen Datenschnitt der TIGET-Studie entweder jetzt zu nennen oder auch nachzureichen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Fritzsche.

Frau Fritzsche (Orchard Therapeutics): Genau. Das Einfachste ist, wir stellen das Gesamtpaket an Informationen zusammen.

Frau Ziegler: Dann hätte ich noch einen Themenblock zum Matching im Matched Sibling Analysis Set, kurz MSAS. Sie beschreiben in der Stellungnahme, dass der GBA im Jahr 2021 den Geschwisterkindervergleich als primäre Grundlage zur Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen hat, unter anderem aufgrund der hinreichenden Strukturgleichheit aufgrund des sehr ähnlichen Krankheitsverlaufs bei Geschwisterkindern. Für die Geschwisterkinderanalysen erstellen Sie dann jeweils eine Analysepopulation, also das MSAS, um anschließend endpunktspezifische Matchings und Auswertungen vorzunehmen.

Im laufenden Verfahren ergaben sich aber wesentliche Unklarheiten dahin gehend, ob bei allen eingereichten Endpunkten zur Geschwisterkinderanalyse sichergestellt war, dass die in den Auswertungen verbleibenden Kinder jeweils mindestens ein verwandtes Geschwisterkind im jeweils anderen Arm aufwiesen. Falls dem nicht so wäre, wäre die Prämisse für eine hinreichende Strukturgleichheit nicht erfüllt. Gehen wir richtig in der Annahme, dass dies für die zu Beginn des aktuellen Verfahrens mit Modul 4 eingereichten Analysen nicht über alle Endpunkte sichergestellt war und teilweise Kinder in den endpunktspezifischen Auswertungen enthalten waren, die in der jeweils anderen Gruppe kein mit ihnen verwandtes Geschwisterkind aufwiesen?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Struck.

Frau Struck (Orchard Therapeutics): Wir sind uns sehr sicher, dass wir darauf geachtet haben, schauen aber gerne noch einmal nach. Falls das nicht sein sollte, würden wir nachreichen.

Frau Ziegler: In dem Zuge haben wir uns gefragt, worin sich dann diese eins zu eins gematchte Geschwisterkinderanalyse methodisch von der gruppenbasierten Geschwisterkinderanalyse unterscheidet.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Fritzsche.

Frau Fritzsche (Orchard Therapeutics): Die eins zu eins gematchte Analyse war eine supportive Analyse, die seitens Orchard durchgeführt wurde. Hier wurde das behandelte Geschwisterkind mit dem unbehandelten Geschwisterkind jeweils eins zu eins verglichen und anschließend die Daten aggregiert. Bei uns wurde es insofern in der Analyse, die dem GBA aus dem letzten Verfahren bekannt ist, so gehandhabt, dass hier aggregierte Daten miteinander verglichen wurden.

Frau Ziegler: Okay, also verstehe ich das dann richtig, dass Sie bei der gruppenbasierten Analyse gruppenbasierte Mittelwerte berechnet und die voneinander abgezogen haben, und bei der eins zu eins gematchten Analyse haben Sie die Geschwisterkinder voneinander abgezogen und dann die Differenzen gemittelt?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Fritzsche.

Frau Fritzsche (Orchard Therapeutics): Ja, exakt. Genau.

Frau Ziegler: Okay, und das gilt alles auch für die im Modul 4 oder im Addendum zum Modul 4 dargestellte Geschwisterkinderanalyse des IDS plus Kryo?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Fritzsche.

Frau Fritzsche (Orchard Therapeutics): Sie meinen jetzt die im originären Modul 4 dargestellte? Korrekt?

Frau Ziegler: Die im Addendum zum Modul 4 dargestellte.

Frau Fritzsche (Orchard Therapeutics): Genau. In der Addendumsanalyse war das sichergestellt. Da waren jeweils nur unbehandelte Geschwisterkinder eingeschlossen, die auch Bestandteil der TIGET-NHx-Studie waren, sprich: am selben Studienzentrum wie die behandelten Kinder beurteilt wurden. Daher unterscheiden sich auch die Zahlen zwischen dem eins zu eins Matching und dem IDS plus Kryo, was wir im Addendum darstellen, einfach aufgrund der Tatsache, dass es einen gewissen Anteil an Geschwisterkindern von behandelten Patienten der Kryo-Studie gab, die lediglich mittels eCRF-Nachverfolgung, aber nicht formal in die TIGET-NHx eingeschlossen wurden.

Frau Ziegler: Gehen wir dann richtig in der Annahme, dass unabhängig davon, welche der eingereichten Geschwisterkinderanalysen betrachtet wird, die Auswertung des Überlebens und das GMFC-MLD immer auf dem jeweils vollständigen MSAS basierte, während die Auswertung des GMFM zusätzlich anhand des Alters gematcht wurde?

Frau Fritzsche (Orchard Therapeutics): Ja, das ist korrekt.

Frau Ziegler: Dann kommen wir zum nächsten Themenblock, der Sicherstellung des Geschwistermatchings beim GMFM. In der im Addendum zum Modul 4 nachgereichten Geschwisterkinderanalyse des IDS plus Kryo zum Endpunkt GMFM standen insgesamt 21 behandelte Kinder, davon 20 mit verfügbarem Wert, und 13 unbehandelte Kinder, davon 11 mit verfügbarem Wert, zur Verfügung. Da aber lediglich zwei unbehandelte Geschwisterkinder jeweils zwei behandelten Kindern zugeordnet waren – es gab insgesamt 21 behandelte und 19 unbehandelte Kinder –, scheint in dieser Auswertung nicht für jedes behandelte Kind ein entsprechendes unbehandeltes Geschwisterkind enthalten gewesen zu sein. Gehen wir also richtig in der Annahme, dass somit in der gruppenbasierten GMFM-Analyse nicht ausschließlich tatsächlich miteinander verwandte Geschwister verglichen wurden?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Fritzsche.

Frau Fritzsche (Orchard Therapeutics): Ich müsste an Frau Struck übergeben, da ihr X im Chat leider nicht angenommen wird.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Dann Frau Struck.

Frau Struck (Orchard Therapeutics): Ja, davon können Sie ausgehen.

Frau Ziegler: Okay, Da wäre es wichtig, dass Sie passend zu den gruppenbasierten Geschwisterkinderanalysen im Addendum von Modul 4 auch für den GMFM noch eine Analyse nachreichen, bei der wirklich nur Geschwisterkinder verglichen werden. Könnten Sie uns auch für jede gematchte GMFM-Visite Angaben zur Altersverteilung der behandelten und unbehandelten Kinder zur Verfügung stellen, um die Vergleichbarkeit der Altersverteilung überprüfen zu können?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Fritzsche.

Frau Fritzsche (Orchard Therapeutics): Ja, das ergänzen wir auch.

Frau Ziegler: Danke schön. Dann hätte ich noch eine Frage zur Vergrößerung der Studienpopulation in den Geschwisterkinderanalysen. Im Zuge der Nutzenbewertung hatten wir darauf hingewiesen, dass die dargestellte Geschwisterkinderanalyse des IDS ohne Kryo 17 behandelte und 15 unbehandelte Kinder und damit fünf bzw. vier Kinder mehr als die Geschwisterkinderanalyse der Vorbewertung umfasst, obwohl die ITT-Population des IDS ohne Kryo nach wie vor 29 Personen einschloss, genau wie bei der Vorbewertung. In der Stellungnahme bestätigen Sie, dass über beide Einreichungen hinweg jeweils 29 Personen in der ITT-Population des IDS vorlagen, erklären jedoch, dass seit 2021, also bei der ersten Einreichung, fünf weitere Personen in die Studien des IDS eingeschlossen wurden, welche dann auch in die Geschwisterkinderanalysen eingingen. Das können wir noch nicht so richtig nachvollziehen. Wie konnten die IDS-Studien weiterhin Patienten einschließen und die Anzahl der Geschwisterkinder zunehmen, während die ITT-Population des IDS gleich blieb?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Fritzsche.

Frau Fritzsche (Orchard Therapeutics): Das haben wir tatsächlich missverständlich ausgedrückt. Die 29 behandelten Kinder insgesamt über Studienprogramme hinweg ohne die Kryo-Studie sind korrekt. Was allerdings in der Zwischenzeit passiert ist, ist, dass für behandelte Kinder noch ihre unbehandelten Geschwisterkinder in die TIGET-NHx formal aufgenommen wurden. Gemäß Definition des IDS-Vergleichs, wie es im SAP präspezifiziert war, konnten nur Kinder in die Analyse eingehen, die auch unbehandelte Kinder in der TIGET-NHx hatten. Es ist korrekt, es sind keine Patienten zusätzlich behandelt worden. Es ist einfach so, dass die entsprechenden Daten ihrer unbehandelten Geschwisterkinder formal in der TIGET-NHx erfasst wurden.

Frau Ziegler: Verstehe ich das richtig, dass dann retrospektiv anhand von Krankenakten die Kinder noch in die TIGET-Studie aufgenommen wurden?

Frau Fritzsche (Orchard Therapeutics): Zum Teil retrospektiv. Insgesamt muss man aber sagen, dass bis auf eine Ausnahme alle Patienten des natürlichen Krankheitsverlaufs in der TIGET-NHx auch umfangreich mindestens eine reguläre Studienvisite im Studienzentrum hatten.

Frau Ziegler: Vielen Dank. Dann habe ich nur noch zwei Themenblöcke, einmal zum Umfang der GMFM-Daten bei unbehandelten Geschwisterkindern. Laut Ihrer Stellungnahme war eine retrospektive Erhebung des aus mehreren Items bestehenden GMFM anhand der Krankenakten der natürlichen Verlaufsstudie methodisch nicht möglich. Daher konnten GMFM-Werte nur für eine Teilpopulation der unbehandelten Geschwisterkinder verglichen werden. Beim GMFM gibt es aktuell noch Schwierigkeiten mit den Rücklaufquoten, und es ist unklar, welche fehlenden Rückläufe auf fehlenden Daten basieren und welche auf Todesfälle

zurückgehen. Könnten Sie für den Endpunkt GMFM für die Geschwisterkinderanalyse IDS- plus Kryo-Rücklaufquoten je Beobachtungszeitpunkt zur Verfügung stellen, bei deren Berechnung sämtliche Patienten des MSAS im Nenner berücksichtigt werden, mit Ausnahme der bis dahin verstorbenen Patienten?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Fritzsche nickt.

Frau Ziegler: Dann noch zu den Rücklaufquoten für GMFC-MLD: Könnten Sie für den Endpunkt GMFC-MLD Level ≥ 5 zum Zeitpunkt des letzten Follow-Up Listings für die gemeinsame Auswertung des IDS und der Kryo-Studie nachreichen, aus denen ersichtlich wird, wann der letzte verfügbare Wert jeweils zur Verfügung stand? Also bei den behandelten Kindern zu welchem Alter und zu welcher Visite und bei den unbehandelten Kindern nur zu welchem Alter, weil Sie da nicht einer spezifischen Visitenreihenfolge gefolgt sind.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Fritzsche.

Frau Fritzsche (Orchard Therapeutics): Das reichen wir gerne nach. Vielen Dank, dass Sie schon konkretisiert haben, was Sie für die unbehandelten Kinder benötigen. Das wäre sonst eine Rückfrage gewesen.

Frau Ziegler: Dann würde ich erst einmal abgeben. Vielen Dank für die Antworten.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Frau Ziegler. Ich hatte schon am Anfang eine Meldung von Frau Teupen. Sie haben das Wort.

Frau Teupen: Ich hätte zunächst eine formale Anmerkung, weil es am Anfang um einen Herrn Scholz ging. Der Herr Scholz, der sich meldete, ist unser Patientenvertreter. Angemeldet wurde ein weiterer Herr Scholz vom BPI, nicht, dass wir da etwas durcheinander bringen. Es gibt zwei Personen.

Ich weiß, ehrlich gesagt, nicht, welche Frage ich jetzt noch stellen soll. Ich bin ein wenig überfordert. Dennoch eine Frage an den pU und die Experten: Es gab in der Nutzenbewertung die Kritik um die potenzielle Fehlklassifikation der ASA-Genotypen. Vielleicht können Sie etwas dazu sagen, ob das Verfahren sicher ist und damals sicher war und klar ist. Vielleicht kann der pU etwas zu dem Pilot sagen, der in Hannover immer noch läuft, was auch wichtig ist, wie da die Definition und klare Bestimmung ist, dass man die entsprechenden Kinder richtig klassifizieren kann.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Fritzsche.

Frau Fritzsche (Orchard Therapeutics): Aus Sicht des pU kann ich das einmal kurz erläutern: Am Testverfahren, das sowohl bei den unbehandelten Kindern, die bereits ab 2004 rekrutiert wurden, als auch bei den behandelten Kindern, die ab 2010 rekrutiert wurden, eingesetzt wurde, hat sich an der Testung in der Zwischenzeit nichts wesentlich geändert. Die genetische Testung war bereits weit vor 2004 in der Art und Weise etabliert, wie sie auch hier eingesetzt wurde. Ergänzend kommt hinzu, dass es nicht exklusiv nur die Genetik war, die die Diagnose sichergestellt hat, sondern zum Beispiel auch die Messung des ASA-Enzymspiegels und der Sulfatid-Akkumulation, also auch andere Parameter außerhalb der genetischen Testung, und bei den bereits symptomatischen Kindern auch die Symptomatik.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Essing, wollen Sie ergänzen?

Herr Dr. Essing (Orchard Therapeutics): Mir bleibt nach den Ausführungen von Frau Fritzsche nicht mehr viel zu ergänzen. Bei der Pilotstudie in Hannover, die wir durchgeführt haben und auch weiter fortführen, sind wir als Sponsor weitestgehend raus, was die klinischen Daten anbelangt. Das heißt, im Falle eines positiven Screens wird der Kontakt mit dem qualifizierten Behandlungszentrum in Tübingen hergestellt, und dort geschieht der Erstkontakt mit den Eltern. Auch die ganzen Erhebungen werden dort durchgeführt. Wir sind hier, was die gesamten Daten und Testungen anbelangt, außen vor und treten erst wieder in Erscheinung,

wenn die Behandlungsentscheidung von den Eltern getroffen wurde und es um die Koordination der Behandlung geht.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Professor Rosewich.

Herr Prof. Dr. Rosewich (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Tübingen): Ich wollte nur fragen, ob das die Fragen von Frau Teupen bereits beantwortet hat.

Frau Teupen: Wenn Sie aus klinischer Sicht noch etwas ergänzen würden, gerne, weil das, wie wir gerade gehört haben, bei den Klinikern liegt.

Herr Prof. Dr. Gröschel (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Tübingen): Dazu wollte ich rückfragen: Sie haben irgendwas mit Fehlklassifikation gesagt. Können Sie erklären, was Sie damit meinen?

Frau Teupen: Das hatten Sie in Ihrer Stellungnahme geschrieben. Da ging es um die Frage – das ist schon beantwortet worden –, ob es einen Unterschied gab zwischen den Studien 2004 und dass der pU dazu nichts angebracht hat. Ich wollte noch mal sagen, wie das in der Versorgung aus Ihrer klinischen Sicht funktioniert. Die Kinder sind identifiziert.

Herr Prof. Dr. Gröschel (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Tübingen): Vielleicht kann ich dazu grundsätzlich sagen, bei dieser Erkrankung gibt es frühe und späte Formen. Worüber wir heute reden, ist die Behandlung der frühen Form, also der spätinfantilen und der frühjuvenilen Form. Beide Formen verlaufen so, dass die Kinder erst einmal gesund sind, dann innerhalb eines sehr engen Zeitfensters Symptome bekommen und sich sehr stereotyp verschlechtern. Herr Zanders hat es vorhin gesagt, innerhalb von Monaten, also nicht vielen Jahren, innerhalb von Monaten, nachdem sie erste Symptome haben, verlieren sie die Fähigkeit des Gehens, sind schwer mehrfach behindert. Das betrifft nicht nur die Bewegung, die Motorik, sondern auch die Sprache. Die verlieren innerhalb von einem, zwei Jahren das Sprechen.

Das ist bei dieser Erkrankung so eklatant und eindrücklich, dass wir uns in Tübingen in den letzten 20 Jahren sehr damit befasst haben, wie wir bei diesen seltenen Erkrankungen verstehen können, wie die verlaufen und welche Parameter wir messen können, um diesen Verlauf ein wenig zu quantifizieren. Dazu gab es auch Fragen. Natürlich spielt es eine Rolle, ob die eine spätinfantile oder frühe juvenile Form haben, also ob die im zweiten Lebensjahr oder im dritten, vierten, fünften Lebensjahr symptomatisch werden. Aber das sind marginale Unterschiede.

Wenn wir über die gesamte Kohorte, über den ganzen Verlauf sprechen, wissen wir, dass diese Kinder innerhalb von Jahren schwerst mehrfachbehindert sind und im Vergleich dazu, die mit Libmeldy behandelten Kinder über zehn Jahre, 20 Jahre – – Das älteste Kind ist 22 Jahre. Also das ist ein dramatischer Effekt. Das verändert vollkommen diese sehr stereotype Erkrankung, diesen sehr stereotypen Verlauf der Erkrankung. Das muss man, glaube ich, verstehen, bevor man sich sozusagen im Detail dieser ganzen Parameter verliert.

Deshalb haben wir uns in Tübingen Gedanken gemacht, wie man diese schwere Erkrankung messen kann, und deshalb dieser GMFC-MLD-Score, dieser Motorik-Score, der misst, wann die Kinder das freie Gehen verlieren, wann sie schwerst mehrfachbehindert sind. Da laufen kognitive und motorische Entwicklungen immer parallel. Das läuft bei diesen frühen Formen ganz uniform, ganz parallel. Man kann einen Endpunkt nehmen, wie man will, alle verhalten sich sehr ähnlich: das Versterben, der Verlust des freien Gehens usw.

Es gab Irritationen, warum GMFM- oder GMFC-MLD-Score benutzt wurde. Das ist ganz einfach dieser grobe Score, den wir eingeführt haben. Er kann diese Endpunkte auch retrospektiv sehr klar benennen. Wann ist das freie Gehen verloren worden? Wann ist die Kopfkontrolle da oder nicht da? Es gibt da gewisse Unschärfen, aber da reden wir über kleine Unschärfen bei sehr klaren, eindeutigen Endpunkten. Das haben wir validiert und publiziert, dass man das auch in Studien verwenden kann, und das wurde auch verwendet. Natürlich, wenn man viel Zeit hat,

kann man mit den Kindern sehr sophistizierte Tests machen, aber das führt an der Sache vorbei, über die wir hier reden. Ich glaube, wir reden hier über den dramatischen Effekt dieser Behandlung, der unabhängig in einem anderen IQWiG-Verfahren vom Neugeborenenscreening festgestellt worden ist und der hier nicht zur Debatte steht.

Mir ist noch wichtig zu sagen, wie man diesen dramatischen Effekt mit welcher Vergleichskohorte vergleichen kann. Da wurde jetzt der Geschwistervergleich hergezogen. Den kann man gut benutzen, weil diese Geschwister bei den frühen Formen sehr stereotyp verlaufen, wie die ganze Kohorte. Aber es macht aus meiner Sicht, aus Sicht des natürlichen Verlaufs dieser Erkrankung, nicht so einen großen Unterschied, ob man Geschwister benutzt oder in Studien nicht behandelte Studienkohorten. Die verlaufen alle ähnlich. Auch die Ergebnisse sind alle ähnlich. Aus meiner Sicht sind das Kommazahlen.

Diese Vergleichsgruppe in Mailand, die nicht behandelt wurde, unterscheidet sich auch nicht von den behandelten und nicht behandelten Kindern, die wir in Deutschland publiziert haben oder die in den USA publiziert sind. Aus klinischer Sicht sind das ganz valide Daten. Aus studientechnischer Sicht mag es bei diesen nicht randomisierten Studien Unschärfen geben, aber aus klinischer Sicht ist dieser Effekt sehr plausibel und dramatisch.

Ich glaube, die Frage mit diesen Klassifikationen wurde beantwortet. Aber eine Reihe der anderen Fragen beruht, glaube ich, auf Missverständnissen, wenn man sich anschaut, wie diese Erkrankung verläuft und dass es zu unterschiedlichen Zeitpunkten dieser Erkrankung, wenn nicht der Studieneinschluss zum Beispiel eine Rolle spielt, sondern die Zeit ab Geburt relevant ist.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Es wurde schon von den Stellungnehmern, aber auch vom pharmazeutischen Unternehmer gesagt, dass es bei den Geschwisterkindern einen gleichen Genotyp gibt und dass sich daraus eine Übereinstimmung des Phänotyps, also des klinischen Verlaufs, ergibt. Nun ist trotzdem denkbar, dass es irgendwelche Confounder, noch weitere Faktoren gibt, die hier eine Rolle spielen, zum Beispiel vielleicht intensivere Physiotherapie bei dem jüngeren Geschwisterkind, weil man mit bestimmten Behandlungen früher anfangen kann. Können Sie dazu etwas sagen?

Das Zweite hat mich jetzt ein wenig irritiert, das müssen Sie mir vielleicht dann doch noch mal erklären. Ich bin schon davon ausgegangen, dass man bei den Präsymptomatischen die Verlaufsform noch nicht so ganz genau vorhersehen kann. Wenn ich da falsch informiert bin, können Sie das vielleicht noch einmal erläutern. Wir sind hier alle nicht ganz so tief da drin.

Die dritte Frage geht sowohl an die Kliniker als auch an die klinischen Stellungnehmer. Die Symptomatik, die uns hier in den Studien berichtet wird, begrenzt sich eigentlich auf die Grobmotorik. Sie haben gerade gesagt, dass auch die Sprache beeinflusst ist und wahrscheinlich auch die kognitive Entwicklung. Dazu Informationen zu bekommen, wäre interessant. Also gibt es dazu Studien? Kann man sagen, wie der Verlauf dieser Kinder ist, die frühzeitig behandelt worden sind, zum Beispiel, was den schulischen Verlauf anbetrifft und solche Dinge? Das wäre auch ganz interessant. Ja, ich glaube, das reicht.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Professor Gröschel oder Herr Professor Rosewich, wer will dazu Stellung nehmen?

Herr Prof. Dr. Gröschel (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Tübingen): Ja, dazu nehme ich gerne Stellung. Die letzte Frage hatte ich vorhin schon versucht zu erklären, aber das mache ich gerne noch einmal, weil es so eindrücklich ist. Diese Erkrankung betrifft bei den frühen Formen, über die wir reden, parallel motorische und kognitive Funktionen. Das heißt, die Sprache geht verloren, das Laufen geht verloren, alles geht parallel verloren. Das haben unabhängige Studien mehrfach dargestellt, sowohl wir in Deutschland als auch die italienische Studie. Das ist ganz klar und evident. Die Sprache ist einer der kognitiven Punkte, aber es gab auch andere Punkte. Die Kinder verlieren sowohl kognitive

als auch motorische Funktion sehr parallel innerhalb von wenigen Monaten, nachdem sie vorher gesund waren. In dieser Therapiestudie konnte sehr gut gezeigt werden, dass der Effekt der Behandlung sowohl auf die Kognition, zum Beispiel die Sprache, als auch auf die motorische Funktion sehr klar wirkt. Letzte Woche war hier ein Kind, das in Mailand behandelt wurde, das bei uns jetzt weiter betreut wird. Der Junge ist acht Jahre, dem sieht man nicht an, dass der überhaupt – – Da weiß man nicht, warum der in der Klinik ist. Aber es ist aus klinischer Sicht wirklich ein sehr dramatischer Effekt.

Zu der Frage, wie man bei den präsymptomatisch Eingeschlossenen weiß, ob die wirklich eine frühe Form haben: Das weiß man. Das ist bei den späten Formen manchmal unsicher, aber über die reden wir nicht. Es ist eine Herausforderung beim Neugeborenenscreening, die richtig einzukategorisieren. Aber in den frühen Formen ist das sehr klar. Das ist insbesondere dann sehr klar, wenn man bei der Studie Geschwistervergleiche macht, weil die Geschwister bei den spätinfantilen und frühen juvenilen Formen immer die gleiche Form haben. Da gibt es minimale Variationen, das haben wir gut untersucht. Wir haben betroffene Geschwisterkinder mit verschiedenen Formen untersucht. Bei der spätinfantilen und der frühjuvenilen Form, über die wir reden, ist der Erkrankungsverlauf sehr stereotyp. Das heißt, die ersten Symptome treten innerhalb von Monaten auf, bei der spätinfantilen Form zeitversetzt und bei der frühjuvenilen Form ebenso innerhalb von Monaten. Ein Geschwisterpaar war einmal von unseren natürlichen Verlaufskomponenten zwei Jahre auseinander. Aber es ist ganz klar, dass die sehr ähnlich verlaufen.

Es war auch bei der Therapiestudie so, dass die jüngeren Geschwisterkinder überhaupt aufgrund der betroffenen älteren Geschwisterkinder diagnostiziert worden waren, weil es kein Neugeborenenscreening gab. Diese sind dann ein naheliegender guter Vergleich.

Herr Prof. Dr. Rosewich (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Tübingen): Ich würde es noch einmal ganz kurz sagen: Die Trajektorien der GMFC-MLD sind gewählt worden, um einen gut nachfragbaren – – Bei sprachlicher und kognitiver Entwicklung brauchen Sie viele Tests. Das machen wir auch, und wir sehen, dass diese Trajektorien sehr ähnlich laufen, also die Kognition zusammen mit der Motorik, zusammen mit dem Verhalten. Der gewählte Score ist ein guter Score, den man … (akustisch unverständlich) im Nachhinein wählen kann. Ich glaube, das ist ein ganz wichtiger Punkt.

Bei den Vorhersagevarianten ist es so, dass wir nicht wie bei vielen anderen Erkrankungen, und das ist auch bei anderen Leukodystrophien anders, dass es, wenn in einer Familie der gleiche Genotyp vorhanden ist, sehr darauf ankommt, dass es da Confounder gibt. Da gibt es aus langjährigen Analysen, dass die Geschwisterkinder in einem sehr engen zeitlichen Korridor, wie gesagt bei den frühen Formen von wenigen Monaten, einen Krankheitsbeginn zeigen, wir wissen nicht warum, und dann den entsprechend rapiden Verlust zeigen. Bei den älteren Formen, über die wir heute nicht sprechen, ist das ebenfalls relativ eng. Da sind es auch maximal zwei Jahre. Warum das so ist, ist unklar. Aber so ist es bei all den Geschwister- und Familienanalysen, die über die letzten 20 Jahre durchgeführt worden sind.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Wenzel-Seifert, ist Ihre Frage beantwortet? Ich habe noch eine Meldung vom pU.

Frau Fritzsche (Orchard Therapeutics): Dazu ergänzend: Wir haben im Dossier kognitive Auswertungen dargestellt, allerdings nur einarmig, einfach aufgrund des Mangels an Datenverfügbarkeit auf der anderen Seite, also bei den unbehandelten Geschwisterkindern. Was man aber aus den deskriptiven Daten sieht, stützt das, was die beiden Kliniker gerade ausgeführt haben.

Eine Frage war, glaube ich, noch nicht beantwortet. Das war das Thema, inwiefern eine frühere Physiotherapie irgendwie einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben kann. Physiotherapie ist eine rein unterstützende Maßnahme, die in Bezug auf den Krankheitsverlauf keinen krankheitsmodifizierenden Effekt oder Ähnliches hat. Selbst wenn

die Kinder frühzeitig schon Sport oder Ähnliches machen könnten, hätte das auf den Krankheitsverlauf an sich keinen wesentlichen Einfluss.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Wenzel-Seifert, sind alle Ihre Fragen beantwortet?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja, im Großen und Ganzen schon. Ich finde es schade, dass man zu diesen schulischen Entwicklungen, ich meine, das ist ein wichtiges Thema, und wie dann wirklich die soziale Teilhabe jetzt mehr so deskriptive Daten nur hat. Sicherlich ist von Interesse gewesen, da tiefer reinzugehen, die Sache mit der Physiotherapie oder ob es irgendwelche anderen Confounder außer diesem gleichen Genotyp gibt, den die Geschwisterkinder nun mal haben, die Einfluss auf den Verlauf nehmen. Diese Frage würde ich gern von den Klinikern noch einmal bestätigt oder beantwortet bekommen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Professor Rosewich.

Herr Prof. Dr. Rosewich (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Tübingen): Ja, genau. Können Sie das noch einmal spezifizieren? Was meinen Sie mit Confoundern? Wenn man ein Geschwisterkind hat, das krank geworden und man vielleicht auch zu spät in entsprechender Behandlung ist, und das andere Kind ist dann einfach nur in der ganz normalen Kontrolle, wird aber bei uns vorher nicht behandelt, das hat keine Vorbehandlung oder so, die den natürlichen Verlauf verändern könnte. Oder ich verstehe die Frage falsch.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Na ja, das ist eigentlich eine Frage, die auch von der Fachberatung Medizin gestellt worden ist, wo eine ausführliche Confounder-Recherche angefragt worden ist. Insofern gebe ich die Frage jetzt an Sie weiter. Ist es möglich, über den Genotyp hinaus bei Geschwisterkindern noch andere Faktoren zu erfassen, die einen Einfluss auf diesen Krankheitsverlauf haben? Es gibt diese Recherche nicht, aber so aus Ihren Erfahrungen. Man kann sich auch Änderungen im familiären Umfeld vorstellen – die Physiotherapie hatte ich gerade angesprochen – oder Ähnliches. Solche Confounder-Analysen können sehr ausgiebig sein.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Professor Gröschel würde gern antworten.

Herr Prof. Dr. Gröschel (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Tübingen): Ja, gerne. Danke für die Frage. Bei so kleinen Therapieeffekten fragt man sich, wie die Variabilität ist, was da noch für Confounder sind. Das meine ich damit, wenn ich sage, die Erkrankung läuft sehr stereotyp. Physiotherapie oder andere Effekte machen die Symptomatik vielleicht – – Wenn sich die Spastik entwickelt, hat das einen gewissen Einfluss auf die Schmerzen und verbessert den Alltag. Aber alle diese supportiven Maßnahmen oder die biologische Variabilität zwischen den Geschwistern führt zu einer gewissen Variabilität, aber wir sehen bei unseren über 100 Kindern, die wir mit Nicht-Behandelt untersucht und publiziert haben, dass es sich nicht zwischen den Kontrollgruppen unterscheidet, die in dieser Studienpopulation verwendet wurden, nämlich, dass diese – seien es Geschwister, seien es Nichtgeschwister – durch diesen Genotyp einen sehr stereotypen engen Verlauf haben und diese ganzen Confounder, die da vermutet werden, erklären das nicht.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Ziegler, Sie haben noch eine Frage?

Frau Ziegler: Genau, wenn noch Zeit ist, hätten wir auch noch zwei Fragen, wieder an den pU, und zwar zum Ausschluss der Studienteilnehmenden MLD11 und MLD14. Sie beschreiben in der Stellungnahme, dass die Personen MLD11 und MLD14, die zum Zeitpunkt der Behandlung symptomatisch waren, sowie deren unbehandelte Geschwister a priori aus dem Analyseset ausgeschlossen wurden, um die Übereinstimmung mit dem von der EMA zugelassenen Anwendungsgebiet zu gewährleisten. Aus unserer Sicht kann OTL-200 nur angewendet werden, wenn zuvor die nötigen Schritte zur Herstellung der Gentherapie wie beispielsweise die Knochenmarkentnahme bei den jeweiligen Patienten sowie die Konditionierung erfolgt sind. Diese Schritte sind unseres Erachtens demnach Teil der Behandlung. Wir würden daher

gerne wissen, ab welchem Zeitpunkt die Personen MLD11 und MLD14 symptomatisch waren und ob diese vor oder nach der Durchführung der Knochenmarkentnahme symptomatisch waren. Könnten Sie uns darüber Auskunft geben oder die entsprechenden Daten nachreichen?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Fritzsche.

Frau Fritzsche (Orchard Therapeutics): Die MLD11 und MLD14 wurden lediglich aus der eins zu eins Matching-Analyse ausgeschlossen, nicht aus unseren IDS-Analysen. Warum wir sie aus den IDS-Analysen nicht ausgeschlossen haben, ist zum einen zur Wahrung der Datenintegrität mit initialen Nutzenbewertung. Da waren sie bereits Bestandteil der Analyse, auf welche der Zusatznutzen zuerkannt wurde, um hier eine möglichst breite Basis auch in Bezug auf die Geschwisterkinderanalyse zu haben. Deshalb wurden sie eingeschlossen. Der Patient spezifisch MLD11 war zum Zeitpunkt des Screenings noch präsymptomatisch und erst zum Zeitpunkt der Gentherapie symptomatisch, also sprich: im Verlauf der vorbereitenden Maßnahmen symptomatisch geworden. Man hat sich aber im Laufe der Studie dazu entschieden, die Patienten trotzdem zu behandeln.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Ziegler.

Frau Ziegler: Dann noch zum Alter bei Symptombeginn bei präsymptomatischen Kindern: Sie schreiben in der Stellungnahme, dass bei der Schätzung des Alters bei Symptombeginn der noch präsymptomatischen Kinder das Alter der unbehandelten Geschwister zu deren Symptombeginn verwendet wurde. Falls kein konkretes Alter, sondern nur eine Altersspanne im ECF dokumentiert war, haben Sie die Obergrenze als geschätztes Alter gesetzt. Gleichzeitig schreiben Sie, dass dies die konservativere Methode der Altersbestimmung sei, da sich dadurch die rechnerische präsymptomatische Vorlaufzeit verkürzen würde. Aber unserem Verständnis nach müsste sich die präsymptomatische Vorlaufzeit doch verlängern, wenn man bei der Altersspanne die Obergrenze als geschätztes Alter bei Symptombeginn heranzieht. Können Sie diesen Widerspruch auflösen?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Fritzsche.

Frau Fritzsche (Orchard Therapeutics): Für die präsymptomatischen Kinder blieb nichts anderes übrig, als es zu schätzen. Daher wurde sich da näherungsweise auch in Anlehnung an die Ausführungen der Kliniker am Alter der unbehandelten symptomatischen Kinder bedient. Konservativer Ansatz mit der Obergrenze, ja, auf jeden Fall. Insofern haben wir Patienten so länger im quasi präsymptomatischen Status behalten, das stimmt.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. Gibt es weitere Fragen? – Frau Reuter.

Frau Reuter: Entschuldigung, Herr Essing hatte vorher zu der Frage noch ein X im Chat gesetzt.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Dann noch Herr Essing.

Herr Dr. Essing (Orchard Therapeutics): Frau Fritzsche hat mir nicht viel zum Kommentieren übrig gelassen, aber ein wenig. Diese beiden Patienten, die zum Zeitpunkt der Therapie symptomatisch waren: Das Ganze hat dazu geführt, dass vor der Verabreichung der myeloablativen Chemotherapie kontrolliert wird, ob diese nach wie vor präsymptomatisch sind. Wir haben bisher, Gott sei Dank, keine weiteren Patienten gehabt, die sich nach Herstellung und Knochenmarkentnahme – das wird nicht mehr über eine Beckenkammpunktion, sondern über das periphere Blut gemacht, über eine Apherese – bis zur Verabreichung der Chemotherapie in den symptomatischen Bereich bewegt haben. Das nur zum Verständnis, warum das früher vorgekommen ist. Da war diese Sicherheitskontrolle, ob der Patient nach wie vor präsymptomatisch ist, noch nicht drin.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Reuter, es gibt noch eine Nachfrage von Herrn Mejda dazu. Ihn würde ich dann vorziehen. Herr Mejda.

Herr Mejda: Vielen Dank, auch an Sie, Frau Reuter. Ich habe eine Rückfrage, die sich jetzt aufgrund der Frage von Frau Ziegler ergeben hat. Bei dem Alter bei Symptombeginn bei den präsymptomatischen Kindern hatten Sie uns erklärt, dass Sie bei der Altersspanne die Obergrenze nehmen. Das hatte ich noch nicht ganz nachvollzogen. Aus unserer Sicht ist zur Schätzung der Altersspanne die Obergrenze zu nehmen. Das bedeutet, dass die Altersspanne davor, also vor der Symptomatik, länger ist. Das ist aus unserer Sicht nicht konservativ. Können Sie uns das noch einmal erklären?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Fritzsche, bitte.

Frau Fritzsche (Orchard Therapeutics): Konservativ in dem Sinne, dass wir hier bei dem unbehandelten Geschwisterkind gesagt haben, es liegt nur ein Zeitfenster vor. Deshalb nehmen wir für das zukünftig behandelte Geschwisterkind die Obergrenze, um die Überlappung zwischen den Geschwisterkindern vom Alter her möglichst sicherzustellen, was die Einstufung des potenziellen Symptombeginns angeht.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Rosewich kann sich nicht zurückhalten und möchte dazu etwas sagen.

Herr Prof. Dr. Rosewich (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Tübingen): Nein. Herr Professor Gröschel möchte etwas dazu sagen.

Herr Prof. Dr. Gröschel (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Tübingen): Diese Einstufung, wann die Symptomatik beginnt oder welche Grenzen man nimmt, könnte ich mir vorstellen, dass es dann konservativer einsortiert ist, wenn man die zeitnah zum Symptombeginn zwischen Behandelten und Nichtbehandelten misst. Dann wäre der Symptombeginn bei den Nichtbehandelten etwas später, und das wäre konservativer. Das ist aber aus meiner Sicht etwas zu kompliziert gedacht. Einfacher und sinnvoller wäre, das Alter für die X-Achse zu nehmen, weil diese Erkrankungen so stereotyp verlaufen und wir über Jahre Nachbeobachtungszeit sprechen. Da hat man die wenigste Unschärfe drin und die klarste Definition. Es ist aus meiner Sicht biologisch am sinnvollsten, dass man da einfach das Alter nimmt, und ich glaube, das wurde in vielen dieser Analysen gemacht.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Mejda, beantwortet das Ihre Frage?

Herr Mejda: Vielen Dank, meine Frage ist beantwortet.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Reuter, bitte.

Frau Reuter: Ich hätte noch eine Frage an die Kliniker, und zwar zielt sie auf die Patientengruppe B ab, also die frühsymptomatischen Patienten im frühen Kindesalter. Mich würde interessieren, was Sie bisher für Erfahrungen bei der Behandlung dieser Patienten mit der Gentherapie haben.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Professor Gröschel.

Herr Prof. Dr. Gröschel (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Tübingen): Vielen Dank für die Frage. Es ist so: Dieser dramatische Effekt, den wir für die Behandlung sehen, ist dann am dramatischsten oder am effektivsten, wenn die Kinder präsymptomatisch behandelt werden, also bevor sie Symptome haben, weil diese Behandlung Zeit braucht, bis sie wirkt. Die Zellen werden transplantiert und müssen irgendwie ins Gehirn kommen, werden ins Blut transportiert, müssen ins Gehirn kommen, müssen da wirken, und es dauert mindestens sechs bis zwölf Monate, bis der Effekt der Behandlung greift. Deshalb müssen die Kinder sehr früh behandelt werden, damit das effektiv ist. Deshalb wollen wir ein Neugeborenenscreening in Deutschland, damit die Behandlung effektiv im ersten Lebensjahr stattfinden kann.

Aber es gibt Patienten wie in dieser Studie, die erst diagnostiziert wurden, als sie erste Symptome hatten. Wenn man die da behandelt – man hat keine andere Wahl, es gibt keine andere Behandlung für die Patienten, man muss sonst nur zuschauen, wie sie sich

verschlechtern –, ist der Effekt, das sieht man in der Studie, und das ist auch unsere Erfahrung, wir haben damit bisher 15 Patienten in Deutschland behandelt, das ist auch unsere Erfahrung, wenn die Erkrankung schon fortgeschritten ist, wenn die Kinder schon älter sind, wenn die erste Symptome haben, dann ist der Therapieeffekt nicht mehr so stark. Der ist – das sieht man in den Studiendaten – aber noch da. Das Überleben ist besser, dass sie die schwerste Mehrfachbehinderung nicht erreichen, diesen GMFC Level 5. Ich glaube, im Alter von acht Jahren waren noch 80 Prozent der behandelten Kinder ohne diese schwere Mehrfachbehinderung, während irgendwie nur 11 Prozent in der unbehandelten Gruppe noch nicht in diesem Level waren. Der Effekt ist noch vorhanden, aber nicht mehr so deutlich, wie wenn man die Kinder sehr früh behandelt.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Reuter, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Reuter: Ja, vielen Dank.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Dann schaue ich in die Runde, ob es weitere Fragen gibt. – Wenn das nicht der Fall ist, herzlichen Dank für die bisherige Diskussion. Damit hat der pharmazeutische Unternehmer das Wort für eine abschließende Zusammenfassung.

Herr Zanders (Orchard Therapeutics): Herzlichen Dank – Sehr geehrte Frau Dr. Optendrenk! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die heutige Diskussion. Zum Abschluss möchte ich noch einmal auf die Ergebnisse zurückkommen, die aus unserer Sicht für die Bewertung entscheidend sind. In der Geschwisterkinderanalyse überlebten alle 17 behandelten Kinder während der Beobachtung bei einer medianen Nachbeobachtung von mehr als 10 Jahren seit der Infusion. Von den 15 unbehandelten Geschwisterkindern waren zum finalen Datenschnitt dagegen 12 verstorben, also 80 Prozent. Auch bei den motorischen Fähigkeiten zeigte sich ein ausgeprägter Unterschied. 15 der 17 behandelten Kinder hatten die Schwelle zur schweren motorischen Beeinträchtigung ab GMFC-MLD Level 5 nicht erreicht. Gemeint ist der Verlust sowohl der selbstständigen Fortbewegung als auch des freien Sitzens. Bei den unbehandelten Geschwisterkindern hatten hingegen 14 von 15 diesen Zustand bereits erreicht. Wir sprechen damit nicht allein über ihr längeres Überleben, wir sprechen zugleich über den langfristigen Erhalt grundlegender Fähigkeiten.

Diese Unterschiede gegenüber dem natürlichen Krankheitsverlauf müssen aus unserer Sicht bei der Beschlussfassung angemessen gewichtet werden. Methodische Unsicherheiten sind dabei ernst zu nehmen. Auch soweit nach dem heutigen Austausch Fragen verbleiben sollten, ist jedoch entscheidend, ob mögliche Verzerrungen die Größenordnung und Dauerhaftigkeit der beobachteten Unterschiede plausibel erklären können. Nach unserer Einschätzung ist das nicht der Fall. Wir halten es deshalb nicht für gerechtfertigt, die vorgelegte vergleichende Evidenz bei der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens unberücksichtigt zu lassen.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist uns mit Blick auf die zukünftige Versorgung besonders wichtig: die Perspektive auf ein Neugeborenenscreening auf MLD. Das entsprechende Bewertungsverfahren läuft. Mit einer flächendeckenden Einführung eröffnet sich die Möglichkeit, betroffene Kinder frühzeitig zu identifizieren und geeignete Kinder bereits vor dem Auftreten erster Symptome zu behandeln. Die Bedeutung dieser Therapievorverlegung hat auch das IQWiG in seinem Abschlussbericht herausgestellt. Unser Ziel muss es deshalb sein, dass eine Behandlung im frühsymptomatischen Stadium perspektivisch zur Ausnahme wird – nicht, weil diese Kinder als Patientengruppe verschwinden, sondern weil wir dieselben Kinder früher erkennen und rechtzeitig behandeln. Früherkennung und rechtzeitiger Therapiezugang müssen deshalb konsequent zusammen gedacht werden.

Sehr geehrte Damen und Herren, unser abschließender Appell ist daher klar: Ziehen Sie den Geschwisterkindervergleich erneut als zentrale vergleichende Evidenz heran. Berücksichtigen Sie die vorgelegten Langzeitdaten und ergänzenden Analysen bei der Bewertung der klinisch dramatischen Unterschiede im Überleben und beim Erhalt der Motorik. Bestätigen Sie den

erheblichen Zusatznutzen von Libmeldy für präsymptomatische Kinder. Für diese Kinder geht es um ihr Leben und um die Fähigkeiten und Entwicklungsmöglichkeiten, die ihnen sonst verwehrt blieben. – Herzlichen Dank.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Herr Zanders. – Ich bedanke mich bei allen, die an der Diskussion teilgenommen haben, für den konstruktiven Austausch und wünsche Ihnen noch einen schönen Tag. Damit schließe ich die Anhörung. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:07 Uhr