



Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Atidarsagen autotemcel/OTL-200 (D-678)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

Videokonferenz am 6. September 2021

von 13:30 Uhr bis 14:28 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma **Orchard Therapeutics GmbH:**

Herr Koebel

Herr Dr. Essing

Herr Dr. Volmer

Frau Dr. Balko

Angemeldete Teilnehmende der Firma **bluebird bio (Switzerland) GmbH:**

Frau Harder

Herr Hilbert

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Gene Therapies EU Ltd.:**

Frau Dr. Hofmaier

Herr Dr. Harms

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Müller

Herr Dr. Kaiser

Angemeldete Teilnehmende der **Universitäts-Kinderklinik Tübingen:**

Frau Prof. Dr. Krägeloh-Mann

Angemeldete Teilnehmende für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa) e. V.:**

Herr Dr. Rasch

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Wir sind noch ein wenig vor der Zeit, aber es sind alle eingeloggt; deshalb können wir beginnen. Wir fahren in der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel des G-BA fort, zu der ich die externen Teilnehmerinnen und Teilnehmer ganz herzlich begrüße. Wir sind im Stellungnahmeverfahren Atidarsagen zur Behandlung der MLD. Wir haben hier als Basis die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 2. August 2021, weil es sich um ein Orphan handelt und wir vor diesem Hintergrund die Dossierbewertung immer selbst machen. Wir haben Stellungnahmen vorliegen zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer, Orchard Therapeutics, von bluebird bio, von Novartis Gene Therapies und von Takeda Pharma, dann von klinischen Sachverständigen, von Frau Dr. Christiane Kehrer, Abteilung Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie, Sozialpädiatrie der Universitätsklinik Tübingen, und von Herrn Professor Dr. Lang, ebenfalls von der Universitäts-Kinderklinik Tübingen. Von den Verbänden hat sich der vfa mit einer Stellungnahme zu Wort gemeldet.

Ich muss zunächst die Anwesenheit überprüfen, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, Orchard Therapeutics, müsste Herr Koebel, Herr Dr. Essing, Herr Dr. Volmer und Frau Dr. Balko anwesend sein, von der Uni-Kinderklinik Tübingen müsste Frau Professor Dr. Krägeloh-Mann anwesend sein, Herr Dr. Lang vom Uniklinikum Tübingen ist nicht zugeschaltet, er fehlt. Dann von bluebird Frau Harder und Herr Hilbert, von Novartis Gene Therapies Frau Dr. Hofmaier – fehlt – und Herr Dr. Harms, von Takeda Herr Dr. Müller und Herr Dr. Kaiser, und Herr Rasch ist auch noch da. Ist noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Es winkt keiner, ich sehe auch keine Wortmeldung.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, auf die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte zum Anwendungsgebiet und insbesondere zur Dossierbewertung einzugehen, damit wir danach in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten können. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Koebel, bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Koebel (Orchard Therapeutics): Vielen Dank für die einführenden Worte, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Vielen Dank für die Möglichkeit, heute zu Libmeldy Stellung nehmen zu dürfen. Mein Name ist Nicolas Koebel, ich bin der Geschäftsführer der Firma Orchard in Deutschland. Ich bin ein Elsässer und lebe in London und bitte die Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses um Nachsicht, wenn mein Deutsch im Laufe der Diskussion nicht ganz perfekt ist. Zu meiner Unterstützung bin ich begleitet von drei Kollegen: Herr Dr. Mirko Essing verantwortet die medizinischen Aspekte der Firma in Europa, Herr Dr. Timm Volmer und Frau Dr. Valentina Balko von SmartStep haben uns bei der Zusammenstellung des Dossiers unterstützt und sind mit den technischen Aspekten vertraut.

Ich möchte nun ein paar Worte zur Indikation und zur Gentherapie mit Libmeldy sagen. Die Indikation, die wir heute besprechen, umfasst die frühen Formen der metachromatischen Leukodystrophie oder MLD. Es handelt sich hier um eine außerordentliche Krankheit. Zum einen ist sie mit einer Zielpopulation von 1 bis 3 Patienten in Deutschland äußerst selten. Zum anderen ist die MLD äußerst dramatisch in ihrem Verlauf. Sie ist gekennzeichnet durch einen fortschreitenden und unaufhaltsamen Verlust der motorischen und kognitiven Funktionen der Patienten und durch den unweigerlichen frühen Tod im Alter von 10 bis maximal 20 Jahren, je nach Krankheitsform. Die Therapie, die wir heute diskutieren, ist Libmeldy.

Sie sind bestimmt alle mit der autologen Gentherapie vertraut. Deshalb gehe ich nicht auf den Wirkungsmechanismus dieser Therapie ein. Wichtig sind aber die Effekte der Therapie. Die Daten zeigen, dass die Effekte von Libmeldy im Hinblick auf die motorische Funktion, die

kognitive Funktion und das Überleben der Patienten beeindruckend und sogar dramatisch sind. Die Frage ist, wie robust man diese Effekte im Kontext einer äußerst seltenen und lebensbedrohlichen Krankheit belegen kann. Aus ethischen Gründen war es schwer zu vertreten, für den Zweck eines direkten Vergleichs Patienten, die für Libmeldy geeignet waren, von einer potenziell kurativen Therapie auszuschließen und sie einem fatalen Krankheitsverlauf auszuliefern. Deshalb hat man sich für einen indirekten Vergleich zwischen auf der einen Seite mit Libmeldy behandelten Patienten und auf der anderen Seite einer natürlichen Verlaufskohorte entschieden.

Die Daten zu Libmeldy wurden ab dem Jahr 2010 im Rahmen von klinischen Studien und Early-Access-Programmen erhoben. Dagegen wurden bereits seit 2004 Daten zu unbehandelten Patienten erhoben. Daraus entsteht zwangsläufig eine Diskrepanz in der Länge der Beobachtungszeit, die aber für die Validität des Vergleichs zwischen Libmeldy und der natürlichen Verlaufskohorte nicht ausschlaggebend ist. Wir sind davon überzeugt, dass der Umfang und die Methodik der Studien einen robusten Vergleich gewährleisten. Der integrierte Datensatz zu Libmeldy umfasst Daten von 29 behandelten Patienten. Das ist das Zehnfache der jährlichen Inzidenz in Deutschland. Die Daten wurden mit Daten in einer natürlichen Verlaufskohorte von 31 unbehandelten Patienten verglichen. Diese Patienten sind in ihren Voraussetzungen, das heißt im Hinblick auf Genotyp und Krankheitsform, mit den mit Libmeldy behandelten Patienten vergleichbar. Es wurden in den Studien unterschiedliche und relevanten Aspekte der Krankheit untersucht: die motorische Funktion, die kognitive Funktion sowie das Überleben. Beim Vergleich zwischen Libmeldy und der natürlichen Verlaufskohorte wurden wesentliche Faktoren berücksichtigt, unter anderem die Krankheitsform und das Alter der Patienten, sodass nur die Behandlung mit Libmeldy als bedeutendster Faktor fungiert. Ich möchte noch hinzufügen, dass alle Untersuchungen – sowohl im Interventionsarm als auch in der natürlichen Verlaufskohorte – im gleichen Krankenhaus von den gleichen Assessoren mit den gleichen Instrumenten durchgeführt worden sind. Dieser Ansatz wurde von der EMA explizit als adäquat angesehen und hat zur vollständigen Zulassung von Libmeldy im Dezember letzten Jahres geführt.

Zum Schluss möchte ich nochmals die dramatischen Effekte der Behandlung mit Libmeldy betonen. Die klinischen Daten zeigen, dass Libmeldy zu einer beeindruckenden und bisher unvorstellbaren Verbesserung der motorischen und kognitiven Funktionen der Patienten führt. Bei einer früheren Diagnose vor Erscheinung der klinischen Symptome ermöglicht Libmeldy sogar eine normale Entwicklung, sodass die betroffenen Kinder nicht nur überleben, sondern sich auch aktiv in die Gesellschaft integrieren können. Diese Perspektive steht im starken Kontrast zur Degeneration unbehandelter Patienten, die schwerst behindert in der frühen Lebensphase versterben. Dieser dramatische Kontrast kann nicht unbeachtet bleiben. Dieser Kontrast inspiriert uns, Libmeldy in Zusammenarbeit mit anderen Partnern in Deutschland zu implementieren, um damit das Schicksal der betroffenen Kinder und deren Angehörigen zu verändern. – Damit gebe ich das Wort zurück. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Koebel, für diese Einführung. Die MLN ist in der Tat ein Krankheitsbild, das man im Bereich der Ultra-Orphans ansiedeln muss. Vor diesem Hintergrund habe ich zunächst zwei, drei Fragen an Frau Professor Krägeloh-Mann. Sie haben es schon gesagt, Herr Koebel, wie der „normale“ – in Anführungszeichen – unbehandelte Krankheitsverlauf ist. Frau Krägeloh, vielleicht könnten Sie uns ein wenig in das Krankheitsbild einführen? In welchem Alter werden üblicherweise die betroffenen Kinder diagnostiziert? Dann: Wie sieht der natürliche untherapierte Krankheitsverlauf hier aus? Das hat Herr Koebel schon angesprochen. Haben sich die supportiven Therapieoptionen in diesem Therapiegebiet in den vergangenen Jahren verändert? Zeigt sich hier möglicherweise durch Therapieoptionen, die sich ergeben haben, ein Einfluss auf die Krankheitsprogression? Und – das ist die entscheidende Frage; auch das hat Herr Koebel gerade adressiert –: Welchen Einfluss hat eine zeitlich frühe Behandlung in Bezug auf die Krankheitsprogression? Ist es also in der Tat so, dass man mit einer früh einsetzenden wirksamen Thera-

pieoption im Prinzip die beschriebenen dramatischen Effekte, die durch einen ungehinderten Progress entstehen, fast vollständig eliminieren kann? Da müssen Sie uns vielleicht noch ein wenig mitnehmen, damit wir uns ein Bild von dieser Erkrankung machen können. – Frau Krägeloh.

Frau Prof. Dr. Krägeloh-Mann (Universitäts-Kinderklinik Tübingen): Ja, gerne, Herr Hecken. – Die MLD ist eine sehr seltene Erkrankung, die im Schnitt zwischen dem 2. Lebensjahr beginnt und sich praktisch über die ganze Lebensspanne manifestieren kann, abhängig von der Restenzymaktivität, die der genetische Defekt, die dieses Enzym kodiert, die Arylsulfatase A, noch zulässt. Die frühen Verlaufsformen sind aber bei Weitem die häufigsten. Traditionell wird eingeteilt zwischen einer spätinfantilen Verlaufsform, deren Beginn vor dem Alter von zweieinhalb Jahren steht, und einer juvenilen Verlaufsform, die zwischen zweieinhalb Jahren und 16 Jahren beginnt. In dieser Gruppe gibt es zunehmend Evidenz, dass die frühjuvenilen, nämlich die, die sich zwischen zweieinhalb und sechs, sieben Jahren manifestieren, einen ähnlich rasch progredienten Verlauf haben wie die spätinfantilen. Dann kommen sozusagen die spätjuvenilen und dann die adulten.

Im Gegensatz zu den späteren Verlaufsformen sind die frühen sehr homogen und wirklich dramatisch in ihrer Progression. Der Verlauf läuft dreiphasig, der Beginn ist langsam, sozusagen unterschwellig, der erst die motorische, dann die kognitive Entwicklung beeinflusst. Die Kinder lernen zum Teil freies Gehen, zumindest Aufstehen oder Stehen mit Halt oder Gehen mit Halt, und werden dann in ihrer Entwicklung beeinträchtigt, stagnieren. Wenn sie laufen können, sind sie zunehmend unsicherer, stolpern, fallen hin, und in dem Moment, in dem sie dann das freie Gehen verlieren, setzt ein unglaublich rascher Progress ein, der innerhalb von wenigen Monaten – vier bis sechs Monate – zum Verlust praktisch fast aller motorischen Funktionen führt. Das geht parallel sehr eng mit einem Verlust an kognitiven Funktionen einher, die also zu einem ähnlichen Zeitpunkt, zu dem die motorische Funktion verloren ist, auch mehr oder weniger verloren ist. Das heißt, es ist wirklich eine katastrophal rasch progrediente Erkrankung in ihren frühen Verlaufsformen, um die es hier im Wesentlichen geht. Ich wiederhole es noch mal: Das macht etwa 70 Prozent der gesamten MLD-Prävalenz aus.

Seit Jahren beschäftigt man sich damit, da therapeutisch einzugreifen. Der erste Ansatz war eine klassische Stammzelltransplantation. Da erwartet man, dass die Zellen des Spenders ins Gehirn einwandern und dort ASA-Produktion initiieren. Es ist inzwischen sehr eindeutig, dass die frühen Verlaufsformen dieser Erkrankung nicht profitieren; selbst wenn man sie präsymptomatisch therapiert, weil der Verlauf doch zu schnell ist. Die Décalage zwischen Transplantation und der ersten wahrscheinlich ausreichenden Enzymrekonstitutionen und den Mechanismen, die damit verbunden sind, dauert wahrscheinlich eineinhalb bis zwei Jahre. Das ist für die Frühformen zu lang. Auch präsymptomatisch transplantierte spätjuvenile Kinder haben nicht profitiert. Da gibt es wenige gut publizierte Daten, weil man solche Daten nicht gern publiziert, aber in unserer Community haben wir einen guten Austausch. Es ist inzwischen eindeutig: Präsymptomatische Kinder mit spätjuvener MLD darf man nicht klassisch transplantieren, weil sie nicht profitieren.

Die Enzymersatztherapie war der zweite Ansatz, der sehr viel Hoffnung gemacht hat, i.v. war das nicht erfolgreich, intrathekal ist es genutzt, und da sind bislang nur Kinder therapiert worden, die schon symptomatisch waren. Da kann man, glaube ich – da sind wir mit unserem Zentrum beteiligt –, grob zusammenfassen: Je früher es beginnt, je früher sozusagen die Therapie in dem Krankheitsverlauf einsetzen kann, desto eher stabilisiert sie die Erkrankung, aber auch da gibt es bislang keine Evidenz, dass man die Krankheit wirklich total stabilisieren oder sogar verhindern kann. Es sind allerdings bislang keine Präsymptomatischen behandelt.

Der Einsatz der Gentherapie hat wirklich einen enormen Perspektivwechsel gebracht. Ich muss es emotional sagen: Wir konnten das in der MLD-Community am Anfang fast gar nicht glauben, dass das so eklatant erfolgreich ist, insbesondere bei den Kindern, die zur spätin-

fantilen Gruppe gehören und präsymptomatisch transplantiert werden, deren Kontrollkinder, die ebenfalls betroffenen oder die vorher betroffenen Geschwister waren. Wie Herr Koebel es zusammengefasst hat: Es ist beeindruckend, dass diese Kinder in ihrer Entwicklung mehr oder weniger, auch über längere Zeit nachbeobachtet, keine Einbuße in ihrem Entwicklungsverlauf haben und auch die frühsymptomatischen Erkrankten bis auf wenige Ausnahmen von der Erkrankung deutlich und beeindruckend, im Gegensatz zu allem, was vorher an therapeutischen Optionen versucht worden ist, profitieren. Das ist bei diesem katastrophalen Krankheitsverlauf natürlich sehr beeindruckend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Krägeloh-Mann, für diesen Überblick. Dann schaue ich in die Runde. Fragen? – Frau Teupen, Patientenvertretung, bitte.

Frau Teupen: Vielen Dank für die Ausführungen. Jetzt ist die Grundlage die Nutzenbewertung, in der der indirekte Vergleich nicht akzeptiert wurde, weil man davon ausgeht, dass Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden oder Krankheitsmanifestationen eingeschlossen wurden. Können Sie dazu vielleicht noch etwas sagen? Ich verstehe, es gibt verschiedene Einteilungen, aber doch ein sehr homogenes Krankheitsbild. Können Sie noch einmal etwas zu der Vergleichbarkeit sagen?

Frau Prof. Dr. Krägeloh-Mann (Universitäts-Kinderklinik Tübingen): War ich jetzt angesprochen? – Übrigens hat sich gerade Herr Lang neben mich gesetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ach so; der ist jetzt auch da. Okay. – Frau Teupen, wen hatten Sie adressiert?

Frau Teupen: Die beiden Experten waren genau die, die ich ansprechen wollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Krägeloh-Mann und Herr Lang. – Bitte schön, Frau Krägeloh.

Frau Prof. Dr. Krägeloh-Mann (Universitäts-Kinderklinik Tübingen): Der Verlauf ist in der Tat sehr homogen. Das Homogenste ist tatsächlich diese Regression der motorischen Fähigkeiten ab einem bestimmten Zeitpunkt, wenn das freie Gehen verlernt ist. Da ist es durch die gesamte Gruppe, auch die frühjuvenilen, und selbst die – als kleine Nebenbemerkung –, die später mit diesem Krankheitstyp, nämlich motorischen Symptomen, im Vordergrund stehen, was bei allen spätinfantilen und frühjuvenilen der Fall ist, die haben einen extrem homogenen – in vier bis sechs Monaten, wie gesagt – Verlust aller grobmotorischen Fähigkeiten. Insofern kann man diese dreiphasigen Kurven mehr oder weniger fast übereinanderlegen. Je später die Krankheit beginnt, desto variabler ist diese Frühphase der Stagnation, aber die Regression ist extrem homogen gleichverlaufend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzung, Herr Lang?

Herr Prof. Dr. Lang (Uni-Klinikum Tübingen): Nein, ich bin nur für den Bereich Transplantation zuständig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Dann hatte sich dazu noch Frau Dr. Balko vom pU gemeldet; danach geht's weiter mit Herrn Morche von der FB Med, Herrn Jantschak, Frau Smith und Herrn Carl und Herrn Scholz. – Frau Balko, bitte.

Frau Dr. Balko (Orchard Therapeutics): Ich wollte diese Altersdifferenz im Hinblick auf die beiden Studienarme adressieren, die wir miteinander verglichen haben. Die Altersdifferenz für die beiden Populationen haben wir überwältigt, indem wir ein Altersmatching in unseren Vergleichen durchgeführt haben, sodass sich die Patienten im Hinblick auf das Alter nicht mehr unterscheiden haben. Noch mehr: Wir haben auch die Altersdifferenz signifikant geprüft und keine signifikante Unterschiede zwischen den beiden Populationen, beispielsweise im GMFM, gefunden. Wir haben auch in den prädiktiven Faktoren wie Symptombeginn, Genotyp und Krankheitstyp keine Differenzen zwischen den Patienten im behandelten Arm und

den Patienten in der natürlichen Kohorte. Deshalb ist für uns nicht nachvollziehbar, warum hier keine Vergleichbarkeit hergestellt werden konnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Balko. – Jetzt FB Med, Herr Morche.

Herr Morche: Vielen Dank. – Ich hätte Fragen zu zwei Themenkomplexen, die ich gern nacheinander stellen würde, wenn das möglich ist, zunächst noch einmal zum indirekten Vergleich. Es handelt sich hier um die besondere Konstellation, dass alle Kinder, die mit OTL 200 behandelt wurden, und auch alle Kinder, die der natürlichen Verlaufskohorte zugeteilt wurden, im selben Mailänder Zentrum behandelt wurden. Für die Studien bzw. die Härtefallprogramme zum OTL 200 wurden in den Studienprotokollen eindeutige Einschlusskriterien genannt. Mit der Stellungnahme haben Sie als pharmazeutischer Unternehmer nun auch das Studienprotokoll der natürlichen Verlaufskohorte eingereicht; das lag uns bis dato noch nicht vor. Zudem haben Sie angegeben, dass 29 Prozent der Kinder, die insgesamt in die natürliche Verlaufskohorte eingeschlossen wurden, zu einem Zeitpunkt in diese Kohorte eingeschlossen worden sind, zu dem OTL noch nicht verfügbar war. Demzufolge wurden 71 Prozent der Kinder eingeschlossen, nachdem OTL 200 bereits verfügbar war. Da die Studien ausschließlich an diesem einen Zentrum durchgeführt wurden, ergibt sich für uns die Frage, wie genau die Auswahl vor Ort im Mailänder Zentrum durchgeführt wurde. Das heißt, wurden diejenigen Kinder, die prä- oder frühsymptomatisch waren und die Einschlusskriterien für OTL 200 erfüllten, in die OTL-200-Studien eingeschlossen und diejenigen, die die Einschlusskriterien nicht erfüllten und schon schwerere kognitive oder motorische Beeinträchtigungen aufwiesen, in die natürliche Verlaufskohorte eingeschlossen? Das wären die Fragen zu dieser Thematik von uns.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt dazu Herrn Dr. Essing.

Herr Dr. Essing (Orchard Therapeutics): Vielen Dank für die Frage. – Sie haben es richtig erwähnt, beide Studien wurden an dem gleichen Zentrum und auch durch die gleichen Assessoren erhoben. Mit der Verfügbarkeit der Gentherapie ab dem Jahr 2010 wurden die Patienten, die für eine Gentherapie infrage kamen, entsprechend in die pivotale Studie eingeschlossen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Morche, Frage beantwortet?

Herr Morche: Ja, Frage beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

Herr Morche: Dürfte ich noch die zu dem anderen Themenkomplex stellen? – Danke schön. Es geht noch um Fragen zum Endpunkt GMFM an die klinische Expertin, den klinischen Experten und den pharmazeutischen Unternehmer. Wir hatten der Stellungnahme von Frau Dr. Kehrer entnommen, dass eine Anwendung des GMFM retrospektiv nicht möglich ist. Unsere erste Frage wäre daher, ob wir das so richtig verstanden haben. Die zweite, die sich daran anschließt, betrifft die Angabe in der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers, dass 44 Prozent der Datenerhebung für diesen Endpunkt retrospektiv erfolgten. Da fragen wir uns, wie das genau möglich war. Zudem ist uns diesbezüglich aufgefallen, dass für den Endpunkt für viele Kinder zu verschiedenen Zeitpunkten keine Werte vorlagen. Zum Beispiel lagen für das Lebensjahr 3 für den OTL-Arm nur für sechs Kinder Daten vor, obwohl die Kinder in diesem Arm die Gentherapie bereits im Median mit knapp 17 Monaten erhalten haben, sodass wir eigentlich davon ausgegangen wären, dass für deutlich mehr Kinder Werte hätten vorliegen können. Daher die Frage, aus welchen Gründen die Werte für diesen Endpunkt fehlen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann fangen wir mit Frau Dr. Balko für den pU an, dann würde ich die Frage an Frau Krägeloh-Mann weitergeben. – Bitte schön, Frau Balko.

Frau Dr. Balko (Orchard Therapeutics): Es ist zum Teil richtig, dass GMFM nicht komplett für alle Patienten vorlag. Allerdings ist es so, dass GMFM, wenn auch nur schwierig, dennoch retrospektiv rekonstruierbar ist. Das heißt, wir konnten für die Patienten in beiden Armen teilweise auch Werte aus der Vergangenheit ermitteln. Die Zahl von 44 Prozent kann ich als richtig bestimmen. Das ist der Anteil der GMFM-Werte, die retrospektiv bestimmt wurden. Es gab 25 Patienten in der Natural-History-Kohorte, bei denen diese Werte beispielsweise auch aus den Krankenakten rekonstruiert werden konnten. Es ist nicht so, dass GMFM nicht rekonstruierbar ist. – Das noch als Ergänzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann Frau Professor Krägeloh-Mann, bitte.

Frau Prof. Dr. Krägeloh-Mann (Universitäts-Kinderklinik Tübingen): Ich muss gerade noch mal fragen, Herr Morche und Frau Balko: Geht es jetzt wirklich nur um den GMFM? Das ist die Gross Motor Function Measure, die idealerweise mit Video und in direkter Beobachtung durch den Physiotherapeuten erhoben wird. Der andere Score ist der GMFC-MLD-Score, der deshalb etabliert worden ist, damit er retrospektiv bei einer größeren Kohorte erhoben werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Morche.

Herr Morche: Genau, vielen Dank für die Nachfrage. Mir ging es bei dieser Frage tatsächlich nur konkret um den GMFM.

Frau Prof. Dr. Krägeloh-Mann (Universitäts-Kinderklinik Tübingen): GMFM ist aufwendiger und kleinteiliger, ist nicht altersbezogen und braucht praktisch eine Beobachtung, idealerweise mit einer Videoaufnahme. Wenn solche Videoaufnahmen im Vorfeld aus der Vergangenheit vorliegen, kann man natürlich versuchen, diese auszuwerten. Wie die Mailänder das im Einzelnen gemacht haben, dazu kann ich aus Tübinger Sicht wenig sagen. Aber idealerweise ist es prospektiv, und man braucht ein gewisses Material, um das äquivalent auch retrospektiv erheben zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Krägeloh. – Jetzt hat sich Frau Balko dazu noch mal gemeldet.

Frau Dr. Balko (Orchard Therapeutics): Ich wollte Frau Krägeloh-Mann recht geben, dass es tatsächlich einfach ist, den GMFM-Score prospektiv zu erheben. Nichtsdestotrotz, falls Material von den Patienten vorliegt, ist es möglich, diesen Score auch retrospektiv zu ermitteln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Morche.

Herr Morche: Danke schön. Das waren meine Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Dann habe ich Herrn Jantschak, Frau Smith, Herrn Carl, Herrn Scholz. Als Nächstes Herrn Jantschak, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Herr Dr. Jantschak: Danke, Herr Hecken. – Ich hätte zunächst eine Frage an die klinischen Sachverständigen, und zwar hinsichtlich der Vergleichbarkeit der OTL-Gruppe versus die natürliche Verlaufskohorte. Sie hatten angeführt, dass die Phase der Stagnation sehr variabel sei. Es ergibt sich jetzt die Frage, ob die Phase der Stagnation in der OTL-Gruppe theoretisch die Beobachtungszeit überschreiten könnte; also in einer Art Worst-Case-Annahme, dass das, was man hier bisher sieht, nicht ein OTL-Effekt ist, sondern eher eine Art Positivauswahl der Patienten mit einer sehr langen Stagnationsphase.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. – Frau Krägeloh.

Frau Prof. Dr. Krägeloh-Mann (Universitäts-Kinderklinik Tübingen): In der spätinfantilen Gruppe, die in der ersten Publikation der Mailänder Gruppe die wesentliche Gruppe war, ist die Stagnationsphase relativ weniger variabel. Je später der Krankheitsbeginn startet, desto variabler ist der Onset bezüglich der Stagnationsphase, sodass es bei dieser im Vordergrund

der ersten Beschreibung stehenden Gruppe unwahrscheinlich war, insbesondere weil dann der Beobachtungsraum über mehrere Jahre weit über das Dreifache der durchschnittlichen Stagnation hinausging, sodass es sehr unwahrscheinlich war, dass dieser Bias, den Sie anführen, dass sozusagen bei der therapierten Gruppe die ersten Symptome früher hätten festgestellt werden können, was aber eigentlich ein Bias zuungunsten der therapierten Gruppe darstellen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, eine Nachfrage, Präzisierung, oder?

Herr Dr. Jantschak: Sie schließen aus, dass dieser Effekt möglicherweise so ausgeprägt sein könnte, um das zu nivellieren, was wir sehen, zusammengefasst gesagt?

Frau Prof. Dr. Krägeloh-Mann (Universitäts-Kinderklinik Tübingen): Das kann man ausschließen, weil der Durchschnitt der Stagnationsphase im Vergleich zur Beobachtungsphase viel kürzer ist.

Herr Dr. Jantschak: Dann habe ich noch eine Frage zu diesem Komplex. Ich habe verstanden, dass in dieser natürlichen Kohorte auch eine große Anzahl Geschwisterkinder war. Wie ist der Verlauf innerhalb eines Geschwisterpaares? Ist der Verlauf vergleichbar, oder kann man das nicht so klar sagen?

Frau Prof. Dr. Krägeloh-Mann (Universitäts-Kinderklinik Tübingen): Ich nehme an, dass ich gefragt wurde, Herr Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fangen Sie einmal an, Frau Krägeloh.

Frau Prof. Dr. Krägeloh-Mann (Universitäts-Kinderklinik Tübingen): Die Kurven der Erkrankungsverläufe, wenn man Geschwister im natürlichen Verlauf hat, sind praktisch übereinanderlegbar. Die Dynamik ist sehr ähnlich. Der Onset kann etwas variabler sein, aber die Dynamik selber ist gleichbleibend. Weil der Onset bei den früh beginnenden so dicht beieinanderliegt, ist davon auszugehen, dass die sozusagen super pronierbar sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Möchte der pU dazu noch etwas ergänzen? – Herr Essing.

Herr Dr. Essing (Orchard Therapeutics): Ich denke, ich kann die Worte der Expertin, Frau Professor Krägeloh-Mann, nur bestätigen. Das wurde uns auch in den Diskussionen mit der EMA bestätigt, dass die Variabilität innerhalb der Geschwisterkinder am geringsten anzunehmen ist. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, Frage beantwortet?

Herr Dr. Jantschak: Ich nehme also mit, dass der hohe Anteil an Geschwisterkindern eine gewisse Homogenität in diese beiden Gruppen hineinbringt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe allgemeines Kopfnicken, sowohl bei Frau Krägeloh-Mann als auch beim pharmazeutischen Unternehmer. – Dann hat jetzt Frau Smith, Fachberatung Medizin, das Fragerecht.

Frau Smith: Ich hätte eine Frage zu dem indirekten Vergleich. Die Fragen beziehen sich auf die Ereigniszeitanalyse des Endpunktes GMFC-MDL, Level ≥ 5 . Sie hatten in Ihrer Stellungnahme die Beobachtungsdauern und die Zensierungsgründe nachgereicht, was für uns für die Einschätzung der Analysen sehr hilfreich ist. Uns ist allerdings noch unklar, wieso die mediane Beobachtungsdauer für die TIGET-NHx-Kinder nicht berechenbar ist und wieso in der Analyse des Endpunktes GMFC-MDL nach zwei Jahren im OTL-Arm bereits 14 von insgesamt 29 Kindern zensiert wurden. Diese Kinder müssten, so verstehe ich Ihre Angaben aus dem Grund – ich zitiere – „kein Ereignisteil der laufenden Studie zensiert“ worden sein. Im Unterschied dazu wurde in der Responderanalyse nach Lebensalter zu diesem Endpunkt angegeben, dass bis zum 15. Lebensjahr nur zwei Kinder im OTL-Arm Langresponder waren. Zu-

sammengefasst: Warum keine mediane Beobachtungszeit für TIGET? Und: Wieso wurde nach zwei Jahren fast die Hälfte der Kinder für den Endpunkt zensiert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Smith. – Herr Dr. Essing, Sie hatten sich dazu gemeldet.

Herr Dr. Essing (Orchard Therapeutics): Ich glaube, das ist ein Missverständnis. Das war noch meine Antwort zu der vorhergegangenen Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann müsste sich ein anderer vom pU dazu äußern, offenbaren. Wer macht das? – Frau Balko.

Frau Dr. Balko (Orchard Therapeutics): Wenn ich Sie richtig verstanden habe, geht es darum, warum die mediane Zeit in der TIGET NHx nicht berechnet werden konnte, oder?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Frau Smith, nickt.

Frau Smith: Ja, genau, die Beobachtungsdauer bei TIGET.

Frau Dr. Balko (Orchard Therapeutics): Ja. – Mir liegt aktuell die Tabelle mit der Beobachtungsdauer nicht vor. Können sie vielleicht angeben, wie viele Patienten die mediane Beobachtungsdauer im Treatmentarm erreicht haben?

Frau Smith: Sie hatten in dem Behandlungsarm angegeben, dass die mediane Beobachtungsdauer bei OTL 200 43,7 Monate ist, in der Nachreichung, und das bezieht sich auf die Tabelle 1.45.

Frau Dr. Balko (Orchard Therapeutics): Kann ich gleich auf diese Frage zurückkommen? Ich muss in meinen Unterlagen schauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. – Weitere Fragen, Frau Smith?

Frau Smith: Das andere bezog sich auf die Zensierungsgründe zu 2 Jahren im Gegensatz zu den Respondern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer sagt dazu etwas? – Frau Balko.

Frau Dr. Balko (Orchard Therapeutics): Dazu sage ich noch etwas.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann machen Sie. Sie sind viel gefragt.

Frau Dr. Balko (Orchard Therapeutics): Geben Sie mir bitte etwas Zeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann stelle ich das auch zurück. – Herr Jantschak, Sie hatten jetzt noch eine Frage dazu, oder neu?

Herr Dr. Jantschak: Etwas Neues.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann bleiben Sie hinten dran. Dann kommt jetzt Herr Carl, damit Frau Balko suchen kann. – Herr Carl.

Herr Dr. Carl: Danke, hat sich im Wesentlichen erledigt. Meine einzige Frage an den pharmazeutischen Unternehmer wäre, ob auch Erwachsene bereits mit dem System behandelt worden sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer sagt dazu etwas? – Herr Essing.

Herr Dr. Essing (Orchard Therapeutics): Ja, dazu kann ich antworten. Es wurde bisher kein adulter MLD-Patient behandelt. Wir haben uns im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms auf die am häufigsten vorkommenden Formen der MLD mit den dramatischen Verläufen konzentriert. Insofern sind Adulte nicht Bestandteil des klinischen Entwicklungsprogramms.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Carl, ist die Frage beantwortet? – Ja. Dann Herr Scholz, Patientenvertretung.

Herr Scholz: Viele Fragen, die ich auch gehabt hätte, sind schon beantwortet worden. Ich hätte noch eine Frage sowohl an die klinischen Experten als auch an das pharmazeutische Unternehmen hinsichtlich dessen, wann die Wirksamkeit einsetzen kann. Die Dramatik dieser Erkrankung wurde beschrieben. Es gibt Möglichkeiten, auch mit Stammzelltransplantation zu behandeln, wenige Patienten, aber zumindest, dass man die Möglichkeit hat. Und im Vergleich dazu: Wie schnell/schneller tritt eine Wirksamkeit der Gentherapie ein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt haben wir Herrn Lang als Transplantateur auch an Bord, Frau Krägeloh-Mann hat eben schon ausgeführt, dass jedenfalls bei den jüngeren Patientengruppen üblicherweise der Progress eintritt, bevor die Transplantation ihre Wirksamkeit entfalten kann. Fangen wir mit Frau Krägeloh-Mann an, dann kann vielleicht Herr Dr. Lang noch etwas ergänzen.

Frau Prof. Dr. Krägeloh-Mann (Universitäts-Kinderklinik Tübingen): Wir haben hier in Tübingen zum Beispiel zwei Patienten präsymptomatisch mit den spätinfantilen Verlaufsformen, also die Geschwister waren erkrankt. Es war klar, es ist eine spätinfantile Verlaufsform. Wir haben die Geschwister zum sehr frühen Zeitpunkt behandelt, sechs und acht Monate alt. Trotzdem haben die Kinder, etwas verzögert zwar, mit wenigen Monaten eine Regression der Entwicklung gezeigt, keine so schwere Leukodystrophie, aber eine schwerste Veränderung ihrer motorischen kognitiven Fähigkeiten; weit innerhalb des Beobachtungszeitraums zu Libmeldy. Ähnliche Beobachtungen haben unsere Kollegen in Paris gemacht, auch in Mailand. Es ist auch von den USA publiziert, sodass man davon ausgeht, dass die Erkrankung zu rasch progredient ist, als dass diese Dynamik der klassischen Transplantation, die nicht mit einer Überexpression von Enzymproduktion arbeitet, zu lange braucht, um den Erfolg zu haben. Das heißt, eineinhalb bis zwei Jahre sind da wahrscheinlich zu berechnen, dass die Krankheit tatsächlich noch stabil sein muss, bevor sie wirklich ausbricht oder zumindest in die Regression kommt. Bei der Gentherapie zeigen die Kollegen aus Mailand, dass schon nach sechs Monaten eine deutliche ASA-Expression im Liquor zu sehen ist und dass davon auszugehen ist, wenn man die klinischen und die DNA-Daten zusammennimmt, dass es wahrscheinlich innerhalb von sechs bis zwölf Monaten schon zu einem Effekt der therapeutischen Wirksamkeit kommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend dazu Herr Essing vom pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Dr. Essing (Orchard Therapeutics): Ich glaube, ich war etwas zu langsam und renne der Antwort von Frau Professor Krägeloh-Mann hinterher. Ich kann das nur bestätigen, dass die ASA-Aktivität innerhalb von drei Monaten im peripheren Blut auf physiologische bis supra-physiologische Werte angestiegen und im Liquor nachweisbar war, dann bis zu sechs Monaten entsprechend. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann schaue ich einmal in die Runde. Ist die Frage damit beantwortet?

Herr Scholz: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay. – Dann frage ich jetzt, bevor ich Herrn Jantschak das Wort gebe: Frau Balko, sind Sie jetzt sprechfähig? Dann würde ich Herrn Jantschak das Wort geben. – Frau Balko, bitte.

Frau Dr. Balko (Orchard Therapeutics): Vielen Dank noch mal für die Worterteilung. – Wir werden die Zensierungsgründe querchecken und eine Antwort nachreichen. – Frau Smith, können Sie kurz die zweite Frage zu den Zensierungsgründen oder zu den Respondern noch einmal stellen? Die habe ich nicht ganz verstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Frau Smith.

Frau Smith: Sie hatten bezüglich des Endpunktes auch eine Responderanalyse angegeben über die Lebensjahre für 5, 10 und für 15 Lebensjahre. Da hatten Sie für 15 Lebensjahre in Ja oder Nein eingeteilt, ob Responder oder nicht. Da sind nach meinem Wissen keine fehlenden Werte gewesen, sodass mit 15 Jahren alle eingeteilt werden konnten. Im Gegensatz dazu steht die Ereigniszeitanalyse, in der zu zwei Jahren viele Zensierungen sind, ob Sie das vielleicht aufklären könnten.

Frau Dr. Balko (Orchard Therapeutics): Ja, das kann ich aufklären. Es fehlten keine Werte bei den GMFC-Analysen, weil die Leute zu den jeweiligen Zeiten auch zensiert wurden. Die wurden beispielsweise zensiert, wenn sie lost to Follow-up waren, und auch zum jeweiligen Tag, wo sie lost to Follow-up gegangen sind, gab es eine Zensierung. Aber davor gab es den GMFC-MLD-Wert, den wir auch analysiert haben.

Frau Smith: Ja, aber bis zu 15 Lebensjahren sind sie dann nicht analysiert worden, sondern zum Beispiel bis zum dritten, vierten oder fünften Lebensjahr mit dem letzten Wert in die Auswertung eingegangen bis 15 Lebensjahre, wenn ich Sie richtig verstanden habe.

Frau Dr. Balko (Orchard Therapeutics): Nein, für die einzelnen Lebensjahre. Das heißt, für die, die unter 15 Jahren lagen, wurde quasi der Cut für diesen Zeitraum gemacht. Es gab auch zu den jeweiligen Lebensjahren einen entsprechenden GMFC-MLD-Level. Der wurde nicht aus dem Jahr 15 genommen, sondern tatsächlich beispielsweise auch zum Lebensjahr 2.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Smith.

Frau Smith: Genau, das würde darauf abzielen, dass Sie zum Beispiel den Level von Jahr 2 auf die 15 projiziert haben und dann nicht zum 15. Lebensjahr messen konnten, weil dann keine Patienten mit 15 Lebensjahren da sind.

Frau Dr. Balko (Orchard Therapeutics): Wir werden das noch einmal überprüfen und nachreichen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte bis zum Ende der Woche. – Okay. Danke schön. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. In der Nutzenbewertung der FB Med habe ich keinen Wert zur ASA-Aktivität in der natürlichen Verlaufskohorte gefunden. Wurde dieser Wert von Ihnen erhoben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? – Herr Essing.

Herr Dr. Essing (Orchard Therapeutics): Das ist eine Studie, die von dem TIGET zur Beobachtung der unbehandelten Patienten durchgeführt wird. Ich habe jetzt keine Werte dazu vorliegen; wir können diese aber abfragen und nachreichen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ja, das wäre sicherlich wichtig, auch zur Frage hinsichtlich der Restaktivität dieses Enzyms in der Vergleichsgruppe. Ich habe jetzt mitgenommen, dass die Restaktivität hinsichtlich der Erkrankung und möglicher Prognose auch eine gewisse Rolle spielt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Koebel.

Herr Koebel (Orchard Therapeutics): Ich wollte nur ergänzen; dass es wichtig ist, dass man eine supranormale ASA-Rekonstitution herbeibringen muss, damit die Therapie effektiv ist. Das heißt, auch wenn wir die Daten jetzt erhoben hätten – oder vielleicht hat sich auch gezeigt, dass man das getan hat –, sind die höchstens im normalen Bereich. Mit einer allogenen Stammzelltransplantation hat man vielleicht die Möglichkeit, einen normalen ASA-Spiegel zu rekonstituieren, aber das reicht nicht. Für die Effizienz der Therapie ist es wichtig, dass wir einen supranormalen ASA-Effekt herbeibringen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Koebel. – Herr Jantschak, dazu Bemerkungen, Ergänzungen?

Herr Dr. Jantschak: Das ist mir klar, dass Sie anstreben, dass die Konzentration supranormal ist. Aber es geht auch wieder um die Frage, ob die beiden Gruppen vergleichbar sind. Deshalb war es für mich wichtig, da noch mal nachzufragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Weitere Fragen? – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe gerade gesehen, dass Frau Krägeloh den Finger gehoben hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das habe ich nicht gesehen. – Frau Krägeloh, bitte.

Frau Prof. Dr. Krägeloh-Mann (Universitäts-Kinderklinik Tübingen): Herr Jantschak hat sehr recht, dass die Enzymaktivität abhängig vom Verlauf der Erkrankung unterschiedlich ist. Aber bei den früh symptomatischen bis spätinfantilen und auch bei den Early-Juvenile-Patienten ist die Enzymaktivität im Schnitt sehr niedrig. Das heißt, auch Geschwister und die Variabilität in der Familie ist nicht – – Also, es gibt keine Familie, die ein spätinfantiles Kind und ein spätjuveniles oder adultes hat. Die sind immer nur spätinfantile bzw. frühjuvenile. Damit ist, selbst wenn man die Daten jetzt noch nicht hat, zu erwarten, dass die Enzymaktivität in der Vergleichsgruppe entsprechend ähnlich sehr niedrig sein muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, darauf aufsetzend eine weitere Frage, oder ist das okay?

Herr Dr. Jantschak: Ja, ich hätte noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer hinsichtlich der Nachhaltigkeit der Effekte. Ich hatte aus dem EPAR entnommen, dass da gewisse Zweifel bestehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu vermute ich Herr Essing und dann Herr Volmer. – Herr Essing, bitte.

Herr Dr. Essing (Orchard Therapeutics): Die Zulassungsdaten basieren auf dem medianen Datenschnitt drei Jahre nach erfolgter Gentherapie. Wir haben jüngst bei der EMA den P-Prayer eingereicht und gesehen, dass sich bezüglich des Profils von Libmeldy bis heute keine Änderungen ergeben haben. Zum Datenschnitt hatten wir ein maximales Follow-up von siebeneinhalb Jahren; wir sind seit diesem Datenschnitt jetzt drei Jahre weiter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Volmer.

Herr Dr. Volmer (Orchard Therapeutics): Ich wollte nur kurz nachtragen. Wir hatten in dem Dossier nur die ASA-Aktivität aus dem OTL-Arm dargestellt, weil wir bisher immer davon ausgegangen waren, dass das als Surrogat nicht das Interesse finden würde. Aber wir können die Daten natürlich nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Weitere fragen? – Frau Wenzel-Seifert, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Entschuldigen Sie, dass ich noch einmal auf die Frage des Einsetzens der Symptomatik zurückkomme; ich grübele die ganze Zeit darüber. Ich habe vielleicht ein paar Dinge noch nicht richtig verstanden, und deshalb versuche ich, zusammenzufassen, was ich verstanden habe. Ich habe verstanden, dass im Interventionsarm Patienten eingeschlossen wurden, die präsymptomatisch waren, und dass es bei dieser Erkrankung eine gewisse Zeit gibt, bis die Symptomatik einsetzt, und die ist schwer vorhersehbar. Ich habe dann verstanden, dass in der anderen Studie, in der natürlichen Kontrolle, Geschwisterkinder zum Teil eingeschlossen wurden; insgesamt wohl 12. Das heißt, es gibt da 12 Geschwisterpaare und dass innerhalb einer Familie oder Geschwisterverhältnis dieser Beginn der Symptomatik ungefähr zum ähnlichen Zeitpunkt erfolgt, sodass man da einen Anhaltspunkt hätte, wann sie erfolgen. Aber das gilt jetzt nur für die 12.

Die Frage ist jetzt für die übrigen Patienten, die auch noch in der Interventionsstudie sind: Ist es denn da gewährleistet, dass innerhalb dieser Beobachtungszeit, von der ich jetzt verstanden habe, dass sie im Median ungefähr drei Jahre betrug, die Symptomatik hätte eintreten müssen? Kann man das sicher sagen? Sie haben dann in der natürlichen Kontrolle eine relativ lange Beobachtungszeit. Die ist zwei Jahre länger, und die sind teilweise schon symptomatisch reingegangen. Das erfasst ja einen längeren Zeitraum. Es geht jetzt um die Frage: Haben wir jetzt in dem Interventionsarm tatsächlich – – Hätte bei allen Patienten innerhalb der derzeit verfügbaren Beobachtungszeit die Symptomatik eintreten müssen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu würde ich Frau Krägeloh noch mal das Wort geben. Sie hatten das eben schon mal adressiert, Frau Krägeloh, aber damit wir es ganz genau auf den Punkt bringen.

Frau Prof. Dr. Krägeloh-Mann (Universitäts-Kinderklinik Tübingen): Ich kann das mehr vom Allgemeinen her sagen als zu dieser spezifischen Kohorte, deren Daten Ihnen vorliegen. Bei den spätinfantilen Verlaufsformen ist der maximale Unterschied zwischen Beginn der Erkrankung zwischen Geschwistern ein Jahr. Das ist ein Drittel dessen, was der gesamte – – Selbst wenn der Beobachtungsraum nur drei Jahre ist – und der ist inzwischen deutlich länger –, ist er weit über diese physiologisch noch mögliche Unterscheidung zwischen Geschwistern zu sehen. Ich habe am Anfang, als ich eingebracht habe, gesagt, dass es uns am Anfang sehr erstaunt hat, dass diese Gentherapie so phantastisch wirkt. Wir haben alle mit Aufmerksamkeit verfolgt, wie die Verlaufsdaten aussehen. Herr Koebel und Herr Essing haben noch mal zusammengefasst: Die Verlaufsdaten belegen weiterhin den sehr guten Erfolg.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Balko.

Frau Dr. Balko (Orchard Therapeutics): Ich möchte dazu ergänzend sagen, dass wir mit der schriftlichen Stellungnahme Sensitivitätsanalysen abgegeben haben, in denen wir diesen symptomatischen Aspekt beleuchten. Da haben wir beispielsweise Kinder zu Lebensjahren zwei, drei und vier im GMFC-MDL-Level miteinander verglichen und einen symptomatischen Status approximiert. Da sehen wir beispielsweise zum Lebensjahr 2 zwischen den beiden Armen keinen signifikanten Unterschied in der Motorik, allerdings ein Jahr später beginnt der Verlust der Motorik im NHx-arm, und bei behandelten Patienten haben wir immer noch die Aufrechterhaltung der motorischen Funktionsfähigkeit. Das bedeutet für uns, dass im Grunde genommen hier der präsymptomatische Status tatsächlich aufrechterhalten werden kann, obwohl er zum Lebensjahr 2 wahrscheinlich in beiden Armen ähnlich war. Dazu möchte ich noch sagen: Auch von den prädiktiven Faktoren unterschieden sich die beiden Arme nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Balko. Bitte weiter; Sie dürfen ausreden. Hier bekommt keiner das Wort abgeschnitten.

Frau Dr. Balko (Orchard Therapeutics): Ich wollte noch sagen, dass wir dadurch, dass die prädiktiven Faktoren gleich waren und auch das Alter gleich war, im Grunde genommen nur über den Therapieerfolg den präsymptomatischen Status oder die Funktionsfähigkeit der Kinder im motorischen Bereich aufrechterhalten konnten. Es wäre schon längst der Verlust der motorischen Funktionsfähigkeit eingetreten, wenn sie nicht behandelt wären. Das haben wir mit diesen Analysen nach Lebensalter dargestellt. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Wenzel-Seifert?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Weitere Fragen? – Sehe ich nicht. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer, sofern er es möchte, die Gelegenheit geben, kurz zusammenzufassen, was wir in den letzten 55 Minuten diskutiert haben. Wer macht das? Sie wieder, Herr Koebel? – Ja, bitte schön, Herr Koebel, Sie haben das Wort.

Herr Koebel (Orchard Therapeutics): Danke schön, Herr Professor Hecken. – Wir konnten uns heute zu Libmeldy austauschen, eine einmalige Gentherapie zur Behandlung der frühen Formen der metachromatischen Leukodystrophie. Wir haben im Laufe dieser Diskussion, glaube ich, verschiedene Aspekte besprochen, unter anderem den methodologischen Ansatz des Vergleichs zwischen dem Interventionsarm und der natürlichen Verlaufskohorte. Ich glaube, die Experten haben betont, wie dramatisch und unerwartet die Effekte von Libmeldy im Rahmen dieser äußerst seltenen und lebensbedrohlichen Krankheit sind. Wir hoffen, dass wir die Fragen der Mitglieder des Ausschusses weitestgehend beantwortet haben. Ich denke, wir werden noch einige Daten vor Ende dieser Woche nachliefern, Herr Professor Hecken.

Zum Schluss möchte ich sagen, dass wir heute über zehn Jahre nach dem Beginn der klinischen Studien mit Libmeldy sind; wir bleiben zumindest nach wie vor vom Ausmaß der Effekte der Therapie beeindruckt. Unser Wunsch ist es, mit Ihnen, sehr geehrte Damen und Herren, und mit anderen Partnern in Deutschland diese Therapie in die Praxis umzusetzen, um damit das Schicksal der betroffenen Kinder zu verändern. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Koebel, herzlichen Dank an alle, die zum einen Fragen gestellt, zum anderen Fragen beantwortet haben. Mein besonderer Dank geht an Frau Professor Krägeloh. Wir werden selbstverständlich das, was hier diskutiert worden ist, zu werten haben. Eine herzliche Bitte, bis Freitag die Daten nachzureichen, weil das jetzt relativ zügig gehen muss, damit wir die gesetzlichen Fristen einhalten können. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich verabschiede mich von denjenigen, die nur bei dieser Anhörung bei uns waren. Wir machen in drei Minuten mit dem Nierenkarzinom weiter; damit Sie einmal sehen, was wir hier für eine Bandbreite haben. Also, Unterausschussmitglieder bitte neu einwählen und in drei Minuten dann Cabozantinib und Nivolumab zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenkarzinoms. Dann sehen wir uns wieder. An den Rest: schönen Tag noch.

Schluss der Anhörung: 14:28 Uhr