

# Mündliche Anhörung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

**hier: Wirkstoff Eladocagene Exuparvovec (D-856)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 19. Dezember 2022

von 14:00 Uhr bis 15:02 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **PTC Therapeutics International Limited:**

Herr Dr. Grünert

Herr Prof. Dr. Neubauer

Herr Dr. Schwenke

Herr Böhnke

Angemeldete Teilnehmende für das **Universitätsklinikum Heidelberg (UKHD):**

Herr Prof. Dr. Kiening

Herr Prof. Dr. Opladen

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bayer Vital GmbH:**

Frau El Hadouchi

Frau Dr. Caruso

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA! Wir haben wieder Anhörungsmontag. Wir beschäftigen uns jetzt mit einem Orphan, Upstaza, zur Behandlung des AADC-Mangels bei Kindern im Alter ab 18 Monaten. Basis ist der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung der Fachberatung Medizin des G-BA. Zu der haben Stellung genommen der pharmazeutische Unternehmer PTC Therapeutics, als weiterer pharmazeutischer Unternehmer Bayer Vital, als klinische Experten Herr Professor Dr. Kiening vom Universitätsklinikum Heidelberg, hier: Klinik für Neurochirurgie, und Herr Professor Dr. Opladen, auch vom Universitätsklinikum Heidelberg, hier: Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Sektion Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin, des Weiteren der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, weil wir bei dieser Anhörung Wortprotokoll führen und das dokumentiert sein muss. Für den pharmazeutischen Unternehmer, für PTC Therapeutics International Limited, sind zugeschaltet Herr Dr. Grünert, Herr Professor Dr. Neubauer, Herr Dr. Schwenke und Herr Böhnke, aus Heidelberg Herr Professor Dr. Kiening und Herr Professor Dr. Opladen, für Bayer Vital Frau El Hadouchi und Frau Dr. Caruso sowie vom vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand zugeschaltet? – Nein, das sehe ich nicht.

Zunächst erhält der pharmazeutische Unternehmer die Möglichkeit, kurz einzuführen und den Wirkstoff und seine Anmerkungen zur Dossierbewertung vorzutragen. Dann würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für den pU? – Bitte schön, Herr Böhnke.

**Herr Böhnke (PTC):** Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank für die freundliche Begrüßung und Ihre einleitenden Worte. Mein Name ist Axel Böhnke. Ich bin bei PTC Therapeutics zuständig für den Nutzenbewertungsprozess. Wir haben am 15. August die Gentherapie Eladocagene Exuparvovec mit dem Handelsnamen Upstaza in Deutschland eingeführt. Wir freuen uns, dass nun für Patienten ab 18 Monaten mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines AADC-Mangels mit einem schweren Phänotyp erstmals eine zugelassene und kausal ansetzende sowie hochwirksame Therapieoption zur Verfügung steht, also ein echter Solist. Es berührt mich sehr, wenn ich an die kleinen Patienten und ihre Eltern denke. Denn diese transformative Therapie gibt ihnen die Chance auf ein anderes Leben. Aus unserer Sicht ist das ein echter Paradigmenwechsel in der Behandlung dieser schwerstkranken kleinen Kinder. Dazu im Folgenden gleich mehr.

Bevor wir inhaltlich einsteigen, würde ich gerne unser Team kurz vorstellen. Herr Dr. Jens Grünert verantwortet bei uns die medizinische Seite. Herr Dr. Carsten Schwenke ist zuständig für alle methodischen und biostatistischen Fragen. Herr Professor Dr. Aljoscha Neubauer ist verantwortlich für Fragen rund um die Epidemiologie. Wenn ich im Folgenden aus Gewohnheit die männliche Form benutze, ist gleichermaßen die weibliche und die diverse inkludiert.

Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren, ich möchte gerne auf drei zentrale Aspekte zu sprechen kommen, um den von PTC beantragten mindestens beträchtlichen Zusatznutzen zu untermauern. Erstens möchte ich Ihnen kurz das Krankheitsbild und den bestehenden Versorgungsbedarf erläutern, zweitens zur Bewertung der eingereichten Evidenz Stellung nehmen sowie drittens den Stellenwert und den therapeutischen Effekt von Upstaza einordnen – Stichwort: dramatische Effekte –, die mit dieser Gentherapie erzielt und evidenzbasiert nachgewiesen werden können.

Zunächst zum Krankheitsbild und Versorgungsbedarf. AADC-Mangel ist eine sehr seltene, genetisch bedingte Störung der Neurotransmittersynthese, die sich bei kleinen Kindern als schwerwiegendes Krankheitsbild manifestiert. Die von uns adressierten und in den Studien eingeschlossenen Patienten erreichen in der Regel keinerlei motorische Entwicklungsschritte.

Sie leiden unter muskulärer Hypotonie, anfallsartigen Augenbewegungen und autonomen Symptomen. AADC-Mangel führt in der Regel zu einem vollständigen Stillstand der motorischen Entwicklung und ist mit einem sehr hohen Risiko assoziiert, im ersten Lebensjahrzehnt vorzeitig zu versterben. Auch die Kinder mit initial nicht so schwerem Phänotyp haben schwerwiegende Einschränkungen wie dystone Krisen. Das wurde bereits in der Anhörung zur ATMP-Qualitätssicherungsrichtlinie eindrucksvoll geschildert. Die Krankheit als solche ist allerdings nicht nur für die Patienten selbst extrem belastend, sondern bedeutet zudem gerade für die Familien und die Pflegekräfte eine regelrechte Rund-um-die-Uhr-Betreuung. Das heißt, die schwerwiegenden motorischen Einschränkungen und eingeschränkten Kommunikationsfähigkeiten der Patienten erfordern eine dauerhafte Hilfe im Alltag wie beispielsweise beim Füttern, Anziehen oder Toilettengang. Die typischen Verhaltensprobleme der Patienten beeinträchtigen zusätzlich die Lebensqualität und physische Gesundheit der Betreuenden. Die Krankheitslast ist also für alle Beteiligten immens hoch. Wenn man sich fragt, wie diese Patienten bisher behandelt wurden, zeigt sich, die bisher bei AADC-Mangel eingesetzten Arzneimitteltherapien zielen ausschließlich auf die Behandlung der Symptome und eben nicht auf die zugrunde liegende Ursache der Erkrankung. Die Mehrheit der Patienten, insbesondere diejenigen ohne motorische Entwicklung, erreicht keinen Therapieerfolg. Das heißt konkret, die Kinder liegen wach im Bett und können sich nicht bewegen oder interagieren, ohne Aussicht auf eine Verbesserung dieser Situation. Es besteht somit ein erheblicher ungedeckter medizinischer Bedarf nach einer nachhaltig wirksamen und sicheren kausal ansetzenden Therapie zur Behandlung des AADC-Mangels, der durch die Zulassung von Upstaza erstmalig adressiert wird.

Ich komme nun zur vorgelegten Evidenz für die Nutzenbewertung. Im Rahmen dieser sehr seltenen Erkrankung sind randomisierte, kontrollierte Studien nicht durchführbar, um vergleichende Daten für die Wirksamkeit und Sicherheit zu erheben. Die drei vorliegenden einarmigen klinischen Studien zu Upstaza und deren Langzeitfolgestudie, die insgesamt fast 10 Prozent der weltweit aktuell berichteten Patienten dieser Erkrankung umfassen, liefern damit die bestverfügbare und die bestmögliche Evidenz in diesem Anwendungsgebiet und tragen insoweit den Anforderungen der evidenzbasierten Medizin in dieser besonderen Fallkonstellation Rechnung. In diesem Kontext darf ich daran erinnern, dass PTC im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme weitere Langzeitdaten mit Stichtag zum 15. Juli 2022 eingereicht hat, sodass nunmehr die Wirksamkeit von Upstaza für die ersten behandelten Patienten über zwölf Jahre und darüber hinaus eindrucksvoll belegt ist. Herr Professor Hecken, meine sehr verehrten Damen und Herren, diese Beobachtungsdauer ist für eine Gentherapie bei Marktzulassung sicherlich außergewöhnlich und sollte entsprechend gewürdigt werden. Für die Nutzenbewertung wurden in diesen Studien insgesamt 21 Patienten in der final zugelassenen Dosierung untersucht. Der Zusatznutzen wurde gegenüber einer natürlichen Kohorte auf Basis von publizierten Fallserien und Fallberichten in einem historischen Vergleich hergeleitet. PTC ist es wichtig, zu betonen, dass für die in der gesamten medizinischen Literatur systematisch identifizierten Fälle ausreichend Informationen vorlagen, um strukturgleiche Patienten für den Vergleich der Teilnehmenden der Upstaza-Studien zu identifizieren. Die Details hierzu haben wir in unserer schriftlichen Stellungnahme ausführlich dargelegt. Aus Sicht von PTC ist eine zur Beantwortung der Frage nach dem Zusatznutzen ausreichende Vergleichbarkeit der Patienten aus den Studien für Upstaza mit den Patienten der natürlichen Kohorte zweifelsfrei gewährleistet. Der historische Vergleich ist damit als geeignete Evidenz für die Nutzenbewertung sowie eine Quantifizierung des Zusatznutzens heranzuziehen.

Drittens gilt bezüglich des Stellenwertes und therapeutischen Effekts von Upstaza, dass dieser historische Vergleich für die maßgeblichen wie bedeutsamen patientenrelevanten Endpunkte auch aus therapeutischer Sicht vorliegt. Er zeigt in den Ergebnissen dramatische Effekte für Upstaza mit Hazard Ratios um einen Wert von 9 für die patientenrelevanten motorischen Meilensteine Kopfkontrolle und Sitzen ohne Unterstützung. Dabei kommt dem motorischen Endpunkt Kopfkontrolle eine besondere Bedeutung, weil Schlüsselrolle, zu. Kopfkontrolle ist die wesentliche Voraussetzung für die Entwicklung aller weiteren motorischen Meilensteine und

somit für die Eigenständigkeit der Kinder. Ohne Kopfkontrolle kein Gleichgewicht, ohne Gleichgewicht kein Sitzen und eventuell sogar Gehen. Auf Basis der aktuellen Nachbeobachtungszeit erreichen mehr als zwei Drittel der mit Upstaza behandelten Patienten mit AADC-Mangel die für die weitere grob- wie feinmotorische Entwicklung notwendige Kopfkontrolle als die notwendige Voraussetzung der Entwicklung aller weiteren motorischen Meilensteine, mehr als zwei Drittel der Patienten, die, wie eingangs erwähnt, sonst ein Leben lang liegen und gefüttert werden müssten. Die Robustheit dieser dramatischen Effekte ist über zusätzliche Sensitivitätsanalysen belegt und wird durch die eben erwähnten neuen Langzeitdaten nachhaltig bestätigt. Hierzu, sehr geehrter Herr Professor Hecken, meine Damen und Herren, bitte ich einen Tippfehler in unserer Stellungnahme korrigieren oder klarstellen zu dürfen. Es sind im Maximum nicht 114,9 Monate, sondern 144,9 Monate und damit sogar zwölf Jahre Nachbeobachtungszeit. Für Upstaza zeigt sich zudem ein für die Schwere der Erkrankung und die verzweifelte Situation der Patienten ebenso erwartbares wie völlig vertretbares Sicherheitsprofil.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass das Ausmaß des Zusatznutzens von Upstaza hinsichtlich der Entwicklung der schwerstkranken Patienten, hier gemessen als das Erreichen der Meilensteine in der motorischen Entwicklung, als eine zweifelsohne nachhaltige, bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des patientenrelevanten therapeutischen Zusatznutzens anzuerkennen ist. Daher sehen wir in der Gesamtschau einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns auf die anschließende Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Böhnke. – Ich habe eine Frage, anknüpfend an das, was Sie zu den nachgereichten Unterlagen gesagt haben, Herr Böhnke. Sie haben eine Vielzahl von Daten im Stellungnahmeverfahren nachgereicht, wobei wir Unklarheiten über den Ursprung dieser neuen Daten haben. Im Dossier haben Sie die Studienberichte der Studien AADC-010 und AADC-011 aus dem Jahr 2019 eingereicht. Mit der schriftlichen Stellungnahme haben Sie Studienberichte nachgereicht, die im Mai und Juni des Jahres 2022 finalisiert wurden. Warum haben sie diese Daten nicht schon mit dem Dossier Mitte August vorgelegt? Darüber hinaus wurde ein neuer Datenschnitt – Sie haben ihn auch erwähnt – vom 15. Juli 2022 vorgelegt. War dieser Datenschnitt präspezifiziert, oder wurde er von einer Zulassungsbehörde beauftragt? Liegt Ihnen zu dem Datenschnitt vom 15. Juli 2022 ein Studienbericht vor? – Ich weiß nicht, wer das beantwortet. Ich vermute, Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (PTC):** Zu der neuen Evidenz. Ich versuche das auseinanderzuidividieren. Wir haben insgesamt drei Studien, die 1601-, die 010- und die 011-Studie, und wir haben die Langzeitbeobachtung, die für alle drei Studien Daten sammelt. Das ist die 1602. Alle Patienten, für die eine Einverständniserklärung vorliegt, sind von den drei Studien in die 1602 übergegangen. Was wir in der Analyse gemacht haben, ist, die Daten der Patienten, die in die Langzeitbeobachtung gegangen sind, aus der 1602 in die jeweilige Studie zu integrieren. Wir haben insgesamt Follow-up-Zeiten einmal aus der Studie selbst und dann der Langzeitbeobachtung zusätzlich. Wir haben in dem Dossier und jetzt auch in der Stellungnahme Analysen auf Basis der Studien plus der Nachbeobachtungszeit gemacht. Das ist relativ wichtig. Wir haben 2019 den ersten Datenschnitt. Das ist die Basis für die EMA-Zulassung. Es wurde aus den drei Studien plus der Langzeitbeobachtung eine integrierte Datenbank gemacht. Dafür wurde die Analyse gemacht. Jetzt gibt es neu den Datenschnitt vom 15. Juli 2022. Das ist die Datenbasis für die FDA-Zulassung. Das heißt, auf Basis dieses Datenschnitts wird aktuell das Zulassungsdossier für die FDA erarbeitet. Es ist schon relativ weit. Der Datenschnitt bedeutet, alle Daten bis zum 15. Juli sind in eine integrierte Datenbank überführt worden. Die Datensätze dafür, finalisiert, validiert usw., lagen im Oktober vor. Das heißt, wir konnten diese Daten in Gänze als integrierte Datenbank noch nicht zum Dossier einreichen, sondern erst jetzt. Deswegen haben wir die Daten nachgereicht. Die Analysen als solche sind identisch, die Ergebnisse natürlich nicht eins zu eins, weil wir jetzt längere Nachbeobachtungszeiten haben. Wichtig dabei ist

aber erstens: Die Ergebnisse sind extrem konsistent. Wir sehen weiterhin Hazard Ratios rund um 9, egal ob wir den ersten oder zweiten Datenschnitt anschauen. Zweitens haben Sie gefragt, ob der Datenschnitt vorgeplant war. Er war vorgeplant in dem Sinne: Die FDA hat verlangt, dass wir eine integrierte Datenbank haben, dass wir den Vergleich gegen einen aktuellen Datenschnitt für die natürliche Kohorte machen. Auch deswegen wurde die natürliche Kohorte upgedatet. Im Zuge des AMNOG-Verfahrens soll eine aktuelle Version der Literaturrecherche da sein. Das ist damit auch abgedeckt. Drittens. Nein, es gibt keinen Studienreport dazu. Es gibt Studienreports für die einzelnen Studien ohne das Langzeit-Follow-up, aber es gibt keinen Studienreport für die integrierte Analyse. Das wird das FDA-Zulassungsdossier sein. Es ist noch nicht ganz finalisiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Schwenke. – Frau Blauwitz.

**Frau Blauwitz:** Ich habe eine Frage zu der Langzeitstudie, auf die Sie gerade eingegangen sind. Wie viele Patienten aus den vorherigen Studien sind in die Langzeitstudie eingeflossen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (PTC):** Es sind in der Tat alle 21 Patienten eingeschlossen. Das heißt, für alle 21 Patienten haben wir die Langzeitbeobachtung, und zwar die 21 Patienten, die mit der fachinformationskonformen Dosierung von  $1,8 \times 10^{11}$  Vg behandelt wurden. Die sind eingeschlossen. Für die haben wir auch Langzeitdaten – Herr Böhnke hat es erwähnt – bis zu 145 Monaten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. 144,8 Monate waren es, glaube ich, Herr Schwenke. – Frau Blauwitz, ist Ihre Frage beantwortet?

(Frau Blauwitz: Ja, danke schön!)

Weitere Fragen, bitte, seitens der Bänke, der FB-Med? – Frau Göppel, GKV.

**Frau Dr. Göppel:** Wir haben eine Frage zur Lebenserwartung. Zeigt sich im naiven Vergleich ein Vorteil für die Patienten, die mit der Gentherapie behandelt wurden, im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (PTC):** Die Mortalität ist in der Tat auch für uns, was die Daten angeht, das Sorgenkind. Wir haben als Vergleich eine natürliche Kohorte auf Basis von publizierten Fallserien und Fällen. Hier muss man berücksichtigen, dass es nicht so oft vorkommt, dass Fallberichte von verstorbenen Patienten veröffentlicht werden. Das liegt unter anderem daran, dass hier die Einverständniserklärung der Eltern fehlt. Somit können wir hier keinen wirklichen Vergleich machen. Wir haben das im Dossier über alle Fälle dargestellt, die wir haben. Hier sehen wir keinen Vorteil im Vergleich zur natürlichen Kohorte. Das liegt aber höchstwahrscheinlich daran, dass wir die Todesfälle auf Basis des AADC-Mangels so nicht abbilden können. Das heißt, die Ergebnisse für die Mortalität sind in der Tat eingeschränkt, nicht analysierbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schwenke. – Ich habe noch eine Frage an die beiden Kliniker, jenseits der Sterblichkeit. Die Applikation der Gentherapie erfolgt durch stereotaktische Injektion in das Gehirn der Kinder. Können Sie uns ein Gefühl dafür vermitteln, welche postoperativen unerwünschten Ereignisse in der bisherigen klinischen Praxis aufgetreten sind? – Herr Professor Kiening, Sie haben sich bewegt, und wer sich bewegt, hat verloren.

**Herr Prof. Dr. Kiening (UKHD):** Wir haben vor gut einem Jahr und drei Monaten hier in Heidelberg das erste Kind operiert. Das war noch im Rahmen des individuellen Heilversuches. Wir haben bei diesem Kind das gesehen, was wir aus der Literatur und von den Kollegen in Taipeh wissen, dass von den direkten postoperativen Problemen die hyperkinetischen Bewegungsmuster auffallen, die in Einzelfällen therapeutisch angegangen werden müssen. Professor Op-laden weiß da deutlich mehr.

Ich möchte zu dem operativen Vorgehen und den Komplikationsraten Stellung nehmen. Theoretisch haben wir ein Risiko beim stereotaktischen Eingriff. Wie bei jedem stereotaktischen Eingriff muss man mit einem Blutungsrisiko rechnen. Wir haben in Heidelberg bereits drei Kinder operiert, ein Kind im Rahmen des individuellen Heilversuches, zwei nach der Zulassung. Die vierte Operation planen wir für Januar/Februar. Wir arbeiten bis dato ohne chirurgische Komplikation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Opladen, wollen Sie ergänzen?

**Herr Prof. Dr. Opladen (UKHD):** Ich stimme Herrn Kiening uneingeschränkt zu. Für die beiden letztgenannten Patienten haben wir noch nicht den ausreichenden Follow-up, um die Hyperkinesien zu sehen. Wir erwarten sie nach drei bis vier Wochen. Insofern kann ich nur von der ersten Patientin berichten. Die hatte in dem angestrebten Zeitraum, nach drei bis vier Wochen, ihre Bewegungstürme, die aber mit punktuellen Gaben von verschiedenen Benzodiazepinen im häuslichen Setting gut tolerabel waren. Insofern war die Nebenwirkung überschaubar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Opladen. – Frau Teupen, PatV, bitte.

**Frau Teupen:** Ich habe eine Frage zur Korrelation Genotyp und Phänotyp. Es ist eine große Kritik an dem indirekten Vergleich, dass man das nicht genau einschätzen kann. Vielleicht könnten Sie aus der klinischen Perspektive sagen, welches die relevanten motorischen Meilensteine sind. Welche Bedeutung hat die Kopfkontrolle?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Bitte schön, Herr Professor Opladen.

**Herr Prof. Dr. Opladen (UKHD):** Es ist wichtig, zu verstehen, was der natürliche Verlauf tatsächlich ist. Wir haben ein internationales Register, das den natürlichen Verlauf standardisiert longitudinal dokumentiert. Der Hauptschwerpunkt in diesem Register ist die Erfassung von Meilensteinen. Aktuell haben wir 70 Patienten mit AADC-Mangel in diesem Register. Wir können sagen, dass knapp 80 Prozent einen schweren Verlauf dieser Erkrankung haben. Der Meilenstein der freien Kopfkontrolle ist der einzige, der in circa 60 Prozent der Fälle überhaupt erreicht wird. Unsere erste Patientin hat nach einem halben Jahr ihre Kopfkontrolle erlernt. Ich habe die Patientin ein Jahr nach der Therapie gesehen. Da war sie nach dem freien Sitzen auf dem Weg zur Vertikalisierung. Das ist ein wirklich relevanter Meilenstein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Opladen. – Frau Teupen, Nachfrage oder okay?

(Frau Teupen: Vielen Dank, es reicht mir!)

Frau Misevic-Kallenbach von der FB-Med, bitte.

**Frau Dr. Misevic-Kallenbach:** Ich möchte zu der Schweregradklassifikation nachfragen, die schon angesprochen wurde. In den beiden durchgeführten indirekten Vergleichen verwendeten Sie unterschiedliche Definitionen für einen schweren Phänotyp. In der Wassenberg-Kohorte verwendeten Sie die Definition „keine oder sehr eingeschränkte Entwicklungsmeilensteine, vollständig abhängig“. In Ihrer neuen Kohorte verwendeten Sie ausschließlich eine Klassifikation, die auf die Kopfkontrolle im Alter von 24 Monaten abzielte. Diese Änderung war für uns in der Nutzenbewertung nicht ganz nachvollziehbar und besonders kritisch, da Sie im Endpunkt der Kopfkontrolle den dramatischen Effekt vorlegen. Sie führten in der Stellungnahme zwar an, dass auch die Kinder in den klinischen Studien zu Studienbeginn keine Kopfkontrolle vorwiesen. Aber die Kinder in den klinischen Studien waren zu diesem Zeitpunkt deutlich älter als 24 Monate. Die veränderte Klassifikation des schweren Phänotyps erklärt sich darüber immer noch nicht. Warum kam es zu der Änderung? Hätten Sie nicht die Wassenberg-Kohorte ebenfalls aktualisieren können, damit diese für den indirekten Vergleich hätte herangezogen werden können?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Kallenbach. – Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (PTC):** Was den Schweregrad angeht, ist es für den indirekten Vergleich wichtig, dass man eine strukturgleiche Population hat. Deswegen haben wir aus der natürlichen Kohorte aus unserer Datenbank die Patienten selektiert, die einen schweren Verlauf haben, das heißt, wie die Kinder in den PTC-Studien zum Monat 24 keine Kopfkontrolle hatten und noch am Leben waren; auch das ist wichtig. Diese Patienten sind wirklich strukturgleich, was diesen Meilenstein angeht. Das sehen Sie sehr schön in dem Kaplan-Meier-Plot, der sowohl im Dossier als auch in der Stellungnahme für den neuen Datenschnitt nachgelegt ist. Hier sieht man: Zu Monat 24 gibt es keine Kinder, die eine vollständige Kopfkontrolle haben. Das ist wichtig, um die Strukturgleichheit herzustellen. Die Wassenberg-Kohorte hat das Problem – das hat die EMA schon gesehen –, dass keine patientenindividuellen Daten vorliegen. Für unsere natürliche Kohorte – so nenne ich sie einmal – sind in den Publikationen die patientenindividuellen Daten da. Wir konnten hier zum Beispiel die Demografie vergleichen, zwar im limitierten Rahmen der Publikationen, aber immerhin. Wir konnten feststellen, ob der entsprechende Schweregrad vorliegt. Somit hatten wir ein vergleichbares Kollektiv für den indirekten Vergleich. Die Patienten in der natürlichen Kohorte haben in 6 Prozent der Fälle eine Kopfkontrolle erreicht. Die Patienten wurden wirklich lange nachverfolgt. Im Median haben wir ein Alter von sechs Jahren. Von denen haben 6 Prozent die Kopfkontrolle erreicht. In den PTC-Studien dagegen waren es 67 Prozent der Patienten, die eine Kopfkontrolle erreicht haben, wobei für manche Patienten die Follow-up-Zeit nicht ausgereicht hat. Auch da gibt es noch Entwicklungspotenzial. Bei allen Patienten haben wir einen Fortschritt beobachtet, sowohl im PDMS-2-Score als auch in anderen Scores, die in den Studien erhoben wurden, haben gesehen, dass die Kinder nach der Therapie eine Entwicklung gezeigt haben.

Wir gehen also davon aus, dass der indirekte Vergleich gegen die natürliche Kohorte analog, wie es auch die EMA gesehen hat, analog, wie es auch die FDA verlangt hat, der richtige indirekte Vergleich ist, der, den man verwenden sollte und den die EMA im EPAR verwendet hat. Der Wassenberg-Vergleich ist eher eine Sensitivitätsanalyse, um zu prüfen: Geht es in die gleiche Richtung? So haben wir es auch dargestellt, und so hat es auch die EMA gesehen. Somit ist am Ende der Vergleich im Meilenstein Kopfkontrolle mit einem Hazard Ratio von  $8 \frac{1}{2}$  und das Sitzen ohne Unterstützung mit einem Hazard Ratio im letzten Datenschnitt von über 10 belastbar. Er ist gegen eine vergleichbare Kohorte gelaufen und dementsprechend belastbar, sodass man wirklich interpretieren kann, ob Meilensteine erreicht wurden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schwenke. – Frau Misevic-Kallenbach, zufrieden oder Nachfrage?

(Frau Dr. Misevic-Kallenbach: Nein, danke schön!)

Danke. – Frau Blauwitz, bitte.

**Frau Blauwitz:** Meine Frage knüpft daran an und richtet sich an Professor Kiening und Professor Opladen. Sehen Sie das auch so, dass die neue Kohorte, sozusagen die schmalere Kohorte, mit der Kopfkontrolle ab 24 Monaten in dem historischen Vergleich mit den AADC-Studien vergleichbar ist, oder ist aus Ihrer Sicht die Wassenberg-Kohorte die Kohorte, die besser vergleichbar ist?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Wer möchte beginnen?

**Herr Prof. Dr. Opladen (UKHD):** Ich bin nicht ganz sicher, ob uns alle Informationen vorliegen. Ich kann etwas zur Wassenberg-Kohorte sagen. Aber zu den Unterscheidungen, wie sie eben hier diskutiert worden sind, habe ich keine Information, bzw. ich weiß nicht, ob das Dossier verteilt worden ist. Mir liegt es nicht vor. Zu der Wassenberg-Kohorte kann ich sagen, dass das eine rein retrospektive Auswertung von publizierten Daten war. Quasi aus den Daten, die vorlagen, wurde versucht, Schweregrade zu generieren. Da liegen kurze Informationen vor. Detailberichte sind teilweise lückenhaft. Das ist eine schwierige Vergleichspopulation. Wie gesagt, zu dem Rest kann ich nichts sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Opladen. – Herr Kiening.

**Herr Prof. Dr. Kiening (UKHD):** Dazu kann ich aus meiner chirurgischen Warte wenig hinzufügen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann müssen wir es so im Raum stehen lassen, Frau Blauwitz?

(Frau Blauwitz: Ja, danke!)

Herr Professor Neubauer hat sich gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Neubauer (PTC):** Ich möchte die Historie erklären. Die Wassenberg-Kohorte lag vor. Natürlich hätten wir sie liebend gern für einen Vergleich verwendet. Wie Herr Professor Opladen schon gesagt hat, sind Daten dazu nur begrenzt verfügbar. Der Ausgangspunkt war, diese natürliche Kohorte neu aufzusetzen und ähnlich wie in der Wassenberg-Kohorte, wo die Suche 2019 war, das Ganze neu zu machen und in einem klinischen Studienbericht ordentlich upzudaten und in Form zu gießen, um eine möglichst valide Kohorte zu bekommen, mit der Einschränkung – das ist in der Bewertung zu sehen –, dass man von der relativ großen Fallzahl von rund 200 Patienten deutlich herunterkommt und nur noch für einen gewissen Anteil die Schweregradeinstufung hat, weil in Publikationen nicht alles berichtet ist. Dazu haben wir einen Graph in der Stellungnahme, um das ganz klar zu machen. Es ist eine entsprechende Publikation von der Gruppe, die die statistische Analyse gemacht hat, publiziert worden, um zu zeigen, wo das Herunterbrechen notwendig war, um zu den vergleichbaren Patienten zu kommen. Es war ein nicht unerheblicher Aufwand. Es ist deswegen entstanden, weil die Wassenberg-Kohorte zum einen zeitlich deutlich früher ist und zum anderen nicht die massive Herunterselektion hat, um zu sagen: Was sind Patienten, die vergleichbar sind? Das war auch nicht die Aufgabe. Die Wassenberg-Kohorte war im Rahmen der Leitlinie. Es war eine ganz andere Fragestellung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Blauwitz.

**Frau Blauwitz:** Vielen Dank. – Ich hätte daran anknüpfend gerne gefragt, ob aus Sicht der Kliniker die fehlende Kopfkontrolle zu 24 Monaten den schweren Fall abbildet oder ob es eine Unterscheidung zwischen sehr schweren und schweren Fällen gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer von den beiden Klinikern möchte antworten?

**Herr Prof. Dr. Opladen (UKHD):** Aus meiner Sicht ist die fehlende Kopfkontrolle mit 24 Monaten ein schwerer Phänotyp. Es gibt keine weitere Graduierung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kiening, Ergänzung oder Zustimmung?

(Herr Prof. Dr. Kiening (UKHD): Zustimmung!)

Frau Blauwitz, ist Ihre Frage beantwortet?

(Frau Blauwitz: Ja, danke!)

Frau Göppel, GKV-SV, bitte schön.

**Frau Dr. Göppel:** Ich habe eine Frage zu den nachgereichten Daten der Teilpopulation mit bekanntem Genotyp. Da würde uns interessieren, welche Rationale dieser Teilauswertung zugrunde liegt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Schwenke, bitte.

**Herr Dr. Schwenke (PTC):** Das ist eine Sensitivitätsanalyse oder eine Subgruppenanalyse für alle Patienten, bei denen der Genotyp bekannt war. Wir haben da explizit geschaut, weil entsprechend der Fachinformation verlangt wird, dass Patienten eine genotypisierte Diagnose haben. Zusätzlich haben wir für die Patienten geschaut, für die wir eine Information über den

Genotyp haben. Wo der Genotyp bekannt ist, haben wir eine ergänzende Analyse gemacht, die – das haben Sie vielleicht gesehen – im Prinzip gleiche Effekte gezeigt hat, nur eben für eine etwas eingeschränkte Population.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Nachfrage, Frau Göppel.

**Frau Dr. Göppel:** Inwieweit wurde sie eingeschränkt? Wie viele Patienten sind in der Vergleichsgruppe durch die Einschränkung des Genotyps weggefallen?

**Herr Dr. Schwenke (PTC):** Die genaue Zahl muss ich nachschauen. Das steht aber in der Stellungnahme. Es sind nicht viele Patienten weggefallen. Ich will nicht spekulieren, aber es waren nur wenige Patienten, die weggefallen sind, weil der Genotyp nicht vorlag.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, Sie schauen nach, und wir schauen in der Stellungnahme nach. – Herr Hälbig.

**Herr Dr. Hälbig:** Vielen Dank. – Ich möchte einen Punkt ansprechen, den Professor Hecken eben schon adressierte, nämlich die möglichen postoperativen motorischen Komplikationen. Ich spreche jetzt die Kliniker an. Sie haben zu den Dyskinesien, nehme ich an, ausgeführt, die glücklicherweise bei der Patientin sistiert sind. Uns ist es auf dieser Datenbasis nicht möglich, das mögliche Problem in der Nutzenbewertung adäquat abzubilden. Trotzdem würde uns interessieren, wie Sie das grundsätzlich einschätzen. Dass die sistiert haben, ist natürlich glücklich, aber grundsätzlich ist das zu erwarten. Es gibt andere Transplantationstrials bei erwachsenen Patienten mit Parkinson mit anderen Mechanismen, wo tatsächlich Dyskinesien induziert wurden, die monatelang persistierten und die weitere Interventionen erforderten. Vielleicht können Sie aus pathophysiologischer Perspektive und mit Ihrer klinischen Expertise ein paar Überlegungen anstellen, wie ernst dieses Problem genommen werden muss. Klinisch, wenn es auftritt, selbstverständlich, aber was haben wir zu erwarten, was kann man plausiblerweise erwarten? – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Hälbig. – Herr Kiening.

**Herr Prof. Dr. Kiening (UKHD):** Dyskinesie ist etwas, was regelhaft, quasi immer auftritt. Es ist kein passageres Phänomen, das auf den einzelnen Patienten zu beziehen ist. Es stellt damit keine Ausnahme dar, sondern ist die Regel, mit der die Kliniker rechnen. Bei allen Fällen, die wir persönlich kennen und die wir von unseren Kollegen kennen, also aus der Taiwan-Kohorte, wissen wir, dass diese Dyskinesien sistieren. Das können Tage bis Wochen sein, vielleicht auch einige Wochen, aber sie sistieren. Die Pathophysiologie dahinter liegt vermutlich daran, dass sich die D1- und D2-Rezeptoren an das anflutende Dopamin adjustieren und gewöhnen müssen. Dieser Loop muss in einen gewissen gesättigten Kreislauf eintreten, dass es zur Normalisierung kommt. Aber das tritt ein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Opladen, eine Ergänzung?

**Herr Prof. Dr. Opladen (UKHD):** Ich stimme voll zu. Ich kann vielleicht noch ergänzen. Wir haben Erfahrung aus anderen infantilen Parkinson-Syndromen, wo ein ähnlicher pathophysiologischer Mechanismus vorliegt. Die Segawa-Erkrankung ist eine recht weit verbreitete Erkrankung. Hier geben wir klassische Antiparkinson-Medikamente, L-Dopa oder Dopaminagonisten. Alle diese Patienten zeigen bei der Initiierung der Dopa-Gabe tatsächlich Hyperkinesien. Die sind tolerabel. Die zeigen ein Stück weit, dass der zugrunde liegende Mechanismus, den Herr Kiening eben besprochen hat, die extrem hohe Dopa-Sensitivität ist. Aus Klinikerperspektive kann man vielleicht sogar sagen, dass das Auftreten von Hyperkinesien postoperativ ein Zeichen dafür ist, dass die Transkription dieses Gens erfolgt. Vielleicht ist es sogar etwas, das man zu sehen hofft, in einem erträglichen Maße.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Hälbig, sind Sie zufrieden, oder haben Sie eine Nachfrage?

**Herr Dr. Hälbig:** Ich habe eine kurze Nachfrage. Uns haben damals die Fetal Transplant Studies aus den USA alarmiert, in denen, wie Sie richtig sagen, das Wirkprinzip dadurch bestätigt war,

dass einerseits die motorischen Symptome sehr gut kontrolliert waren, aber eben die Dyskinesien auftraten und die persistierten, und zwar nicht nur passager, sondern bei einigen Patienten noch heute, mehr als 15 Jahre danach, andauern und tatsächlich DBS und andere Verfahren erforderlich waren. Die Frage ist, inwieweit diese Habituation bzw. diese postsynaptischen Adaptationsphänomene sich etablieren. Das wissen wir nicht. Es handelt sich um eine Gentherapie, eine Implantation. Wenn Sie bei den Segawa-Patienten dopaminerg behandeln, stoppen Sie die Behandlung. Damit ist der Stimulus weg, und damit sistieren in der Regel die Dyskinesien. Das können wir nicht so einfach machen, wenn einmal transplantiert ist. Das war der Hintergrund für unsere Sorge bzw. unsere Fragen. Ich denke, Sie haben ausführlich und für uns informativ ausgeführt. – Herzlichen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Neubauer, ergänzend.

**Herr Prof. Dr. Neubauer (PTC):** Für die 21 in den Studien behandelten Patienten, für die es entsprechende Nachbeobachtungszeiten gibt, waren das alles Ereignisse, die transient waren und nach einem halben oder Dreivierteljahr aufgehört haben, bei insgesamt über zehn Jahren Nachbeobachtungszeit. Von daher können wir da diesen Effekt nicht sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Neubauer. – Frau Blauwitz von der DKG.

**Frau Blauwitz:** Danke. – Ich habe noch eine Frage zu der medikamentösen Therapie. Uns würde interessieren, wie die Kinder außerhalb der Gentherapie behandelt wurden und mit welchen Erfolgen die Therapie verlaufen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Professor Opladen.

**Herr Prof. Dr. Opladen (UKHD):** Die Behandlung, wie wir sie in den Leitlinien zusammengefasst haben, besteht aus einer Kombination, aus einem Dopamin-Rezeptor-Agonisten, Monoaminoxidase-Inhibitor und der Gabe des Kofaktors von Vitamin B6. Das ist die Standardbehandlung, die individuell titriert werden muss und für jeden Patienten bezüglich seiner Wirksamkeit evaluiert werden muss. Alle Patienten, die wir betreut haben, so wie ich das auch aus den Studien der taiwanesischen Kohorte entnehme, wurden mit einer variablen Mischung dieser Medikamente behandelt. Ich kann aus eigener Erfahrung sagen, dass nicht jeder therapeutische Versuch von den Patienten gut toleriert wird. Insofern sind Variabilitäten möglich.

Es war damals Ziel der Leitliniengruppe, die beste Evidenz für die vorhandenen medikamentösen Optionen zusammenzutragen. Letztendlich mussten wir damals aus den Erfahrungen der an der Leitliniengruppe beteiligten Kollegen, aber auch aus publizierten Fällen feststellen, dass trotz einer suffizienten Ausdosierung und Verwendung aller medikamentösen Behandlungen kein suffizientes Ansprechen zu beobachten war. Was wäre für mich ein suffizientes Ansprechen? Wir wissen, dass eine der größten Beeinträchtigungen der Patienten die Stimmungsschwankungen, die okulogyren Krisen und die schweren Dystonkrisen sind, die die Patienten über Stunden bis Tage haben. Diese kann man mit der medikamentösen Behandlung allenfalls verkürzen oder in der Sensitivität leicht reduzieren, aber sie bleiben nicht ganz weg. Das ist ein klarer Unterschied zu der Patientin, die wir in dem individuellen Heilversuch behandelt haben. Da sind die für die Familie sehr belastenden Symptome recht schnell verschwunden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Opladen. – Gibt es von Ihnen Ergänzungen, Herr Professor Kiening? – Okay, danke. – Frau Göppel.

**Frau Dr. Göppel:** Ersetzt die Gentherapie die bisherigen systematischen Therapien, oder werden die teils in Kombination angewendet?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Opladen.

**Herr Prof. Dr. Opladen (UKHD):** Die Standardmedikation wird üblicherweise nach der Gentherapie ausgeschlichen. Man kann überlegen, in welchem Zeitraum. Üblicherweise nach dem

Zeitpunkt, wenn die Hyperkinesien einsetzen, beginnt man zunächst, die Dopaminagonisten zuerst und dann die Monoaminoxidase-Inhibitoren herauszunehmen, um letztendlich nicht überzustimulieren. Ob man den Kofaktor Vitamin B6 drin lässt, da scheiden sich die Geister. Ein Kofaktor für ein Enzym, speziell Vitamin B6, hat viele Ansprechpartner im Bereich des zentralen Nervensystems. Den lasse ich persönlich drin.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Opladen. – Frau Göppel, ist Ihre Frage beantwortet?

(Frau Dr. Göppel: Ja, vielen Dank!)

Frau Wenzel-Seifert, DKG.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Guten Tag! Meine erste Frage betrifft das Bewertungsproblem in der Nutzenbewertung. Die gepoolten Daten sind zunächst nicht dargestellt worden. Man möge mich korrigieren, wenn ich es falsch verstanden habe. Der Punkt war wohl, dass Daten aus Erhebungszeiträumen stammen, die außerhalb der Beobachtungszeiträume der drei Studien lagen, die gepoolt wurden. Vielleicht können Sie aufklären, was das für Daten sind, ob das vielleicht unglücklich beschrieben worden ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zum ersten Teil, Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (PTC):** Wenn Sie erlauben, komme ich noch kurz zur Frage nach der Anzahl der Patienten in der Subgruppenanalyse. Das war eben noch offengeblieben. Es sind insgesamt 35 Patienten aus der natürlichen Kohorte, für die Geninformationen vorliegen. Bei der Analyse kommt ein Hazard Ratio von 10,85 für den Meilenstein Kopfkontrolle heraus. Das heißt, für diesen Vergleich kommt noch ein höheres Hazard Ratio heraus, als wenn man alle 46 Patienten nimmt. – Das vorweg.

Jetzt zu Ihrer Frage, Frau Wenzel-Seifert. Wenn ich es richtig verstanden habe, sprechen Sie die Analysen an, die im Dossier für die PTC-Studie dargestellt sind. Ich hatte es am Anfang versucht zu erklären. Wir haben die drei klinischen Studien, wir haben die Langzeitbeobachtung. Wir haben in 2019 für die EMA eine integrierte Analyse gemacht, in der alle 21 Patienten inklusive des Follow-up eingegangen sind. Die gepoolte Population wurde gegen die natürliche Kohorte verglichen. Das haben wir nicht pro Studie gemacht, weil die Anzahl der Patienten in den Studien sehr klein ist. Bei der 11er-Studie haben wir gerade drei Patienten, in der 1601 sind es acht Patienten, in der 10er-Studie immerhin zehn Patienten. Die getrennt darzustellen, ist wenig sinnvoll. Deswegen haben wir die 21 Patienten zusammengenommen. Im neuen Datenschnitt ist es auch so. Die drei Studien sind zusammengenommen inklusive der Langzeitbeobachtung. Das wurde als Gesamtpaket gegen die natürliche Kohorte verglichen. Was dem Fachbereich Medizin noch gefehlt hat, war eine gepoolte Darstellung der Baselinecharakteristika, die sich nicht ändern. Hier haben wir in der Stellungnahme die entsprechende Tabelle für die gepoolte Population der 21 Patienten nachgeliefert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schwenke. – Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich weiß nicht, ob das die Frage wirklich beantwortet. Frau Kallenbach könnte am besten sagen, ob sie damit zufrieden ist. Das ist ein Punkt, den wir demnächst diskutieren würden. Deshalb möchte ich ausnahmsweise Frau Kallenbach fragen, ob sie da vielleicht eine Nachfrage hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Kallenbach.

**Frau Dr. Misevic-Kallenbach:** Tatsächlich kann ich das auf Basis der Angaben in der Stellungnahme nachvollziehen. Vielen Dank für die Ausführungen dazu. Vielleicht gestatten Sie mir in diesem Zuge die Nachfrage, was es mit den Berichten zu den Studien 10 und 11 auf sich hat, die im August bei der Dossiererstellung vorlagen. Denn da sind neue Daten enthalten. Ich habe nicht ganz verstanden, warum die nicht mit eingereicht wurden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (PTC):** Die zwei Studienreports sind mit der Stellungnahme nachgereicht worden. Das ist das Gesamtpaket, das für die FDA-Zulassung vorbereitet wird. Die Studienreports, die eingereicht wurden, sind genau das, was die EMA bei der Zulassung als Basis genommen hat, nämlich alles, was bis 2019, bis zu dem Dossier, verfügbar war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Kallenbach, okay? – Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Meine zweite Frage bezieht sich auf etwas, was ich im EPAR gelesen habe. Da wird auf die verschiedenen Präparationen von Vektoren Bezug genommen, die Sie verwendet haben. Es sind mehrere verschiedene gewesen, A, B und C wurden sie benannt. Zugelassen ist die letzte. Da wurde kritisiert, wenn ich es richtig verstanden habe, dass so viele leere Kapside enthalten sind. Vielleicht können Sie das kommentieren und uns erläutern, wie wir das zu verstehen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer macht das? – Herr Neubauer.

**Herr Prof. Dr. Neubauer (PTC):** Ich wollte noch kurz ergänzend zu Herrn Schwenke sagen, die Herausforderung ist, Sie brauchen nicht nur die Einzelberichte, sondern Sie brauchen auch die integrierte Datenbank, die die Studien zusammenfasst. Das war der Punkt, der erst später verfügbar war. Der eine Studienbericht war vom Einreichfenster her grenzwertig, der andere kam nach dem formalen Einreichfenster. Die Daten waren schlichtweg nicht da. – Das als Nachtrag dazu.

Zu den Kapsiden. Im Detail kann ich Ihnen die Herstellungsverfahren nicht darstellen. AAV-Vektoren sind ein Standardverfahren. Das habe ich zu meinen klinischen Zeiten, die schon eine Weile her sind, in der Forschung kennen gelernt. Das ist mittlerweile 20 Jahre her. Natürlich gibt es verschiedene Herstellungsverfahren. Im Detail würde ich auf das jeweilige EMA-Verfahren verweisen. Der Zeitraum war lang. Als die Studie begonnen hat, war die Biotechnologie anders, als sie heute ist. Da hat sich in den letzten 10, 15 Jahren die Welt geändert. Insofern ist nachvollziehbar, dass sich auch das Herstellungsverfahren geändert hat. So wie es heute hergestellt wird, wird es an einem spezialisierten Ort von einer Firma hergestellt, die das schon länger macht. Es ist die große Herausforderung, die wir mit den Gentherapien haben, für einen biologischen, sich sehr schnell potenziell ändernden Prozess genau diese Qualität sicherzustellen. Insofern können wir zur Kenntnis nehmen, dass es Änderungen gibt. Die Schlussfolgerung daraus sehe ich nicht, weil das aktuelle Verfahren zugelassen ist.

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

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich habe das jetzt so verstanden, dass die EMA das als eine gewisse Unsicherheit angesehen hat, weil in dem aktuell zugelassenen Verfahren offensichtlich mehr leere Kapside sind. Ich verstehe das so, dass weniger DNA transferiert wird. Vielleicht habe ich es auch falsch verstanden. Insofern hätte ich das gerne geklärt, wie Sie das betrachten, vielleicht auch die Kliniker.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann zur Erhellung beitragen? – Niemand. Frau Wenzel, ich sehe nur Kopfschütteln. Nächste Frage, bitte.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich habe noch eine andere Frage, die vielleicht keine große Rolle spielt; ich bin nur neugierig. Wir haben gerade ein anderes Verfahren, in dem es auch um eine Gentherapie geht. Es ist in der Hämophilie. Da spielt es bei den potenziellen Kandidaten für die Gentherapie eine ganz große Rolle, ob sie Antikörper gegen diesen Vektor, gegen das AAV, haben. Die Kinder sind natürlich viel jünger und haben vielleicht noch nicht so viele Kontakte zu Viren gehabt; ich weiß es nicht. Spielt das hier auch eine Rolle, oder ist das eine völlig andere Applikation?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Kiening, Sie bewegen sich.

**Herr Prof. Dr. Kiening (UKHD):** Der Immunstatus muss bei allen Kindern präoperativ gecheckt werden. Es muss sichergestellt sein, dass sie keinen Kontakt hatten. Nur dann sind sie

geeignete Kandidaten. Das impliziert auch, dass diese Art der Gentherapie mit diesem Vektor nur einmal gemacht werden kann. Ein Second Shot schließt sich aus immunologischer Sicht heraus aus.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Opladen, haben Sie Ergänzungen?

**Herr Prof. Dr. Opladen (UKHD):** Vielleicht zum Vorgehen. Wir haben hier eine Injektion, die tief in das Parenchym geht, und keine systemische Injektion. Wir wissen aus den Studien, die publiziert sind, dass es tatsächlich einen kurzen Anstieg der Titer gab, aber letztendlich nur kurz. Im Vergleich zu zugelassenen Zolgensma-Produkten spielt das hier keine so große Rolle. Wir haben das aber gemonitort, wie Professor Kiening sagt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Opladen. – Herr Schwenke, Sie hatten sich noch zu der Frage von Frau Wenzel-Seifert gemeldet.

**Herr Dr. Schwenke (PTC):** Genau, zu der vorherigen Frage, zu den verschiedenen Vektorpräparationen. Was wir sagen können, ist, dass wir in den klinischen Studien überall ähnliche Effekte gesehen haben, und auch das, was wir jetzt aus der Versorgung kennen. Das heißt, die Fälle, wo die Therapie angewendet wurde, zeigen die Wirksamkeit. Von daher gehen wir davon aus, dass die verschiedenen Präparationen keinen Unterschied machen. Natürlich gibt es im Herstellungsprozess, in der Qualität einen Unterschied. Somit kann man jetzt qualitativ hochwertig immer genau die gleiche Präparation machen, dass aber in der Wirksamkeit keine Einschränkungen da sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Schwenke. – Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Wir haben über die dramatischen Effekte bei der Kopfkontrolle gehört, die eingetreten sind, und beim aufrechten Sitzen. Von dem Mädchen in Heidelberg ist berichtet worden, das es schon in die Vertikale geht. Sie haben gesagt, Sie haben Daten bis zu zwölf Jahren. Wie geht es in den anderen Kohorten weiter? Was erreichen die Kinder in diesem Zeitraum? Geht es über das Sitzen hinaus weiter?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Professor Kiening.

**Herr Prof. Dr. Kiening (UKHD):** Bei dem, was die Kinder maximal erreichen können, spielt es unserer Meinung nach eine erhebliche Rolle, wann sie operiert werden. Es macht einen Riesenunterschied, ob man ein 18 Monate altes Kind, ein drei oder sechs Jahre altes Kind operiert. Was die Kinder nicht gelernt haben, ist ungleich schwerer wiederzubekommen. Wir haben den Eindruck – das ist von klinischer Seite unsere Erfahrung, auf die wir zurückgreifen können –, je früher man die Kinder operiert, umso weiter kommen sie. Das betrifft nicht nur die motorische, sondern auch die geistige Entwicklung, zum Beispiel den Spracherwerb. Diese Kinder können wirklich sehr weit kommen. Deswegen sind wir Kliniker gehalten, die Therapie so früh wie möglich anzubieten, um keine Zeit ins Land gehen zu lassen und durch forciertes Zuwarten das Outcome schlechter werden zu lassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Kiening. – Eine Ergänzung, Herr Professor Opladen?

**Herr Prof. Dr. Opladen (UKHD):** Ich kann vielleicht ergänzen, dass in der taiwanesischen Kohorte – das ist publiziert – drei Patienten das Laufen erlernt haben. Die uns vorliegenden Daten aus den Studien zeigen, dass die ersten zwei Jahre relativ entscheidend sind und in diesen zwei Jahren das Kind eine individuelle Entwicklung macht, die zunächst auf einem Plateau bleibt, aber auch nicht wieder verlorenght. Einige von denen haben es bis zum Meilenstein des freien Laufens geschafft.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich sehe keine weiteren Fragen mehr. Dann würde ich Ihnen, Herr Böhnke, die Gelegenheit geben, wenn Sie möchten, kurz zusammenzufassen.

**Herr Böhnke (PTC):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich fand es eine angeregte Diskussion; sie hat viele Dinge gezeigt. Aus unserer Sicht ist belegt, dass ein mindestens beträchtlicher Zusatznutzen gerechtfertigt ist. Der vorgelegte historische Vergleich, den wir besprochen und diskutiert haben, ist robust. Deswegen ist er für die Ableitung eines quantifizierbaren Zusatznutzens in dieser besonderen Fallkonstellation heranzuziehen. Dabei ermöglicht die vorliegende Datenbasis den Vergleich von strukturgleichen Patienten in der natürlichen Kohorte und den PTC-Studien. Genauso haben wir gesehen, dass für Upstaza für einen außerordentlich langen Zeitraum Daten vorliegen, die die Wirksamkeit von Upstaza über zwölf Jahre und darüber hinaus bestätigen. Wir haben insbesondere gesehen, dass Upstaza dramatische Effekte auf patientenrelevanten motorischen Meilensteinen, die als nachhaltige und bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung eines patientenrelevanten therapeutischen Nutzens zu werten sind, bewirkt. Das ist über verschiedene Analysen robust belegt. Der Zusatznutzen für Upstaza als echter Solist ist daher als mindestens beträchtlich einzustufen.

Was die Anerkennung des therapeutischen Stellenwertes von Upstaza als Solisten zur Behandlung des AADC-Mangels angeht, ist klinisch bestätigt worden, wie wir von den Experten hören durften, dass das gegeben ist. Aus unserer Sicht ist es ein Paradigmenwechsel. Mit Upstaza steht die erste und einzige zugelassene kausal ansetzende, aber gleichzeitig hochwirksame Therapieoption für diese besondere Fallkonstellation zur Verfügung und damit ein wirklicher Solist. Upstaza ist ein echter Paradigmenwechsel in der Behandlung des AADC-Mangels und trägt damit erheblich zur Schließung einer vorliegenden eklatanten Versorgungslücke bei. Ich denke, die ersten klinischen Erfahrungen, die erwähnt wurden, mit Beispielen aus der jüngsten Zeit bestätigen, dass es sicher und hochwirksam ist, die Therapie mit Upstaza durchzuführen, sowohl hinsichtlich der motorischen als auch bezüglich der kognitiven Entwicklung der Patienten. Ferner ist dadurch unter anderem die Übertragbarkeit der Daten auf kaukasische Patienten belegt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Böhnke, für diese Zusammenfassung, herzlichen Dank an unsere beiden Kliniker aus Heidelberg, die uns Rede und Antwort gestanden haben, herzlichen Dank auch an diejenigen vom pU, die die Fragen beantwortet haben! Wir werden das zu wägen haben, was heute hier diskutiert worden ist, und in unsere Entscheidung einbeziehen. Ich wünsche Ihnen frohe Weihnachten und einen guten Rutsch. Hoffentlich wird es nächstes Jahr, was die allgemeinen Umfeldbedingungen angeht, ein bisschen besser. Schlechter werden kann es eigentlich gar nicht mehr.

Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 15:02 Uhr