

Neugeborenenenscreening auf metachromatische Leukodystrophie

DOKUMENTATION DER ANHÖRUNG ZUM VORBERICHT

Projekt: S25-01

Version: 1.0

Stand: 26.06.2026

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Neugeborenencreening auf metachromatische Leukodystrophie

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

16.01.2025

Interne Projektnummer

S25-01

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: info@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iii
1 Dokumentation der Anhörung	1
2 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll	2
2.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung	2
2.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen keine Vertreterin bzw. kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat.....	2
2.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung	3
2.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung	3
2.4.1 Begrüßung und Einleitung	3
2.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Früher MLD-Krankheitsbeginn: Separate vs. gemeinsame Betrachtung spätkindlicher und frühjuvener MLD-Subtyp (präsymptomatisch mit Gentherapie behandelt)	4
2.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Später MLD-Krankheitsbeginn: zusätzliche Studien zum Nutzen bzw. Schaden der Therapievorverlegung (allogene Stammzelltransplantation)	12
2.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Differenzierung der MLD-Verlaufsformen: weitere „größere Kohortenanalysen“?.....	23
2.4.5 Tagesordnungspunkt 4: Quantifizierung des Anteils behandelbarer Patientinnen und Patienten (Situation ohne Neugeborenencreening)	25
2.4.6 Tagesordnungspunkt 5: Verschiedenes	28
Anhang A Dokumentation der Stellungnahmen	29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ARSA	Arylsulfatase A
DGKJ	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V.
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GMFC-MLD	Gross Motor Function Classification for MLD
GNP	Gesellschaft für Neuropädiatrie e. V.
GvHD	Graft versus Host Disease (Spender-gegen-Wirt-Krankheit)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MLD	metachromatische Leukodystrophie
MLDi	metachromatische Leukodystrophie-Initiative
PRSZT	Pädiatrisches Register für Stammzelltransplantation und ZellTherapie
TOP	Tagesordnungspunkt

1 Dokumentation der Anhörung

Am 25.03.2026 wurde der Vorbericht in der Version 1.0 vom 24.03.2026 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 24.04.2026 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 6 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind in Anhang A abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 13.05.2026 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung befindet sich in Kapitel 2.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten wesentlichen Aspekte befindet sich im Kapitel „Kommentare“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

2.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma / privat
Bley, Annette	IQWiG (externe Sachverständige)
Borucki, Katrin	Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e. V. (DGKL)
Ceglarek, Uta	Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e. V. (DGKL)
Eikermann, Michaela	IQWiG
Essing, Mirko	Orchard Therapeutics plc.
Felsch, Moritz	IQWiG
Fleer, Daniel	IQWiG
Gockel, Lukas	IQWiG
Gröschel, Samuel	Gesellschaft für Neuropädiatrie e. V. (GNP)
Kaiser, Thomas	IQWiG (Moderation)
Kumpf, Marie	IQWiG
Laugwitz, Lucia	Gesellschaft für Neuropädiatrie e. V. (GNP)
Maase, Rose	Orchard Therapeutics plc.
Maier, Esther	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)
Paschen, Ulrike	IQWiG
Rörtgen, Thilo	Protokollant
Rosewich, Hendrik	Gesellschaft für Neuropädiatrie e. V. (GNP)
Scholz, Michael	Europäische Vereinigung gegen Leukodystrophien (ELA) Deutschland e. V.
Seidel, David H.	IQWiG
Weingärtner, Vera	IQWiG
Zanders, Benedikt	Orchard Therapeutics plc.

2.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen keine Vertreterin bzw. kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat

In der folgenden Tabelle werden Stellungnahmen genannt, zu denen trotz Einladung kein Stellungnehmender oder Vertreter zur wissenschaftlichen Erörterung erschienen ist.

Organisation / Institution / Firma / Privatperson
Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening e. V. (DGNS)

2.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

Begrüßung und Einleitung	
TOP 1	Früher MLD-Krankheitsbeginn: Separate vs. gemeinsame Betrachtung spätinfantiler und frühjuvener MLD-Subtyp (präsymptomatisch mit Gentherapie behandelt)
TOP 2	Später MLD-Krankheitsbeginn: zusätzliche Studien zum Nutzen bzw. Schaden der Therapievorverlegung (allogene Stammzelltransplantation)
TOP 3	Differenzierung der MLD-Verlaufsformen: weitere „größere Kohortenanalysen“?
TOP 4	Quantifizierung des Anteils behandelbarer Patientinnen und Patienten (Situation ohne Neugeborenencreening)
TOP 5	Verschiedenes

2.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Datum: 13.05.2026, 10:32 bis 12:01 Uhr

Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),
Siegburger Str. 237, 50679 Köln

Moderation: Thomas Kaiser

2.4.1 Begrüßung und Einleitung

Moderator Thomas Kaiser: Wir sind fast vollständig, würden jetzt aber nicht noch länger warten - wir sind schon zwei Minuten über der Anfangszeit -, weil wir eine inhaltlich wie zeitlich anspruchsvolle Tagesordnung haben.

Herzlich willkommen zur wissenschaftlichen Erörterung der Stellungnahmen zum Vorbericht S25-01. Es geht um das Neugeborenencreening auf metachromatische Leukodystrophie. Alle diejenigen, die heute hier teilnehmen, haben eine Stellungnahme abgegeben, entweder als Gruppe oder als einzelne Personen.

Ich möchte, bevor wir starten - die Tagesordnung ist Ihnen ja zugegangen -, ein paar organisatorische Punkte benennen.

Das Thema der Erörterung heute ist nicht, alle Ihre Stellungnahmen durchzugehen. Das heißt, wenn Sie sich melden, dann müssen Sie Ihre Stellungnahme nicht wiederholen, sondern das Thema der Erörterung ist, dass wir gerne ein paar Details aus Ihren Stellungnahmen besser verstehen möchten. Deswegen werden wir dazu Nachfragen stellen. Das Thema ist heute auch nicht, miteinander zu klären und zu vereinbaren, wie der Abschlussbericht aussehen wird. Auch das ist nicht Gegenstand, sondern das werden wir im Nachgang machen. Ich sage das, damit Sie einfach ungefähr sehen, was wir heute als Themen haben.

Wir möchten Sie, weil wir dazu ein Wortprotokoll erstellen, bitten, bei jedem Ihrer Redebeiträge, das heißt, auch bei Folgeredebeiträgen, jeweils Ihren Namen zu nennen, damit auf jeden Fall Ihr Beitrag Ihrem Namen zugeordnet werden kann.

Ergänzend zum Thema „Wortprotokoll“: Sie stimmen mit Ihrer Teilnahme einem solchen Wortprotokoll zu, auch dem, dass Ihre Beiträge mit Ihrem Namen veröffentlicht werden. Das ist Voraussetzung dafür, dass Sie teilnehmen können. Sollten Sie dem nicht mehr zustimmen, müssten Sie jetzt den virtuellen oder tatsächlichen Raum verlassen. Ich gehe aber davon aus, dass das niemand von Ihnen macht. So ist es auch.

Noch ein Hinweis an die virtuellen Teilnehmer und Teilnehmerinnen. Melden Sie sich bitte mit der Handhebefunktion, und zwar ausschließlich mit der Handhebefunktion. Wir achten nicht und reagieren nicht auf physische Handhebung im Videobild - das können wir hier nicht nachverfolgen -, sondern es geht darum, dass Sie bitte die Handhebefunktion unten in der Leiste von Webex benutzen.

So weit der Vorbemerkungen.

Gibt es von Ihrer Seite noch Anmerkungen, Hinweise? - Herr Essing.

Mirko Essing: Eine kurze Anmerkung. Wir sind begleitet virtuell von unserer Kollegin Frau Rose Maase, die in den Niederlanden lebt und nicht Deutsch spricht. Wir haben im Vorfeld abgeklärt, dass wir mit ihr parallel kommunizieren, damit die Kommentare von ihr ins Deutsche übersetzt übernommen werden können.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank für den Hinweis. Das impliziert, und es ist auch richtig so, dass wir hier als Erörterungssprache Deutsch haben. Sie sind natürlich frei, miteinander, untereinander zu kommunizieren und dann die Beiträge Ihrer Kollegin hier in deutscher Sprache wiederzugeben.

Sonstige Anmerkungen? - Wenn das nicht der Fall ist, dann starten wir mit

2.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Früher MLD-Krankheitsbeginn: Separate vs. gemeinsame Betrachtung spätinfantiler und frühjuvener MLD-Subtyp (präsymptomatisch mit Gentherapie behandelt)

Bitte sehr.

Vera Weingärtner: Unsere erste Frage richtet sich an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben in Ihrer Stellungnahme ausgeführt, dass Sie sich dagegen aussprechen, die Ergebnisdarstellung für die frühen MLD-Verlaufsformen separat darzustellen. Für die präsymptomatisch behandelten Kinder mit spätinfantilem MLD-Subtyp und mit frühjuvenilem Subtyp schlagen Sie vor, dass eine gemeinsame Betrachtung vorgenommen wird, und

schlagen vor, das so zu handhaben, wie es damals in der G-BA-Nutzenbewertung aus 2021 umgesetzt wurde und wie auch die zugelassene Indikation formuliert ist sozusagen.

Nun haben wir in unserem Vorbericht eine andere Datensituation als die, die 2021 vorlag. Die Ergebnisse, die wir pro MLD-Subtyp separat dargestellt haben, sind qualitativ unterschiedlich. Das haben wir festgestellt. Aus diesem Grunde wollen wir fragen, ob Sie neben diesem verfahrensbedingten Argument inhaltliche Gründe anführen können, die gegen die separate Darstellung nach MLD-Subtyp sprechen.

Moderator Thomas Kaiser: Wunderbar, klare Frage. Wer möchte dazu?

Mirko Essing: Ich mache mal den Anfang, während Herr Zanders für Frau Maase übersetzt.

Wir sehen den Erfolg und die Wirksamkeit von unserem Produkt für beide Patientengruppen gegeben, wie sich halt auch im Rahmen der Zulassungsstudie gezeigt hat, sowohl im Rahmen der Kognition als auch der Beweglichkeit. Insofern sehen wir einen Benefit für beide Patientengruppen gegeben, der signifikant ist.

Moderator Thomas Kaiser: Herr Zanders, Sie wurden intern angekündigt als jemand, der sich auch noch dazu äußert.

Benedikt Zanders: Eine Sekunde. Ich warte noch kurz, ob weitere Punkte hinzuzufügen sind.

Moderator Thomas Kaiser: Okay. - Gibt es aus dem virtuellen Raum Meldungen dazu? Dann heben Sie die Hand, und zwar die Hand von Webex. Dann sehen wir das. Ich sehe noch nichts.

Samuel Gröschel: Ich habe versucht, meine Hand von Webex zu heben, aber das habe ich technisch nicht hingekriegt. Darf ich etwas sagen?

Moderator Thomas Kaiser: Ja.

Samuel Gröschel: Ich würde gerne etwas zu dem Argument sagen, ob man jetzt die zwei frühen Subtypen trennen sollte oder nicht. Mir erscheint das nicht nachvollziehbar oder nicht sinnvoll, die zu trennen. Ich habe verstanden, dass das IQWiG in der Bewertung gesehen hat, dass bei der spätinfantilen Form, bei der sehr frühen, schwerverlaufenden Form, ein sehr dramatischer Therapieeffekt zu sehen ist.

Das muss man vielleicht noch einordnen. Die schwerverlaufende Form dieser Erkrankung hat ja sozusagen den schwersten Genotyp, der kaum Enzymfunktion ermöglicht, also dass kaum Restenzymfunktion da ist und deswegen die Erkrankung sehr früh beginnt und sehr schwer verläuft. Die Kinder werden im zweiten Lebensjahr symptomatisch und verschlechtern sich innerhalb von Monaten zu einer Schwerstbehinderung.

Die frühjuvenile Form verläuft ähnlich schwer. Das ist ausreichend bekannt und belegt, zum Beispiel in dieser Kehrer-Publikation, die wir auch der Stellungnahme beigelegt haben, dass die frühjuvenile Form fast genauso schwer und rasch verläuft. Also, die Kinder erkranken etwas später, aber unbehandelt verlaufen sie ebenso sehr schwer. Innerhalb von Monaten oder zwei Jahren verlieren die meisten jegliche kognitive und motorische Funktionen. Das sozusagen zum Kontext dieser Bewertung. Also, diese frühen Formen verlaufen extrem rasch. Das ist bei allen lysosomalen Speichererkrankungen so unverständlich, dass je früher die Erkrankung beginnt, desto schwerer verläuft die.

Jetzt haben wir eine Therapie, die sehr früh eingesetzt wird, die Gentherapie, und zwar, bevor die Symptomatik beginnt. Die Kinder, die da behandelt wurden, hatten das Glück - ich sage es ein bisschen sarkastisch -, dass ein älteres Geschwisterkind bereits sehr schwer erkrankt war. Die Kinder konnten sehr früh diagnostiziert und dann behandelt werden. Dadurch ist diese Gentherapie aus meiner Sicht, aus dieser biologisch-medizinischen Sicht, aber auch sozusagen aus der Indikationssicht, bei den beiden frühen Formen nicht sinnvoll zu trennen. Die Therapieergebnisse zeigen das auch aus meiner Sicht.

Sie haben das jetzt vom IQWiG sehr detailliert mit dem Mikroskop angeguckt und gesehen, dass es nur wenige Patienten bei der frühjuvenile Gruppe sind. Das war sozusagen das Hauptargument, zu sagen: Das sind wenige Patienten, und deswegen sind wir da vorsichtig mit der Bewertung der Wirkung.

Aus meiner Sicht ist diese isolierte Betrachtung nicht ganz adäquat und nicht angemessen für so eine seltene Erkrankung, weil man könnte ja andersherum formulieren: Alle diese frühjuvenile Patienten, die da behandelt wurden - das sind wenige; es ist eine seltene Erkrankung -, zeigen den gleichen dramatisch guten Effekt wie die bei der spätinfantilen Form. Das sind wenige. Das sind acht Patienten. Ein Kind davon ist zwei Jahre nach der Behandlung gestorben. Der Tod ist von den Prüfarzten nicht dieser Behandlung zugeordnet worden. Deswegen ist das schwer zu bewerten. Aber alle anderen - es geht ja um die Beurteilung des Therapieeffektes - sieben Kinder, die da behandelt wurden ... Wir haben ja in der Zwischenzeit seit der Publikation 2024 in allen Behandlungszentren nach der Zulassung noch weitere Kinder behandelt. Aber natürlich haben wir nicht so lange Beobachtungszeiträume. Also, alle sieben Kinder, wo es weitere Beobachtungen gibt - das sind leider nur bei zwei oder drei Kindern wirklich lange Beobachtungszeiträume ... Also, die sind bis zu - jetzt habe ich es nicht mehr ganz im Kopf - zehn, zwölf Jahre alt geworden. Leider nur sehr wenige. Aber alle diese Kinder haben eine normale kognitive Entwicklung. Die gehen in die Schule, die können lernen. Das ist eine ganz andere Dimension als die unbehandelten Geschwisterkinder und alle unbehandelten Kinder, die wir jemals mit der MLD gesehen und publiziert haben.

Sie haben nicht nur eine normale kognitive Entwicklung. Sie haben auch eine normale ... Also, die motorische Funktion ist auch im GMFC-MLD Level 0. Das heißt, sie laufen unbeeinträchtigt. Das sind genauso dramatische Effekte wie bei der spätinfantilen Form.

Ich sehe auch, dass das wenige Fälle sind. Ich wollte nur darauf hinweisen, dass der Bewertungsmaßstab, der vom IQWiG hier angelegt wird, nicht ganz adäquat ist für seltene Erkrankungen. Wir müssen da diese konvergierende Evidenz, die aus der biologischen Richtung kommt, nehmen, wo man sagt, das ist eine Speichererkrankung. Je früher man diagnostiziert und behandelt, desto besser das Outcome. Das ist selbsterklärend. Das ist über alle lysosomalen Speichererkrankungen hinweg der Fall. Also, man muss dieses Argument einbeziehen.

Und wir müssen auch einbeziehen, auch wenn es wenige Fälle sind und wenn vielleicht bei manchen dieser Fälle die Beobachtungszeit noch nicht lang genug ist, bei den wenigen Fällen diese, statt die aus dem Bericht herauszustreichen, weil sie nicht lang genug beobachtet wurden, wenigen Fälle doch auch mit als Hinweis für Nutzen, als Wirksamkeit sehen.

Aus diesem Grund der - ich nenne es mal so - konvergierenden Evidenz, finde ich, kann man diese zwei frühen Gruppen nicht trennen. Es ist überhaupt nicht sinnvoll, die zu trennen, weil für die beiden Gruppen die Behandlung gut wirkt. In Klammern: Wenn sie für diese frühen Formen gut wirkt, wird sie auf jeden Fall auch für die späten wirken, auch wenn wir diese Daten noch nicht haben. Klammer zu. Und es ist auch nicht sinnvoll, dann zu versuchen, sozusagen mittels Enzymdiagnostik Genotyp diese zwei Formen zu trennen, eben weil die Therapie aus meiner Sicht da die gleiche Sprache spricht.

Vielen Dank, dass Sie mir so viel Zeit gegeben haben.

Moderator Thomas Kaiser: Ja, das ist ja ein wichtiges Thema. Sie haben ja in Ihrem Wortbeitrag mehrere Punkte angesprochen. Wir haben das mitgenommen, werden das auch im Wortprotokoll sehen. Vielen Dank. - Ich habe jetzt Frau Laugwitz.

Lucia Laugwitz: Dem Argument ist vielleicht noch hinzuzufügen, dass wir gerade bei den frühjuvenilen Formen, die eben fröhsymptomatisch und nicht komplett präsymptomatisch behandelt werden, sehen - das ist auch in der Veröffentlichung von Fumagalli et al. 2025 im New England Journal schon gezeigt -, dass die Patienten immer noch einen klaren Vorteil gegenüber den unbehandelten MLD-Formen haben. Aber wenn sie motorische und kognitive Einschränkungen haben, dann ist es doch diese Gruppe, die fröhsymptomatisch behandelt wird, und nicht die, die präsymptomatisch wird. Also, als Kliniker sehen wir wirklich eigentlich den beeindruckendsten Erfolg der arsa-cel Therapie bei den präsymptomatischen frühjuvenilen Formen, weil das sind genau die Patienten, von denen wir jetzt, und das ist auch in Fumagalli et al. bis zu 15 Jahre danach beschrieben, einfach sehen, dass die Abitur machen,

dass die wirklich ein normales Leben führen. Das sind zum größten Teil wirklich die präsymptomatischen Frühjuvenilen, die eigentlich im Outcome noch beeindruckender sind als die Spätinfantilen. Die Spätinfantilen sind natürlich auch hervorragend, aber die, die es wirklich gefühlt fast asymptomatisch nach Therapie machen, das sind die Frühjuvenilen, die präsymptomatisch behandelt werden.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank für den Hinweis. Sie haben jetzt ja auch eine Publikation angesprochen. Wir gehen davon aus, dass alle diese Publikationen, die angesprochen worden sind, auch eben der Hinweis auf die Publikation in der Stellungnahme der GNP, zitiert sind. Denn das noch als eine Anmerkung: Das ist natürlich die Grundlage, auf deren Basis wir beurteilen und auch beurteilen müssen. Also, die persönliche Erfahrung ist sicherlich wichtig, ist aber keine, die man systematisch dann auch bewerten kann. Sie ist nicht unwichtig, aber persönliche Erfahrung kann man auch publizieren. Das nur als Hinweis an der Stelle.

Jetzt habe ich entweder Herrn Essing oder Herrn Zanders. Sie müssen sich einigen.

Mirko Essing: Wir haben uns schon geeinigt.

Zum einen ist das Timing leider nicht ganz ideal. Wir erwarten noch zusätzliche neuere Daten zu den präsymptomatischen Frühjuvenilen bis Juni. Die Frage ist, ob wir die dann nachreichen können.

Dann wollte ich noch als Nebenbemerkung machen: Wenn es noch Fragen gibt zu dem einen Patienten, der verstorben ist, kann ich dazu gerne auch noch ein bisschen was sagen.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Zu der Nachreichung der Daten. Wir sind ohnehin schon nicht ganz zufrieden, wie lange wir insgesamt in diesem Projekt bzw. in dem Gesamtverfahren brauchen. Das hat auch den Hintergrund, dass wir sehr, sehr lange darüber diskutiert haben, ob wir bislang unpublizierte Daten bekommen können, wobei - meine persönliche Anmerkung lasse ich jetzt gerade einfach mal hier im Raum vielleicht stehen - ich es schon bemerkenswert finde, wie die Notwendigkeit der Publikation über dem potenziellen Verwenden in einem solchen wichtigen Bericht für eine Richtlinienentscheidung steht. Denn hier geht es ja darum, ein Screeningverfahren so schnell wie möglich einzuführen. Insofern wird es sicherlich im G-BA-Verfahren alle Möglichkeiten geben, auch noch mal neue Informationen nachzureichen, die dann eine Rolle spielen, aber wir werden jetzt hier so schnell wie möglich den G-BA darüber informieren. Wir werden jetzt hier nicht noch weitere Verzögerungen machen.

Gibt es vonseiten der Projektgruppe Bedarf, zu dem einen Fall noch weitere Informationen zu bekommen? Das Angebot gab es ja gerade von Herrn Essing.

Vera Weingärtner: Vielen Dank. Nein. Dazu haben wir ja ausführliche Informationen in den Studienberichten gehabt.

Moderator Thomas Kaiser: Dann lassen Sie mich trotzdem als Moderator eine Frage stellen. Wollen Sie andere Dinge darstellen? Haben Sie weitere Informationen, die über die offiziellen Informationen, die ausführlich im Studienbericht hinterlegt sind, hinausgehen?

Mirko Essing: Derzeit nicht, wie gesagt.

Moderator Thomas Kaiser: Also, weil die haben wir uns ja angeschaut und werden auf Ihren Hinweis hin das uns auch noch mal ganz genau anschauen, weil es ist wichtig, dass man dazu genaue Informationen hat. Insofern noch mal danke für den Hinweis auf diese Person, so will ich es mal ganz allgemein sagen. Aber offensichtlich sind alle Informationen dann in den ausführlichen schriftlichen Unterlagen enthalten. Wunderbar.

Gibt es weitere Wortmeldungen zum TOP 1? Gibt es von unserer Seite noch Klärungsbedarf zu TOP 1, oder ist so weit alles geklärt?

Vera Weingärtner: Ich habe noch eine Rückfrage an Herrn Gröschel. Sie haben ausgeführt, dass der Krankheitsverlauf sozusagen je schwerer verläuft, desto früher er beginnt. Das ist ja auch bekannt. Jetzt ist es so, dass bei den ... Die ursprüngliche Frage war, ob es inhaltliche Gründe gibt, die dagegensprechen, die MLD-Subtypen getrennt darzustellen, die Ergebnisse für die Subtypen. Wir haben uns gefragt in Bezug zum Beispiel auf die Lebenserwartung, dass es da ja durchaus Unterschiede gibt. Können Sie sich dazu vielleicht kurz positionieren, wie Sie das einschätzen, die Lebenserwartung für spätinfantile Fälle im Vergleich zu frühjuvenilen Fällen? Also, wie lange müsste man nachbeobachten? Sie hatten angedeutet, dass unser Bericht sozusagen kritisiert, dass es nur so wenige Fälle sind. Das war das eine Argument. Aber das, finde ich, noch viel tragendere Argument war, dass die Nachbeobachtung für die frühjuvenile Gruppe noch nicht ausreichend lang war, weil vier der acht Patienten noch nicht mal das siebte Lebensjahr erreicht hatten zu dem Datenschnitt, der uns vorliegt. Nur darauf können wir uns hier beziehen. Das ist der Hintergrund meiner Frage. Ich wollte jetzt von Ihnen noch mal hören, wie Sie das einschätzen. Wenn die Idee ist, dass man diese beiden Gruppen zusammenlegt, müsste man ja zum Beispiel bei der Auswertung des Gesamtüberlebens ... Denken Sie, dass es da keine Unterschiede gibt, dass es sinnvoll ist, das gemeinsam auszuwerten? Das ist die Frage.

Moderator Thomas Kaiser: Herr Gröschel.

Samuel Gröschel: Vielen Dank für die Frage. Ich habe die Frage gut verstanden. Es ist ganz klar sinnvoll, diese zwei Gruppen nicht zu trennen. Es spricht nicht viel dafür, diese zwei Behandlungsgruppen zu trennen.

Sie haben das Überleben als Endpoint angesprochen. Das Überleben ist natürlich immer ein Totschlagargument, weil man da sehr lange Zeiträume braucht, nicht nur sozusagen sieben Jahre, sondern viel länger. Aber es gibt viel bessere Endpunkte in dieser Bewertung, die man hinzuziehen müsste, nämlich die kognitive Entwicklung als Endpunkt zum Beispiel - ich habe die nicht so richtig im Vorbericht gefunden, aber vielleicht habe ich es auch nicht genau genug gelesen - und auch die motorische Entwicklung als Endpunkt. Für beide Endpunkte gibt es sehr gute Daten bei nichtbehandelten Kindern. Die sprechen eine eindeutige Sprache, nämlich, dass in diesem engen Zeitfenster die meisten dieser Kinder bereits jegliche kognitive, motorische Funktion verloren haben. Das ist in dieser Kehler-Publikation von unseren deutschen Registerdaten nachzulesen. Das ist in dieser Fumagalli-Arbeit auch in dieser Kontrollpopulation zu sehen, dass in dem Zeitraum, wo die meisten Kinder schon symptomatisch waren und auch die Endpunkte erreicht haben, da eben die Therapieeffekte, auch wenn das nur wenige Kinder sind, deutlich unterschiedlich waren und dass die behandelten Kinder da diese Endpunkte nicht erreicht haben. Das Überleben ist dann sozusagen ... Da müsste man - dazu gibt es auch Daten - eben zu lange warten. Ich glaube, das ist bei ... Man muss hier die richtigen Instrumente anlegen, um die wesentlichen Aussagen zu verstehen. Die wesentlichen Aussagen habe ich, glaube ich, jetzt versucht, deutlich zu machen. Da haben wir zum Überleben nicht genug Daten, weil wir jetzt nicht auf 20 Jahre der Therapie zurückgehen können.

Moderator Thomas Kaiser: Alles klar. Vielen Dank für das klare Statement. - Dann hätte ich noch Herrn Rosewich.

Hendrik Rosewich: Ich würde dazu die Frage stellen, welcher Zeitraum der Beobachtung denn adäquat wäre, weil der therapeutische Nutzen, wie Herr Gröschel es gerade ausführlich dargelegt hat und was wunderschön in den Publikationen, insbesondere jetzt noch mal in der Publikation von Fumagalli im New England Journal of Medicine, gezeigt worden ist, ... dass diese wenigen Patienten in dem therapeutischen Fenster einen eindeutigen und klar messbaren Benefit gegenüber der Natural History Kohorte quasi zeigen. Deswegen frage ich mich: Wie lange muss eine Nachbeobachtung jetzt sein? Der Effekt ist eindeutig bewiesen für diese wenigen Kinder. Er ist eindeutig da, für alle. Deswegen frage ich mich: Welche Nachbeobachtungszeit ist gefragt für so etwas? Das ist mir irgendwie nicht so ganz geläufig. Denn was mit Therapien in 10, 20 Jahren passiert, das wissen wir ja eigentlich bei den wenigsten Therapien, die relativ neu sind. Und trotzdem, wenn sie so extrem wirksam sind und in diesen Studien entsprechend gezeigt wurde mit den richtigen Bewertungskriterien, dann frage ich mich: Welchen Beobachtungszeitpunkt würden Sie anlegen wollen?

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank für den Hinweis. - Ich sage das jetzt mal ganz allgemein und unabhängig von dem Projekt. Das kommt natürlich immer darauf an, wie der natürliche Verlauf oder der Verlauf unter einer bisherigen Standardtherapie ist und was man

an Verbesserungen erwarten kann. Die Frage von Frau Weingärtner war ja an der Stelle, es gibt eine unterschiedliche Lebenserwartung zwischen den beiden Gruppen, sodass, wenn man auf das Überleben gucken möchte, und ich komme gleich noch mal zu dem Punkt: „Ist das der richtige Endpunkt?“ ... Wenn man auf das Überleben gucken möchte, dann muss man sich halt anschauen: Ist das Überleben zwischen den zwei verschiedenen Kohorten unterschiedlich, um zu sagen, um überhaupt einen Effekt beobachten zu können, müsste ich also vom Startpunkt der Therapie bis zu einem Mindestzeitpunkt, etwas oberhalb dessen, wie bisher die Lebenserwartung ist? Also das mal so ganz allgemein gesagt.

Ich verstehe aber, und das geht ja aus Ihren beiden Wortmeldungen hervor, die Hauptfrage: Ist das eigentlich das richtige Zielkriterium, um für diese Gruppe den Nutzen der Therapie zu beurteilen? Das ist sicherlich nicht unwichtig, aber es ist quasi das Führende oder das Einzige. Das ist ja die Fragestellung, die Sie aufmachen. Das nehmen wir auf jeden Fall mit. Ich glaube, das haben wir gut verstanden und werden uns in dem Zusammenhang dann auch noch mal die Daten genau anschauen.

Hendrik Rosewich: Vielen Dank.

Moderator Thomas Kaiser: Wunderbar. Vielen Dank. - Gibt es weitere Anmerkungen zum ersten TOP? Herr Scholz.

Michael Scholz: Aus Patientensicht eine Unterstützung des Vorgetragenen von den Medizinerinnen aus Tübingen. Wenn man den Bericht sieht, und das war auch eine Anmerkung von uns dazu, dann ist durch den ganzen Bericht eigentlich zu lesen, dass es keine verwertbaren Berichte gibt, um einen Nutzen zu bewerten. Das ist - so weit habe ich mich auch eingelesen - absolut verständlich aus wissenschaftlicher Sicht. Wenn aber bei einer so seltenen Erkrankung der Aspekt, frühjuvenil und spätinfantil zusammenzunehmen, nicht dadurch berücksichtigt wird, dass es ein Nutzenbewertungsverfahren gab, wo umfangreich die Therapieoptionen für die MLD dargestellt wurden, dann erschließt sich mir das nicht. Aus Berichtssicht ja, aber aus Lesersicht, aus Patientensicht erschließt es sich mir nicht. Und ich sehe die Verläufe im tatsächlichen Leben und sehe den Nutzen. Das war eine Anmerkung, die mir noch mal wichtig war.

Moderator Thomas Kaiser: Okay. Vielen Dank. Ich habe ein bisschen Kopfschütteln bei Herrn Rosewich gesehen zur Frage, es ist nicht wissenschaftlich nachgewiesen. Das lassen wir einfach mal so stehen. Wir nehmen das mit.

Was ich aus Ihrer Rückmeldung, Herr Scholz, noch mitnehme, mal ganz unabhängig davon, wie wir jetzt mit den Informationen und den neuen Daten aus den eingereichten Publikationen in Stellungnahmen umgehen: Gegebenenfalls schauen wir auch noch mal darauf, deutlicher zu machen, wie sich die Datenlage zwischen der Nutzenbewertung, die ja

nun immerhin schon fünf Jahre zurückliegt, und dem aktuellen Datenpaket geändert hat, was immer das dann auch für die Schlussfolgerung, für den Bericht bedeutet, aber das noch mal transparent zu machen. Wir haben erst mal eine andere Situation. Die kann besser, die kann schlechter, die kann qualitativ hochwertiger, die kann in ihrer Schlussfolgerung unterschiedlich sein. Also, das ist, glaube ich, wichtig, dass wir auf das neue Datenpaket gucken, aber es ist wichtig, zu beschreiben, wenn wir quasi eine andere Schlussfolgerung machen, und gut zu begründen, warum sie aufgrund des neuen Datenpakets auch gerechtfertigt ist.

Okay. Vielen Dank für den Hinweis.

Dann frage ich noch mal in die Runde, ob es zu TOP 1 einen weiteren Punkt gibt. Wenn das nicht der Fall ist, dann kommen wir zu

2.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Später MLD-Krankheitsbeginn: zusätzliche Studien zum Nutzen bzw. Schaden der Therapievorverlegung (allogene Stammzelltransplantation)

David H. Seidel: Wir waren gedanklich jetzt gerade bei den ersten beiden Formen, bei den frühen Formen der MLD. Wir wechseln jetzt zu den beiden späten Formen. Also, wir gehen auch von der Gentherapie jetzt weg und sind bei der allogenen Stammzelltransplantation. Wie Sie in unserem Bericht gesehen haben, haben wir relativ wenige Daten generell vorliegen gehabt. Also, es ist eine unzureichende Datenlage, die wir hier festgestellt haben. Wir haben uns ja in dem Bericht auch zu therapieimmanenten Schäden geäußert wie die therapieassoziierte Mortalität oder GvHD. In den Stellungnahmen haben wir festgestellt, dass da kontroverse Positionen eingenommen werden. Zum einen sehen einige hier eher eine Art Nutzen der allogenen Stammzelltransplantation, andere sehen eher einen Schaden, vor allem, wenn die Therapie oder die Diagnose nach vorne verlagert wird. Meine Frage geht relativ offen an den Raum, also an Sie von Orchard Therapeutics oder Sie, Herr Scholz, genauso wie die DGKJ. Meine Frage ist: Liegen Ihnen publizierte Studien vor, die einen Nutzen der allogenen Stammzelltransplantation bei den späten Formen belegen oder darstellen?

Moderator Thomas Kaiser: Und zwar insbesondere auch potenziell jenseits dessen, was in den Stellungnahmen genannt ist, aber betonen Sie auch gerne, wenn Sie in Stellungnahmen Dinge eingereicht haben, die aus Ihrer Sicht den Nutzen nachweisen. - Herr Gröschel.

Samuel Gröschel: Vielen Dank für die Frage. Das ist ein wichtiger Punkt, den man klarstellen und richtigstellen muss.

Zunächst einmal hat mich irritiert, dass Sie sagen, es gibt unterschiedliche Vorstellungen bezüglich der Therapievorverlegung und dem Nutzen dazu, denn aus allen Daten, aus aller Evidenz und aus unserer Stellungnahme geht das nicht hervor. Jetzt wollte ich noch mal in die

Runde fragen: Gibt es irgendjemanden oder irgendeine Stellungnahme, die das formuliert, dass das irgendwie so wäre, dass eine Vorverlegung der Diagnose und entsprechend Therapie ein Schaden sein könnte?

Moderator Thomas Kaiser: Herr Gröschel, vielleicht da als Hinweis. Es geht jetzt nicht darum, einzelne Stellungnahmen untereinander zu diskutieren, sondern nehmen Sie das einfach zur Kenntnis. Ich kann das nachvollziehen. Sie haben eine Stellungnahme als Gruppe abgegeben. Sie haben dort eine bestimmte Argumentation. Das kann man auch anders sehen. Das sehen einzelne auch anders. Das können Sie einfach zur Kenntnis nehmen. Die Frage war: Was sind Ihre Argumente dafür, gibt es Evidenz dafür, dass für die Stammzelltherapie ein Nutzen nachgewiesen ist? Das ist die konkrete Frage.

Samuel Gröschel: Ja, verstehe. Weil ich sehe nur konvergierende Evidenz, wenn ich das noch mal sagen darf, dass diese Therapie, wenn man sie präsymptomatisch durchführt, also wenn man sehr früh die Diagnose stellt und dann frühzeitig behandelt, nach allen Daten, die wir kennen international, einen Nutzen bringt. Da wurde von Ihnen, Herr Seidel, formuliert, dass da zu wenige Daten da wären oder unzureichende Daten da wären. Wir haben alle Daten, die wir haben bei diesen seltenen Erkrankungen, und die können wir angucken. Sie haben das in dem Vorbericht so geschildert, dass die Daten, die da sind, also alle Patienten, die international behandelt wurden im präsymptomatischen Stadium, gar nicht bewertet wurden für den Vorbericht, weil aus methodischen Gründen, weil es zu wenige Daten sind, weil die Beobachtungszeiträume nicht genau vergleichbar sind. Dadurch kam es zur Schlussfolgerung - so habe ich das verstanden -, es gibt unzureichende Daten.

Es gibt drei große Studien, die Sie da genannt haben und die ich auch kenne, die zeigen, dass die präsymptomatisch behandelten Kinder im Vergleich zu dem natürlichen Verlauf der Erkrankung davon profitieren. Alle, die zu dieser Schlussfolgerung gekommen sind, haben Sie von dem Bericht ausgeschlossen aus methodischen Gründen, weil Sie da Maßstäbe angelegt haben, die sozusagen nicht ausreichend waren. Das ist mir ein wichtiger Punkt: Ich finde, da wurden die falschen Maßstäbe angelegt, und dadurch fallen diese ganzen Ergebnisse unter den Tisch. Das finde ich nicht gerechtfertigt.

Ein starkes Argument ist auch, alle diese drei Studien zeigen, dass es in Deutschland, in Holland, in den USA die gleichen Ergebnisse sind, nämlich, dass die präsymptomatisch Behandelten profitieren. Das ist sozusagen nicht ein einzelnes Zentrum, das diese Erfahrung macht.

Es ist so, dass wir jetzt neue Daten nachgereicht haben, weil die eben erst gerade eingereicht wurden, die ebenfalls diese Sprache sprechen, ebenfalls zu dem gleichen Ergebnis kommen, nämlich, da sind auch ... Wir haben jetzt dadurch längere Beobachtungszeiträume. Also, wir haben europaweit 15 Patienten länger beobachtet bis im Mittel 15 Jahre. Also, diese Patienten

sind alle jetzt, die zum Teil schon aus den Vorstudien berichtet wurden, in ihren 30ern, die sozusagen in ihrem Jugendalter behandelt wurden. Die haben teilweise studiert, die haben normale Berufe, die können ihren normalen Alltag hinkriegen. Man kann methodische Maßstäbe an diese Studien anlegen, aber das ist eine Beobachtung, die in diesen nachgereichten Daten stecken, die das sehr deutlich zeigen. Und die zeigen das genauso deutlich wie die Vorstudien, die ignoriert wurden. Ich formuliere das jetzt mal so.

Deswegen würde ich das gerne noch mal unterstreichen: Alle Daten, die wir haben, sind bei seltenen Erkrankungen mit Registerdaten retrospektiv, aber die haben klare Endpunkte formuliert. Die haben dadurch klar zeigen können, dass diese Patienten profitieren im Vergleich zu den Nichtbehandelten. Ich hoffe, dass das mitberücksichtigt wird in der Bewertung. Aus meiner Sicht spricht das eine eindeutige Sprache, nämlich, dass diese Patienten von dieser Behandlung profitieren und dass deswegen alle Evidenz, die wir haben, dafürspricht, diese späten Formen auch früh zu diagnostizieren und früh zu behandeln.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Eine Nachfrage von meiner Seite, denn ich würde jetzt gerne mal zwischen zwei Dingen trennen. Das eine ist Evidenz, die im Vorbericht beschrieben wurde, zu der Sie sich jetzt geäußert haben, und das andere ist Evidenz, die Sie jetzt im Stellungnahmeverfahren nachgereicht haben. Dazu wird Herr Seidel sicherlich gleich noch mal was nachfragen. Aber ich bin jetzt mal bei der Evidenz, die zum Vorbericht war. Die methodische Bewertung hat ja den Zweck zu klären, ob man daraus ... Es geht nicht um Wahrheit oder zweifelsfrei, sondern darum, ob man ausreichend Anlass findet, um insgesamt für eine Gruppe eine positive Nutzen-Schaden-Abwägung treffen zu können. Verschiedene positive Fälle führen nicht alleine zu einer positiven Nutzen-Schaden-Abwägung, sondern gerade, wenn man keine interventionellen Studien macht, dann ist ja die Frage, ob man eine Vollständigkeit auch der Erfassung derjenigen hat, die mit einer Therapie behandelt worden sind, sprich, diejenigen nicht nicht berichten, die vielleicht keinen Erfolg hatten, zum Beispiel wegen des Schadens, der durch die Stammzelltherapie, die ja durchaus auch eine problematische Folge haben kann, entstanden ist.

Deswegen ist die Frage an der Stelle: Die Daten, auf die Sie jetzt rekurriert haben, nicht die neuen von Ihnen nachgereichten Daten, haben die eine vollständige Erfassung aller mit der Stammzelltherapie behandelten Patientinnen und Patienten gewährleistet, oder ist das nicht gewährleistet?

Zweite Frage: Sind Ihnen weitere Studien zur Stammzelltherapie, die wir nicht im Vorbericht berücksichtigt haben, jenseits dessen, was Sie jetzt nachgereicht haben, insbesondere interventionelle Studien zur Stammzelltherapie, bekannt? Denn solche Studien gibt es ja auch in anderen, durchaus auch seltenen Erkrankungen.

Herr Gröschel.

Samuel Gröschel: Es gibt die drei größeren Studien von größeren Zentren, die diesen Effekt berücksichtigen, die präsymptomatisch behandelte Patienten sozusagen ausgewertet haben, und keine weiteren größeren Studien. Insofern sind diese drei wesentlichen vom IQWiG korrekt identifiziert worden. Die zeigen aus meiner Sicht in ihren Endpunkten den Therapieeffekt. Es gibt sicherlich noch Einzelfallberichte, aber die fallen hier nicht so ins Gewicht, glaube ich. Aber diese drei Studien zeigen eben diesen Therapieeffekt und die Endpunkte und natürlich auch die Risiken der Behandlung. Das ist bekannt, und das wird gegeneinander abgewogen. Aber wenn ich das richtig verstanden habe, sind diese Daten gar nicht verwendet worden, und es wird sozusagen in der Bewertung so getan, als dass die methodisch eben nicht ausreichend sind, um diesen Therapieeffekt zu zeigen.

Moderator Thomas Kaiser: Herr Gröschel, lassen Sie uns mich noch mal zur Frage zurückkommen. Jetzt beschränken wir das auf diese drei von Ihnen erwähnten, bei uns im Vorbericht auch beschriebenen Studien. Das Thema: „Gibt es weitere interventionelle Studien?“, haben wir gerade abgehakt. Sie haben gesagt, Sie kennen keine weiteren, wir haben auch keine identifiziert. Okay, gehen wir also von diesen drei Studien aus. Meine konkrete Frage war: Ist sichergestellt, dass in dem beobachteten Zeitraum dieser Zentren, die sich an diesen drei Studien beteiligt haben, alle mit einer Stammzelltherapie behandelten Patienten tatsächlich auch in diese Analysen eingegangen sind? Ich sage ganz bewusst „alle“ und „sichergestellt“.

Samuel Gröschel: Ja, genau. Das kann ich nur sozusagen für unsere Studie im deutschen Raum sagen. Wir sind hingegangen, haben geguckt: Welche Patienten wurden in den letzten 20 Jahren behandelt? Die haben wir berichtet. Das ist das, was uns bekannt ist, soweit wir uns da sicher sein können. Wie das in Minnesota und in Holland gewesen ist, kann ich jetzt nicht ganz sicher sagen, aber so, wie das international unter den Experten besprochen wird, werden da keine Daten unter den Tisch gekehrt sozusagen. So viel kann man dazu vielleicht sagen.

Wir sammeln auch im europäischen Register alle behandelten Patienten. Da gibt es ja in den Zentren, wenn die ... Vielleicht mache ich noch mal einen Punkt, der wichtig ist. Viele dieser Patienten werden diagnostiziert, wenn sie bereits Symptome haben. Da gibt es immer wieder Diskussionen: Macht man jetzt trotzdem noch die Stammzelltransplantation oder nicht mehr? Manchmal macht man sie doch noch. Und dann hat man schlechte Erfahrungen hinterher damit gemacht. Deswegen sind wir international, glaube ich, in den letzten zehn Jahren auch aufgrund dieser Studien, die hier berichtet wurden, dazu übergegangen, weniger Patienten mit Stammzelltransplantation zu behandeln, weil die eben schon zu weit fortgeschritten waren. Aber wenn man jetzt zurückgeht und sozusagen genau die präsymptomatisch Behandelten der letzten 20 Jahre sucht und Vergleichsgruppen aufstellt, sieht man, dass die Präsymptomatischen eben anders verlaufen als die, die schon Symptome haben und dann

behandelt wurden, und die, die eben gar nicht behandelt wurden. Ich glaube, das ist der wichtige Punkt, den man sich da vor Augen halten muss.

Moderator Thomas Kaiser: Gut. Alles klar. Vielen Dank für die Klarstellung. - Dann hätte ich Herrn Rosewich.

Hendrik Rosewich: Es ist immer schwer zu lesen, wenn von Schaden in dieser Hinsicht gesprochen wird. Die bekannten transplantationsassoziierten Risiken bestehen ja unabhängig vom Zeitpunkt der Durchführung und stellen daher keine spezifische Folge einer früheren Intervention dar. Es ist aber demgegenüber zu betrachten, dass die MLD eine progrediente und weitgehend irreversible neurodegenerative Schädigung entzeichnet ist und dass, so wie es gerade jetzt ausführlich dargestellt wurde, der therapeutische Nutzen der Standzelltransplantation eben wesentlich davon abhängig ist - hier geht es im Neugeborenencreening genau um diesen Punkt -, dass die Behandlung vor ausgeprägter neurologischer Manifestation erfolgt. Das sehen Sie insbesondere ja auch noch mal sehr eindrücklich in den Daten der jetzt nachgereichten Studie von Frau Schoenmakers. Den eingetretenen Funktionsverlust, und das ist das, was Herr Gröschel gerade gesagt hat, wann wir normalerweise den Patienten behandeln, wenn wir kein Neugeborenencreening oder keinen Indexpatienten in der Familie haben, können wir ja nicht mehr rückgängig machen. Vor diesem Hintergrund muss man einfach immer davon ausgehen, und das ist auch Datenlage, dass eine Verzögerung der Therapie eben mit einem erhöhten Risiko irreversibler neurologischer Schäden verbunden ist.

Dass man das als Schaden überhaupt bezeichnen kann, das fällt einem, der sich seit Jahren mit dieser Patientengruppe beschäftigt, unheimlich schwer. Ich kann das aus der reinen Datenlage natürlich verstehen. Aber wenn Sie jetzt wirklich sehen, wenn wir eben die Patienten durch das Neugeborenencreening erwischen, die fast keinerlei Schaden haben, dann haben die mit dieser etablierten Therapie das beste Outcome, auch bezogen jetzt da auf relativ lange Überwachungszeiten. Also, die Intervention erfolgt ja nicht bei gesunden Patienten mit unklarem Erkrankungsrisiko, sondern eben bei Patienten mit einer genetisch gesicherten und klinisch relevanten Erkrankung, bei der die Progression grundsätzlich zu erwarten ist. Das ist über Natural-History-Daten wirklich im großen Ausmaß bewiesen.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank für den Hinweis. Erlauben Sie mir, dass natürlich unabhängig von der Erkrankung zu jeder Aufklärung über eine Maßnahme und eine Intervention, hier vermutlich primär an die Eltern, doch dazu gehört, was unmittelbare, auch negative Folgen einer Intervention sein können. Und das ist ein potenzieller Schaden, den selbstverständlich die Eltern abzuwägen haben gegenüber dem, so es denn so ist, möglicherweise bestehenden Nutzen, der sich in einer späteren Situation dann ergibt. Ich kann das total nachvollziehen, dass Sie das in den Vordergrund stellen, aber es ist völlig berechtigt, von Schaden zu sprechen, weil dieser potenziell mit einem gewissen Risiko,

natürlich nicht bei jedem Kind, unmittelbar entstehen kann durch die Intervention. Das ist natürlich wichtig, dass das in der Aufklärung ist. Ich gehe aber auch davon aus, dass Sie das ja ohnehin machen.

Hendrik Rosewich: Wenn ich dazu noch ganz kurz etwas sagen darf. Absolut richtig. Es ist ja jetzt nur hier der Schaden der Therapievorverlegung. Dass beide ein inhärentes Risiko haben, ist klar. Der Schaden der Therapievorverlegung ist kein Schaden, sondern ein Gewinn. Das ist das, was ich damit zum Ausdruck bringen will.

Moderator Thomas Kaiser: Okay. Alles klar. Habe ich verstanden. Da sind wir möglicherweise unterschiedlicher Ansicht, aber das werden wir dann im Abschlussbericht sehen.

Herr Gröschel, haben Sie sich noch mal gemeldet, oder ist das noch die Hand, die oben ist?

Samuel Gröschel: Vielleicht ist es noch die Hand, die oben ist, aber noch eine kleine Anmerkung zu diesem Schaden. Trotzdem, ein Schaden durch die Erkrankung entsteht ja in jedem Fall, auch bei diesen späten Formen. Das wollte ich noch mal unterstreichen, weil vielleicht von anderen Erkrankungen oder so könnte der Eindruck entstehen, dass der Schaden für sehr späte Formen womöglich sehr gering sein könnte oder vielleicht gar nicht auftreten könnte, wenn wir die früh diagnostizieren. Der Schaden bei der metachromatischen Leukodystrophie auch für die späten Formen entsteht für alle Erkrankten und für alle früh Diagnostizierten. Die Spekulation, dass es da vielleicht milde, ganz milde, späte Formen gibt, kenne ich, aber die ist nicht belegbar. Die ist nicht durch Literatur oder Daten belegbar. Das ist eine Vermutung, dass das so sein könnte. Aber wir wissen von allen Daten, die wir kennen, alle mit der Erkrankung diagnostizierten Personen haben einen Schaden durch die Erkrankung. Das wollte ich noch mal bei dieser Diskussion um den Schaden hinzufügen.

Moderator Thomas Kaiser: Gut. Vielen Dank. Dann mache ich noch mal kurz was zur Begrifflichkeit der Verhinderung oder Verringerung der Wahrscheinlichkeit eines eintretenden Schadens, so wie Sie es gerade beschrieben haben, durch die Erkrankung, also negativer Folgen der Erkrankung. Das zu adressieren durch eine Therapie ist dann der Nutzen der Therapie. Der Schaden entsteht dadurch, dass man eine Therapie anwendet, weil Therapie inhärent ein Schaden sein kann, also eine Nebenwirkung der Therapie. Also einfach, dass wir da diese Begrifflichkeiten klarhaben. Natürlich kann man das alles mit Vor- und Nachteilen und positive und negative Effekte etc. beschreiben, aber einfach, dass wir da in der Begrifflichkeit klar sind. Ja, wenn man nichts macht, entsteht eine negative Folge für die Kinder. Deswegen sind wir ja auch hier heute, weil wir sehen eben aus den Daten, dass in allen diesen verschiedenen Formen negative Folgen entstehen. Die Frage ist eben: Gibt es ausreichend Daten für die unterschiedlichen Situationen und die unterschiedlichen Therapien, dass das, was man an positiven Effekten durch die Therapie erreicht, tatsächlich das aufwiegt, was man an negativen Effekten unmittelbar durch die Therapie aber auch verursacht? Das ist

nun mal inhärent in der Durchführung einer Stammzelltherapie, dass es da eine gewisse Wahrscheinlichkeit für negative Effekte gibt. Das ist genau die Frage der Beurteilung, und das ist unsere Aufgabe.

Gut. Haben wir vielleicht noch die Nachfrage zu den nachgereichten Daten?

David H. Seidel: Zunächst wollte ich noch kurz mitteilen, dass wir deskriptiv ja alles dargestellt haben, was an Evidenz bei uns vorlag. Das heißt, wir haben auch alles im Bericht drin.

Aber ich habe noch eine Frage zu der von Ihnen angekündigten oder benannten Publikation zu Schoenmakers. Das ist ja eine MLDi-Registerauswertung. Uns interessiert hier vor allem: Wie sind denn die Fälle da drin, die dort beschrieben sind? Überlappen die sich eigentlich mit den bisherigen uns bekannten Fällen? Denn wir haben gesehen, dass einige Autoren uns bereits bekannte Studien veröffentlicht haben. Da würde ich Sie gerne mal bitten, dass Sie vielleicht das näher ausführen, genauso wie auch, ob da eine Registrierung in diesem EBMT-Register erfolgte oder wie da die Einspeisung vielleicht generell erfolgte. Vielleicht können Sie sich zunächst dazu kurz äußern.

Moderator Thomas Kaiser: Herr Gröschel.

Samuel Gröschel: Das beantworte ich gern. Die Daten, die wir nachgereicht haben, sind das bisher größte beobachtete Patientenkollektiv, das mit Stammzelltransplantation behandelt wurde, das es jemals gab. Also, es sind wirklich wertvolle Daten. Da stecken auch einzelne Patienten drin, die schon zuvor in den Vorstudien berichtet wurden. Aber seitdem sind mindestens zehn Jahre vergangen. Das heißt, diese Daten - noch mal zehn Jahre für diese Patienten mit späten Formen - sind wirklich wertvolle Beobachtungszeiträume. Idealerweise würden wir uns da 50 Jahre wünschen, um da noch bessere Aussagen machen zu können. Aber diese Daten, die da jetzt nachgereicht wurden, sind wirklich noch mal sehr lange Beobachtungszeiträume, und von sehr vielen Daten, die wir jetzt haben, die teilweise ... Einzelne Patienten sind vorberichtet wurden, aber eben mit deutlich kürzeren Beobachtungszeiträumen.

Zu der Frage der Register. Das sind alles Daten, die in einem Register zusammengeführt wurden, nämlich dem MLDi-Register, also dem Europäischen Register der MLD-Initiative. Das ist ein akademisch geführtes Register in Amsterdam von diesem Netzwerk der europäischen MLD-Experten. Die stellen aus allen Zentren die Daten zusammen. Das ist wirklich ein sehr großes Kollektiv von Daten und deswegen für die Bewertung extrem wertvoll.

Das EBMT-Register haben Sie genannt. Das ist das Europäische Stammzelltransplantationsregister. Das ist ein Register der Hämatologen. Da weiß ich nicht, da kann ich nicht gut bewerten, wie zuverlässig das geführt wird und welche Daten da drin

sind. Aus meiner Sicht spielt das aber nicht so eine Rolle, weil es geht hier um dieses MLDi-Register.

Beantwortet das so weit die Fragen?

Moderator Thomas Kaiser: David.

David H. Seidel: Ja.

Ich habe noch eine Frage zu diesem Register generell. Sie haben gesagt, es sind zehn Jahre mehr Daten drin oder zehn Jahre sind vergangen seit den letzten publizierten Daten. Aber wir haben jetzt mal reingeschaut und nur zwei präsymptomatische spätjuvenile Fälle mehr entdeckt. Das erscheint mir relativ wenig in den letzten zehn Jahren, dass das irgendwie hinzugekommen ist. Daher war jetzt die Frage: Sind denn von allen Zentren, die daran beteiligt waren an dieser Schoenmakers-Publikation, auch alle Daten in dieses Register eingeflossen, bzw. wie vollständig ist denn diese MLDi-Registerauswertung? Können Sie sich dazu noch mal positionieren, bitte?

Moderator Thomas Kaiser: Herr Gröschel, wollen Sie?

Samuel Gröschel: Ja, gerne. Daran sieht man, wie selten die Erkrankung ist und wie wenige Fälle wir europaweit präsymptomatisch überhaupt diagnostizieren können, weil es keinen Neugeborenencreening gibt. Die Situation, dass ein Kind diagnostiziert wird, bevor es Symptome hat, ist extrem selten. Das sind manchmal Zufallsbefunde, auch extrem selten. Wir kommen, glaube ich, noch zu diesem Punkt, wie die Situation der Diagnosestellung in der Realität ist. Aber das wundert mich jetzt nicht, dass über diesen Zeitraum nur mehr präsymptomatisch behandelte Fälle dazugekommen sind. Umso wichtiger ist es, glaube ich, oder umso schöner ist es, dass wir jetzt von diesen bereits Behandelten - das sind insgesamt 15 in dieser Publikation - so lange Beobachtungszeiträume haben, um wirklich etwas zur Therapie zu sagen.

Ich glaube, eine Sache hatte ich jetzt noch nicht beantwortet, ob da vielleicht doch noch eine Dunkelziffer ist von behandelten Patienten. Das glaube ich nicht. Wir kennen die europäischen Zentren, die die metachromatische Leukodystrophie transplantieren. Da gibt es keine große Dunkelziffer. Natürlich sind außerhalb dieser Zentren vielleicht noch Patienten behandelt worden. Aber bei allen Zentren, die da beteiligt wurden, die sind meines Erachtens erfasst. Dadurch, dass die so gut verlaufen, gibt es ja eher die Motivation, wenn man das unterstellen kann, die gut Verlaufenden zu zeigen und nicht die, die schlecht verlaufen. Aber aus meiner Erfahrung oder aus meiner Sicht sind das alle Patienten, die da behandelt werden.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Herr Rosewich, bevor ich Sie drannehme, ein, zwei Zwischenanmerkungen, weil Sie zwei, drei Punkte, die wichtig sind für die Interpretation solcher Daten, angesprochen haben.

Unser Punkt ist gar nicht - ich sage das jetzt mal so ganz bewusst -: Wenn irgendjemand mal auf die Idee gekommen ist, aus welchen Gründen auch immer mal eine einzelne Stammzelltherapie durchzuführen, obwohl das gar nicht sinnvoll ist, weil dieses Zentrum oder dieses Krankenhaus keine Erfahrung hat, dass das nicht in der Datenbank oder in dem Register ist, ist nicht entscheidend, weil wir wollen natürlich qualitativ hochwertige Therapien haben. Der entscheidende Punkt ist, dass von den Zentren, die dann eben auch eine solch qualitativ hochwertige - davon gehen wir aus - Therapie durchführen, auch tatsächlich alle durchgeführten Therapien in diesem Register enthalten sind. Erster Punkt. Das heißt, das ist eine Frage, wie das Register aufgebaut ist, gibt es also eine Verpflichtung, jede Therapie einzutragen. Das ist übrigens eine Besonderheit beim EBMT-Register, dass es dort die Verpflichtung gibt. Deswegen ist das vollständig.

Und der zweite Punkt ist, dass dann in einer entsprechenden Auswertung einer Publikation, und die Publikation, die Sie jetzt eingereicht haben, hat selbstverständlich den großen Gewinn einer längeren Nachbeobachtung ... Nur es braucht eben neben der längeren Nachbeobachtung auch die Vollständigkeit der Fälle. Das ist wichtig, damit man solche Daten auch interpretieren kann. Denn sonst gibt es potenziell eine Selektion von Fällen und potenziell ein irreführendes Ergebnis. Das ist einfach das Grundsätzliche. Und daraus kommen unsere Fragen. Also, es muss sichergestellt sein, nicht nur, dass man das hofft, sondern es muss sichergestellt sein, dass die teilnehmenden Zentren tatsächlich auch verpflichtet sind und das auch machen, vollständig die Fälle zu berichten, und dass Auswertungen, die durchgeführt werden, auch tatsächlich vollständig in dem Register enthaltene Fälle dann auswerten.

So weit.

Jetzt Herr Rosewich, wenn Sie ... Sie telefonieren allerdings gerade, sehe ich, aber es haben Sie schon beendet...

Hendrik Rosewich: Nein, alles gut. Ich wollte nur den Leiter der Stammzelltransplantation jetzt mal parallel fragen, ob alle im EBMT-Register sind. Das kann ich auch gerne noch nachreichen. Aber ich denke, das ist der Fall. Aber egal, das kann ich gerne auch noch nachreichen.

Ich habe jetzt nur noch mal auf die Frage, dass Sie sich wundern, dass wir ... Vielleicht ist das auch zu trivial, aber ich möchte es einfach nur noch mal sagen. Vielleicht ist es auch allen völlig klar. Ich gehe vielleicht auch davon aus, trotzdem. Dass man einen präsymptomatischen Patienten entdeckt und ihn dann behandelt, wie soll das gehen? Das ist eigentlich unmöglich.

Es geht eben nur, wenn ein Geschwisterkind krank war und man dann eben den Verdacht hat, dass es sich wieder bei einer autosomal rezessiven Erkrankung beim Geschwisterkind wiederholen könnte. Und dann testet man natürlich sofort. Ich denke, das ist auch allen klar. Dann gibt es ganz, ganz wenige Zufallsbefunde. Aber ganz präsymptomatisch, ohne irgendwelche Ausprägungen der Erkrankung, erkennt man natürlich auch niemanden. Deswegen ist es klar, dass das eine sehr geringe Anzahl von Patienten ist. Das wollte ich nur noch mal sagen, weil vielleicht auch für uns einige Dinge so klar sind, aber die vielleicht von der Außenbetrachtung nicht so klar sind. Das wollte ich gerne noch mal anfügen.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. Deswegen, vielleicht meine Anmerkung auch noch mal wiederholend, war meine Frage nach einer interventionellen Studie, wo man das ja genau so planen könnte. Das war der Hintergrund. Ansonsten sind es eben die Zufallsbefunde, die man hat, die auch dazu führen, dass man das nicht systematisch, sondern über eine längere Zeitdauer durch welche Konstellation auch immer - Sie haben ja eben eine beschrieben - eben untersuchen kann. Aber das ist eben nicht ein systematischer Ansatz, um diese Therapie tatsächlich zielgerichtet zu untersuchen. Einfach mal so beschrieben. Das heißt nicht, dass die Daten wertlos sind, sondern deswegen aber war meine Frage nach einer interventionellen Studie zur Stammzelltherapie.

Hendrik Rosewich: Noch einen Kommentar, wenn Sie mir ihn gestatten. Herr Gröschel hat es ja schon beantwortet, aber ich wollte nur sagen, dass alle hier therapierten Patienten - wir können es ja hier sagen - ganz klar in dem Register sind und es auch uns daran liegt, ganz realistische Daten abzubilden. Wir wollen auch keine Patienten behandeln mit einer Therapie, die nachher nur für einen kleinen Teil oder irgendwie für irgendetwas Besonderes ... Wir wollen das nicht irgendwie positiv darstellen, sondern wir sind auch dazu verpflichtet, es absolut transparent und klar darzustellen. Also, für unser Zentrum können wir sagen: Klar, alle enthalten.

Moderator Thomas Kaiser: Jetzt hat sich Herr Gröschel noch mal gemeldet.

Samuel Gröschel: In der Richtung wollte ich das auch noch mal darstellen - also, ich verstehe jetzt Ihre Frage besser -, dass das natürlich keine prospektive Studie ist und wie gut wir da alle erfasst haben. Aber ich würde mal behaupten, die präsymptomatisch Behandelten sind alle erfasst.

Moderator Thomas Kaiser: Okay. Vielen Dank. - Gibt es dann von unserer Seite jetzt noch Fragen zu dem Sachverhalt, oder sind wir so weit? David, du hast noch eine Frage.

David H. Seidel: Die Präsymptomatischen sind alle erfasst, haben Sie gesagt. Und die anderen Fälle, also die nichtbehandelten Fälle, die vielleicht geführt werden, oder die frühsymptomatischen Fälle, sind die auch alle in dem Register drin? Wir haben ja nur über die

Präsymptomatischen erst mal gesprochen, aber für einen Vergleich braucht man natürlich präsymptomatisch gegen andere Fälle.

Moderator Thomas Kaiser: Genau. Konkrete Frage. Konkrete Antwort? - Herr Gröschel.

Samuel Gröschel: Ja, das würde ich genauso sehen. Weil es ganz klar ist in diesen ganzen Daten, dass die, wenn die symptomatisch sind und behandelt wurden, nicht mehr so gut von der Therapie profitieren, würde das für diese Gruppe auch gar nicht mehr so einen Unterschied machen, ob da noch ein, zwei mehr behandelt wurden oder nicht. Aber die sind aus meiner Sicht auch alle drin.

Moderator Thomas Kaiser: Gut. Vielen Dank. - Jetzt habe ich Frau Bley und dann Herrn Rosewich noch mal.

Annette Bley: Ich wollte nur ganz kurz ergänzen, dass ich auch davon ausgehe, dass der große Anteil der transplantierten Patienten in dem Register enthalten ist. Ich weiß von einzelnen Patienten, die da nicht mitregistriert wurden, zumindest zum Zeitpunkt des Datencuts. Aber die überwiegende Mehrheit wird drin sein. Ich glaube, eine Verpflichtung, so wie bei dem Transplantationsregister, dass alle therapierten Fälle erfasst sein müssen, war sozusagen nicht obligat. Also, es gibt da eine geringe Unschärfe. Ich wollte das nur einmal ergänzen.

Moderator Thomas Kaiser: Wunderbar. Vielen Dank. - Dann Herr Rosewich.

Hendrik Rosewich: Ich habe jetzt gerade den Leiter unserer Stammzelltransplantation - er ist seit 30 Jahren Leiter der Stammzelltransplantation und überblickt das ... Er hat gesagt, alle allogene Stammzelltransplantationen, MLD, werden dem Pädiatrischen Register Stammzelltransplantation, also PRSZT, gemeldet, und die übermitteln ans EBMT.

Moderator Thomas Kaiser: Okay. Wunderbar. Vielen Dank. Dann ist das schon mal eine wichtige Information. Schauen wir mal, was wir damit anfangen. Vielen Dank.

Nur eine Nachfrage gerade an der Stelle. Haben Sie mal einen Abgleich gemacht mit den Einträgen in dem EBMT-Register mit Ihren eigenen Einträgen in dem spezifischen MLD-Register? Herr Gröschel?

Samuel Gröschel: Nein, haben wir nicht.

Moderator Thomas Kaiser: Okay. Vielen Dank. - Dann, glaube ich, sind wir mit TOP 2 so weit durch.

Dann sind wir bei

2.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Differenzierung der MLD-Verlaufsformen: weitere „größere Kohortenanalysen“?

Welche Fragen haben wir an der Stelle?

Ulrike Paschen: Hier geht es um die Differenzierung der MLD-Verlaufsformen. Damit sind wir jetzt gewechselt von der Frage, ob die Therapien nutzen, zu der Frage, ob es möglich ist, zum Zeitpunkt des Neugeborenencreenings zwischen den verschiedenen MLD-Verlaufsformen zu differenzieren. Die Frage haben wir ja im Vorbericht mit Ja beantwortet. Jetzt richtet sich meine Frage an die GNP. Und zwar haben Sie da erklärt, dass es weitere, größere Kohortenstudien gebe, in denen sich eine hohe Vorhersagegenauigkeit zeige. Das interessiert uns natürlich sehr, denn wir wollen unseren Bericht auf vollständige Daten stützen. Das hatten wir ja eben auch schon an anderer Stelle gesagt. Deshalb würden wir gerne wissen, was die entsprechenden Zitate sind. Vielleicht ist es auch noch nicht publiziert. In dem Fall würde uns interessieren, wann damit zu rechnen ist.

Moderator Thomas Kaiser: Genau. Konkrete Frage, weil es gab eben die Aussage, weitere Kohortenanalysen, allerdings ohne Zitate. - Herr Gröschel, dann Frau Laugwitz.

Samuel Gröschel: Da kann ich nur sagen: Wir beziehen uns da auf diese Daten, die wir jetzt publiziert haben und auch Ihnen zugeschickt hatten, wo wir in Deutschland und in Österreich in diesem Pilotneugeborenencreeningprojekt alle bisher diagnostizierten Patienten publiziert haben und zur Verfügung gestellt haben und daran auch noch mal zeigen konnten, wie gut dieser Managementpfad, und dazu gehört die Identifizierung der Subtypen, funktioniert hat.

Moderator Thomas Kaiser: Okay. Vielen Dank für die Spezifikation. - Dann Frau Laugwitz.

Lucia Laugwitz: Wir haben jetzt auch gerade in Vorbereitung von einer Publikation die ganzen MLD-Fälle, die Genotypen, die mit dazu berichteten Subtyp publiziert sind - das sind fast 300 Fälle -, ausgewertet und darauf die Leitlinien, die im europäischen Konsensus publiziert sind, angewendet und zusätzlich noch einmal auf eine interne Kohorte, nämlich aller Tübinger Patienten und aller Patienten aus dem Children's Hospital of Philadelphia - das sind insgesamt 200 Patienten -, ausgewertet. Und in beiden, also einmal in den rein publizierten Fällen und dann in den internen Datenbanken, schaffen wir es in 80 % der Fälle allein aufgrund des Genotyps, also ohne zusätzliche Informationen über Enzymaktivität oder Geschwister, die betroffen sind, den Subtyp vorherzusagen, einfach durch Anwendung der Recommendations, die da in der europäischen Leitlinie für den Umgang mit Neugeborenencreeningpatienten vorhergesagt sind. Das ist sozusagen allein durch Anwendung der publizierten Leitlinien. Das ist schon mal ziemlich gut. Wir bereiten da gerade eine Publikation vor, die auch noch ein In-vitro-Modell dazufügt. Die wird, glaube ich, innerhalb der nächsten drei Wochen eingereicht werden. Aber das dauert dann immer, bis das durch ist.

Moderator Thomas Kaiser: Okay. Das heißt also, wenn ich das richtig verstehe, zum einen bezieht sich diese Aussage „weitere größere Kohortenanalysen“ auf Daten, die Sie eingereicht haben, Deutschland, Österreich, habe ich eben verstanden. Dann haben Sie aber auch weitere Analysen durchgeführt. Dazu gibt es noch keine Zitate. Keine Auswertungen sind keine Daten. Das muss man ganz klar sagen.

Lucia Laugwitz: Genau. Aber wenn man die Daten, also die Literatur, die publiziert ist, nimmt und auswertet, dann kommt man sozusagen auf diese Ergebnisse. Das sind sozusagen die publizierten Daten.

Moderator Thomas Kaiser: Für uns - vielleicht darf ich das noch mal sagen - war wichtig, weil es diesen allgemeinen Satz gibt „weitere größere Kohortenanalysen, ohne Zitate“ ... Das wollten wir spezifiziert haben. Ich verstehe jetzt aber, dass es neben den eingereichten Daten, Deutschland, Österreich, keine weiteren aktuellen Zitate gibt, die weitere größere Kohortenanalysen spezifizieren. Richtig?

Lucia Laugwitz: Keine veröffentlichten Daten, nein.

Moderator Thomas Kaiser: Alles klar. Vielen Dank. Das war die Frage. Wunderbar.

Dann sind wir, glaube ich, damit durch, oder gibt es dazu noch Fragen?

Ulrike Paschen: Eine Anmerkung.

Moderator Thomas Kaiser: Eine Anmerkung, okay, auch das ist möglich.

Ulrike Paschen: Eine kurze Anmerkung, weil wir jetzt ja hier bei dem TOP zur Differenzierung der MLD-Verlaufsformen sind und diese Publikation, die Sie uns jetzt eingereicht haben mit der Stellungnahme, auf jeden Fall sehr wichtig ist, und zwar für die Identifizierung der MLD-Fälle überhaupt, aber aus unserer Sicht keine weiteren Ergebnisse liefern kann für die Frage, ob es präsymptomatisch, also zum Zeitpunkt des Neugeborenencreenings, möglich ist, zwischen den MLD-Verlaufsformen zu differenzieren. Sie beschreiben da, dass Sie das angewendet haben, was andere herausgefunden haben bzw. in Ihrer Gruppe herausgefunden wurde, wie differenziert werden kann, aber es ist eine Anwendung und es ist keine weitere Studie zur Differenzierung der MLD-Verlaufsformen.

Moderator Thomas Kaiser: Gibt es dazu Anmerkungen, Herr Gröschel?

Samuel Gröschel: Ja, das ist korrekt, würde ich sagen. Die Studie zeigt einfach nur, und das ist natürlich auch sehr wichtig, dass dieser Algorithmus der Vorhersage in allen diagnostizierten Patienten funktioniert hat. Also, in 100 % dieser Patienten hat das funktioniert. Das sind insgesamt nur neun, aber immerhin neun, die wir in Österreich und Deutschland

diagnostizieren konnten. Dieser Algorithmus bestätigt einfach nur das sozusagen, was Sie auch aus den Daten herausgelesen haben und was wir auch sozusagen gefunden haben, dass dieser Algorithmus und das Management der Vorhersage dieser Erkrankten, dieser Screeningpositiven, funktioniert hat.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Dann habe ich noch mal Frau Laugwitz.

Lucia Laugwitz: Ja, noch einen Satz dazu: und dass eben diese Vorhersage dann auch im Treatment-Eligibility-Panel von MLDi eben diskutiert wurde und da auch eine Einstimmigkeit unter den ganzen europäischen MLD-Experten herrschte zu der Vorhersage. Also, es gab keine Fälle, die da irgendwie kontrovers diskutiert werden mussten, sondern man konnte sie alle vorhersagen.

Moderator Thomas Kaiser: Okay. Danke noch mal für den Hinweis. Wir werten das dann einfach bei der Auswertung der entsprechenden eingereichten Studien. Vielen Dank.

Wenn es dann zu TOP 3 sowohl hier als auch virtuell keine weiteren Anmerkungen gibt, dann wären wir beim inhaltlich letzten TOP, nämlich

2.4.5 Tagesordnungspunkt 4: Quantifizierung des Anteils behandelbarer Patientinnen und Patienten (Situation ohne Neugeborenen Screening)

Welche Fragen haben wir?

Vera Weingärtner: Dieser TOP bezieht sich auf eine Nachfrage zur Abbildung 1 in unserem Vorbericht. In dieser Abbildung hatten wir versucht, die Annahmen, die uns zugrunde liegen für die derzeitige Situation ohne Neugeborenen Screening, zu skizzieren. Eine Annahme, und die ist auch als solche beschrieben worden, ist die Schätzung, dass ungefähr ein Drittel aller Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose noch für eine Therapie potenziell infrage kommt. Da ist sowohl die Gentherapie ... Es sind alle MLD-Subtypen damit zusammengefasst gemeint gewesen und beide Therapieansätze. In einer Stellungnahme, das war auch die GNP, wurde angemerkt, dass das sozusagen nicht ganz nachvollziehbar ist.

Dazu wollte ich mich einfach kurz positionieren. Wir haben im Abschnitt 5.5 dazu eine Einordnung vorgenommen, wo diese Zahl herkommt. Die kommt nämlich aus dem europäischen Konsensuspapier, aus dem Diskussionsabschnitt. Dort wird eine Quelle zitiert, die wir dort auch einordnen. Die Überschrift dieses Abschnitts ist vielleicht nicht ganz einschlägig gewesen. Da werden wir uns noch mal überlegen, ob wir das anpassen.

Aber jetzt noch mal zurück zur Zahl. In der Stellungnahme wurde angemerkt, dass dieser Anteil als zu hoch eingeschätzt wird und dass Versorgungsdaten aus dem Zentrum in Tübingen dafürsprechen, dass über 80 % der Patientinnen und Patienten derzeit ohne

Neugeborenencreening schon nicht mehr für eine Therapie infrage kommen. Unsere Frage, die wir jetzt stellen möchten, ist, ob es Publikationen gibt, die einschlägig sind, die diese Zahlen belegen können.

Moderator Thomas Kaiser: Genau. Also, der Hinweis an der Stelle ist eben, wir haben die Zahl nicht erfunden. Sie ist allerdings auch jetzt erst mal in einem europäischen Konsensuspapier. Wir haben das entsprechend in der Diskussion eingeordnet. Es gibt jetzt in der Stellungnahme aus einem Zentrum eine Anmerkung. Wir wären natürlich daran interessiert, das durch entsprechende systematische Erhebungen publizierter Daten oder Erhebungen und Auswertungen und dann Publikation der Daten dann auch tatsächlich präziser einordnen zu können. Weil derzeit befinden wir uns in so einem Bereich von 20 bis 33 %, wenn man jetzt mal die Stellungnahme und das, was im Vorbericht steht ... Es wäre gut, das ein bisschen besser klassifizieren zu können. - Herr Gröschel.

Samuel Gröschel: Vielen Dank für die Frage. Unsere Stellungnahme war in der Richtung zweifach aus einer Irritation herausgekommen. Einerseits war das im Vorbericht nicht ganz nachvollziehbar, von welcher Quelle das kam, weil die entsprechende Abbildung da nicht ganz eindeutig war. Aber das habe ich jetzt verstanden, dass da irgendwie offensichtlich eine Quelle existiert.

Und der zweite Punkt, der zur Irritation geführt hat, ist eben diese Zahl, die nicht mit unserer Versorgungsrealität übereinstimmt. Ich glaube, das wurde vorhin schon kurz erwähnt. Man muss bedenken, wir sind im Moment das einzige Behandlungszentrum in Deutschland für die Gentherapie und sehen deswegen sehr, sehr viele Patienten mit der Erkrankung, und wir wissen von 90 % der in Deutschland diagnostizierten Patienten. Die kommen natürlich erst mal zu uns und fragen nach Therapieoptionen. Von dieser Versorgungsrealität aus gesehen ist dieses eine Drittel, das sozusagen theoretisch vielleicht erwartbar wäre und behandelbar wäre, unrealistisch, sondern wir erleben, dass mindestens 80 %, wenn nicht mehr, dieser Patienten zu spät kommen und symptomatisch sind und sich nicht mehr für irgendeine Therapie qualifizieren, bei denen auch die Therapie nicht mehr helfen würde. Also, die gehen dann zum Teil nach China - dort gibt es die Gentherapie auch - und lassen sich behandeln, und die Kollegen dort behandeln dann Kinder, die eigentlich nicht mehr zu behandeln sind. Die verschlechtern sich dann trotz Therapie, was natürlich international nicht berichtet wird. Das ist das, was wir nur über soziale Medien mitkriegen. Also, das ist ein realistisches und besorgniserregendes Szenario. Von dieser realen Welt - sozusagen Versorgungsrealität - aus erscheint diese Zahl, die da genannt wurde, irgendwie nicht ganz angemessen.

Um das noch mal zu wiederholen: Wir können ja nur Patienten behandeln, die zufällig diagnostiziert wurden. Das ist fast keiner. Und wir können nur Patienten behandeln, die eben ein älteres Geschwisterkind hatten, das schwer erkrankt ist und dann noch behandelt wird,

und das ist auch selten. Insofern sehen wir wirklich sehr viele Kinder, über 80 %, die wir nicht mehr behandeln können.

Moderator Thomas Kaiser: Okay. Vielen Dank für die Einordnung. - Dann hätte ich Frau Laugwitz.

Lucia Laugwitz: Ganz kurz. Und das ist dann auch konsistent mit der Quelle, die Sie, glaube ich, zu dieser Grafik zitieren, das ist nämlich Horgan et al. 2023. Das ist meines Wissens die einzige Analyse, die das schon mal auflistet, wie viele Patienten noch infrage kommen für die Therapie mit arsa-cel. Da haben die letztendlich 17 Patienten in dem Beobachtungszeitraum für diesen Report gesehen, und von den 17 Patienten kamen nur vier für die Gentherapie infrage, und drei von diesen Kindern wurden eben über Geschwister diagnostiziert, ein einziges eben im frühsymptomatischen Stadium über die Symptome. Und von diesen vier Kindern, die dort gelistet sind, waren auch nur zwei präsymptomatisch und die anderen beiden auch schon symptomatisch, so gerade an der Grenze, dass sie irgendwie noch zugelassen werden. Ich glaube, daher kommt auch diese Verwirrung, ob man jetzt ein Drittel sagt oder 20 %. Das sind einfach extrem kleine Zahlen. Also, wenn man insgesamt 17 Patienten hat und dann vier infrage kommen für die Therapie, dann ist das einfach für eine ... Also, es waren jetzt nicht 100 Patienten, die da ausgewertet wurden. Da ist man sozusagen schnell bei einem Drittel oder 20 %, ohne dass man da, glaube ich, eine saubere Trennschärfe hat, wie viele Patienten in größeren statistischen Kohorten zustande kommen. Das muss man, glaube ich, zu dieser Studie dazu sagen.

Moderator Thomas Kaiser: Okay. Wunderbar. Vielen Dank für die Einordnung. - Dann hätte ich Herrn Rosewich.

Hendrik Rosewich: Ich glaube, das ist jetzt in den Vorstellungen und in den Daten, die Sie zur Verfügung haben, auch eindeutig klargeworden, dass eben die Präsymptomatischen am meisten profitieren. Ob wir einen Patienten jetzt einer Therapie zuführen können oder nicht, also mit vielleicht leichten Symptomen schon, ist es trotzdem besser, ein großer Benefit, der hat sie noch nicht oder sie hat sie noch nicht. Und das möchte ich noch mal eindrücklich sagen - das sehen Sie ja auch in allen Daten -, dass es hier ums Neugeborenencreening geht. Wir haben die Patienten identifiziert, bevor sie Symptome haben, und sie haben dann sowohl für die Gentherapie als auch für die Stammzelltransplantation mit Abstand die besten Grundvoraussetzungen. Ich glaube, es geht nicht nur um Therapie ja oder nein, sondern es geht um die bestmögliche Therapie für unsere Patienten.

Moderator Thomas Kaiser: Okay. Vielen Dank. - Dann haben wir noch eine Nachfrage. Vera.

Vera Weingärtner: Ich habe noch eine Rückfrage. Sie haben sich jetzt, wenn ich das richtig verstanden habe, und das ist meine Frage, primär auf die frühen Formen bezogen bei diesen

Zahlen, die Sie genannt haben. Gibt es denn Unterschiede bei dem Anteil der frühen Form, der behandelt werden kann, und den späten Verlaufsformen, oder ist das ungefähr gleichzusetzen?

Moderator Thomas Kaiser: Herr Gröschel.

Samuel Gröschel: Ja, das ist aus meiner Sicht ungefähr gleichzusetzen, weil, wie schon vorhin gesagt, bei den späten Formen, wo man die Stammzelltransplantation als etablierte Behandlungsmöglichkeit anwendet, sind wir in unseren deutschen Zentren und europäischen Zentren in den letzten 20 Jahren aufgrund der Datenlagen zurückhaltender geworden. Deswegen werden da nur wenige oder nur sehr, sehr früh symptomatisch behandelte Kinder therapiert. Deswegen ist das sehr ähnlich wie mit der Situation der Gentherapie, wo auch fröhsymptomatische, fröhjuvenile Patienten, wenn sie gerade symptomatisch sind, noch behandelt werden können. Insofern ist das sozusagen eine sehr ähnliche Situation von der Versorgungsrealität.

Moderator Thomas Kaiser: Gut. Vielen Dank dazu.

Dann, glaube ich, sind wir mit dem TOP so weit mit unserem Informationsbedarf durch. Vielen Dank.

Dann hätten wir noch

2.4.6 Tagesordnungspunkt 5: Verschiedenes

Möchten Sie noch etwas ansprechen, loswerden, was jetzt noch nicht angesprochen worden ist? - Das sehe ich weder hier noch im virtuellen Raum.

Dann möchte ich mich ganz, ganz herzlich für die sehr, sehr konstruktive und auch wichtige Diskussion bedanken. Auch noch mal vielen Dank dafür, dass Sie sich so umfangreich Zeit genommen haben, eine Stellungnahme abzugeben. Das ist auch wichtig. Wir profitieren davon, dass wir einen entsprechenden Input zu einem Zwischenbericht, einem Vorbericht bekommen. Unabhängig davon ist es jetzt natürlich unsere Aufgabe, auf Basis der vorhandenen Informationen das zu werten und eben dann einen entsprechenden Abschlussbericht zu schreiben, den wir an den G-BA übermitteln werden, wo dann die weitere Entscheidung über das mögliche Neugeborenencreening getroffen wird. Also dafür noch mal ganz herzlichen Dank, dass Sie sich so intensiv beteiligt haben.

Ich wünsche Ihnen einen schönen Tag. Ansonsten sehen wir uns vielleicht in anderen Konstellationen noch mal. Vielen Dank.

Anhang A Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A.1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A.1.1 Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ).....	A 2
A.1.2 Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e. V. (DGKL).....	A 10
A.1.3 Deutsche Gesellschaft für Neugeborenenenscreening e. V. (DGNS)	A 18
A.1.4 ELA Deutschland e. V.	A 29
A.1.5 Gesellschaft für Neuropädiatrie e. V. (GNP)	A 73
A.1.6 Orchard Therapeutics plc.....	A 122

A.1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)

Autorinnen und Autoren

- Hoffmann, Georg F.
- Maier, Esther

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: S25-01

Titel: Neugeborenenscreening auf Metachromatische Leukodystrophie

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigelegten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum (Berichtsplan / Vorbericht)“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>	
Hoffmann, Georg F.; Prof. Dr.	
Maier, Esther; Prof. Dr.	
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)	
☒	im Namen folgender Institution / Organisation: Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ), Screening-Kommission
☐	als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte unter „Anmerkung“ und „Vorgeschlagene Änderung“.

Die DGKJ hat im Rahmen des Bewertungsverfahrens dem G-BA gegenüber im Februar 2025 zu einem Neugeborenen-Screening auf metachromatische Leukodystrophie (MLD) Stellung genommen. Im vorliegenden IQWIG-Vorbericht sehen wir die in unserer Stellungnahme formulierten kritischen Punkte weiterhin nicht adressiert und ausgeräumt:

Wie auch im IQWIG Bericht auf S.78 im Fazit erwähnt, existiert keine vergleichende Interventionsstudie entlang der Screeningkette. Hierzu möchten wir betonen, dass der beschriebene komplexe drei-stufige Screeningalgorithmus bisher in keinem deutschen Neugeborenen-Screeninglabor vollständig etabliert ist. Demzufolge liegen keine Daten insbesondere zur Umsetzbarkeit im Hochdurchsatz unter den zeitlichen Vorgaben der Kinderrichtlinie vor.

Evaluationen aus anderen Ländern z.B. UK sind im IQWIG Bericht nicht aufgenommen (Recommendations - UK National Screening Committee (UK NSC) - GOV.UK/metachromatic-leukodystrophy).

Die Umsetzung stellt die Screening-Labore in Deutschland zum aktuellen Zeitpunkt vor enorme apparative, personelle und logistische Herausforderungen (siehe hierzu den Abschnitt „Aktuelle Einschätzung der Umsetzbarkeit im erweiterten Neugeborenen-Screening“). Z.B. ist eine aufwendige Methodenetablierung für die *1st tier* Messung der Sulfatide mit der Anschaffung zusätzlicher kostspieliger Messgeräte erforderlich. Auch stehen aktuell keine Testkits gemäß IVDR zur Verfügung.

Darüber hinaus ist die dritte Stufe (Genetik) des vorgeschlagenen Screeningalgorithmus mit vielen Herausforderungen verbunden: hier ist bisher nur die komplette Sanger-Sequenzierung des *ARSA*-Gens vorgeschlagen. Die komplette Sequenzierung eines Gens wird bisher im Neugeborenen-Screening in Deutschland bei keiner Zielkrankheit angewendet. Im Mukoviszidose Screening werden gezielt 31 verbindlich definierte pathologische *CFTR*-Varianten und im SMA Screening ausschließlich die homozygote 5q Deletion untersucht. Wie auf S. 51 (Abschnitt 4.7.2.3. Studien zur diagnostischen Güte) des Berichts dargelegt, ist die Differenzierung der MLD-Verlaufsform in nur 40% bis hin zu 85% möglich. Die Verlaufsform ist

aber entscheidend für die weiteren Therapieentscheidungen. Für ein Neugeborenen Screening sind klarere Vorgaben der Zielmutationen erforderlich, um eine tiefgreifende Verunsicherung von Familien durch Mitteilung von Varianten unklarer Signifikanz (VUS), die klinisch nicht eingeordnet werden können zu vermeiden. Außerdem muss der Umgang mit später manifesten Formen geklärt und geregelt werden. Auf S. 190 des Berichts wird festgestellt, dass kaum evidenzbasierte verbindliche Kriterien für die Anwendung einer allo-Stammzelltransplantation vorliegen. Hier möchten wir betonen, dass es für die betroffenen Familien eine enorme psychische Belastung darstellen kann („patients in waiting“), die in ihren Folgen bisher nicht ausreichend evaluiert ist.

Wir verweisen darüber hinaus auf unsere alte Stellungnahme vom 21.02.2025 gegenüber dem G-BA (insbesondere den Abschnitt „Aktuelle Einschätzung der Umsetzbarkeit im erweiterten Neugeborenen Screening“), die hier unverändert wiedergegeben wird:

1 Beschreibung des Krankheitsbildes mit Unterformen

Die metachromatische Leukodystrophie (MLD) ist eine autosomal-rezessive lysosomale Speicherkrankheit, die durch den Mangel des Enzyms Arylsulfatase-A (ARSA) bedingt ist, das vom ARSA-Gen (OMIM *607574) kodiert wird.

Eine verminderte ARSA-Aktivität führt zu einer Anhäufung von Sulfatiden in Lysosomen, insbesondere in Zellen des zentralen Nervensystems (ZNS) und des peripheren Nervensystems und führt dort zur Neurodegeneration und Demyelinisierung. Leitsymptome sind eine Entwicklungsstagnation und ein Rückgang der motorischen und/oder kognitiven Fähigkeiten. Die Diagnose kann durch den Nachweis einer verminderten Aktivität des Enzyms ARSA, die erhöhte Konzentration von Sulfatiden im Urin oder anderen Körperflüssigkeiten und den Nachweis krankheitsverursachender Varianten im ARSA-Gen gesichert werden.

Die MLD wird derzeit anhand des Erkrankungsalters in eine spätinfantile (<2,5 Jahre), eine frühjuvenile (<6 Jahre), eine spätjuvenile Form (6–16 Jahre) sowie eine adulte Form (>16 Jahre) eingeteilt. Die spätinfantile Form der MLD beginnt meist mit einem Rückgang der motorischen Fähigkeiten und einem raschen Fortschreiten der Krankheit, die juvenile und adulte Subtypen sind im Krankheitsverlauf variabler.

Die Therapie der verschiedenen Unterformen ist unterschiedlich: seit Dezember 2020 ist von der EMA die **Gentherapie** Atidarsagene atotemcel (Libmeldy©) in körpereigenen Stammzellen für die Behandlung der präsymptomatischen spätinfantilen MLD und frühjuvenile MLD zugelassen. Patienten mit frühjuvenile MLD können auch im frühsymptomatischen Stadium der Krankheit mit Atidarsagene atotemcel behandelt werden.

Die **allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation** (HSZT) wird bei Patienten mit spätjuvenile und adulten Formen der MLD angewendet und zeigt die besten Behandlungserfolge bei prä-oder frühsymptomatischen Patienten. Ist der Krankheitsverlauf

jedoch weit fortgeschritten, kann die HSZT zu einer weiteren Verschlechterung des klinischen Zustandes führen.

Ausführliche Erläuterungen zu den Therapieansätzen und Therapieerfolgen werden durch die Fachexperten der GNP und GPOH in eigenen Stellungnahmen gegeben.

Die Zuordnung, welcher Typ der MLD vorliegt, ist komplex, denn sowohl die ARSA-Enzymaktivität, die Höhe der Sulfatide und auch die Varianten erlauben nur in bestimmten Konstellationen eine Prädiktion des klinischen Phänotyps (Santhanakumaran et al. 2022) und damit auch der zu wählenden Therapiestrategie. Dies wird auch in zwei aktuellen Konsensusleitlinien zur MLD aus Europa und den USA ausführlich diskutiert (Adang et al. 2024, Laugwitz et al. 2024).

Diese Problematik ist von größter Bedeutung für die Einführung eines Neugeborenencreeningprogramms und die Beratung der Familien mit einem auffälligen Screeningbefund.

Beschreibung eines möglichen Screening-Algorithmus auf MLD

Laugwitz et al. 2024 [4] schlagen einen dreistufigen Screening-Algorithmus aus Trockenblut vor:

- 1) Bestimmung von 16:1-OH-Sulfatid
- 2) Arylsulfatase-A (ARSA)-Aktivität
- 3) Genetik: komplette Sequenzierung des *ARSA*-Gens (und der Gene *SUMF1* und *PSAP*)

Als Konfirmationsdiagnostik wird die Bestimmung der ARSA-Aktivität in Leukozyten, die Bestimmung der Sulfatide im Urin und erneute Sequenzierung mittels Sanger-Sequenzierung oder next generation sequencing beim Neugeborenen und seinen Eltern und Einordnung der nachgewiesenen Varianten durch zwei unabhängige Humangenetiker nach ACMG-Guidelines empfohlen. Dies soll in einem spezialisierten Behandlungszentrum erfolgen, ebenso wie die klinische Untersuchung, Prädiktion des MLD-Subtyps und die Entscheidung über die weitere Therapie. In der Publikation ist ein Vorgehen für „early onset predicted“, „late onset predicted“ und „uncertain timing of onset“ vorgeschlagen. Die letzte Gruppe soll ein umfangreiches Monitoring erhalten - alle 6 Monate bis zum Alter von 2 Jahren, danach dann jährlich.

In der Publikation finden sich folgende Ergebnisse: Insgesamt wurden **109.259** Proben untersucht, von denen **381** Proben im first tier erhöhte Sulfatide (= 0,3 %) zeigten. In den Ergebnissen fällt auf, dass die Werte der als MLD identifizierten Kinder nahe an den cut-off-Werten liegen.

Im second tier wurden nur **230** Proben von **381** auffälligen Proben der Enzymaktivitätsbestimmung unterzogen. Davon zeigten **20** Proben eine verminderte Aktivität (= 9 %).

Third tier: Von diesen 20 wurde in der genetischen Untersuchung bei **3** Fällen eine MLD (=15%) nachgewiesen oder auf die Gesamtkohorte bezogen: $3 \cdot 10^{-5}$ (0,003%). Zwei Fälle wurden einer frühjuvenilen MLD zugeordnet, der dritte Fall einer spätjuvenilen/adulten MLD zugeordnet wurde. Die ersten beiden Fälle wurden nach myeloablativer Chemotherapie mit Gentherapie Atidarsagene atotemcel behandelt, für das dritte Kind ist eine HSZT im Alter zwischen 2 bis 5 Jahren geplant, bis dahin erfolgt ein strukturiertes Monitoring im spezialisierten Zentrum, welches auch regelmäßige MRT-Untersuchungen vorsieht. Es gibt in der Publikation keine Angaben zu falsch negativen Fällen.

Aktuelle Einschätzung der Umsetzbarkeit im erweiterten Neugeborenencreening

Die in der NEJM-Publikation beschriebenen Messmethoden sind laut Rücksprache mit der DGNS in **keinem** deutschen Neugeborenencreeninglabor etabliert, und es existieren bislang für keine der drei Verfahrensstufen zugelassenen Testkits gemäß IVDR-Richtlinie. Es müsste also für das MLD- Screening für alle drei Stufen eine neue Diagnostik (inkl. neuer Geräte) als Laboratory-developed Test (LDT) aufgebaut werden.

Insbesondere eine komplette Sequenzierung des ARSA-Gens wäre eine Neuerung, die im Screening nicht etabliert ist. Diese erfordert eine individuelle Auswertung und deckt alle Sequenzabweichungen zur Referenzsequenz auf. Bei der MLD besteht eine genetische Heterogenität, so dass die Interpretation der Ergebnisse (insbesondere der Varianten unklarer Signifikanz) eine besondere Herausforderung darstellt, die es bisher im Neugeborenencreening nicht gibt und die Möglichkeiten der Analyse im Hochdurchsatzes übersteigt. Damit werden so auch Varianten mit keiner oder unklarer Relevanz aufgedeckt. Im Neugeborenencreening sind solche „genetisch-falsch-auffälligen Befunde“ unbedingt zu vermeiden.

Vergleichbar mit dem Vorgehen in anderen, etablierten Zielerkrankungen wie z.B. Mukoviszidose sind die durch das Screening als auffällig zu berichtenden Varianten genau festzulegen und damit standardisiert und objektiv auswertbar zu machen. Durch moderne Methodik können auch definierte compound- heterozygote Konstellationen erkannt werden, diese sind dafür jedoch in ihrem Krankheitswert klar zu definieren.

Eine wesentliche Voraussetzung für ein Neugeborenencreening ist nach Wilson und Jungner, dass es eine klare Definition der Zielerkrankung gibt („*agreed policy whom to treat as a patient..*“). Hier wird aus den vorliegenden Publikationen leider keine klare Falldefinition erkennbar. Da bei der MLD drei verschiedene Krankheitsformen unterschieden werden, muss hier das Ziel eines Screening- Algorithmus sein, diese durch die verwendeten Methoden sicher zu erkennen und/oder klar voneinander zu trennen. Hier kommt der dritten Stufe des Screeningalgorithmus (Genetik) eine besondere Bedeutung zu, da (siehe Stellungnahme der DGNS) in der zweiten Stufe falsch-auffällige Ergebnisse durch präanalytische Faktoren zu erwarten sind. Voraussetzung für die, in einem Routinescreening notwendige, Falldefinition ist hier die Abgrenzung der gesuchten Fälle von den unerwünschten (Gesunde und ggf.

bestimmte Formen der MLD) in der dritten Screeningstufe (Genetik) um das Screeningkriterium nach Wilson und Jungner zu erfüllen.

Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.

Kapitel, Abschnitt im Dokument, auf den sich Ihre Anmerkung bezieht (z. B. 3.4 [S. 16])

Anmerkung Vorgeschlagene Änderung

Kapitel, Abschnitt im Dokument, auf den sich Ihre Anmerkung bezieht (z. B. 3.5 [S. 17])

Anmerkung Vorgeschlagene Änderung

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	Laugwitz L, Mechtler TP, Janzen N, Oliva P, Kasper AR, Teunissen CE, Bürger F, Janda J, Döring M, Weitz M, Lang P, Martin P, Beck-Woedl S, Chanson C, Essing MM, Shenker A, Haack TB, Schulte JH, Rosewich H, Streubel B, Kasper DC, Groeschel S.; Massachusetts Medical Society
	TI:	Newborn Screening and Presymptomatic Treatment of Metachromatic Leukodystrophy
	SO:	N Engl J Med / 391/13 (S1256-1258) /2024/
	AU:	V. Santhanakumaran, S. Groeschel, K. Harzer, C. Kehrer, S. Elgün, S. Beck-Wödl, H. Hengel, L. Schöls, T.B. Haack, I. Krägeloh-Mann, L. Laugwitz; Society for Inherited Metabolic Disorders
	TI:	Predicting clinical phenotypes of metachromatic leukodystrophy based on the arylsulfatase A activity and the ARSA genotype? - Chances and challenges
	SO:	Mol. Genet. Metab. / 137/3 (S273-282) /2022/
	AU:	Adang LA, Bonkowsky JL, Boelens JJ, Mallack E, Ahrens-Nicklas R, Bernat JA, Bley A, Burton B, Darling A, Eichler F, Eklund E, Emrick L, Escolar M, Fatemi A, Fraser JL, Gaviglio A, Keller S, Patterson MC, Orchard P, Orthmann-Murphy J, Santoro JD, Schöls L, Sevin C, Srivastava IN, Rajan D, Rubin JP, Van Haren K, Wasserstein M, Zerem A, Fumagalli F, Laugwitz L, Vanderver A.; International Society for Cell & Gene Therapy (ISCT)
	TI:	Consensus guidelines for the monitoring and management of metachromatic leukodystrophy in the United States
	SO:	Cytotherapy / 26/7 (S739-748) /2024/

	AU:	Laugwitz L, Schoenmakers DH, Adang LA, Beck-Woedl S, Bergner C, Bernard G, Bley A, Boyer A, Calbi V, Dekker H, Eichler F, Eklund E, Fumagalli F, Gavazzi F, Grønberg SW, van Hasselt P, Langeveld M, Lindemans C, Mochel F, Oberg A, Ram D, Saunier-Vivar E, Schöls L, Scholz M, Sevin C, Zerem A, Wolf NI, Groeschel S.; European Paediatric Neurology Society
	TI:	Newborn screening in metachromatic leukodystrophy - European consensus-based recommendations on clinical management
	SO:	Eur J Paediatr Neurol / 49 (S141-154) /2024/

A.1.2 Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e. V. (DGKL)

Autorinnen und Autoren

- Borucki, Katrin
- Ceglarek, Uta
- Mirtschink, Peter
- Nauck, Matthias

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: S25-01

Titel: Neugeborenenscreening auf Metachromatische Leukodystrophie

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigelegten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum (Berichtsplan / Vorbericht)“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Prof. Dr. Uta Ceglarek
Prof. Dr. Peter Mirtschink
Prof. Dr. Matthias Nauck
Dr. Katrin Borucki
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
☒ im Namen folgender Institution / Organisation: DGKL
☐ als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte unter „Anmerkung“ und „Vorgeschlagene Änderung“.

Sehr geehrte Damen und Herren,

die DGKL bedankt sich für die Möglichkeit, zum Vorbericht des IQWiG im laufenden Bewertungsverfahren zum Neugeborenencreening auf metachromatische Leukodystrophie (MLD) Stellung zu nehmen. Der dem Verfahren zugrundeliegende Screeningansatz basiert auf einem dreistufigen Algorithmus aus Sulfatidbestimmung, Messung der ARSA-Aktivität und genetischer Abklärung. MLD ist derzeit noch keine Zielkrankheit des regulären erweiterten Neugeborenencreenings; der G-BA hat das Bewertungsverfahren am 16.01.2025 eingeleitet, die Nutzenbewertung läuft derzeit noch.

Nach unserer Einschätzung stellt sich die Situation derzeit wie folgt dar:

- In Deutschland bestehen bislang nur begrenzte praktische Erfahrungen mit einem MLD-Screening im Routinebetrieb von Screeninglaboratorien; die öffentlich verfügbare Evidenz stützt sich im Wesentlichen auf ein Pilotprogramm.
- Das vorgeschlagene Verfahren erfordert die Integration von drei methodisch unterschiedlichen Prozessstufen in die hochstandardisierte Routine des Neugeborenencreenings. Im Pilotprogramm erfolgte die Analyse der Trockenblutkarten mittels UHPLC-MS/MS in einem stufenweisen Reflexalgorithmus sowie anschließender molekulargenetischer Abklärung.
- Daraus ergibt sich ein erheblicher Bedarf an laborseitiger Entwicklung, Validierung, Standardisierung und Absicherung der gesamten Prozesskette, bevor ein solches Verfahren belastbar in die Regelversorgung überführt werden kann.

Wir möchten darauf hinweisen, dass vor dem Einsatz eines entsprechenden LDT bzw. In-house-IVD in der Krankenversorgung — unabhängig von der Indikation —

Mindestvoraussetzungen erfüllt sein müssen, um Patientensicherheit, regulatorische Konformität und eine belastbare Ergebnisqualität sicherzustellen.

- Regulatorische Einordnung (IVDR) und Zweckbestimmung: Entscheidungsgrenzen/Cut-offs, Ergebnisdarstellung und klinischer Interpretation
- Qualitätsmanagement & Verantwortlichkeiten: Verankerung im QM System (Rili-BÄK, QM-Richtlinie des G-BA)
- Validierung/Verifizierung der Leistungsmerkmale: Festlegung und Begründung der Cut-offs; Vergleichsmessungen/Methodenvergleich und klinische Leistungsbewertung (Sensitivität/Spezifität).
- Risikomanagement: Risiko falsch negativer/ positiver Ergebnisse, sowie Kriterien für Wiederholungs-/Bestätigungstests.
- Präanalytik, Logistik und Prozessdefinition: Standardisierung Eskalationswegen und Kommunikationsprozessen bei kritischen/auffälligen Befunden.
- Interne und externe Qualitätssicherung: Etablierung interner Qualitätskontrollen (IQK) mit Akzeptanzkriterien, Planung externer Qualitätssicherung
- IT/LIS, Befund und Datenintegrität: Implementierung im LIS/Middleware
- Datenschutz und Informationssicherheit (insbes. bei genetischen Zusatzanalysen)
- Personal, Kompetenz und Schulung: Routine und Ausfallkonzepte
- Dokumentation, Freigabe und Change-Control: Reagenzien-/Gerätewechsel, Softwareupdates, Cut-off Anpassungen

Vor diesem Hintergrund sieht die DGKL den kritischen Punkt derzeit nicht allein in der prinzipiellen analytischen Machbarkeit, sondern vor allem in der standardisierten, multizentrisch reproduzierbaren und regulatorisch tragfähigen Überführung des Verfahrens in die Routineversorgung der deutschen Screeninglaboratorien. Unter Berücksichtigung der aufgeführten regulatorischen Vorgaben nehmen wir wie folgt Stellung:

First Tier Screening

- Zielanalyten: 16:1 OH Sulfatid (optional zusätzlich C16:0 Sulfatid).

- Risiko falsch negativer Ergebnisse im First Tier durch überlappende Entscheidungsbereiche
- Nicht kompatibel mit der bestehenden Tandem MS Routine für Acylcarnitine/Aminosäuren → eigener Probenstanzling erforderlich
- Erfordert die Etablierung einer neuen UHPLC LC MS/MS Methode mit sehr sensibler Messtechnik. Nachrüstung einer kostenintensiveren massenspektrometrischen Hochleistungsplattform erforderlich
- Gemäß ISO 15189 müssen redundante Geräteplattformen für Backup-Lösungen vorgehalten werden.
- Das Mass Spec Gerät wäre primär für das first tier MLD-Screening gebunden, da die Messzeit (~2 min/Probe) keine Parallelanalytik zulässt.

Fragen:

- Welche Kosten für die Investition und Etablierung des Primärscreening müssen bei Einführung eines MLD-Screenings berücksichtigt werden?
- Gibt es Angaben, ob die eingesetzten analytischen Methoden in den veröffentlichten monozentrischen Studien als inhouse-IVD qualifiziert wurden?
- Gibt es Daten zur Analytischen Zuverlässigkeit (z.B. Angabe Genauigkeit gemäß Rili-BÄK) unter Routinebedingungen?
- Gibt es Hersteller, die CE-IVD Test-Kits bzw. unabhängige CE-IVD Qualitätskontrollen planen.
- Sind nationale oder internationale Ringversuchsprogramme verfügbar oder in Planung?

Second Tier: ARSA Enzymaktivität aus Trockenblut

- Die ARSA Enzymmessung wird in allen Publikationen als instabil und präanalytisch sehr störanfällig eingestuft (Temperatur, Transportdauer, Lagerung).
- Saisonale Effekte (z. B. Sommermonate) können die Rate falsch niedriger Aktivitäten erhöhen.
- Auch hier fehlen CE/IVD zertifizierte Kits für die Trockenblutanalyse.
- Bislang keine Routineerfahrungen mit diesem Assay. Die Haltbarkeit der Reagenzien und die Haltbarkeit der Testbestandteile für den Routineeinsatz ist unklar.

- Der tatsächliche Mehraufwand im deutschen Screening Setting ist bislang nicht quantifiziert.

Fragen:

- Gibt es Hersteller, die CE-IVD Test-Kits bzw. unabhängige CE-IVD Qualitätskontrollen planen? Sind nationale oder internationale Ringversuchsprogramme in Planung?
- Sind multizentrische Studien verfügbar, aus denen die Robustheit der verwendeten analytischen Methode und Vergleichbarkeit der definierten cutoffs hervorgeht?
- Liegen Angaben zur diagnostischer Sensitivität und Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert vor?

Third Tier: Molekulargenetik

- In der referenzierten Studie: Sanger Sequenzierung des gesamten ARSA Gens.
- Für ein Routinelabor ist eine Sanger-Sequenzierung personell, zeitlich und interpretativ nicht zu rechtfertigen
- Identifikation von Varianten unklarer Signifikanz (VUS) ist problematisch und nicht geeignet für ein Screening.

Fragen:

- Gibt es eine klar definierte Zielmutations Strategie, begrenzt auf eindeutig pathogene Varianten analog zu bestehenden CFTR Mutationspanels zur Vermeidung unerwünschter Befunde (Heterozygote, Pseudodefizienzen, SAPB/MSD)?
- Rechtfertigt die geringe Anzahl von zu erwartenden positiven Befunden, die durch die zwei Stufen des Screeningsprozesses entstehen, eine Verschiebung der dritten Stufe in die nachfolgende Konfirmationsdiagnostik aus einer zweiten Blutprobe (die sowieso erforderlich wäre)?

Zusammenfassung

Trotz erster Hinweise auf einen potenziellen diagnostischen Nutzen ist die derzeit verfügbare Evidenz aus labormedizinischer Sicht nicht ausreichend, um die technische Umsetzbarkeit, Standardisierbarkeit und Finanzierbarkeit eines MLD-Neugeborenen Screenings in der Routineversorgung belastbar zu beurteilen. Dies liegt insbesondere an der Seltenheit der Erkrankung: Für Deutschland wird von lediglich 5 bis 10 MLD-Fällen pro Jahr ausgegangen. Die

im Vorbericht berücksichtigte deutsche Praxiserfahrung beruht im Wesentlichen auf einem prospektiven Pilotprogramm, in dem insgesamt 109.259 Neugeborene untersucht wurden.

Diese Zahlen verdeutlichen die Diskrepanz zwischen sehr geringem Fallaufkommen und erheblichem laboranalytischem Aufwand: In dem genannten Pilotprogramm waren bereits in der ersten Stufe 381 Neugeborene aufgrund erhöhter Sulfatidwerte auffällig. Aufgrund technischer Schwierigkeiten konnte die ARSA-Aktivität nur bei 230 von 381 Neugeborenen (60,4 %) mit auffälligem Erstbefund bestimmt werden. Am Ende wurden 3 Neugeborene als screeningpositiv identifiziert. Aus labormedizinischer Sicht lassen sich daraus derzeit keine belastbaren Aussagen zur laborübergreifenden Standardisierbarkeit, zur robusten Routineimplementierung und zum dauerhaft beherrschbaren Ressourcenbedarf ableiten.

Hinzu kommt, dass bei den derzeit ausschließlich als in house IVD/LDT realistisch umsetzbaren Teststufen die Anforderungen der IVDR (insb. Art. 5 Abs. 5) bereits vor einer Anwendung in der Krankenversorgung erfüllt und dokumentiert werden müssten. Dazu zählen u. a. eine klare Zweckbestimmung (Zielpopulation, Probenmaterial, Cut offs und Ergebnisinterpretation), die Verankerung im Qualitätsmanagementsystem (Rili-BÄK, QM-Richtlinie des G-BA), eine umfassende analytische Validierung und klinische Leistungsbewertung, ein strukturiertes Risikomanagement (inkl. Umgang mit falsch positiven/ negativen Befunden), interne und – soweit verfügbar – externe Qualitätssicherung, belastbare IT/LIS Prozessketten, die Prüfung datenschutzrechtlicher Aspekte (insb. bei genetischen Zusatzanalysen) sowie geregelte Freigabe und Change Control Prozesse.

Insgesamt steht damit bei einem erwartbaren sehr geringen Fallaufkommen von 5 bis 10 Fällen pro Jahr ein erheblicher struktureller, personeller und finanzieller Umsetzungsaufwand in den Screeninglaboratorien gegenüber, der durch die zusätzlich erforderlichen IVDR-konformen Validierungs-, Dokumentations- und Überwachungsprozesse weiter verstärkt wird.

Vor diesem Hintergrund empfehlen wir, in die Bewertung des IQWiG weitere, insbesondere multizentrische Studien sowie belastbare Angaben zu standardisierten Verfahren, Referenzmaterialien, Qualitätskontrollprogrammen und einem IVDR-konformen Implementierungsrahmen einzubeziehen beziehungsweise die Ergebnisse laufender Studien abzuwarten.

Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.

Kapitel, Abschnitt im Dokument, auf den sich Ihre Anmerkung bezieht (z. B. 3.4 [S. 16])

Anmerkung

Vorgeschlagene Änderung

Kapitel, Abschnitt im Dokument, auf den sich Ihre Anmerkung bezieht (z. B. 3.5 [S. 17])

Anmerkung

Vorgeschlagene Änderung

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

A.1.3 Deutsche Gesellschaft für Neugeborenenenscreening e. V. (DGNS)

Autorinnen und Autoren

- Blankenstein, Oliver

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: S25-01

Titel: Neugeborenencreening auf Metachromatische Leukodystrophie

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum (Berichtsplan / Vorbericht)“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>	
Blankenstein, Oliver, Dr.	
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)	
☒	im Namen folgender Institution / Organisation: Deutsche Gesellschaft für Neugeborenenescreening (DGNS)
☐	als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte unter „Anmerkung“ und „Vorgeschlagene Änderung“.

Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf Metachromatische Leukodystrophie (MLD): Erste Einschätzung der DGNS

(Kapitel 4.5-5.1 des Vorberichts Nr. S25-01, S. 41ff.)

MLD: Inzidenzen, Behandlung und möglicher Screeningalgorithmus

Die **Inzidenz der MLD** liegt weltweit schätzungsweise bei etwa 1 Fall pro 100.000 Lebendgeburten, variiert jedoch regional und kann zwischen 1 pro 40.000 und 1 pro 160.000 Geburten schwanken, so dass in Deutschland von 5-10 Betroffenen pro Jahr aus dem Neugeborenen-Screening zu rechnen ist [1]. Davon werden voraussichtlich 70% der Betroffenen die spätinfantile oder frühjuvenile Verlaufsform entwickeln [2].

Die **Therapie der Wahl** für diese beiden Verlaufsformen ist die Gentherapie (Arsa-Cel). Diese wird nach einer Konditionierungsbehandlung mit hochdosierter Chemotherapie über eine einzelne Infusion verabreicht und nutzt die genetisch veränderten hämatopoetischen (Blut-)Stammzellen eines Patienten, die über einen lentiviralen Vektor eingeführte funktionale Kopien des ARSA-Gens enthalten und sich im Knochenmark einnisten. Diese Behandlung kann ab einem Gewicht von 5 kg und ab dem 5. Lebensmonat durchgeführt werden.

In der Zwischenzeit sollen die betroffenen Familien laut Konsensuspapier von Experten im Stoffwechselzentrum und einem lokalen Neuropädiater betreut werden. Für die beiden anderen Verlaufsformen, die erst nach Auftreten der ersten Symptome mit einer Stammzelltransplantation behandelt werden sollen, gilt dieses Konzept ebenfalls [1].

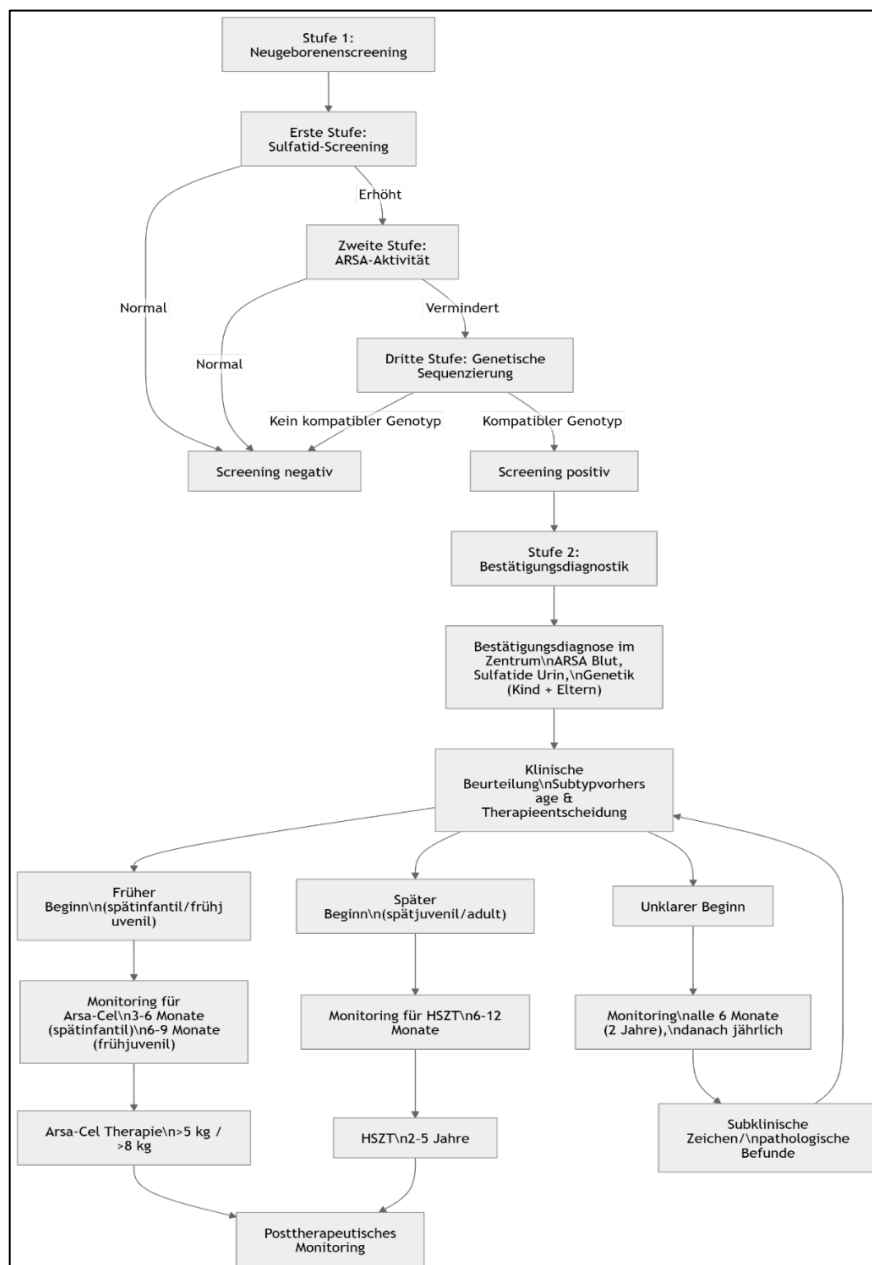
Beschreibung eines möglichen Screening- Algorithmus auf MLD

In dem NEJM-Artikel von Laugwitz et al. 2024 [3] wird ein dreistufiger Screening-Algorithmus beschrieben: 1st Tier: 16:1-OH-Sulfatid, 2nd Tier: Arylsulfatase-A (ARSA)-Aktivität, 3rd Tier: Genetik.

In der Publikation werden folgenden Aussagen getroffen:

- **First Tier:** 381 Proben von 109.259 Proben zeigten erhöhte Sulfatide (= 0,3 %)
- **Second Tier:** 230 Proben von 381 auffälligen Proben wurden der Enzymaktivitätsbestimmung unterzogen. Davon zeigten 20 Proben eine verminderte Aktivität (= 9 %).
- **Third Tier:** Von diesen hatten in der Genetik (ARSA, PSAP und SUMF1) nur 3 Proben eine MLD (=15%) oder auf die Gesamtkohorte bezogen: $3 \cdot 10^{-5}$ (0,003%). Zwei davon wurden jeweils einer juvenile-onset MLD bzw. early-juvenile onset MLD zugeordnet, wohingegen

der dritte Fall einer late juvenile/oder adult-onset MLD zugeordnet wurde. Letztere wird in den ersten Lebensjahren nur klinisch kontrolliert und zunächst nicht behandelt. Somit werden mit dem MLD-Screening auch Fälle gefunden, die nicht sofort oder sogar gar nicht behandelt werden. Es wird in dem Artikel keine Aussage zu falsch negativen Fällen gemacht.



Die Abbildung zeigt einen dreistufigen Algorithmus für das Neugeborenen-Screening, die Bestätigungsdiagnostik, die Subtypvorhersage und die Therapieentscheidung bei metachromatischer Leukodystrophie (MLD) nach Laugwitz et al.[3]

Erste Stufe (Neugeborenencreening):

Das Screening der ersten Stufe (1st Tier) basiert auf der Quantifizierung von Sulfatiden, wobei erhöhte Werte als $\geq 0,17 \mu\text{mol/L}$ für C16:0 oder $\geq 0,05 \mu\text{mol/L}$ für C16:1-OH definiert sind. Proben mit erhöhten Sulfatidwerten werden einer Zweitstufenanalyse der Arylsulfatase-A(ARSA)-Aktivität unterzogen (2nd Tier); eine verminderte Aktivität ist definiert als $\leq 0,015 \mu\text{mol/L/h}$. Bei verminderter ARSA-Aktivität erfolgt als 3rd Tier eine genetische Analyse (einschließlich *ARSA*, *SUMF1* und *PSAP*). Neugeborene ohne kompatiblen Genotyp werden als Screening-negativ klassifiziert, während solche mit kompatibel Genotyp als Screening-positiv gelten.

Stufe 2 (Bestätigungsdiagnostik und Subtypvorhersage):

Screening-positive Personen werden an ein spezialisiertes Behandlungszentrum überwiesen, wo eine Bestätigungsdiagnostik erfolgt, einschließlich der Messung der ARSA-Aktivität im Blut, der Bestimmung der Sulfatidausscheidung im Urin sowie einer bestätigenden genetischen Analyse bei Neugeborenem und Eltern. Auf Grundlage der klinischen Beurteilung sowie der integrierten Biomarker- und genetischen Daten erfolgt die Einteilung in frühe Verlaufsformen (spätinfantil oder frühjuvenil), späte Verlaufsformen (spätjuvenil oder adult) oder eine unklare Verlaufsform.

Stufe 3 (Monitoring und Therapie):

Patientinnen und Patienten mit vorhergesagtem frühem Krankheitsbeginn werden präsymptomatisch überwacht und für eine Gentherapie (arsa-cel) berücksichtigt, die bei einem Körpergewicht von mehr als 5 kg (spätinfantile Form) bzw. mehr als 8 kg (frühjuvenile Form) eingeleitet wird. Bei vorhergesagtem spätem Krankheitsbeginn erfolgt ein Monitoring mit anschließender hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT), typischerweise im Alter von 2 bis 5 Jahren. Bei unklarem Erkrankungsbeginn wird ein longitudinales Monitoring alle 6 Monate über 2 Jahre und anschließend jährlich durchgeführt; bei Nachweis subklinischer oder pathologischer Befunde erfolgt eine erneute Evaluation. Alle behandelten Patientinnen und Patienten erhalten ein posttherapeutisches Monitoring.

Erfahrungen und Implikationen zu dem beschriebenen möglichen Screeningalgorithmus

- Bislang existieren in den meisten Screeninglaboratorien in Deutschland keine Erfahrung mit einem MLD-Screening, auch nicht im Rahmen eines Neugeborenencreening-Pilotprogramms.

Methodik

- **First Tier (16:1-OH-Sulfatid):**

Die publizierte 1st-Tier-Methode verwendet 16:1-OH-Sulfatid (evtl. zusätzlich C16:0-Sulfatid) als Marker für die MLD [4]. Dieser Nachweis kann nicht gemeinsam mit der aktuell in den Laboren verwendeten MS-Methode für Acylcarnitine und Aminosäuren umgesetzt werden, er benötigt einen eigenen Probenstanzling. Außerdem muss hier eine eigene LC-MS-Methode eingeführt und etabliert werden. Die dafür notwendige Geräteausstattung (sensitives UPLC-LC/MSMS-Gerät) ist aktuell nicht in allen Laboren vorhanden. Auf dem UPLC-LC/MSMS-Messgerät für die 1st-Tier-Analytik können keine weiteren aktuell erforderlichen Analysen durchgeführt werden, weil die Diagnostik für das 1st-Tier-MLD-Screening (pro Messung ca. 2-5 min) dies zeitlich nicht zulässt. Damit entsteht für das 1st-Tier-Screening bereits ein erheblicher investiver Aufwand. Aktuell sind für das 1st Tier keine kommerziellen, CE/IVD-zertifizierten Kits erhältlich; sollte das auch zum Zeitpunkt einer Einführung so bleiben, fällt in den Laboren ein hoher Aufwand für die Assay-Etablierung und -Validierung an.

Es existieren aktuell keine Ringversuchs-Programme oder kommerzielle interne und externe Qualitätskontrollen. Hier müssen inhouse/ Laborvergleiche genutzt werden.

Laut NEJM-Publikation liegen die Cut-offs für beide Sulfatide sehr nah an Konzentrationen, die bei Index-Fällen bestimmt wurden. Diese relative Nähe birgt die Gefahr, dass durch die normale Messschwankung der Methodik (+/- 20 %) falsch-negative Ergebnisse entstehen. Vor einer Einführung sollten hierzu die Ergebnisse weiterer Optimierungen von Methoden und cut-offs vorliegen. Zusammenfassend erfordert die Umsetzung des 1st-Tier-Assays die Etablierung einer neuen (UHPLC-)Methode in den Laboren, die dafür benötigten (investiven und personellen) Ressourcen sind zu berücksichtigen. Die Nutzung einer kommerziellen, IVD-zertifizierten Methode mit gut evaluierten Cut-offs wäre hier von Vorteil.

Erhöhte Sulfatide können durch folgende Erkrankungen verursacht werden:

- MLD
- Saposin B-Defekt (SAPB)
- Multipler Sulfatase Defekt (MSD)
- Ggf. heterozygote MLD/MSD/SAPB

Diese würden dann im „Second Tier“ weiter untersucht werden.

- **Second Tier (ARSA-Aktivität):**

Die ARSA-Enzymatik ist nach Information von internationalen Kollegen, die bereits Pilotstudien durchgeführt haben, sehr anspruchsvoll in der Durchführung. Das Messergebnis wird stark von der Präanalytik (Temperatur beim Transport, Lagerungsdauer der Testkarten) beeinflusst, damit erhöht sich (z.B. Sommermonate, Transportdauer) die Rate an falsch-niedrigen (auffälligen) Ergebnissen. Eigene Daten hierzu liegen nicht vor. Aktuell sind keine CE/IVD-zertifizierten Kits für die Messung von Arylsulfatase A aus Trockenblut erhältlich. Sollte das zum Zeitpunkt der Einführung unverändert sein, fällt auch hier ein hoher Aufwand für die Etablierung und Validierung an.

Es muss darauf hingewiesen werden, dass die beschriebene Methode nach Aussage der Autoren die für eine Neugeborenencreening erforderlichen technisch-methodischen Qualitätsansprüche derzeit nicht erfüllt.

Ohne weitere Daten und Erfahrungen ist daher die Umsetzbarkeit durch die Screeninglabore nicht sichergestellt [5].

Zusammenfassend existiert bei der Verwendung eines ARSA-Aktivität-Assays die Möglichkeit für präanalytisch-verursachte falsch-auffällige Ergebnisse. Diese führen zu einem höheren Anteil an 3rd-tier-Testungen und nicht zu falsch-positiven Screening-Ergebnissen. Konkrete Daten/Zahlen über den Umfang dieses Mehraufwandes in einem dem deutschen Neugeborenencreening entsprechendem Setting liegen nicht vor. Die Umsetzung in den Laboren wäre vereinfacht, wenn IVD-zertifizierte Methoden (Kits) und externe Qualitätssicherung kommerziell verfügbar wären. Folgende Ergebniskonstellationen sind dann auf der Second Tier-Ebene möglich:

1. Erhöhte Sulfatide und normale ARSA-Aktivität deuten auf einen SAPB hin. Diese Erkrankung würde im NGS dann nicht weiter im „Third Tier“ untersucht werden.

2. Erhöhte Sulfatide und verminderte ARSA-Aktivität deuten auf folgende Erkrankungen hin:

- MLD
- MSD
- SAPB + PSeudodefizienz ARSA (Pseudo ARSA)
- Ggf. heterozygote MLD/MSD/SAPB

Diese würden dann im „Third Tier“ weiter untersucht werden.

- **Third-Tier-Methode (Genetik):**

In der Publikation kam als 3rd-Tier-Methode die Sanger-Sequenzierung des gesamten ARSA-Gens zum Einsatz. Dieses Vorgehen benötigt eine individuelle Auswertung, die zum einen personell und zeitlich aufwändig ist, zum anderen auch Genveränderungen mit geringer und zweifelhafter Relevanz aufdeckt. Eine solche individuelle Beurteilung darf nicht Bestandteil eines Routinescreenings sein [1]. Für das Routinescreening muss hier das Ziel eines MLD-Screenings und insbesondere die dazu relevanten Zielmutationen und deren Kombinationen klar definiert sein, sowohl um eine schnellere, einfachere und kostengünstigere Detektion (z.B. analog zum aktuell verwendeten CFTR-Mutationsscreening) in der dritten Stufe des Algorithmus zu realisieren, als auch um die gewünschte Falldefinition einzuhalten. Werden keine relevanten Zielmutationen definiert, können auch sogenannte VUS (variant of unknown significance) gefunden werden, die klinisch bislang noch nicht eingeordnet werden können. Mit der vorgeschlagenen, auf eindeutig pathogene Varianten eingeschränkten genetischen Analyse, könnten auch Zielpatienten und Fälle mit MSD, SAPB+Pseudo ARSA-Defizienz und Heterozygote für MLD/MSD/SAPB (nicht Zielpatienten, keine Weiterverfolgung) erkannt werden.

Die Möglichkeit und der Nutzen einer Third-Tier-Methode analog der 3. Stufe des CF-Screenings sollte für ein MLD-Screening bewertet werden.

Zeitaufwand und Kosten

- Der apparative, personelle und logistische Aufwand für ein solches (Einzelerkrankungs-) Screening sind hoch, insbesondere auch in Anbetracht der wenigen zu erwartenden Patienten.

Es werden für den 1st Tier zusätzliche UPLC-MS Instrumente mit empfindlicheren Detektoren als bei den bisherigen Tandem-MS Plattformen für die Analyse des C16:1-OH Sulfatids in allen Proben benötigt, die zum ersten Mal im deutschen Neugeborenen-Screening eingesetzt würden.

- Die Investitionskosten in entsprechende Messinstrumente und dazugehöriger Betriebsumgebung sind erheblich (1st Tier MS System sensitives MS/MS, ca. 500.000 € (+ BackUp), zusätzlich 50.000 € für Etablierung, Validierung und Chemikalien, mind. 2,0 VK Techniker und mind. 1,0 VK Wiss. Mitarbeiter). Der Beschaffungsvorgang für die Instrumente kann erst mit dem Beschluss des G-BA beginnen und je nach beschaffender Institution bereits ein Jahr in Anspruch nehmen. Der Zeitaufwand für die Entwicklung, Validierung und Etablierung in den Laboren wird

wie folgt eingeschätzt: Für den 1st-Tier-Schritt und für den 2nd-Tier-Schritt jeweils 6-12 Monate und für den 3rd-Tier-Schritt bis zu einem Jahr (bei Sanger-Sequenzierung). Die Laufzeit liegt in aktuellen Publikationen bei mindestens 2-5 min je Probe und es gibt bislang keine Daten zur analytischen Spezifität, z.B. Fehleranfälligkeit der automatischen Signalerkennung [4, 6].

- Der investive und personelle Aufwand, der für die Methodenetablierung notwendig ist, kann über den notwendigen Zeitraum nicht durch vorhandenes Personal der Labore erbracht werden.
- Im Unterschied zu den bisherigen Zielerkrankungen ist bei der MLD der Zeitpunkt der Therapieeinleitung zeitlich später beschrieben. Während die 1st-Tier-Diagnostik allein wegen der Arbeitslast arbeitstäglich umgesetzt werden muss, wären für die weiteren Stufen andere Zeitvorgaben möglich. Für die Labore sind die mit diesem Screening verbundenen zeitlichen Vorgaben möglichst genau zu definieren.

Zusammenfassung

Ein Screening auf MLD ist aus Sicht der Patienten positiv und wünschenswert. Ein wesentlicher Nutzen besteht insbesondere für die frühen (spätinfantilen und frühjuvenilen) Formen, die durch die Behandlung mit Libmeldy® einen wesentlich besseren Krankheitsverlauf erwarten können. Der medizinische Nutzen für später manifeste Formen muss geklärt und das Ziel des Screenings entsprechend definiert werden.

Der bei den Screeninglaboren entstehende Aufwand für die Etablierung und die Durchführung eines MLD-Screenings in der Routine ist enorm und muss bei den Überlegungen zur Einführung in allen Aspekten berücksichtigt werden (Kosten, Zeitaufwand etc.). Die besonderen Bedingungen und der oben beschriebene Aufwand in Zusammenhang mit der Zahl der erwarteten identifizierten Patienten begründet aus Sicht der DGNS eine ausführliche gesundheitsökonomische Analyse und Beurteilung.

Ebenso müsste für die Integration in das etablierte Neugeborenen-Screening eine Festlegung auf wenige eindeutig pathogene Mutationen geprüft werden. Eine Sequenzierung ist durch die Screeninglabore weder zeitlich möglich noch zu beurteilen.

Auch muss geprüft werden, wie man mit den später manifesten Formen umgehen will. Es sind „wartenden Patienten“, die durch den oben beschriebenen Screening-Prozess generiert werden. Hier sind aus anderen NBS Screening Programmen ein *lost of follow-up* in den ersten 5 Jahren von bis zu 32% beschrieben worden [7].

Referenzen

1. Laugwitz, L., et al., *Newborn screening in metachromatic leukodystrophy - European consensus-based recommendations on clinical management*. Eur J Paediatr Neurol, 2024. **49**: p. 141-154.
2. Gieselmann, V. and I. Krägeloh-Mann, *Metachromatic leukodystrophy--an update*. Neuropediatrics, 2010. **41**(1): p. 1-6.
3. Laugwitz, L., et al., *Newborn Screening and Presymptomatic Treatment of Metachromatic Leukodystrophy*. N Engl J Med, 2024. **391**(13): p. 1256-1258.
4. Bekri, S., et al., *Higher precision, first tier newborn screening for metachromatic leukodystrophy using 16:1-OH-sulfatide*. Mol Genet Metab, 2024. **142**(1): p. 108436.
5. Hong, X., et al., *Toward newborn screening of metachromatic leukodystrophy: results from analysis of over 27,000 newborn dried blood spots*. Genet Med, 2021. **23**(3): p. 555-561.
6. Wu, T.H.Y., et al., *Improving newborn screening test performance for metachromatic leukodystrophy: Recommendation from a pre-pilot study that identified a late-infantile case for treatment*. Mol Genet Metab, 2024. **142**(1): p. 108349.
7. Pillai, N.R., et al., *Disparities in late and lost: Pediatricians' role in following Pompe disease identified by newborn screening*. Mol Genet Metab, 2023. **140**(1-2): p. 107633.

A.1.4 ELA Deutschland e. V.

Autorinnen und Autoren

- Scholz, Michael

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: S25-01

Titel: Neugeborenencreening auf Metachromatische Leukodystrophie

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum (Berichtsplan / Vorbericht)“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Michael Scholz
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
☒ im Namen folgender Institution / Organisation: ELA Deutschland e.V.
☐ als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte unter „Anmerkung“ und „Vorgeschlagene Änderung“.

Als gemeinnützige Selbsthilfeorganisation für Betroffene von Leukodystrophien vertreten wir viele von MLD betroffene Familien und nehmen zum Vorbericht Stellung.

Die wissenschaftliche Güte und Schlussfolgerung im Fazit, auf einen Nutzen eines Neugeborenen-Screenings auf MLD, wird grundsätzlich begrüßt.

Wir bedauern, dass aus den verfügbaren Daten sich kein Nutzen für die älteren Subtypen ableiten lassen.

In der Lebensrealität sehen wir die großen Belastungen, die sich nach Ausbruch der Erkrankung ergeben. Belastungen für die Betroffenen und das Familiensystem. Und nicht zu vergessen sind die erheblichen Kostenbelastungen des Gesundheitssystems für die langjährige Grund- und Behandlungspflege. Darüber hinaus gibt es unsichtbare volkswirtschaftlichen Auswirkungen durch die Leistung von Care- statt Erwerbsarbeit.

Uns ist wichtig zu betonen, dass aus der Lebensrealität heraus ein screening-immanenter Schaden durch Vorverlegung der Diagnosestellung im Bericht (gefühlte) zu überbetont ist.

Gleichzeitig ist nicht beschrieben welcher Schaden den Betroffenen entsteht, wenn die Erkrankung erst spät im Jugend- oder Erwachsenenalter auftritt und vollkommen klar ist, dass ein kompletter geistiger und körperlicher Verfall schleichend von den Betroffenen erlebt und zu einer erheblichen Lebensbelastung wird.

Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.

Kapitel, Abschnitt im Dokument, auf den sich Ihre Anmerkung bezieht (z. B. 3.5 [S. 17])

4.7.2.5, S.66

Anmerkung

Experten haben berichtet, dass schon jetzt ein hoher Prozentsatz von Subtypen durch kombinierte Auswertungen der Biomarker und der Genvarianten eher im oberen Bereich über 80-90 Prozent bestimmt werden kann.

Vorgeschlagene Änderung

Aufnahme der Feststellung, dass in den überwiegenden Fällen eine Bestimmung des Subtyps zur Festlegung des idealen Behandlungszeitpunktes und der notwendigen Monitoringphase durchgeführt werden kann. Mit der flächendeckenden Einführung eines Neugeborenen-Screenings ist zu erwarten, dass diese Wissenslücken schnell wissenschaftlich geschlossen werden.

Kapitel, Abschnitt im Dokument, auf den sich Ihre Anmerkung bezieht (z. B. 3.5 [S. 17])

4.7.2.5, S.54

Anmerkung

Ohne Screening steht für symptomatisch auffällige Patienten in Einzelfällen eine allo-SZT zur Verfügung. Betrachtet man die Lebensrealität der symptomatisch behandelten Patienten, dann ist bei einer Vielzahl der Erkrankten durch die systemische Wirkung der allo-SZT eine beschleunigte Progression vor einer Wirksamkeit der allo-SZT in den Selbsthilfeorganisationen berichtet worden.

Vorgeschlagene Änderung

Weil ohne ein Neugeborenen-Screening oft keine frühsymptomatische, erfolgsversprechende Gen- oder allo-SZ-Therapie erfolgen kann, ist dies als Vorteil des Screenings-Vorhabens zu werten.

Kapitel, Abschnitt im Dokument, auf den sich Ihre Anmerkung bezieht (z. B. 3.5 [S. 17])

5.3, S.68

Anmerkung

Die Indikationsauftrennung kann berichtsbedingt nachvollzogen werden, jedoch entsteht der Eindruck, dass die positiven Effekte der Gentherapie aus der Nutzenbewertung zu Libmeldy für früh-juvenile Kinder nicht ausreichend gewürdigt werden.

Vorgeschlagene Änderung

-

Kapitel, Abschnitt im Dokument, auf den sich Ihre Anmerkung bezieht (z. B. 3.5 [S. 17])

5.8, S. 76-77

Anmerkung

Die Sichtweise der Betroffenen wurde zutreffend dargestellt. Die (frühe) Kenntnis über die Diagnose ist erheblich relevant. Es besteht eine hohe Zustimmungsrage für ein Screening. Beschrieben wurde ein hoher Schaden durch den langen und mühsamen Diagnoseweg. Diese Schäden sind erheblich im Abwägungsprozess.

Die hohe Zustimmungsrage zur frühen Kenntnis über eine schwerwiegende Erkrankung ist durch Interviews des IQWiG belegt. In einer im Auftrag von ELA International von Ipsos BVA durchgeführten Studie vom 17.-23. 03.2025 wird die Feststellung gestützt, dass auch eine überwiegende Mehrheit (93 Prozent) der Bevölkerung systematische Vorsorgeuntersuchungen auf Leukodystrophien unterstützen.

Vorgeschlagene Änderung

-

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.



Neugeborenen-Screening auf Leukodystrophie: Was denken die Menschen darüber?

Quantitative Mehrländerstudie in der breiten
Öffentlichkeit



April 2025



Dorothee Lamarche - Senior Client Director
Dorothee.lamarche@bva-group.com



Olivia Habchane - Client Director
Olivia.habchane@bva-group.com





HINTERGRUND, ZIELE UND METHODIK DER STUDIE

Hintergrund und Ziele

ELA, eine Organisation, die Familien in Frankreich und Europa zur Seite steht

Die 1992 von zwei Vätern von Kindern mit Leukodystrophie gegründete **Organisation ELA** ist eine Vereinigung von **Familien für Familien mit** den klaren Zielen, die medizinische Forschung zu finanzieren, die Familien zu unterstützen, die Öffentlichkeit zu sensibilisieren und ihre Tätigkeit auf internationaler Ebene auszuweiten. Heute ist ELA in Frankreich sowie in Deutschland, Belgien, Spanien, Italien, Luxemburg und der Schweiz vertreten.

Leukodystrophien sind genetische Erkrankungen, die das Myelin des Nervensystems zerstören. Wenn diese Hülle beschädigt ist, fließt kein Strom mehr und die Nervenbotschaften werden unterbrochen, was schnell zu einer Verschlechterung aller Funktionen (Sehen, Hören, Motorik, Gedächtnis usw.) und sehr häufig zum Tod führt. Von diesen seltenen Erkrankungen sind Kinder besonders betroffen. So werden in Frankreich 3 bis 6 Kinder pro Woche mit Leukodystrophie geboren (20 bis 40 in Europa).

Therapeutische Fortschritte, die die Behandlung von Leukodystrophie verändern können

Heute gibt es wirksame Behandlungsmöglichkeiten für bestimmte Formen der Leukodystrophie, wenn sie frühzeitig, noch vor den ersten Symptomen, eingesetzt werden.

Es ist möglich, **das Screening auf diese Leukodystrophien bereits bei der Geburt durchzuführen**, wie es auch bei anderen Krankheiten üblich ist. Dies würde es ermöglichen, eine regelmäßige Überwachung einzurichten, um eine frühzeitige Behandlung zu erhalten und so das Fortschreiten der Krankheit zu verhindern.

Die Vereinigung ELA möchte, dass dieses Screening in das systematische Screening bei der Geburt von Kindern aufgenommen wird, um diesen Kindern und Familien die größtmöglichen Chancen zu geben. Sie hat daraufhin eine Eingabe bei der HAS gemacht.



Um ihre Forderung zu untermauern, wollte die Vereinigung ELA eine Studie in der Allgemeinbevölkerung durchführen, um deren Meinung zu diesem Neugeborenencreening auf Leukodystrophie zu erfassen.

Methodik



Erhebungsmethode: Internet

Feld: 17. bis 23. März

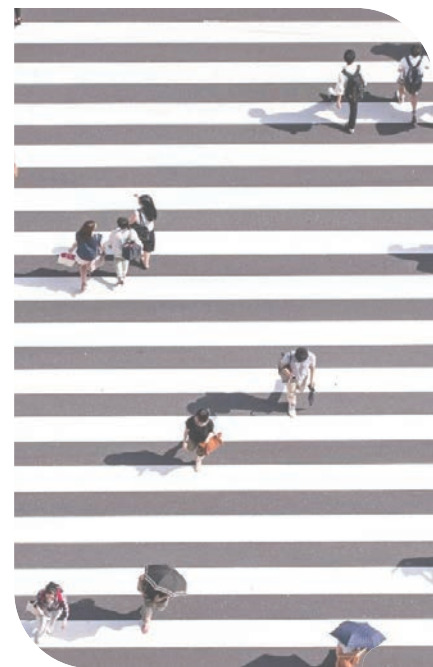
Die Repräsentativität wurde durch die Quotenmethode gewährleistet, die auf die folgenden Variablen gemäß den Daten des Census 2021 angewandt wurde:

- Für alle Länder außer Luxemburg: Geschlecht, Alter, Beruf (CSP in 7 Abschnitten für Frankreich), Region
- Luxemburg: nur Geschlecht und Alter

6.241 Personen
von 18 Jahren und älter davon



1 005		Frankreich
1 005		Deutschland
1 006		Italien
1 006		Schweiz
1 006		Spanien
1 005		Belgien
208		Luxemburg



Anmerkung zum Lesen der Ergebnisse

In diesem Bericht werden die Basen in gerader **Zahl** angezeigt, und die gerundeten % werden gerundet.

Die Angabe ST steht für "Zwischensumme". Zum Beispiel: % ST Stimme zu = % Stimme voll und ganz zu + % Stimme eher zu

% ST Ja =
% Ja, auf jeden Fall + % Ja, eher

Wenn es einen **signifikanten Unterschied zwischen den Ergebnissen eines Landes und dem Rest der Stichprobe** gibt (95%-Schwelle), wird dieser auf wie folgt angegeben:

-  Wenn der beobachtete Prozentsatz größer ist als der Rest der Bevölkerung
-  Wenn der beobachtete Prozentsatz niedriger ist als der Rest der Bevölkerung

Darüber hinaus wurden innerhalb der einzelnen Länder die folgenden Variablen als systematische Analysekriterien verwendet. Es werden nur relevante, statistisch signifikante Unterschiede angegeben (95%-Schwelle) :

Beispiel: 72% + Frau: 82%
- Ländlich, Kleinstadt: 62% + bedeutet, dass das Ergebnis dieser Teilgesamtheit statistisch gesehen höher ist als das der übrigen Bevölkerung

Die folgenden Variablen wurden als Analysekriterien verwendet:

- **Geschlecht:** Mann/Frau
- **Alter:** 18-24 Jahre, 25-34 Jahre, 50-64 Jahre, 65 Jahre und älter
- **CSP:** CSP+/CSP-/Nicht-Erwerbstätige (nur für Frankreich)
- **Berufe:** Direktoren, Intellektuelle & wissenschaftliche Professoren, Intermediäre Professoren, Verwaltungsangestellte, Persönliches Dienstleistungspersonal, Händler und Verkäufer, Landwirte und Facharbeiter, Qualifizierte Industrie- und Handwerksberufe, Anlagen- und Maschinenführer und Montagearbeiter, Militärische Berufe, Elementare Berufe, Arbeitslos, Derzeit nicht erwerbstätig (Rentner, Studenten, Hausfrauen/-männer und andere).
- **Familienstand:** Alleinstehend, Paar ohne Kinder, Paar mit einem/mehreren Kindern, Ohne Ehepartner mit einem/mehreren Kindern, die bei Ihnen leben, Ohne Ehepartner mit einem/mehreren Kindern, die bei dem anderen Elternteil leben, Ohne Ehepartner mit einem/mehreren Kindern in alternierender Obhut, Mit Ihren Eltern, Andere
- **Alter der Kinder:** Hat mindestens ein Kind von 0-3 Jahren, 4-11, 12-18 Jahren
- **Krankheit:** Hat eine Krankheit / Hat keine Krankheit
- **Gesundheitszustand:** sehr gut/eher gut, ziemlich gut, eher schlecht/sehr schlecht
- **Wissen über Leukodystrophien:** Kennt, Kennt nicht

Wahrnehmungen des Neugeborenen Screenings auf **ELA-Krankheiten**: Kennt, Kennt nicht



SCHLUSSFOLGERUNGEN

Schlussfolgerungen

Was sollten wir uns merken?

Unerkannte Krankheiten

In den meisten Ländern ist das **Wissen über Leukodystrophien begrenzt**. **Frankreich** positioniert sich als das **am besten informierte Land**, in dem mehr als die Hälfte der Befragten bereits von dieser Krankheit gehört hat. Es ist jedoch anzumerken, dass nur sehr wenige angeben, dass sie in der Lage sind, diesen Begriff einer nahestehenden Person zu erklären.

Von denjenigen, die angeben, Leukodystrophien zu kennen, **haben viele jedoch Schwierigkeiten, die Krankheit zu erklären, die oft mit Blutstörungen verwechselt** wird, während andere verstehen, dass es sich um eine genetische oder wahrgenommene Krankheit handelt, die das Nervensystem beeinträchtigt.

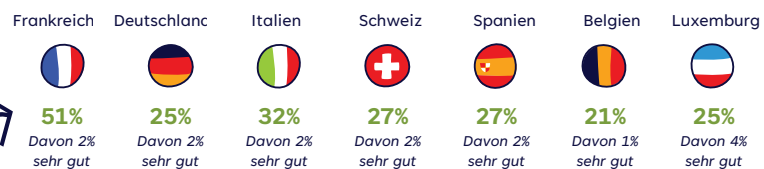
Neugeborenencreening auf Leukodystrophie befürwortet

Nachdem die Krankheit und ihre Behandlung erklärt wurden, **befürwortet** die Mehrheit der Bevölkerung das **systematische Neugeborenencreening**, wobei die Unterstützung in **Spanien und Italien** besonders ausgeprägt ist. In allen Ländern wird die Bedeutung des Screenings hervorgehoben und auf sein lebensrettendes Potenzial hingewiesen, was von einem breiten Bewusstsein zeugt.

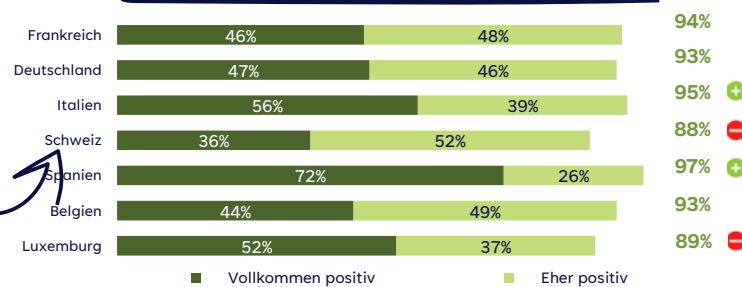
ELA ein Verein mit länderabhängigem Bekanntheitsgrad

Während die Organisation ELA zwei Dritteln der Spanier und fast sechs von zehn Franzosen bekannt ist, genießt sie in anderen Ländern nur einen geringen **Bekanntheitsgrad**, insbesondere in Deutschland und der Schweiz, wo sie nur einer von zehn Personen kennt.

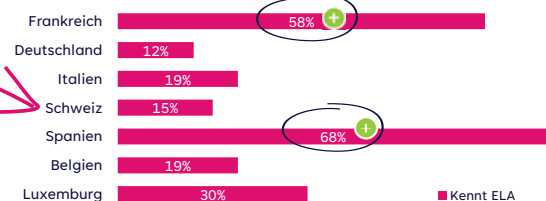
Hat schon einmal von Leukodystrophie gehört



Systematisches Screening auf Krankheiten: Dafür oder dagegen?



Bekanntheit ELA



■ Kennt ELA



Wahrnehmungen des Neugeborenencreenings auf Leukodystrophie

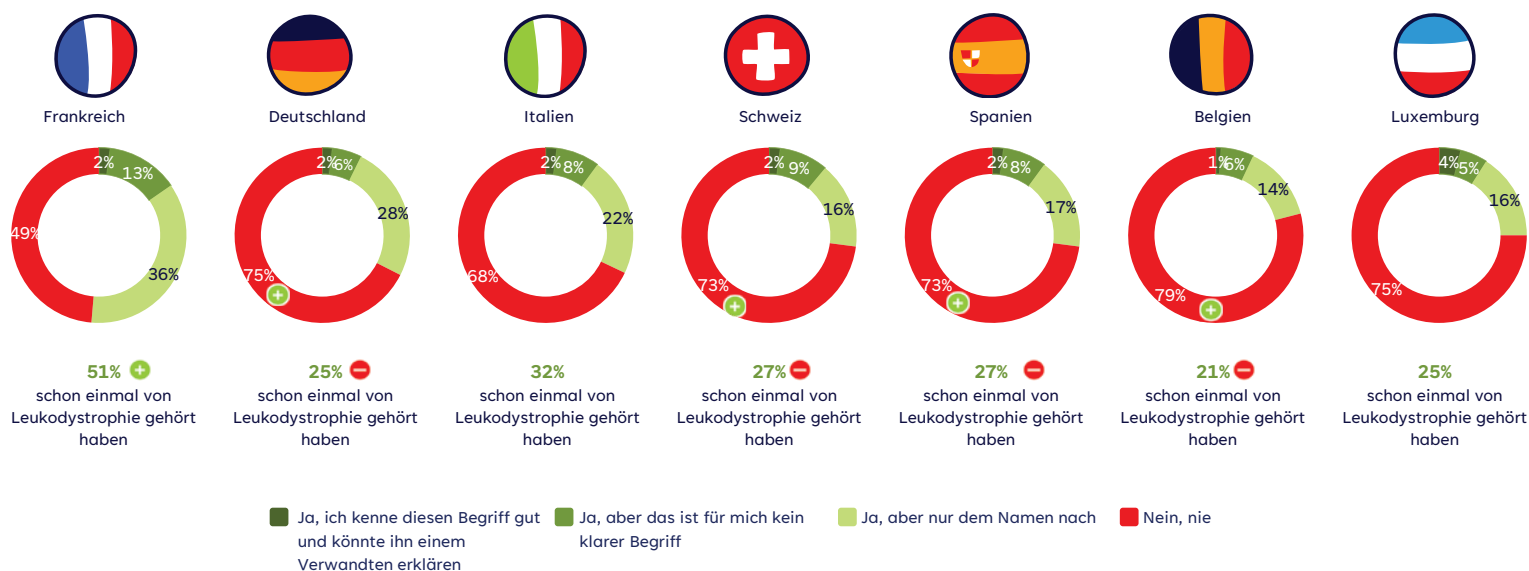


ERGEBNISSE DER STUDIE

Leukodystrophien: Krankheiten, die in der breiten Öffentlichkeit kaum bekannt sind, in Frankreich jedoch etwas mehr (hauptsächlich dem Namen nach).

F2: Haben Sie schon einmal von Leukodystrophie gehört?

Basis: Alle (1005 Frankreich / 1005 Deutschland / 1006 Italien / 1006 Schweiz / 1006 Spanien / 1005 Belgien / 208 Luxemburg)



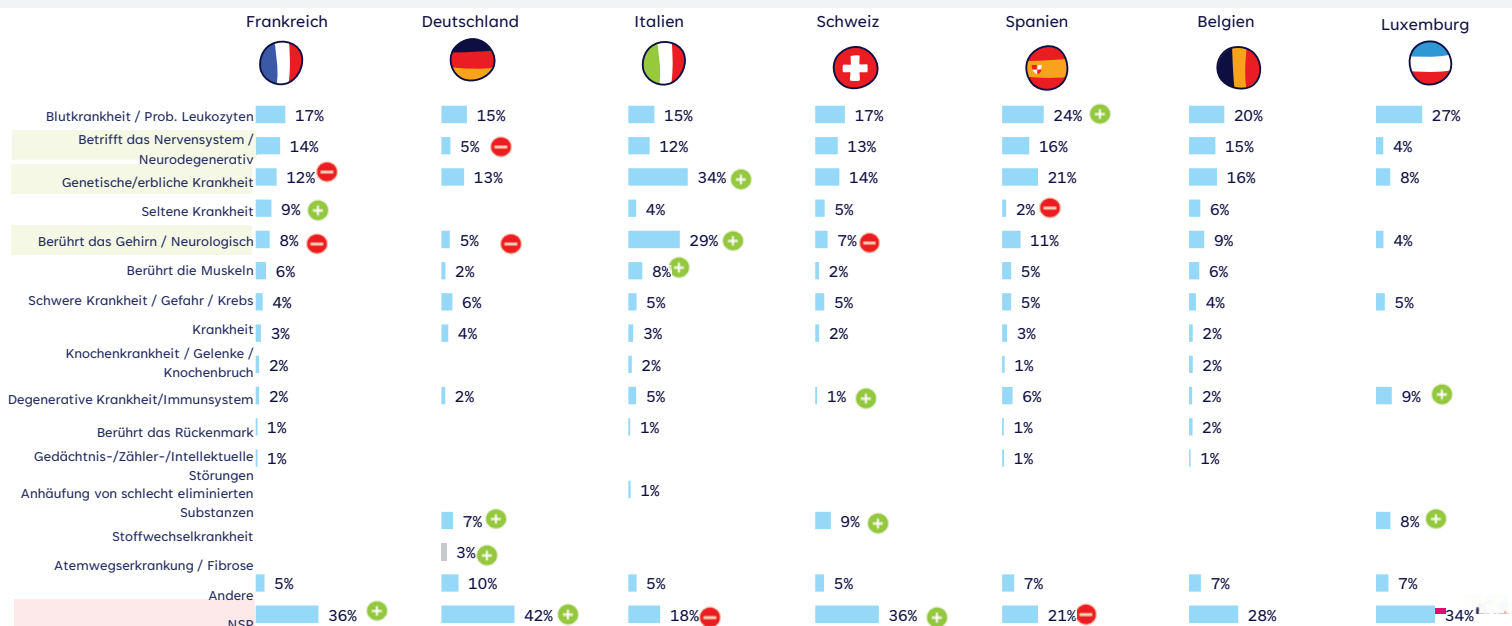
Wahrnehmungen des Neugeborenen Screenings auf Leukodystrophie

Die Mehrheit derjenigen, die davon gehört haben, kann sich die Krankheit nicht erklären. Sie werden häufig mit Blutkrankheiten in Verbindung gebracht, während andere sie als das Nervensystem beeinträchtigend oder als genetische Erkrankung wahrnehmen

F3: Wenn Sie einer Ihnen nahestehenden Person etwas über Leukodystrophie erklären müssten, was würden Sie ihr sagen?

Basis: Personen, die bereits von Leukodystrophien gehört haben (519 Frankreich / 249 Deutschland / 330 Italien / 267 Schweiz / 278 Spanien / 214 Belgien / 57 Luxemburg).

Spontane Antworten | Insgesamt mehr als 100%, da mehrere Antworten möglich waren



Wahrnehmungen des Neugeborenen Screenings auf Leukodystrophie

Definition von Leukodystrophien und Darstellung des Hintergrunds

Den Befragten vorgelegte Definition

Leukodystrophien sind genetische Erkrankungen, die das Myelin im zentralen Nervensystem (Gehirn und Rückenmark) **beeinträchtigen**. Wenn diese Myelinscheide beschädigt ist oder fehlt, fließen die Nervenbotschaften nicht mehr richtig oder gar nicht mehr, was schnell zu einer Verschlechterung aller Funktionen (Sehen, Hören, Motorik, Gedächtnis usw.) führt und sehr häufig den Tod zur Folge hat.

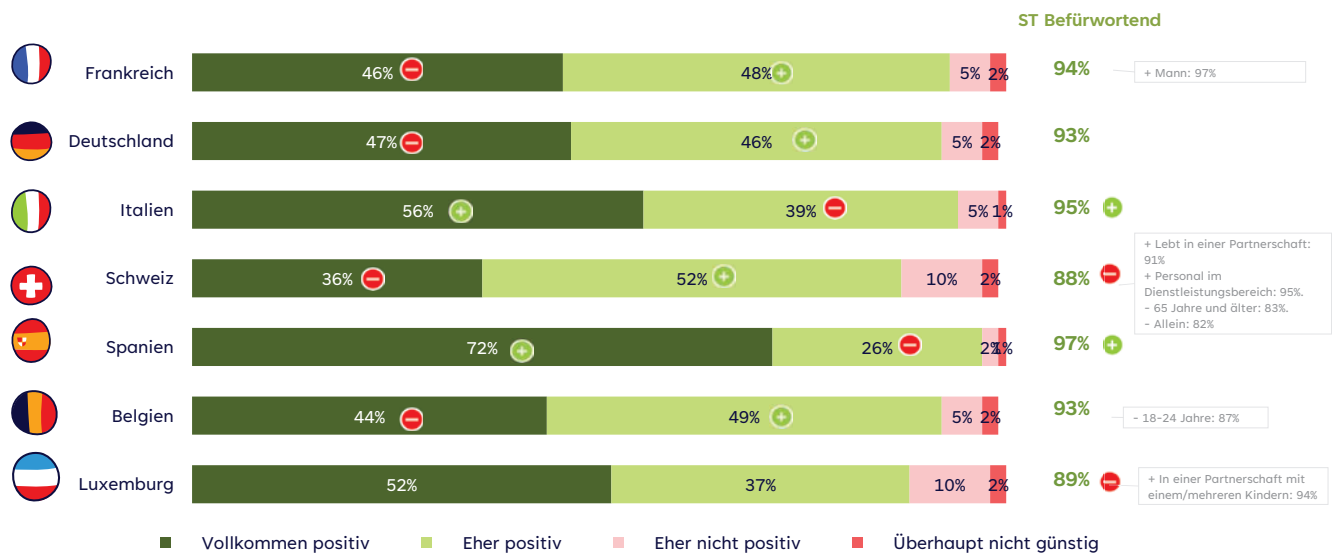
Diese seltenen Erkrankungen betreffen vor allem Kinder, aber einige Formen der Leukodystrophie treten auch bei Erwachsenen auf.



Für einige Formen der Leukodystrophie gibt es heute wirksame Behandlungsmöglichkeiten, wenn sie frühzeitig, d. h. vor dem Auftreten der ersten Symptome, eingesetzt werden. Es ist möglich, **diese Leukodystrophien bereits bei der Geburt zu erkennen**, wie es auch bei anderen Krankheiten der Fall ist. Dies würde es ermöglichen, eine regelmäßige Überwachung einzurichten, um eine frühzeitige Behandlung zu erhalten und so das Fortschreiten der Krankheit zu verhindern.

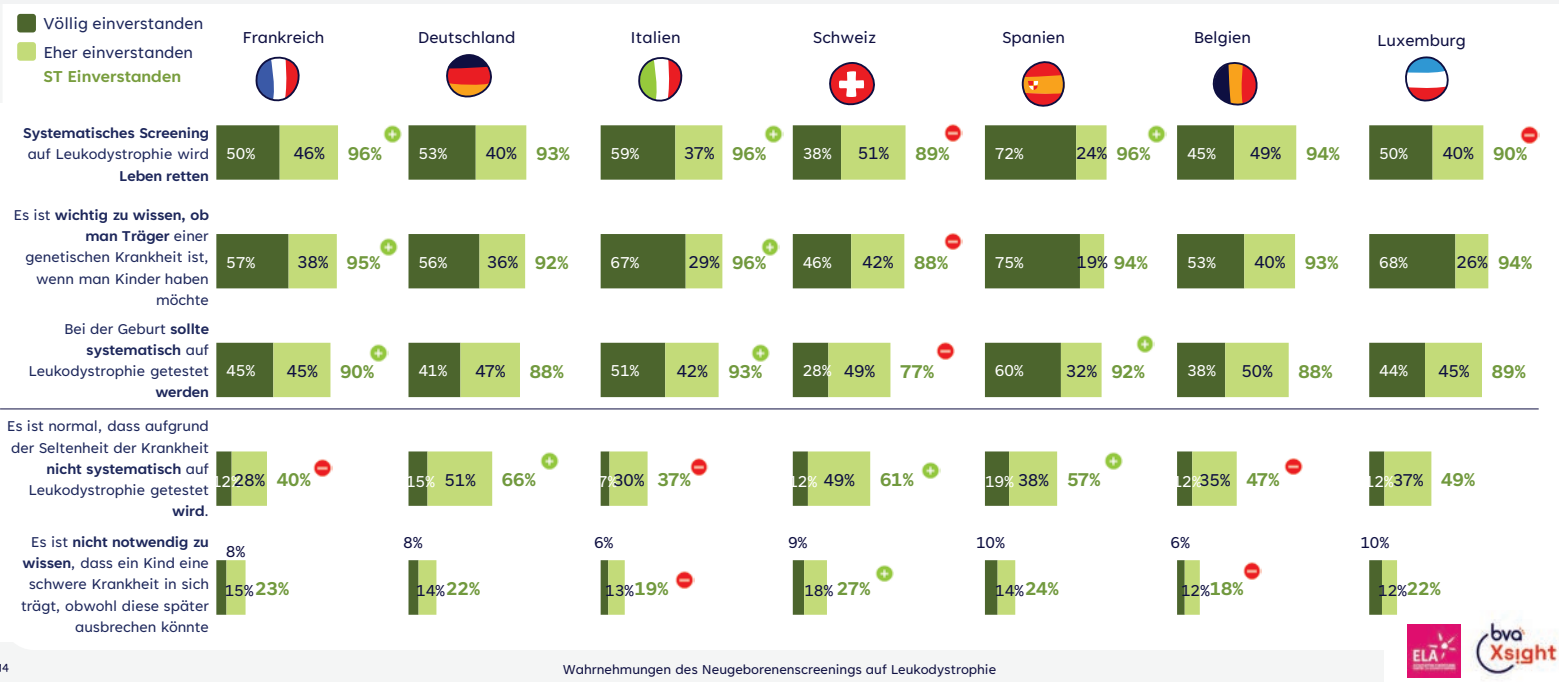
Die gesamte Bevölkerung befürwortet systematische Vorsorgeuntersuchungen ab der Geburt, wobei Spanien und Italien eine besonders starke Unterstützung aufweisen

F4: Inwiefern würden Sie ein systematisches Screening auf bestimmte Leukodystrophien ab der Geburt befürworten oder nicht befürworten?
 Basis: Alle (1005 Frankreich / 1005 Deutschland / 1006 Italien / 1006 Schweiz / 1006 Spanien / 1005 Belgien / 208 Luxemburg)



Mehr als 9 von 10 Befragten betonten die Bedeutung von Leukodystrophie-Screenings - ein weit verbreitetes Bewusstsein, insbesondere für ihr lebensrettendes Potenzial

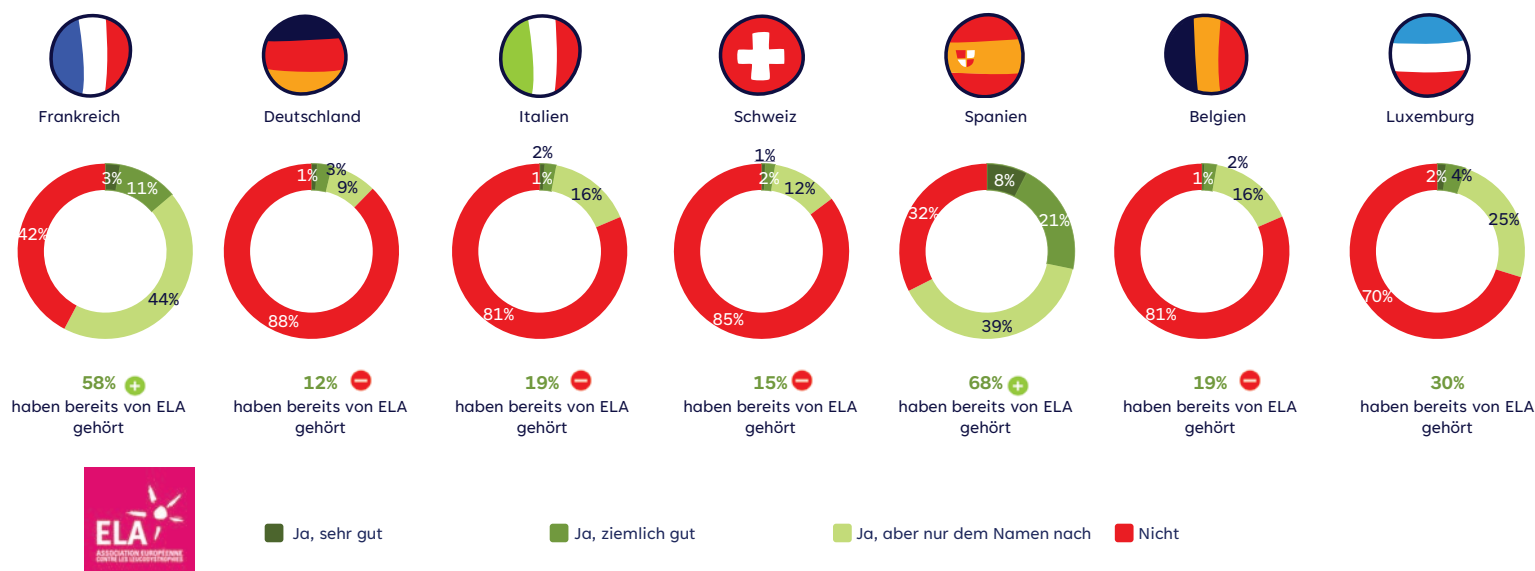
F5: Würden Sie bitte angeben, wie sehr Sie den folgenden Aussagen zustimmen?
 % ST stimme zu | Basis: Alle (1005 Frankreich / 1005 Deutschland / 1006 Italien / 1006 Schweiz / 1006 Spanien / 1005 Belgien / 208 Luxemburg)



ELA ist in Spanien - fast ein Drittel der Befragten hat gute Kenntnisse über die Organisation - und in Frankreich bekannter. In Deutschland und der Schweiz ist der Bekanntheitsgrad dagegen deutlich geringer.

F6: Kennen Sie die Organisation ELA, Association Européenne contre les Leucodystrophies?

Basis: Alle (1005 Frankreich / 1005 Deutschland / 1006 Italien / 1006 Schweiz / 1006 Spanien / 1005 Belgien / 208 Luxemburg)





2

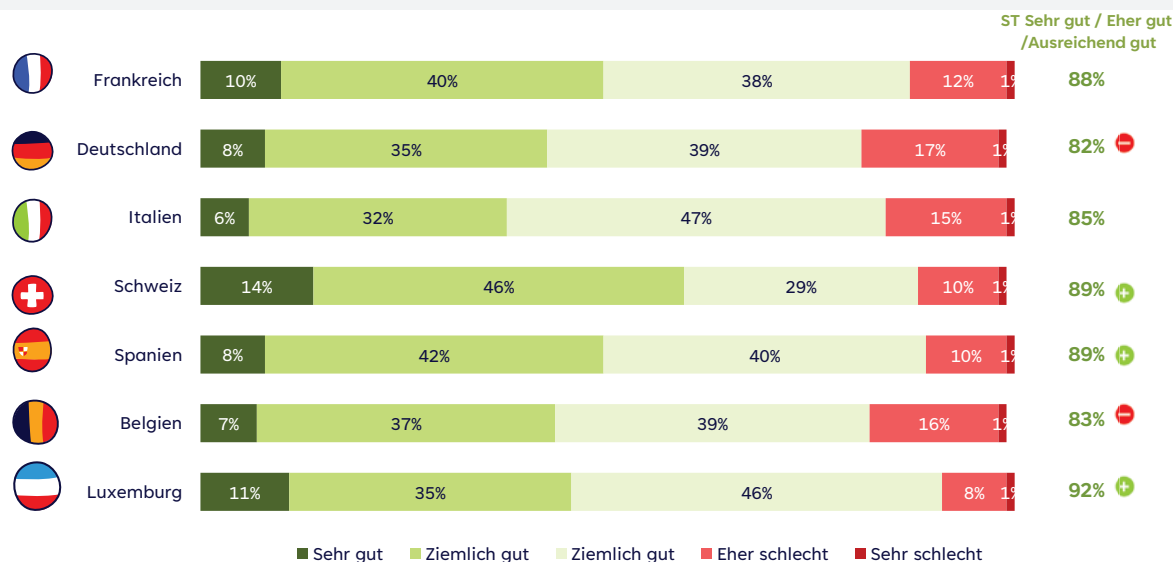
ANHÄNGE

Ein besserer Gesundheitszustand wird in Luxemburg, dann in der Schweiz und in Spanien angegeben.

Deutschland und Belgien liegen am unteren Ende der Rangliste, wo fast zwei von zehn Personen ihren Gesundheitszustand als nicht gut bezeichnen.

F1: Wie beurteilen Sie zunächst Ihren derzeitigen allgemeinen Gesundheitszustand, sowohl in körperlicher Hinsicht (Grad der Schmerzen, Energie, Müdigkeit) als auch in psychologischer Hinsicht (Wohlbefinden/Unwohlsein, Optimismus/Pessimismus ...)?

Basis: Alle (1005 Frankreich / 1005 Deutschland / 1006 Italien / 1006 Schweiz / 1006 Spanien / 1005 Belgien / 208 Luxemburg)

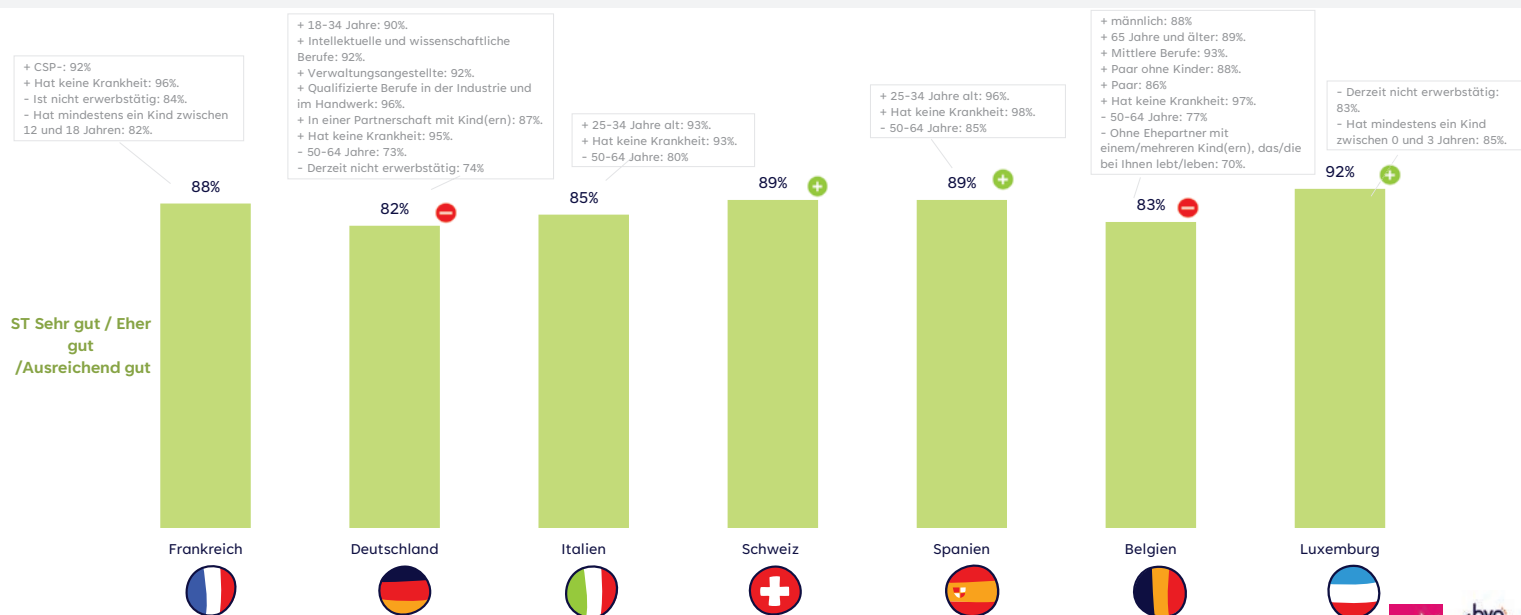


Wahrnehmungen des Neugeborenen Screenings auf Leukodystrophie

Gesundheitszustand Profile

F1: Wie beurteilen Sie zunächst Ihren derzeitigen allgemeinen Gesundheitszustand, sowohl in körperlicher Hinsicht (Grad der Schmerzen, Energie, Müdigkeit) als auch in psychologischer Hinsicht (Wohlbefinden/Unwohlsein, Optimismus/Pessimismus ...)?

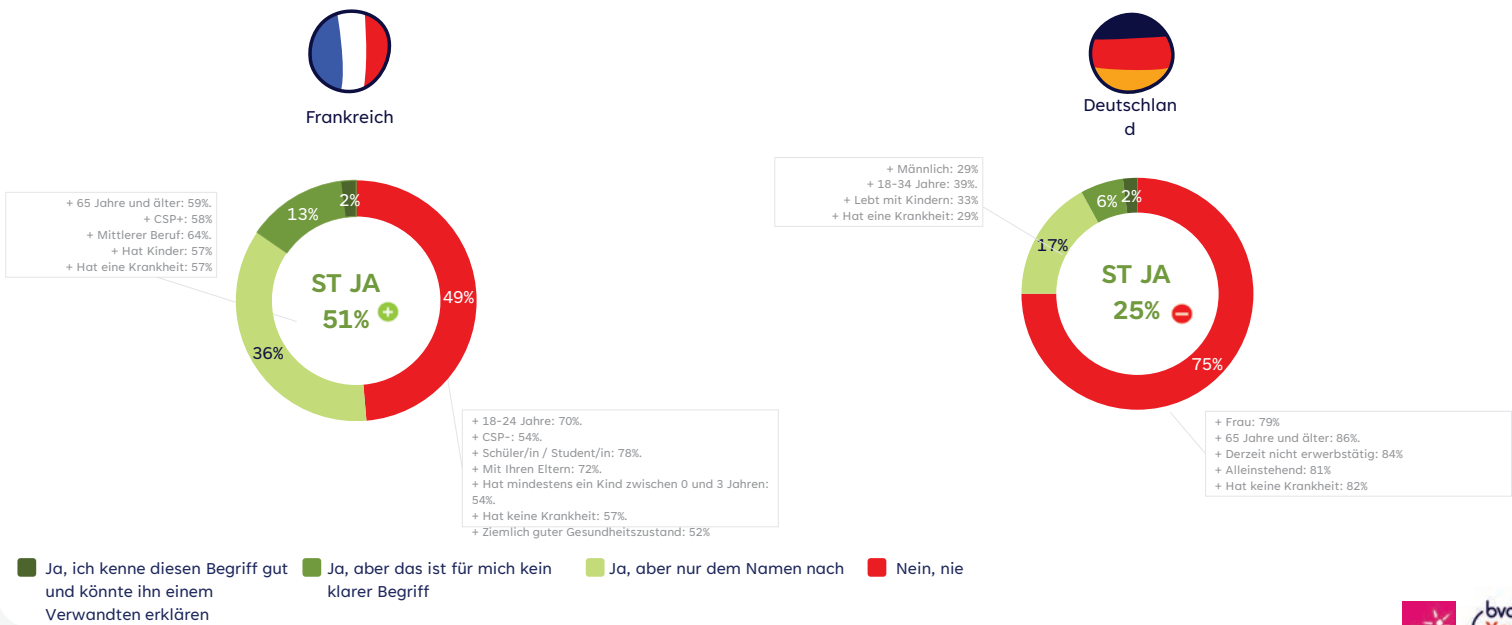
Basis: Alle (1005 Frankreich / 1005 Deutschland / 1006 Italien / 1006 Schweiz / 1006 Spanien / 1005 Belgien / 208 Luxemburg)



Wahrnehmungen des Neugeborenen Screenings auf Leukodystrophie

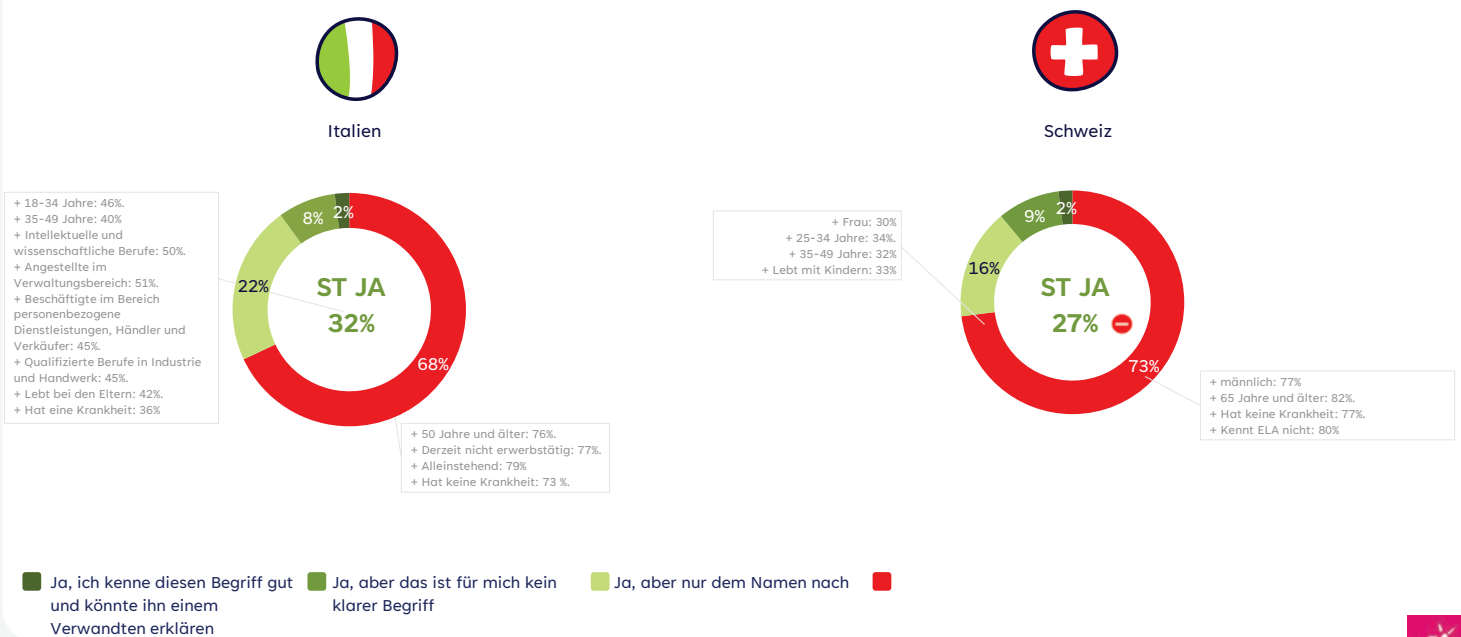
Wissen über Leukodystrophien
Profile

F2: Haben Sie schon einmal von Leukodystrophie gehört?
Basis: An alle (1005 Frankreich / 1005 Deutschland)



Wissen über Leukodystrophien

F2: Wissen über Leukodystrophie
Basis: Alle (1006 Italien / 1006 Schweiz)

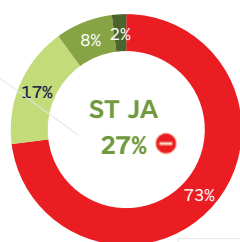


Wissen über Leukodystrophien Profile

F2: Wissen über Leukodystrophien
Basis: Alle (1006 Spanien / 1005 Belgien / 208 Luxemburg)



Spanien

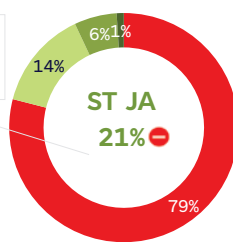


+ 25-34 Jahre: 52%.
+ Intellektuelle und wissenschaftliche Berufe: 39%.
+ Mittlere Berufe: 48%.
+ Angestellte im Verwaltungsbereich: 41%.
+ Hat mindestens ein Kind zwischen 0 und 3 Jahren: 49%.
+ Hat mindestens ein Kind im Alter von 4 bis 11 Jahren: 42%.
+ Ziemlich guter Gesundheitszustand: 31%

+ 50-64 Jahre: 83%.
+ 65 Jahre und älter: 78%.
+ Arbeitslos: 84%.
+ Derzeit nicht erwerbstätig: 79%.
+ Hat mindestens ein Kind zwischen 12 und 18 Jahren: 74%



Belgien

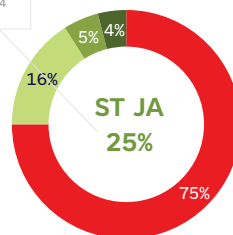


+ 25-34 Jahre: 31%.
+ Direktoren, leitende Angestellte und Geschäftsführer: 36%.
+ Lebt mit Kindern: 27%

+ 65 Jahre und älter: 84%.
+ Allein: 84%.
+ Hat keine Krankheit: 84%.
+ Kennt Leukodystrophien nicht: 100%.
+ Kennt ELA nicht: 86%



Luxemburg



+ Angestellte im Verwaltungsbereich: 41%.
+ Hat mindestens ein Kind zwischen 4 und 11 Jahren: 25%.

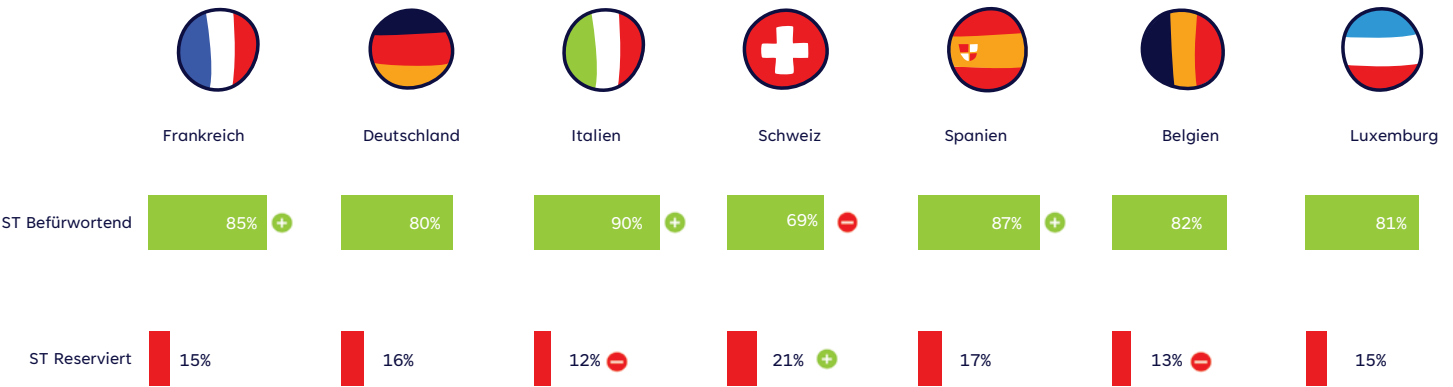
+ Lebt mit Kindern: 83%

■ Ja, ich kenne diesen Begriff gut und könnte ihn einem Verwandten erklären
■ Ja, aber das ist für mich kein klarer Begriff
■ Ja, aber nur dem Namen nach
■

Wahrnehmungen des Neugeborenen Screenings auf Leukodystrophie

Die Bevölkerung unterstützt das systematische Screening auf Leukodystrophie, insbesondere in Italien, Spanien und Frankreich.

F5: Würden Sie bitte angeben, inwieweit Sie den folgenden Aussagen zustimmen?
Basis: An alle (1005 Frankreich / 1005 Deutschland / 1006 Italien / 1006 Schweiz / 1006 Spanien / 1005 Belgien / 208 Luxemburg).
Insgesamt mehr als 100%, da mehrere Antworten möglich waren



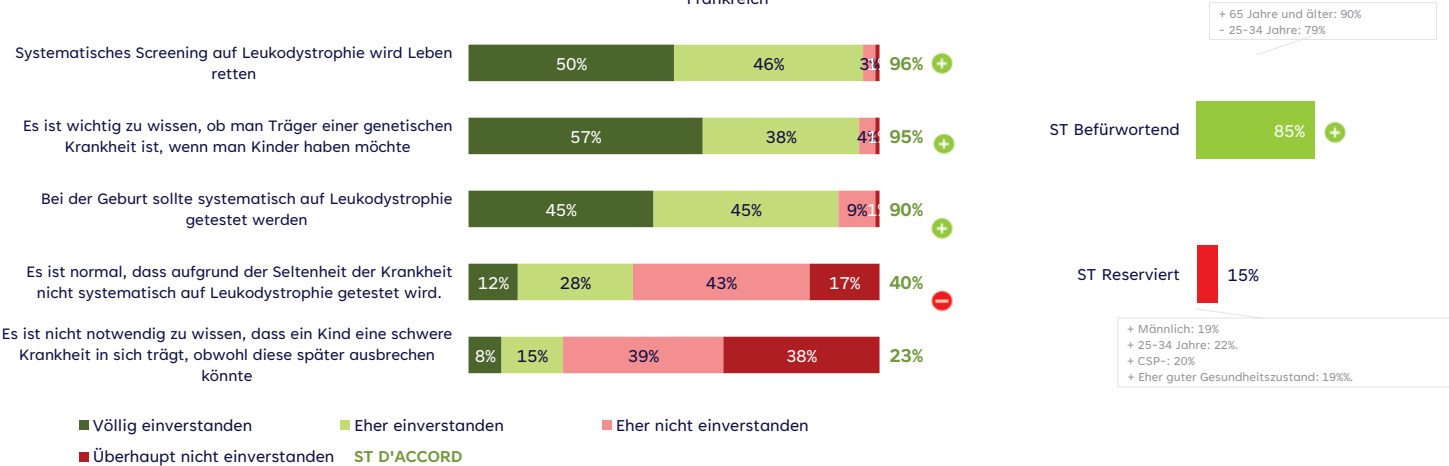
ST Befürwortet : Stimme voll und ganz zu / Stimme eher zu: *Leukodystrophie-Screening sollte systematisch bei der Geburt durchgeführt werden* **UND** Das systematische Leukodystrophie-Screening wird Leben retten **UND** Es ist wichtig zu wissen, ob man Träger einer genetischen Krankheit ist, wenn man Kinder haben möchte.
ST Reserviert: Stimme voll und ganz zu / Stimme eher zu: *Es ist normal, dass Leukodystrophien aufgrund der Seltenheit der Krankheit nicht systematisch getestet werden* **UND** Es ist nicht notwendig zu wissen, dass ein Kind Träger einer schweren Krankheit ist, wenn diese Krankheit später ausbrechen könnte.

Ein sehr großer Anteil der Franzosen versteht, wie wichtig es ist, vor der Geburt von Kindern zu wissen, ob man Träger einer genetischen Krankheit ist, und unterstützt systematische Tests ab der Geburt, um Leben zu retten.

F5: Würden Sie bitte angeben, wie sehr Sie den folgenden Aussagen zustimmen?
Basis: Alle (1005 Frankreich)

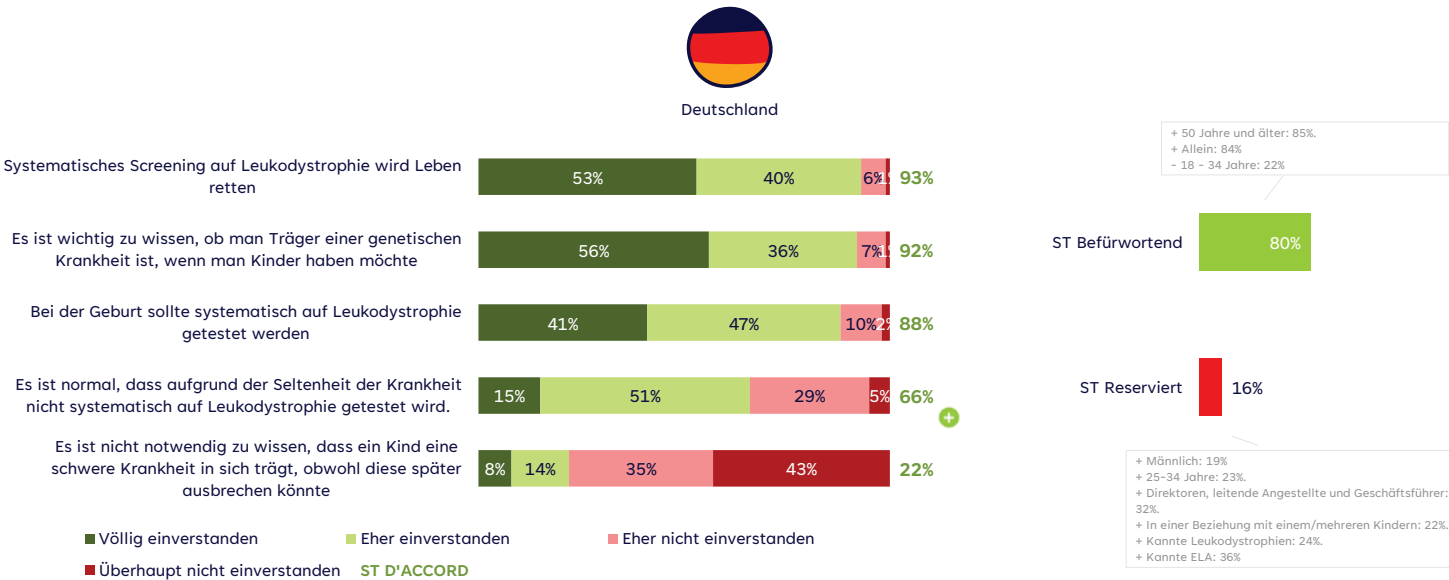


Frankreich



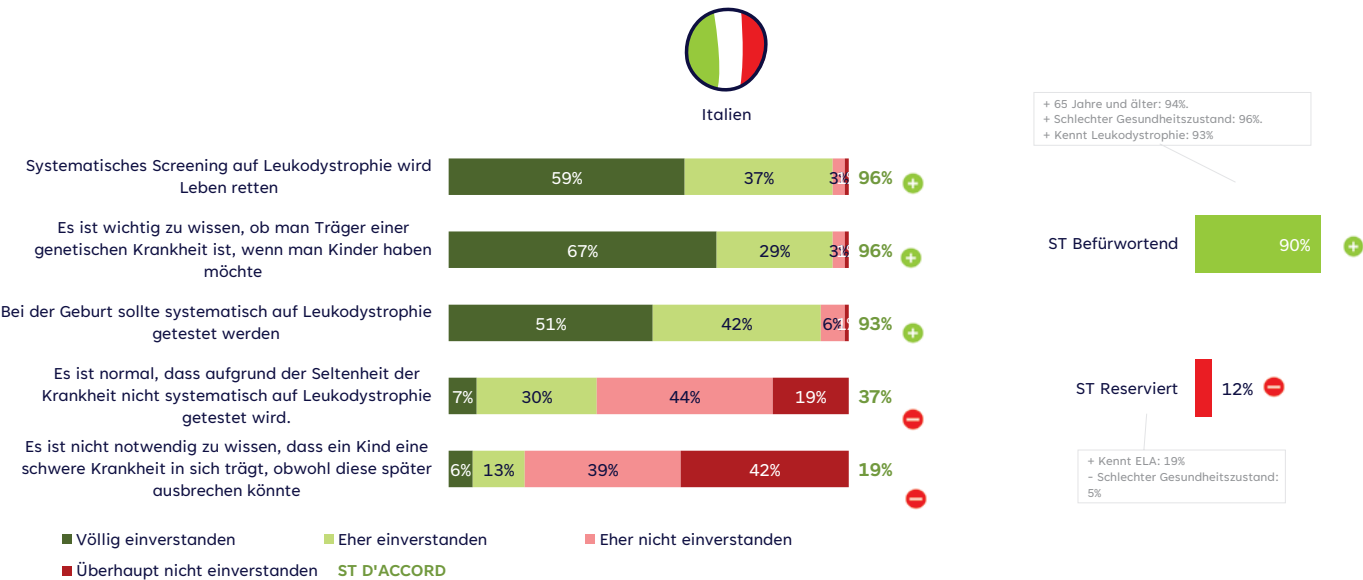
Auch Deutschland teilt dieses Bewusstsein, aber ein höherer Anteil als in den anderen Ländern hält es für normal, dass aufgrund der Seltenheit der Krankheit nicht systematisch getestet wird

F5: Würden Sie bitte angeben, wie sehr Sie den folgenden Aussagen zustimmen?
 Basis: Alle (1005 Deutschland)



Italien spricht sich im Vergleich zu anderen Ländern stärker für ein systematisches Screening auf Leukodystrophie aus und unterstreicht damit eine stärkere Unterstützung für diese Initiative

F5: Würden Sie bitte angeben, wie sehr Sie den folgenden Aussagen zustimmen?
 Basis: Alle (1006 Italien)

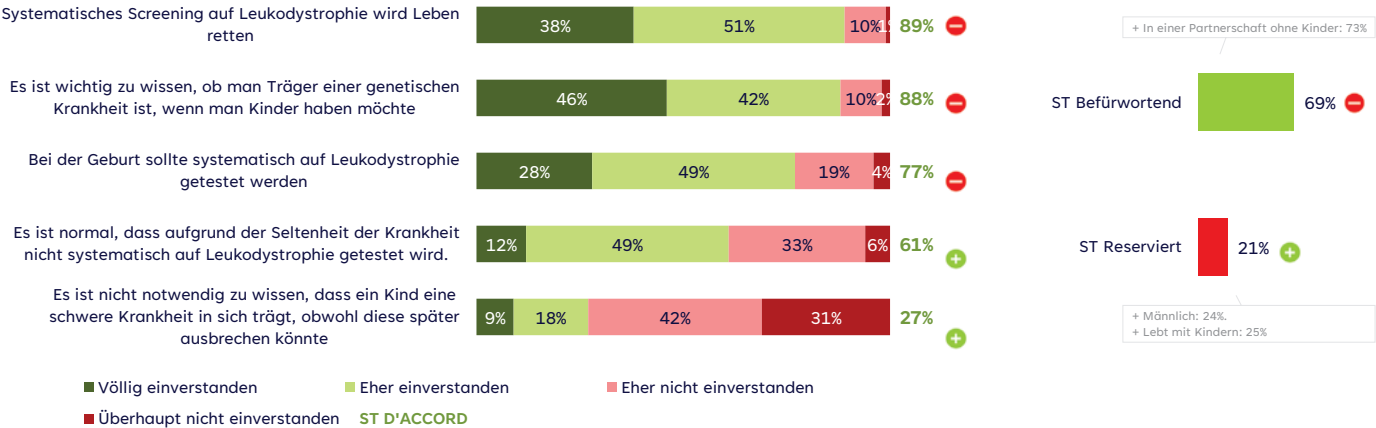


Die Mehrheit in der Schweiz unterstützt das systematische Screening, obwohl ein großer Teil es für normal hält, dass das Screening aufgrund der Seltenheit der Krankheit nicht systematisch durchgeführt wird, und fast ein Drittel der Meinung ist, dass es nicht notwendig ist, zu wissen, ob

F5: Würden Sie bitte angeben, wie sehr Sie den folgenden Aussagen zustimmen?
Basis: Alle (1006 Schweiz)



Schweiz

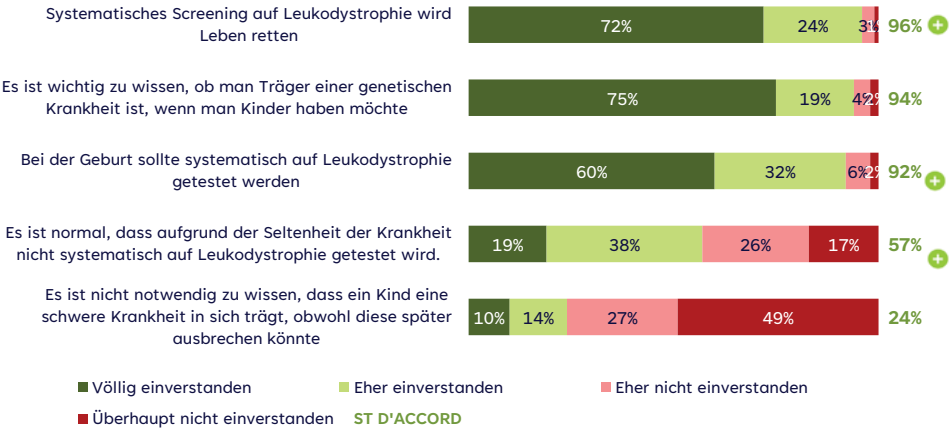


In Spanien befürwortet eine große Mehrheit systematische Vorsorgeuntersuchungen, obwohl fast 6 von 10 es für normal halten, dass aufgrund der Seltenheit der Krankheit nicht systematisch getestet wird.

F5: Würden Sie bitte angeben, wie sehr Sie den folgenden Aussagen zustimmen?
 Basis: Alle (1006 Spanien)



Spanien



+ 65 Jahre und älter: 92%.
 + In einer Partnerschaft ohne Kinder: 93%.
 + Hat mindestens ein Kind zwischen 12 und 18 Jahren: 90%.

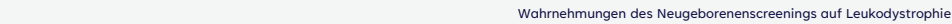
ST Befürwortend **87%** +

ST Reserviert **17%**

+ Personal in persönlichen Dienstleistungen, Händler und Verkäufer: 28%.
 + Mit ihren Eltern: 24%.
 + Wissen über Leukodystrophie: 22%



F5: Würden Sie bitte angeben, wie sehr Sie den folgenden Aussagen zustimmen?
Basis: Alle (1005 Belgien)

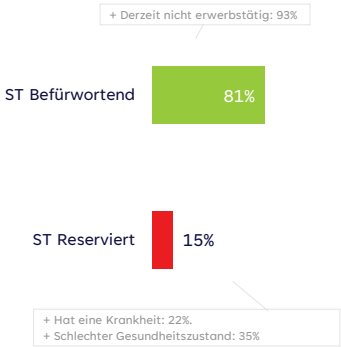
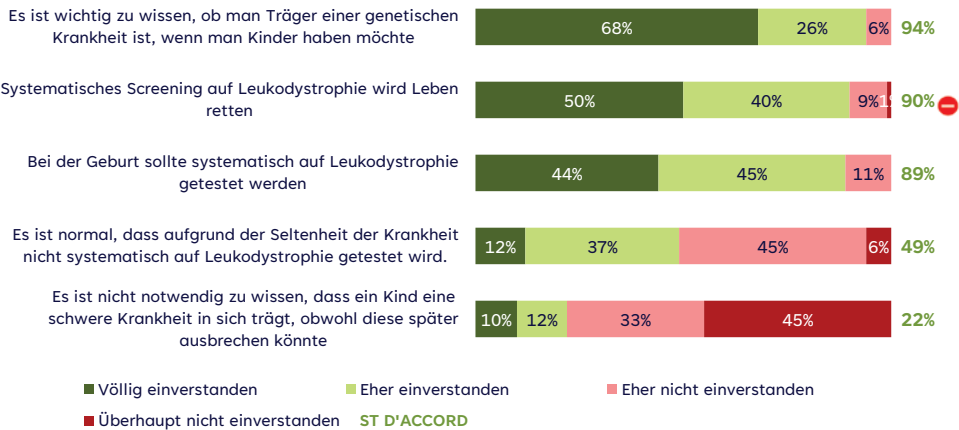


Luxemburg teilt diese Ansicht mit einer breiten Unterstützung für systematische Screenings

F5: Würden Sie bitte angeben, wie sehr Sie den folgenden Aussagen zustimmen?
Basis: Alle (208 Luxemburg)



Luxemburg



Bedeutung von Vorsorgeuntersuchungen Profile

F5: Würden Sie bitte angeben, wie sehr Sie den folgenden Aussagen zustimmen?
% ST stimme zu | Basis: Alle (1005 Frankreich)



Frankreich

ST Einverstanden

Systematisches Screening auf
Leukodystrophie wird Leben retten

50%

46%

+ 96%

- Leiter Unternehmen: 89%

Es ist wichtig zu wissen, ob man Träger
einer genetischen Krankheit ist, wenn man
Kinder haben möchte

57%

38%

+ 95%

+ 65 Jahre und älter: 98%
- 18-24 Jahre: 89%

Bei der Geburt sollte systematisch auf
Leukodystrophie getestet werden

45%

45%

+ 90%

- Hat mindestens ein Kind zwischen 0 und
3 Jahren: 81%

Es ist normal, dass aufgrund der Seltenheit
der Krankheit nicht systematisch auf
Leukodystrophie getestet wird.

12%

28%

- 40%

+ 18-24 Jahre: 53%
+ 25-34 Jahre: 48%
+ Führungskräfte und höhere intellektuelle Berufe: 51%
+ CSP-: 45%
+ Hat Kinder: 44%
+ Hat keine Krankheit: 46%
+ Ziemlich guter Gesundheitszustand: 43%
+ Weiß nicht, was Leukodystrophie ist: 44 %

- 65 Jahre und älter: 28%
- Nicht erwerbstätig: 33%- Rentner: 29%

Es ist nicht notwendig zu wissen, dass ein
Kind eine schwere Krankheit in sich trägt,
obwohl diese später ausbrechen könnte

8%

15%

23%

+ Männlich: 28%
+ Ziemlich guter Gesundheitszustand:
26%

■ Völlig einverstanden

■ Eher einverstanden

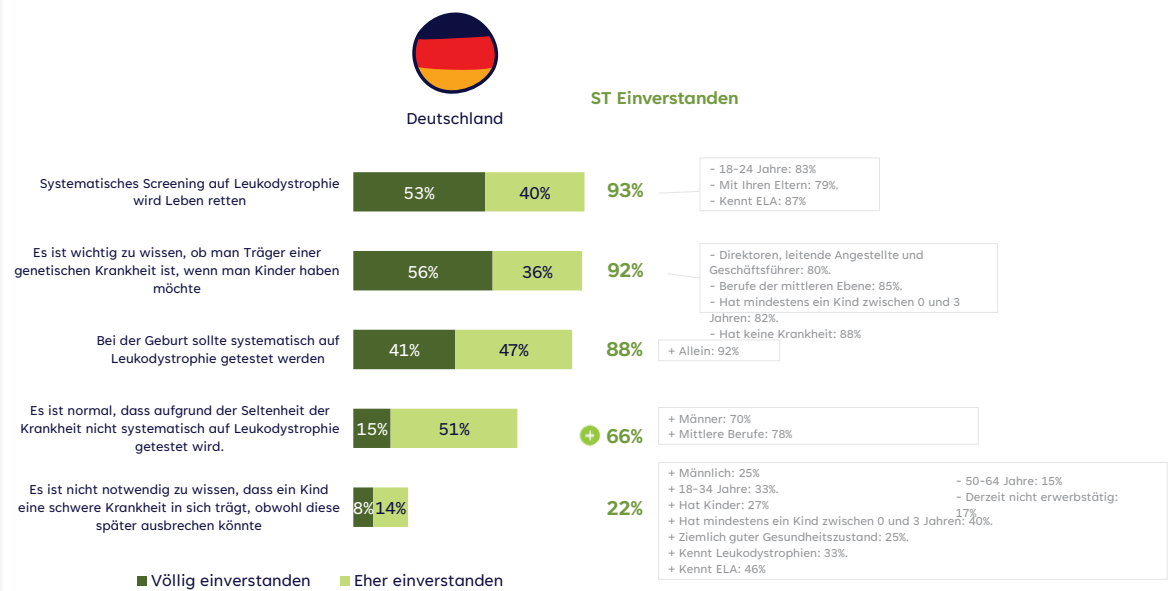
Wahrnehmungen des Neugeborenen Screenings auf Leukodystrophie



Bedeutung von Vorsorgeuntersuchungen

Profile

F5: Würden Sie bitte angeben, wie sehr Sie den folgenden Aussagen zustimmen?
% ST stimme zu | Basis: Alle (1005 Deutschland)

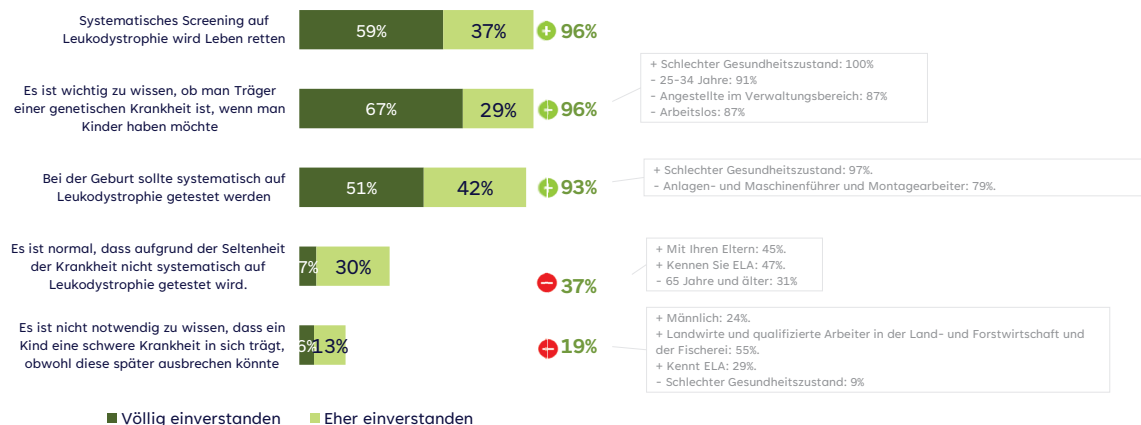


Bedeutung von Vorsorgeuntersuchungen Profile

F5: Würden Sie bitte angeben, wie sehr Sie den folgenden Aussagen zustimmen?
% ST stimme zu | Basis: Alle (1006 Italien)



ST Einverstanden



Wahrnehmungen des Neugeborenen Screenings auf Leukodystrophie

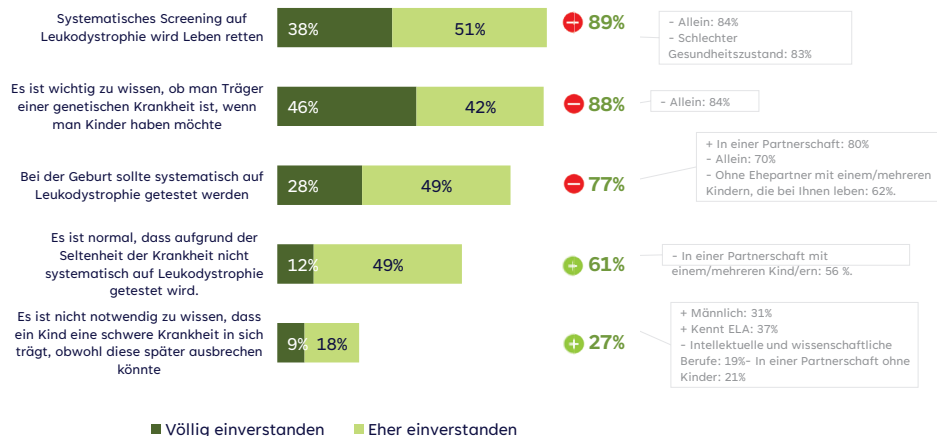
Bedeutung von Vorsorgeuntersuchungen Profile

F5: Würden Sie bitte angeben, wie sehr Sie den folgenden Aussagen zustimmen?
% ST stimme zu | Basis: Alle (1006 Schweiz)



Schweiz

ST Einverstanden



■ Völlig einverstanden ■ Eher einverstanden

Wahrnehmungen des Neugeborenen Screenings auf Leukodystrophie

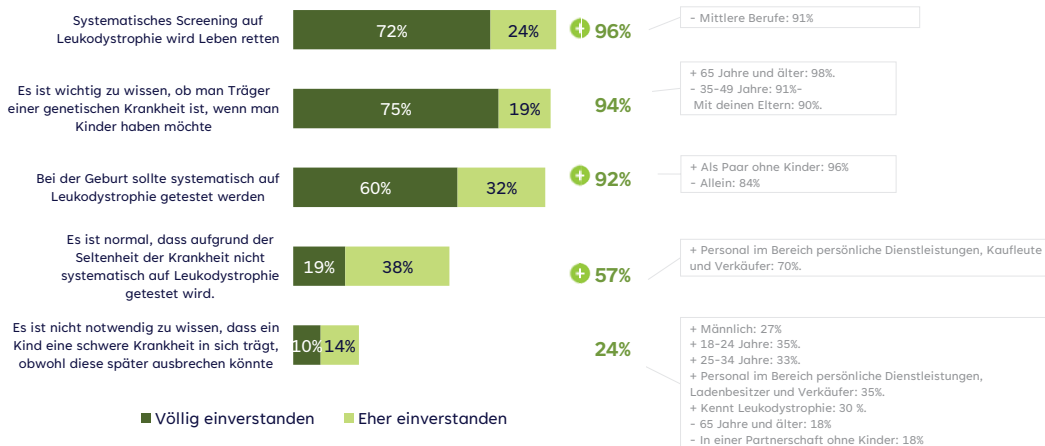
Bedeutung von Vorsorgeuntersuchungen Profile

F5: Würden Sie bitte angeben, wie sehr Sie den folgenden Aussagen zustimmen?
% ST stimme zu | Basis: Alle (1006 Spanien)



Spanien

ST Einverstanden



Wahrnehmungen des Neugeborenen Screenings auf Leukodystrophie

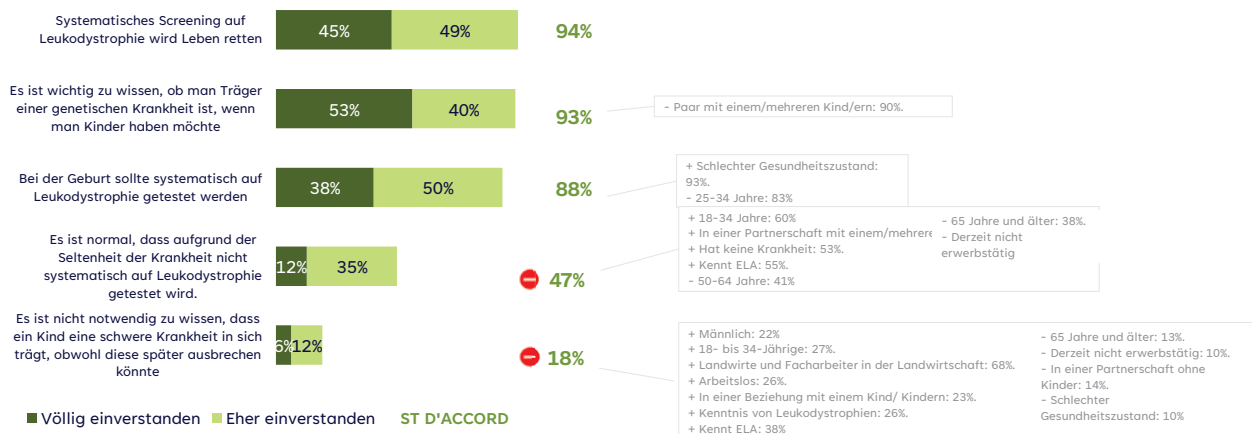
Bedeutung von Vorsorgeuntersuchungen Profile

F5: Würden Sie bitte angeben, wie sehr Sie den folgenden Aussagen zustimmen?
% ST stimme zu | Basis: Alle (1005 Belgien)



Belgien

ST Einverstanden



Wahrnehmungen des Neugeborenen Screenings auf Leukodystrophie

Bedeutung von Vorsorgeuntersuchungen

Profile

F5: Würden Sie bitte angeben, inwieweit Sie den folgenden Aussagen zustimmen?
% ST stimme zu | Basis: Alle (208 Luxemburg)



Luxemburg

ST Einverstanden

Es ist wichtig zu wissen, ob man Träger einer genetischen Krankheit ist, wenn man Kinder haben möchte



94%

+ Hat mindestens ein Kind zwischen 12 und 18 Jahren: 100%

Systematisches Screening auf Leukodystrophie wird Leben retten



90%

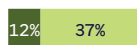
+ Paar: 94%

Bei der Geburt sollte systematisch auf Leukodystrophie getestet werden



89%

Es ist normal, dass aufgrund der Seltenheit der Krankheit nicht systematisch auf Leukodystrophie getestet wird.



49%

+ 35-49 Jahre: 60%

Es ist nicht notwendig zu wissen, dass ein Kind eine schwere Krankheit in sich trägt, obwohl diese später ausbrechen könnte



22%

+ Mann: 29%
- Lebt mit Kindern: 15%

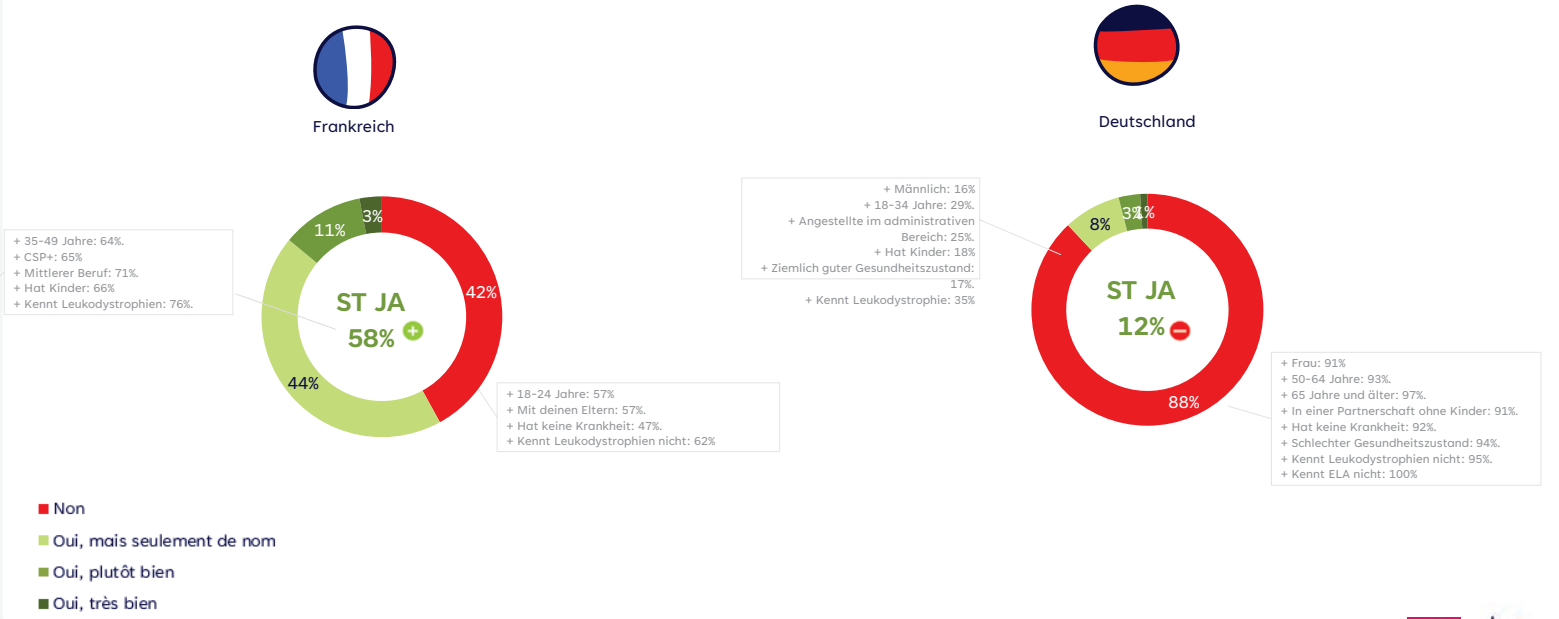
■ Völlig einverstanden ■ Eher einverstanden

Wahrnehmungen des Neugeborenen Screenings auf Leukodystrophie



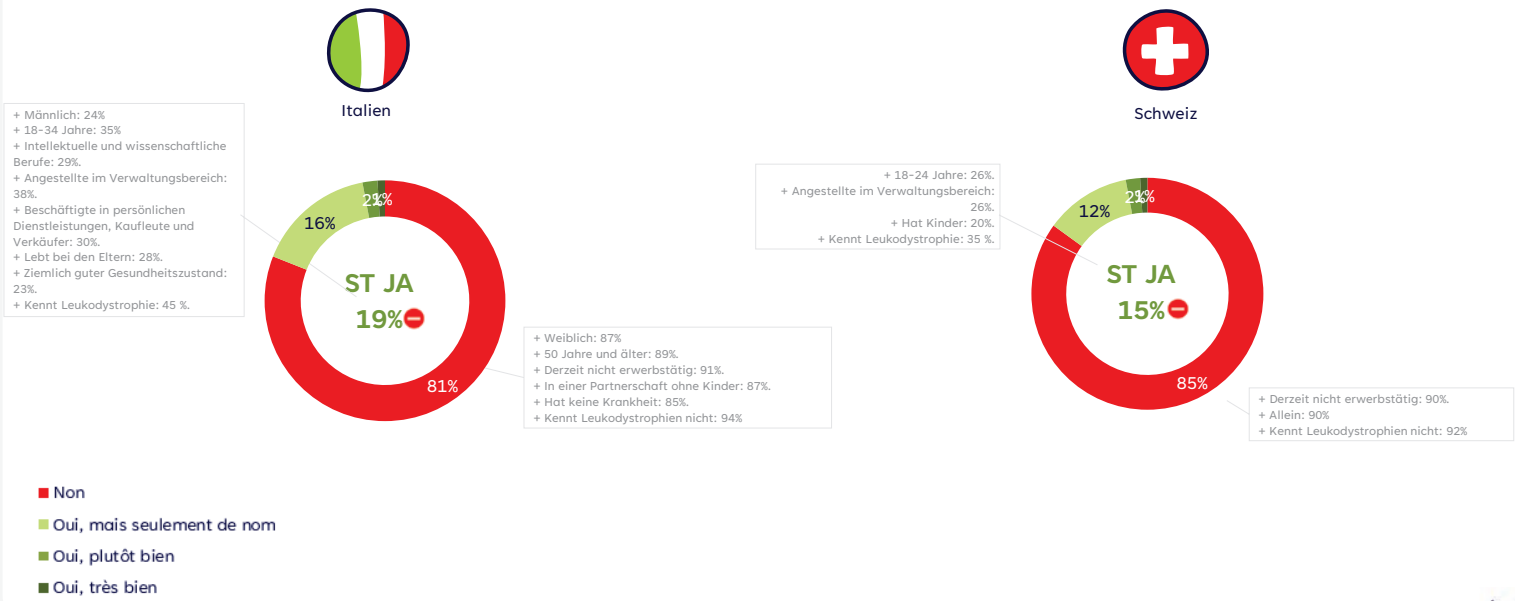
Wissen ELA
Profile

F6: Kennen Sie die Organisation ELA, Association Européenne contre les Leucodystrophies?
Basis: Alle (1005 Frankreich / 1005 Deutschland)



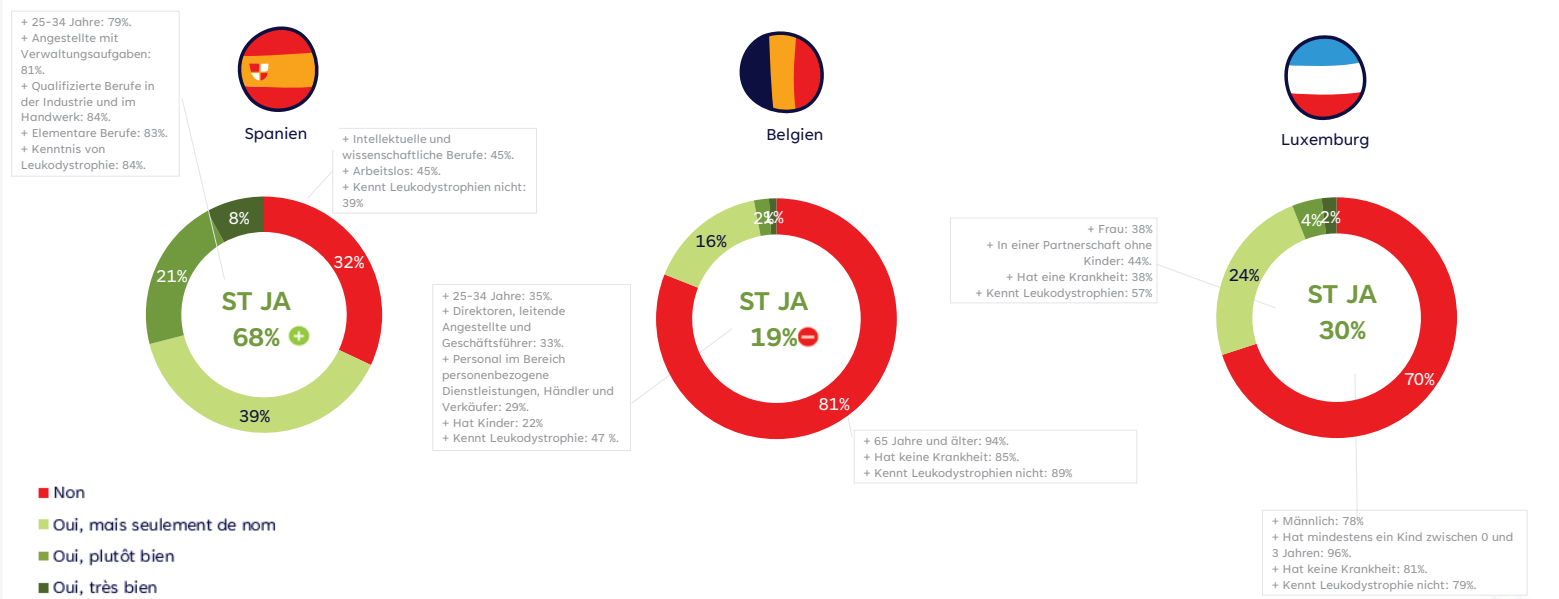
Wissen ELA
Profile

F6: Kennen Sie die Organisation ELA, Europäische Vereinigung gegen Leukodystrophie?
Basis: Alle (1006 Italien, 1006 Schweiz)



Wissen ELA
Profile

F6: Kennen Sie die Organisation ELA, Europäische Vereinigung gegen Leukodystrophie?
Basis: Alle (1006 Spanien, 1005 Belgien, 208 Luxemburg)





Danke



A.1.5 Gesellschaft für Neuropädiatrie e. V. (GNP)

Autorinnen und Autoren

- Gröschel, Samuel
- Laugwitz, Lucia
- Rosewich, Hendrik

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: S25-01

Titel: Neugeborenencreening auf Metachromatische Leukodystrophie

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum (Berichtsplan / Vorbericht)“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>	
Rosewich, Hendrik; Prof. Dr.	
Gröschel, Samuel; Prof. Dr.	
Laugwitz, Lucia; Dr.	
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)	
☒	im Namen folgender Institution / Organisation: Gesellschaft für Neuropädiatrie
☐	als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte unter „Anmerkung“ und „Vorgeschlagene Änderung“.

Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.

Kapitel 6 Fazit [S. 78–79]

Anmerkung

Im Fazit wird ausgeführt, dass während es für die Patienten mit spät-infantilen MLD-Verlaufsformen „**dramatische Vorteile**“ des Neugeborenencreenings (NBS) gibt, für die nicht spätinfantilen MLD-Verlaufsformen „**keine ausreichenden Daten**“ vorliegen, um den Nutzen und Schaden einer Therapievorverlegung sicher abzuwägen. Diese Aussage ist aus Sicht der verfügbaren Evidenz nichtzutreffend und beruht maßgeblich auf einer Bewertung der Datenqualität, nicht des klinischen Nutzens.

Der vorliegende Vorbericht folgt einem methodisch stringenten, aber für seltene Erkrankungen nur eingeschränkt geeigneten Evidenzansatz. Randomisierte kontrollierte Studien sind für die Metachromtische Leukodystrophie (MLD) aus ethischen und praktischen Gründen nicht durchführbar. Entsprechend basiert die gesamte verfügbare Evidenz zwangsläufig auf registerbasierten und retrospektiven Kohortenanalysen mit entsprechend heterogenen Beobachtungszeiträumen.

Diese verfügbaren Daten wurden jedoch in der vorliegenden Bewertung nur eingeschränkt berücksichtigt, insbesondere mit Verweis auf methodische Limitationen. Dabei zeigen alle verfügbaren internationalen Register- und Beobachtungsdaten konsistent, dass eine **präsymptomatische Behandlung sowohl bei früh-juvenilen als auch bei spät-juvenilen und adulten Verlaufsformen mit einem günstigeren Krankheitsverlauf assoziiert** ist, insbesondere im Vergleich zu symptomatischer Behandlung oder Nichtbehandlung.

Hinzu kommt, dass neuere Register- und Real-World-Daten, die nach dem Suchzeitraum des Vorberichts verfügbar wurden und dem IQWiG bislang nicht vorlagen, die Annahme eines Nutzens der Therapievorverlegung zusätzlich stützen. Der Vorbericht des IQWiG berücksichtigt überwiegend ältere Studien zur allogenen hämatopoietischen Stammzelltransplantation (HSZT), nämlich hauptsächlich Daten >10 Jahre alt, während aktuelle, groß angelegte europäische Registerdaten mit systematischem Vergleich zwischen präsymptomatisch behandelten, symptomatisch behandelten und unbehandelten Patientinnen und Patienten bisher nicht einbezogen wurden (Schoenmakers et al. 2026).

Diese neueren multizentrischen Daten zur HSZT stellen wir mit dieser Stellungnahme dem IQWiG zur Verfügung (Schoenmakers et al. 2026), diese zeigen konsistent:

- a) den besten funktionellen Verlauf bei präsymptomatisch behandelten Patientinnen und Patienten im Vgl. zu nicht-behandelten (natürlicher Krankheitsverlauf) oder symptomatisch behandelten
- b) Verzögerung der Krankheitsprogression
- c) relevante Vorteile in patientenrelevanten Endpunkten

Dass diese Daten aufgrund ihres Designs nicht als „Beleg“ gewertet werden können, ist nachvollziehbar. Sie liefern jedoch eindeutig konvergente Evidenz, über alle bisherigen Studienzentren hinweg, die in der Gesamtschau als Hinweis auf Nutzen interpretiert werden sollte.

Spezifisch zur Gentherapie bei früh-jueniler MLD

Für die früh-juvenile Verlaufsform liegen mittlerweile robuste Langzeitdaten vor (Fumagalli et al., 2025 NEJM), diese können bei den verfügbaren Registern und dem Sponsor angefragt werden, die zeigen:

- signifikante Vermeidung schwerer motorischer Einschränkungen
- deutliche Verzögerung der Krankheitsprogression
- funktionelle Stabilisierung bei präsymptomatisch behandelten Kindern

Diese Effekte sind in ihrer Größenordnung vergleichbar mit den für die spätingfantile Form als „dramatisch“ beschriebenen Effekten.

Die aktuelle Bewertung gewichtet hier primär Limitationen der Kontrollgruppen (Fallzahl, Beobachtungsdauer), nicht jedoch die klinische Effektstärke und Konsistenz der Therapieeffekte.

Die vorliegende Bewertung führt damit faktisch zu einer weitgehenden Gleichsetzung von „methodisch eingeschränkter Evidenz“ mit „kein ableitbarer Nutzen“. Dies erscheint in dieser Form nicht sachgerecht. Aus unserer Sicht wäre für die nicht spätinfantilen MLD-Verlaufsformen zumindest die Kategorie eines „Anhaltspunkts für einen Nutzen“, eher jedoch eines „Hinweises auf einen Nutzen“ angemessen.

Biologische Plausibilität

Zusätzlich ist die biologische Plausibilität zu berücksichtigen:

Wenn eine Therapie bei der aggressivsten Verlaufsform (spätinfantil) einer Speichererkrankung aufgrund eines Enzymdefektes einen dramatischen Effekt zeigt, ist es nicht plausibel, dass bei weniger aggressiven Verlaufsformen kein Nutzen besteht.

Alle bisher verfügbaren und die aktuell eingereichten Daten stützen vielmehr die Annahme, dass:

- der Effekt bei früh-juvenilen Formen vergleichbar ist
- bei späten Formen zumindest eine relevante Verzögerung der Progression erreicht wird

Integration neuer NBS Real-World-Daten

Aktuelle prospektive Daten (Laugwitz et al. 2026) aus deutschen und österreichischen Pilotprogrammen, die dem IQWiG bisher nicht vorlagen, zeigen erstmals unter realen Versorgungsbedingungen:

- zuverlässige Identifikation präsymptomatischer Patientinnen und Patienten
- konsequente Umsetzung strukturierter Behandlungspfade
- erhaltene neurologische Entwicklung bei präsymptomatisch behandelten Kindern
- stabile Verläufe unter strukturierter Surveillance bei spät einsetzenden Formen

Diese Daten belegen, dass der theoretische Nutzen der Therapievorverlegung **tatsächlich in klinisch relevante Versorgungsergebnisse überführt werden kann.**

Vorgeschlagene Änderung

„Für die nicht spätinfantilen MLD-Verlaufsformen liegen konsistente Hinweise aus registerbasierten und beobachtenden Studien sowie aktuelle Real-World-Daten vor, dass eine präsymptomatische Therapie mit einem günstigeren Krankheitsverlauf assoziiert ist. Aufgrund

methodischer Limitationen besteht Unsicherheit in der Quantifizierung des Effekts; insgesamt ergibt sich jedoch ein Hinweis auf einen Nutzen der Therapievorverlegung.

Diese Daten belegen, dass der theoretische Nutzen der Therapievorverlegung tatsächlich in klinisch relevante Versorgungsergebnisse überführt werden kann.“

Kapitel 6 Fazit [S. 78–79] – Schaden durch Vorverlegung der Diagnosestellung

Anmerkung

Der im Vorbericht sogenannte „screening-immanente Schaden“ durch frühzeitige Diagnosestellung bezieht sich auf die psychosoziale Belastungen durch die frühe Diagnosestellung. Diese Bewertung ist jedoch unvollständig, da der **Schaden durch unterlassene Früherkennung** nicht adäquat im Fazit berücksichtigt wird.

In der klinischen Realität zeigt sich:

- Diagnosestellung erfolgt häufig erst nach Symptombeginn
- therapeutisches Zeitfenster ist dann in den meisten Fällen bereits überschritten
- krankheitsmodifizierende Therapie nicht mehr möglich

Eigene Versorgungsdaten des einzigen deutschen Behandlungszentrums in Tübingen zeigen, dass derzeit etwa **80 % der Patientinnen und Patienten zu spät diagnostiziert werden** (Horgan et al. JIMD Rep, 2023)(Mohajer et al., JIMD, 2025), um von einer Therapie zu profitieren.

Die Konsequenzen sind:

- schwere irreversible neurologische Schäden
- erhebliche Einschränkung der Lebensqualität (Kehrer et al. 2025, OJRD, Ammann-Schnell et al. 2021, OJRD)
- hohe psychosoziale und ökonomische Belastung
- ökonomischer gesellschaftlicher Schaden

Dieser Schaden ist in seiner Tragweite deutlich höher zu bewerten als die Belastung durch eine frühzeitige Diagnosestellung. Zusätzlich zeigen aktuelle Daten (Laugwitz et al. 2026), dass strukturierte Versorgungspfade inklusive psychosozialer Begleitung implementierbar sind und von Familien gut angenommen werden

Vorgeschlagene Änderung

„Dem potenziellen psychosozialen Schaden durch eine frühzeitige Diagnosestellung steht ein erheblicher Schaden durch verspätete Diagnosestellung gegenüber, da ohne Screening das therapeutische Zeitfenster bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten verpasst wird.“

Kapitel 5 – Differenzierung der Verlaufsformen [S. 61–66]

Anmerkung

Die Darstellung der präsymptomatischen Differenzierbarkeit der Verlaufsformen erscheint insgesamt zu zurückhaltend. Bereits der Vorbericht selbst kommt zu dem Ergebnis, dass mittels ARSA-Enzymaktivität allein sowie in ODER-Kombination mit dem ARSA-Genotyp eine Vorhersage des frühen versus späten MLD-Krankheitsbeginns bei Neugeborenen möglich erscheint. Aktuelle zusätzliche Daten (Laugwitz et al. 2026) stützen diese Einschätzung weiter.

Aktuellen Daten zeigen:

- Die Kombination aus Genotyp und ARSA-Aktivität ermöglicht in der Mehrzahl der Fälle eine zuverlässige Klassifikation, insbesondere zwischen frühen und späten Verlaufsformen.
- In Pilotprogrammen war eine Vorhersage des Krankheitsverlaufs in allen identifizierten Fällen möglich (N=9) (Laugwitz et al. 2026).
- Konsensus basierte Kriterien sind klinisch anwendbar und valide (Laugwitz et al. 2024, EJPN; Laugwitz et al. 2026).

Ergänzend zeigen größere Kohortenanalysen eine hohe Vorhersagegenauigkeit (>90 % bei klassifizierbaren Fällen). Diese Differenzierungsfähigkeit zusammen mit den dargestellten Nutzen durch therapeutische Optionen ist ein zentrales Argument **gegen ein selektives Screening** und für ein strukturiertes, universelles Screening mit risikoadaptierter Nachverfolgung.

Vorgeschlagene Änderung

„Die vorliegenden Daten zeigen, dass eine präsymptomatische Differenzierung zwischen frühen und späten Verlaufsformen in der Mehrzahl der Fälle möglich ist und eine risikoadaptierte klinische Betreuung ermöglicht.“

Kapitel 5 / Abbildung 1 – Anteil behandelbarer Patientinnen und Patienten

Anmerkung

Die Darstellung in Abbildung 1 sowie die zugehörige textliche Herleitung sollten klarer und transparenter erläutert werden.

Laut dem Vorbericht ist es ohne Screening derzeit für etwa zwei Drittel der Patientinnen und Patienten nicht mehr möglich, die verfügbaren Therapien rechtzeitig zu nutzen. Aus der klinischen Erfahrung und Literatur (Horgan et al. JIMD Rep, 2023)(Mohajer et al. , JIMD, 2025) zeigt sich, dass die große Mehrheit der Patientinnen und Patienten erst nach Symptombeginn diagnostiziert wird und damit das therapeutische Zeitfenster häufig bereits verpasst ist.

Unklar bleibt jedoch, wie die in Abbildung 1 dargestellten Anteile im Einzelnen hergeleitet wurden. Insbesondere sollte der Kapitelverweis überprüft und die Herleitung der Annahmen transparent dargestellt werden.

Eigene Versorgungsdaten aus dem deutschen Behandlungszentrum Tübingen sprechen dafür, dass der Anteil der zu spät diagnostizierten Patientinnen und Patienten in der Versorgung eher höher (>80%) liegt.

Vorgeschlagene Änderung

- Klarstellung und transparente Herleitung der in Abbildung 1 dargestellten Anteile
- Überprüfung des Kapitelverweises
- Berücksichtigung realer Versorgungsdaten bei der Einordnung der behandelbaren Anteile
- ggf. erneute Stellungnahmemöglichkeit bei wesentlicher Änderung der zugrunde liegenden Annahmen

Kapitel 4.5 / 5.1 – Einordnung des VOPT-Designs [S. 41–45 / S. 59–61; methodisch auch A2.3.1.5, S. 88]

Anmerkung

Die im Vorbericht hervorgehobene Einschränkung durch das VOPT-Design ist grundsätzlich verständlich, sollte im Kontext von Pilotprogrammen des Neugeborenenenscreenings jedoch nicht überzogen bewertet werden. In der praktischen Durchführung solcher Programme ist eine vollständige konfirmatorische oder molekulargenetische Abklärung aller testnegativen

Neugeborenen regelmäßig weder vorgesehen noch realistisch umsetzbar. Das VOPT-Design begrenzt daher vor allem die Genauigkeit, mit der Sensitivität und Spezifität bestimmt werden können. Es stellt jedoch nicht die grundsätzliche Eignung des Screeningansatzes in Frage.

Vorgeschlagene Änderung

„Das VOPT-Design der eingeschlossenen Studien führt zu Unsicherheit bei der genauen Bestimmung der diagnostischen Güte. Für Screening-Pilotprogramme ist dieses Vorgehen jedoch nicht ungewöhnlich. Die Limitation betrifft vor allem die Genauigkeit der Quantifizierung und ist nicht als generelles Argument gegen die Eignung des Screeningverfahrens zu werten.“

Kapitel 4.5.3 – Festlegung der Cut-offs [S. 45; ergänzend 4.5.1, S. 41–43 und 5.1, S. 59–60]

Anmerkung

Die nachträgliche Festlegung oder Anpassung von Schwellenwerten ist in der frühen Entwicklungsphase seltener Screeningverfahren kein Ausnahmefall, sondern Teil der methodischen Weiterentwicklung des Algorithmus. Daraus folgt zwar eine eingeschränkte Übertragbarkeit der Ergebnisse und ein Bedarf an weiterer Validierung. Daraus lässt sich jedoch nicht ableiten, dass das Verfahren als solches ungeeignet wäre. Maßgeblich ist vielmehr, dass die festgelegten Schwellenwerte im weiteren Verlauf offen dokumentiert, überprüft und in größeren Kollektiven abgesichert werden.

Vorgeschlagene Änderung

„Die im Pilotstadium vorgenommenen Anpassungen der Cut-offs stellen eine methodische Einschränkung dar, sind aber Ausdruck der frühen Entwicklungsphase des Screeningalgorithmus. Daraus ergibt sich vor allem weiterer Validierungsbedarf, nicht jedoch ein grundsätzlicher Einwand gegen die Verwendbarkeit des Verfahrens.“

Kapitel 4.5.4 – Kleine Studien ohne berechenbaren PPV [S. 45]

Anmerkung

Dass in kleinen oder präpilotartigen Studien keine screeningpositiven Fälle beobachtet wurden, ist bei einer sehr seltenen Erkrankung wie MLD nicht überraschend. Aus solchen Befunden lässt sich deshalb nicht ableiten, dass ein Screeningverfahren praktisch ungeeignet wäre. Die Aussagekraft dieser Studien zum positiven prädiktiven Wert ist vielmehr begrenzt, weil die Fallzahlen für eine belastbare Bewertung zu klein sind.

Vorgeschlagene Änderung

„Fehlende screeningpositive Fälle in kleinen oder präpilotartigen Studien begrenzen die Aussagekraft zum positiven prädiktiven Wert. Sie sind jedoch kein tragfähiges Gegenargument gegen die grundsätzliche Eignung des Screeningverfahrens.“

Kapitel 4.5.1–4.5.4 / 5.1 – Einordnung der Sensitivität [S. 41–45 / S. 59–61; methodisch auch A2.3.1.5, S. 88]

Anmerkung

Der Vorbericht weist methodisch zutreffend darauf hin, dass auf Grundlage von Studien im VOPT-Design keine formale Bestimmung von Sensitivität und Spezifität möglich ist. Daraus folgt jedoch nicht, dass relevante falsch-negative Befunde wahrscheinlich sind. Vielmehr ist zu berücksichtigen, dass in den retrospektiven Datensätzen alle dort erfassten bekannten MLD-Fälle detektiert wurden und der Vorbericht selbst festhält, dass sich mit dem bewerteten 3-stufigen Screening-Algorithmus MLD-Fälle ausreichend genau identifizieren lassen. Bei einer sehr seltenen Erkrankung ist eine formale Bestätigung einer 100%igen Sensitivität in einem prospektiven Pilotprogramm naturgemäß nicht möglich. Für die Einordnung der praktischen Sicherheit ist deshalb ergänzend die klinische Versorgungssituation relevant. Seit Beginn des Neugeborenencreenings ist nach unserer Kenntnis keine Neudiagnose eines Kindes mit symptomatischer MLD bekannt geworden, das bereits zuvor gescreent wurde. Da Tübingen in Deutschland das Referenzzentrum für die Gentherapie der metachromatischen Leukodystrophie ist, wäre es unwahrscheinlich, dass eine solche Neudiagnose dort nicht bekannt geworden wäre. Diese Beobachtung ersetzt keine formale Sensitivitätsbestimmung, stützt jedoch die Annahme, dass im Versorgungsalltag bislang kein Hinweis auf relevante falsch-negative Screeningbefunde besteht.

Vorgeschlagene Änderung

„Auch wenn auf Grundlage von Studien im VOPT-Design keine formale Sensitivitätsbestimmung möglich ist, ergibt sich aus den bislang verfügbaren Daten kein Hinweis auf relevante falsch-negative Screeningbefunde. In retrospektiven Datensätzen wurden die dort bekannten MLD-Fälle detektiert; im prospektiven Versorgungskontext ist eine formale Bestätigung einer 100%igen Sensitivität bei einer ultraseltenen Erkrankung naturgemäß nicht erreichbar. Ergänzend spricht die Versorgungserfahrung des Referenzzentrums in Tübingen dafür, dass seit Einführung des Screenings keine MLD-Neudiagnose bei einem symptomatischen Kind bekannt geworden ist, welches zuvor gescreent wurde.“

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. Fumagalli F, Calbi V, Sora MGN, et al. Long-term effects of atidarsagene autotemcel for metachromatic leukodystrophy. *N Engl J Med.* 2025;392:1609–1620.
2. Groeschel S, Kehrer C, Engel C, et al. Long-term outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with juvenile metachromatic leukodystrophy compared with nontransplanted control patients. *JAMA Neurol.* 2016;73:1133–1140.
3. Schoenmakers D, Datema M, Beerepoot S, Asbreuk M, Bergner C, Awisus C, Bley A, Sigel H, Bredow J, Calbi V, Fumagalli F, Inverso E, Eklund E, Grønberg S, Grol W, Videbæk C, Kehrer C, van der Knaap M, Schnermann N, Rosewich H, Lang P, van Hasselt P, Lindemans C, de Witte M, Langeveld M, Schöls L, Boelens J, Vieira P, Uusimaa J, Mochel F, Sevin C, Hollak C, Groeschel S, Wolf N. 2026 Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in late-onset metachromatic leukodystrophy – a registry-based cohort study. (under review bei BRAIN).
4. Laugwitz L, Martin P, Janzen N, Hegert S, Neißer T, Wacker M, Kern J, Kaiser N, Kehrer C, Jaeger AC, Launer T, Juengling P, Zeyda M, Konstantopoulou V, Graeter S, Holzer U, Lang P, Flaadt T, Plecko B, Neubauer L, Karall D, Zöggeler T, Hold S, Oliva P, Kasper D, Beck-Woedl S, Haack T, Rosewich H, Groeschel S. Newborn Screening for Metachromatic Leukodystrophy: Care Pathway and Early Clinical Outcomes from German and Austrian Pilot Programs. 2026. Preprint <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-9496450/v1>.
5. Laugwitz L, et al. Newborn screening in metachromatic leukodystrophy – European consensus-based recommendations on clinical management. *Eur J Paediatr Neurol.* 2024;49:141–154.
6. Laugwitz L, Mechtler TP, Janzen N, Oliva P, Kasper AR, Teunissen CE, Bürger F, Janda J, Döring M, Weitz M, Lang P, Martin P, Beck-Woedl S, Chanson C, Essing MM, Shenker A, Haack TB, Schulte JH, Rosewich H, Streubel B, Kasper DC, Groeschel S. *N Engl J Med.* 2024 Oct 3;391(13):1256-1258.
7. Santhanakumaran V, et al. Predicting clinical phenotypes of metachromatic leukodystrophy based on ARSA activity and genotype. *Mol Genet Metab.* 2022;137:273–282.

8. Wu, T.H.Y., *et al.* Improving newborn screening test performance for metachromatic leukodystrophy: Recommendation from a pre-pilot study that identified a late-infantile case for treatment. *Mol Genet Metab* **142**, 108349 (2024).
9. Mohajer, A., *et al.* Characterizing Diagnostic Delays in Metachromatic Leukodystrophy: A Real-World Data Approach. *J Inherit Metab Dis* **48**, e70049 (2025).
10. Horgan, C., *et al.* A retrospective cohort study of Libmeldy (atidarsagene autotemcel) for MLD: What we have accomplished and what opportunities lie ahead. *JIMD Rep* **64**, 346-352 (2023).
11. Ammann-Schnell L, Groeschel S, Kehrer C, Frölich S, Krägeloh-Mann I. The impact of severe rare chronic neurological disease in childhood on the quality of life of families- a study on MLD and PCH2. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 May 10;16(1):211.
12. Kehrer C, Bevot A, Martin P, Raabe C, Gregor S, Krägeloh-Mann I, Groeschel S. Healthcare utilization and disease burden in children with metachromatic leukodystrophy in Germany. *Orphanet J Rare Dis*. 2025 May 23;20(1):242.

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in late-onset metachromatic leukodystrophy

Daphne H. Schoenmakers MD PhD^{1,2,3}, Mareen R. Datema PhD⁴, Shanice Beerepoot MD^{1,2,5}, Marije A.B.C. Asbreuk MSc^{1,2,3}, Caroline G. Bergner MD PhD⁶, Carolin Awißus MD⁶, Annette Bley MD⁷, Helen Sigel MD⁷, Janna Bredow MD⁷, Valeria Calbi MD^{8,9}, Francesca Fumagalli MD PhD^{8,9,10}, Emilia Inverso MD^{8,9}, Erik A. Eklund MD PhD¹¹, Sabine W. Grønborg MD¹², Wietske H.M. Grol MSc^{1,2,13}, Cecilie Videbæk MD¹², Christiane Kehrer MD PhD¹⁴, Marjo S. van der Knaap MD PhD^{1,2,15}, Nick Schnermann¹⁴, Hendrik Rosewich MD PhD^{14,16,17,18}, Peter Lang MD PhD^{19,20}, Peter M. van Hasselt MD PhD²¹, Caroline A. Lindemans MD PhD^{5,22,23}, Moniek de Witte MD PhD²⁴, Mirjam Langeveld MD PhD⁴, Ludger Schöls MD PhD^{25,26}, Jaap Jan Boelens MD PhD²⁷, Päivi Vieira MD PhD^{28,29}, Johanna Uusimaa MD PhD^{28,29,30}, Fanny Mochel MD PhD³¹, Caroline Sevin MD³², Carla E.M. Hollak MD PhD^{3,4}, Samuel Groeschel MD PhD¹⁴, Nicole I. Wolf MD PhD^{1,2}

Abstract

Background: Metachromatic leukodystrophy (MLD) is a progressive neurometabolic disease which can be treated with hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). With emerging therapies like gene therapy, understanding the effectiveness of HSCT in late-onset forms has become increasingly important. Late-onset forms are rare, and the limited evidence on eligibility and outcomes complicates treatment decisions. The aim was to compare the long-term outcomes of the largest European cohort of HSCT-treated and untreated late-juvenile and adult MLD patients.

Methods: In this observational multi-center registry-based study, retrospective and prospective data from the MLD initiative registry were used. Late-onset patients with a confirmed diagnosis from nine European centers were included. We analyzed clinical and patient-reported outcomes. Patients were grouped by symptom status at diagnosis, and we performed visual outcome assessment and regression analysis.

Results: 15 pre-symptomatic HSCT-treated patients were compared with 37 (early-)symptomatic HSCT-treated, and 79 untreated late-onset MLD patients. Patients were followed for up to 25 years after diagnosis, with median follow-ups of 14.5 (5.1 – 17.9), 5.6 (2.8 – 12.5) and 9.0 (3.3 – 17.1) years and median ages at follow-up of 30.0 (23.6 – 35.0), 23.5 (18.0 – 30.8), and 27.8 (17.7 – 40.0) for pre-symptomatic HSCT, (early-)symptomatic HSCT, and

untreated patients, respectively. Advanced disease stage (ADS) was observed in 4/15 (27%) of pre-symptomatic HSCT, 29/37 (78%) (early-)symptomatic HSCT, and 57/79 (72%) of untreated patients ($p=0.004$). HSCT appears to delay ADS (HR 1.49 95%CI 0.96-2.30) and improves quality-of-life and daily life functioning measures.

Conclusion: HSCT has a positive effect on the course of the disease, especially in pre-symptomatic patients, but cannot always prevent the progression of symptoms. Quality-of-life improves across all stages of the disease, with pre-symptomatic treatment yielding the greatest benefits. These findings emphasize the importance of early diagnosis and intervention. This study may inform treatment decisions and provides an evidence base for future comparison with innovative therapies.

Affiliations:

1. Department of Child Neurology, Emma's Children's Hospital, Amsterdam UMC location Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands;
2. Amsterdam Leukodystrophy Center, Amsterdam Neuroscience, Cellular & Molecular Mechanisms, Amsterdam, The Netherlands;
3. Medicine for Society, Platform at Amsterdam UMC location University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands
4. Department of Endocrinology and Metabolism, Amsterdam UMC location University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands
5. Princess Máxima Center for Pediatric Oncology, Utrecht, The Netherlands
6. Leukodystrophy Center, Department of Neurology, University Hospital Leipzig, Germany
7. University Children's Hospital, University Medical Center Hamburg Eppendorf, Hamburg, Germany
8. San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-TIGET), Milan, Italy;
9. Pediatric Immuno-Hematology Unit, IRCCS Ospedale San Raffaele Milan, Italy
10. Unit of Neurology, IRCCS-Ospedale San Raffaele Milan, Italy
11. Pediatrics, Clinical Sciences, Lund University, Lund, Sweden
12. Center for Inherited Metabolic Diseases, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine and Department of Clinical Genetics, Copenhagen University Hospital Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark

13. Department of Medical Psychology, Amsterdam Neuroscience, Amsterdam UMC,
Amsterdam, the Netherlands
14. Neuropediatrics, General Pediatrics, Diabetology, Endocrinology and Social Pediatrics,
University of Tübingen, University Hospital Tübingen, 72016, Tübingen, Germany
15. Department of Integrative Neurophysiology, Center for Neurogenomics and Cognitive
Research, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands
16. Center for Rare Diseases, University of Tübingen, Tübingen, Germany
17. Department of Pediatric Neurology, University Children's Hospital Göttingen,
Göttingen, Germany
18. German Center for Child and Adolescent Health (DZKJ), partner site Göttingen,
Göttingen, Germany
19. Department of hematology/oncology children's university hospital, University of
Tübingen
20. German Cancer Consortium (DKTK) and German Cancer Research Center (DKFZ),
Partner Site Tübingen, Tübingen, Germany
21. Department of Metabolic Diseases, University Medical Center Utrecht, Utrecht, the
Netherlands
22. Department of Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation, UMC Utrecht and
Princess Maxima Center, the Netherlands
23. Regenerative Medicine Institute, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The
Netherlands
24. Department of Hematology, University Medical Center Utrecht
25. Department of Neurology and Hertie-Institute for Clinical Brain Research, University of
Tübingen, Tübingen, Germany
26. German Center of Neurodegenerative Diseases (DZNE), Tübingen, Germany
27. Department of Pediatrics, Transplant and Cellular Therapies, Memorial Sloan Kettering
Cancer Center, New York, NY, USA
28. Department of Paediatrics and adolescent Medicine, Division of paediatric Neurology,
Oulu University Hospital, Oulu, Finland
29. Research Unit of Clinical Medicine, University of Oulu, Finland
30. Medical Research Center, University of Oulu and Oulu University Hospital, Oulu,
Finland

- 96 31. Reference Center for Adult Leukodystrophy, Department of Medical Genetics,
 97 Sorbonne University, Paris Brain Institute, La Pitié-Salpêtrière University
 98 Hospital, Paris, France
 99 32. Reference Center for Leukodystrophies, Pediatric Neurology Department, Hôpital
 100 Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre, France

101

102 Correspondence to: Nicole I. Wolf

103 Amsterdam Leukodystrophy Center,

104 Department of child neurology

105 Phone: +31-20-5665611

106 Meibergdreef 9

107 1105 AZ Amsterdam

108 The Netherlands

109 n.wolf@amsterdamumc.nl

110

111 **Running title:** HSCT in late-onset MLD

112 **Key words:** leukodystrophy, metachromatic leukodystrophy, allogeneic hematopoietic stem
 113 cell transplantation, neurodegeneration, registry

114

115

Introduction

Metachromatic leukodystrophy (MLD) is a progressive debilitating disease caused by biallelic pathogenic variants in the *ARSA* or *PSAP* gene.¹ Impaired enzymatic activity of arylsulfatase A in lysosomes causes sulfatide accumulation.² The sulfatide-rich membranes of myelin are vulnerable for this excessive amount of sulfatides, triggering demyelination in the central and peripheral nervous system.² Typically, patients develop neurological deterioration in childhood or adulthood after an initial normal development. Untreated MLD is always fatal.² A younger age of symptom onset is associated with a more severe and rapidly progressive disease.³ Different MLD forms are distinguished based on the age of onset: late-infantile (<2.5 year old (y/o)) and early-juvenile (2.5-6 y/o), together early-onset MLD, late-juvenile (7-16 y/o) and adult (>16 y/o), together late-onset MLD.⁴

Early treatment with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) may delay progression. Several small studies with 4 – 13 late-juvenile/adult patients have shown the benefits of pre-symptomatic HSCT⁵⁻⁹ and the questionable outcomes when treated symptomatically.^{10,11} Increasing insights into distinguishing patients who may and may not benefit have presumably led to better treatment decision-making.^{5,6,8,9} For instance, due to the rapidly progressive course, HSCT in late-infantile MLD is no longer considered beneficial.^{5,6} Also, among eligibility criteria for HSCT, a total IQ ≥ 85 and the ability to walk independently have been suggested and are adopted by the MLD initiative (MLDi) and European Reference Network on Rare Neurological Diseases (ERN-RND) treatment eligibility panel.^{8,12} These criteria are also supported by the results from the autologous HSCT with gene therapy (HSCT-GT) trials for early-onset MLD.¹³ Detailed understanding of the appropriateness of these criteria in late-onset MLD is lacking, making treatment decisions in late-onset patients challenging.¹²

In addition, there are uncertainties about long-term outcomes of HSCT. There are concerns on the effects on peripheral neuropathy.¹⁴ Also, effects of HSCT on the grey matter component seem to be limited, explaining slow deterioration years after transplantation without substantial white matter involvement on MRI in some patients.¹⁵ Furthermore, adverse events, mainly toxicity of the conditioning regimen and graft-versus-host-disease, play important roles in the post-transplant morbidity. These aspects complicate prognosis and treatment decisions.

With emerging innovative treatments, such as HSCT-GT¹³, high-quality research on HSCT's effectiveness and appropriate use has gained urgency. Using data from the MLDi patient registry⁴, we aimed at comparing the long-term outcomes of the largest European cohort of pre-

symptomatic HSCT-treated, symptomatic HSCT-treated and untreated late-juvenile and adult MLD patients. The results will inform risk-benefit assessments in clinical and regulatory decision-making.

Methods

Study design and data collection

This study is an observational registry-based multi-center cohort study. The MLDi registry is an international registry including patients with a confirmed MLD diagnosis.⁴ Both natural history and treatment data are captured prospectively or retrospectively, including clinical-reported data and patient/caregiver-reported outcome measures (PROM). The web-based Castor EDC¹⁶ was used for data collection. We collected data from nine centers (Amsterdam, Paris, Copenhagen, Leipzig, Lund, Hamburg, Milan, Tübingen, Utrecht). Late-onset MLD patients (onset ≥ 7 or ≥ 16 y/o for late juvenile or adult onset patients or, in pre-symptomatic patients, for affected siblings) with ARSA variants were enrolled. Decisions to treat or not were made independently of this observational study. These decisions were made by local physicians, with or without consultation of expert colleagues. Patients treated >1991 were included to limit the effect of non-optimized procedures before that time. The baseline timepoint is defined as the time at diagnosis. The latest follow-up timepoint is defined as the latest clinical or digital encounter.

Ethics and consent

The MLDi registry was ethically approved in Amsterdam UMC–location VUmc and local ethical permission in partnering centers was acquired as appropriate. Patients or their guardians included in the registry gave consent for inclusion in the registry and use of their data for research purposes.

Outcome measures

An overview of the outcome measures is added in **supplementary table 1 (supplement 1)**. Functional outcomes were assessed using the Gross-Motor-Function-Classification for MLD (GMFC-MLD), Eating-and-Drinking-Ability-Classification-System (EDACS), Manual-Ability-Classification-System (MACS), and the Expressive-Language-Function-Classification for MLD (ELFC-MLD).¹⁷ Total IQ (TIQ) was assessed by the Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) or Adults (WAIS). The presence of epilepsy, permanent tube feeding, intrathecal baclofen treatment (ITB) and MRI severity scores¹⁸ were assessed. Adverse events

with Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) grade ≥ 3 were taken into account, as well as transplant-related mortality and a second (re-)transplantation. Health-related quality of life (QoL) was evaluated using the Health Utilities Index (HUI) 3¹⁹, EQ5D-5L (proxy/self-complete)²⁰, an MLDi-specific questionnaire about school career and the Vineland Adaptive Behaviour Scales (VABS) 3.²¹

Primary outcomes were survival and the time from diagnosis to intervention-free-survival, advanced disease status (ADS) and evident cognitive impairment. The intervention-free-survival was defined as the time between baseline and the occurrence of an event or intervention (death, GMFC-MLD ≥ 3 , permanent tube feeding, or ITB), as previously published.⁵ ADS was defined as deceased; or $\Delta 2$ points decline on GMFC-MLD, ELFC-MLD, MACS, or EDACS; or $\Delta 20$ TIQ decline; or an event according to the intervention-free-survival definition; or HUI composite < 0.500 ; or VABS Composite (ABC) ≤ 61 (percentile rank < 1). Evident cognitive impairment was defined as TIQ < 70 or VABS ABC < 61 , or HUI cognition score ≥ 4 . The secondary outcomes comprised the individual (non-composite) outcome measures (supplement 1).

Group analysis

Patients were categorized at diagnosis as pre-symptomatic (no clinical symptoms), early-symptomatic (GMFC-MLD < 2 and TIQ ≥ 85), or symptomatic (GMFC-MLD ≥ 2 or TIQ < 85). In case formal IQ testing was unavailable or TIQ scores were lacking, e.g. due to a disharmonic intelligence profile, classification was based on clinical assessment and available cognitive screeners or incomplete neuropsychological test results. Patients were then classified as early-symptomatic when an estimated total IQ was ≥ 85 or three Wechsler index scores were ≥ 85 , and as symptomatic when ≥ 2 Wechsler index scores were < 70 , or an estimated IQ < 85 , or an MMSE ≤ 24 , or MOCA ≤ 25 in combination with clear symptomatology. Patients were further categorized by predominant phenotype (cognitive, motor, or mixed), or by the phenotype of their affected sibling.

Statistics

Rstudio version 4.2.1 was used for all analyses and figure creation. The primary analysis compared outcomes of pre-symptomatic HSCT with those of early-symptomatic or symptomatic HSCT or no treatment at latest follow-up. Normality was assessed visually and with a Shapiro-Wilk Test. Descriptive statistics were given as frequencies, means or medians with ranges or interquartile ranges (IQR) as appropriate. For group comparisons, a Mann-

Whitney-U/Wilcoxon-rank-sum test or Kruskal-Wallis test for not normally distributed continuous or ordinal variables, a t-test for normally distributed continuous variables and a chi-square or Fisher's Exact test for categorical variables were used as appropriate. Follow-up IQ scores and MRI severity scores were compared between groups using linear regression models, adjusted for baseline values. *P*-values <0.05 were considered significant.

Cox proportional hazards/regression analysis was used to assess the primary outcomes between HSCT-treated and untreated patients. Based on the assumption that the effect of HSCT differs between pre- and (early-)symptomatic patients at the time of diagnosis, we tested for the interaction in all models. Additionally, confounding and modifying effects of age at symptom onset were tested. Univariate analysis showed no significant effect of other variables (diagnostic delay, MLD subtype, biological sex) and were therefore not taken into account. Due to limited statistical power, it was not possible to combine symptom status and age at onset in one model. Kaplan-Meier plots were used for comparing the time course of the primary outcomes and some secondary outcomes.

Results

Patient characteristics

Of the 131 patients, 96 (73%) had late-juvenile and 35 (27%) had adult MLD. Baseline characteristics of pre-symptomatic HSCT-treated (N=15), (early-)symptomatic HSCT-treated (N=37), and untreated (N=79) patients are shown in **table 1**. Presymptomatic HSCT patients, (early-)symptomatic HSCT patients, and untreated patients were comparable in terms of age, sex, and MLD subtypes. The pre-symptomatic patients had longer follow-up periods on average and had, inherently to the grouping, higher IQ scores and lower MRI scores at baseline compared to (early-)symptomatic HSCT patients and untreated patients. Visual representations of the timelines of symptom onset, diagnosis and HSCT are shown in **supplementary figures 1-2 (supplement 2)**. Follow-up ranged up to 0.3-27.8 years (treated) and 0.1-31.0 years (untreated) after diagnosis.

Descriptive outcomes are shown in **table 2**. Survival was not significantly different between pre-symptomatic HSCT-treated patients (30.0, IQR 23.6 – 35.0), (early-)symptomatic HSCT patients (23.5, IQR 18.0 – 30.8), and untreated patients (27.8, IQR 17.7 – 40.0), but HSCT seemed to benefit the majority of outcomes in pre-symptomatic patients. Utilities measured with the HUI were better preserved in pre-symptomatic HSCT-treated patients than in the

(early-)symptomatically HSCT-treated and untreated patients (0.689, 0.154, -0.089, $p=0.002$). The median EQ5D-5L utility scores were highest in pre-symptomatic HSCT-treated patients, intermediate in (early-)symptomatic HSCT-treated patients, and lowest in untreated patients (0.844, 0.565, 0.383, $p = 0.031$). Similarly, the highest median ABC scores were found in pre-symptomatic HSCT-treated patients (79, 64 – 96), intermediate scores in (early-)symptomatic HSCT-treated patients (58, 35 – 67) and the lowest scores in untreated patients (20, 20 – 20; $p = 0.001$). The first occurrence of events is shown in **figure 1**.

Adverse events of HSCT

Fifteen (50%) of the transplanted patients suffered from ≥ 1 CTCAE grade ≥ 3 adverse events. Infections and viral reactivations were reported in five patients and serum sickness in one patient. At least 10 patients reported serious adverse events with a graft-versus-host etiology (hemolysis, respiratory failure, decreased vision, upper gastrointestinal hemorrhage). Acute graft rejection occurred in three patients. Two patients received a second transplantation. Transplant-related mortality occurred in 3/52 (6%) patients. None of the 28 patients for whom this information was available, had a spontaneous pregnancy after HSCT. One patient reported a successful pregnancy after egg donation.

259 Survival analysis

260 **Figure 2** shows Kaplan-Meier survival curves of untreated patients, and patients treated pre-
 261 symptomatically, and (early-)symptomatically. Survival, intervention-free-survival and
 262 occurrence of ADS appeared to be prolonged in pre-symptomatically treated patients (**figure**
 263 **2A**).

264 The cox regression models are presented in **supplementary table 4**. Univariable analysis
 265 showed no significant effect of HSCT on survival (hazard ratio (HR) 1.43, 95%CI: 0.70 – 3.10),
 266 ADS (HR 1.49, 95%CI: 0.96-2.30), evident cognitive impairment (HR 1.13, 95%CI: 0.65-
 267 1.92), and intervention-free-survival (HR 1.72, 95%CI: 0.99–2.97). When adjusting for age at
 268 symptom onset (model 1), the HR for all outcomes increased, with significant HR for survival
 269 (8.72, 95%CI: 1.56-48.76), ADS (2.15, 95%CI: 0.79-5.80), and intervention-free-survival
 270 (5.47, 95%CI: 1.57-18.97). The regression coefficients indicate that a younger age at onset is
 271 associated with a higher mortality risk and more severe symptoms.

272 When adjusting for symptom status at diagnosis (model 2) HR increased, but only significantly
 273 for intervention-free-survival (HR 3.77, 95%CI:1.31-10.84). Additionally, although not
 274 significant for all outcome measures, pre-symptomatic patients showed lower HR compared to
 275 early-symptomatic and symptomatic patients. Effect modification using model 2 was not tested
 276 for evident cognitive impairment due to the low number of pre-symptomatically treated patients
 277 with evident cognitive impairment (n=2).

278 MRI

279 The MLD-MRI severity scores increased over time in the majority of the patients, despite
 280 HSCT (**figure 3A**). This median increase between the first and latest follow-up scan was 2.5
 281 (0.8 – 4.0) in pre-symptomatic HSCT patients, 4.5 (2.0 – 9.0) in (early-)symptomatic HSCT
 282 patients, and 5.0 (3.0 – 7.8) in the untreated patients (p=0.123). Both baseline and last follow-
 283 up scores were lower in pre-symptomatic HSCT patients compared to (early-)symptomatic
 284 patients and untreated patients. Only one patient had a stable MRI without white matter
 285 abnormalities, and 3 treated patients had decreasing scores.

286 Adaptive behaviour and quality of life

287 Pre-symptomatically treated patients may have preserved adaptive behaviour abilities measured
 288 with the VABS even >10 years after diagnosis, whereas most untreated patients had floor scores
 289 (**figure 3B**). Early-symptomatic treated and symptomatic untreated patients showed mixed

outcomes on the VABS (**figure 3B**). The HUI scores indicated severely affected health states in most early-symptomatically treated and untreated patients. Pre-symptomatically treated patients appeared to have the best results. Untreated patients had frequently health states ‘worse than death’, but results showed a great variation in all groups (**figure 3C**). The utility score measured with the EQ5D-5L was even more variable (**figure 3D**).

Advanced disease status

ADS developed in 4/15 (27%) pre-symptomatic HSCT-treated, 29/37 (78%), and 57/79 (72%) of the untreated patients ($p=0.004$). Pre-symptomatic HSCT-treated patients appeared to develop ADS later than symptomatically-treated and untreated patients (**figure 2B**). The median age until ADS was 31.2 (30.4 – 38.9) in pre-symptomatic HSCT-treated, 28.6 (14.6 – 31.0) in (early-)symptomatic HSCT, and 15.1 (10.1 – 29.6) in untreated patients ($p=0.089$). The median time from diagnosis to ADS was 13.8 (5.1 – 17.9) for pre-symptomatic HSCT-treated patients, 3.4 (2.0 – 8.6) for (early-)symptomatic HSCT, and 2.2 (0.8-9.5) years for untreated patients ($p=0.006$).

In the pre-symptomatically treated patients with ADS, one patient (baseline TIQ: 109, baseline MLD-MRI score: 4, last MLD-MRI score: 6) died due to graft failure, one patient (baseline TIQ: 99, baseline MLD-MRI score: 12, last MLD-MRI score:16) developed evident cognitive impairment (ABC = 31) 7 years after treatment, one patient (baseline TIQ: 87, baseline MLD-MRI score: 10, last MLD-MRI score: 13) developed evident cognitive impairment 10 years after treatment (ABC = 51), and one patient (baseline TIQ/MLD-MRI score: unknown, last MLD-MRI score: 16) went from GMFC-MLD 0 to 2 (combination of neuropathy and pyramidal syndrome) and has a HUI cognition score <4 25 years after treatment but still an ABC of 106.

Cognitive function

HSCT appeared to preserve intellectual function longer in pre-symptomatically treated patients (**figure 2A**). 2/13 (15%) pre-symptomatically HSCT-treated, 20/28 (71%) (early-)symptomatically HSCT, and 36/39 (92%) untreated patients had evident cognitive impairment at latest follow-up, which significantly differed ($p \leq 0.001$). The median time from diagnosis to evident cognitive impairment was 13.8 years (1.3 – 27.8) for pre-symptomatic HSCT-treated, 3.5 (0 – 20.1) for (early-)symptomatic HSCT-treated, and 5.0 years (IQR 0-31.0) for untreated patients ($p=0.060$).

321 **Motor function**

322 Ambulation was preserved in HSCT-treated patients for a longer period (**figure 2A**). Loss of
 323 ambulation occurred in 0/14 (0%) pre-symptomatic HSCT, 10/34 (29%) of the
 324 (early-)symptomatic HSCT, and in 34/73 (46.6%) of the untreated patients ($p=0.002$). In the
 325 treated group, seven patients who lost ambulation were treated at an early-symptomatic stage;
 326 two patients were treated when symptomatic and for one other patient, the symptom status could
 327 not be defined.

328 **Differences between late-juvenile and adult MLD**

329 When separating the outcomes for late-juvenile and adult MLD patients, several differences
 330 emerged (**supplementary table 3 and 4, supplement 4**). In adults, there was a significant
 331 negative treatment effect on survival, but the sample size was relatively small and the untreated
 332 adults were significantly older at diagnosis. The occurrence of ADS did not differ between
 333 groups. HSCT benefited motor and language function in late-juvenile MLD, but not in adult
 334 MLD. Tube feeding, HUI and VABS differed between treatment groups in late-juvenile patients
 335 but not in the adult group.

336 **Discussion**

337 This international registry-based study analyses the largest cohort of untreated and HSCT-
 338 treated late-juvenile and adult MLD patients, with a long follow-up period, offering a
 339 comprehensive view into effects of HSCT. This treatment appears to be most effective in pre-
 340 symptomatic patients and seems to provide benefits in delaying progression and improving
 341 clinical endpoints, including measures for daily life functioning, such as the HUI and VABS.
 342 The majority of all pre-symptomatic patients (73%) achieved a stable condition post-treatment,
 343 indicating the ability of HSCT to halt disease progression. Findings in this cohort confirm the
 344 benefit for pre-symptomatically treated patients, as previously reported.⁵⁻⁸ Accordingly, several
 345 newborn screening pilot programs have incorporated HSCT as the recommended pre-
 346 symptomatic intervention for individuals predicted to develop late-onset MLD into their
 347 management algorithms.^{22,23} An early diagnosis provides opportunities for timely and
 348 successful treatment. At the same time burden of a diagnosis long before anticipated disease
 349 onset and consequences for follow-up and timing of treatment deserve attention.²⁴

350 While pre-symptomatically treated patients show improved survival compared to untreated
 351 patients, (early-)symptomatically HSCT-treated patients do not, although they have better

scores on some QoL measures. This highlights that even untreated late-onset patients may achieve relatively prolonged survival, albeit with significant morbidity. Longer follow-up periods may be needed to demonstrate a significant survival benefit. This aligns with previous observations showing no survival benefit of HSCT in juvenile patients, when treatment-related mortality is taken into account.⁸ The lack of survival benefit of HSCT in late-onset MLD contrasts with improvement with HSCT-GT in early-onset MLD.^{13,25} However, comparison between the two treatment options have not yet been studied.

Despite significant differences in clinical outcomes, the overall functioning of HSCT-treated patients often remains suboptimal. Few patients maintain employment or perform daily activities at normal levels, as shown by HUI and VABS scores below the normal range, even when treated pre-symptomatically. This may be partly attributed to transplant-related fatigue—a well-documented phenomenon with poorly understood mechanisms.²⁶ Slow cognitive decline, exacerbated by the underlying disease process, is another plausible contributing factor.²⁶ Infertility due to the conditioning regimen is another adverse event with significant impact.²⁷ Transplant-related mortality was low in our cohort. These findings emphasize the necessity for comprehensive treatment counseling that addresses the potential benefits and burdens of HSCT, balancing these against realistic expectations for patient outcomes.

Severe cognitive impairment is a hallmark of late-onset MLD, evident at the time of diagnosis in most patients. HSCT is associated with a delay in cognitive decline but does not prevent it. Intriguingly, some untreated patients maintain near-stable conditions for decades without apparent explanation.²⁸ Conversely, it is noteworthy that a few pre-symptomatically transplanted patients developed cognitive impairment years after HSCT. Importantly, all of these patients presented white matter alterations prior to treatment, highlighting the difficulty in defining disease onset regardless of symptom status. Neurodegenerative diseases exhibit biological changes years before symptom onset, making the distinction between preclinical and symptomatic stages difficult. Furthermore, understanding the factors driving variability in disease progression—both with and without treatment—remains a critical knowledge gap.

Regarding peripheral neuropathy, the effect of HSCT may be limited, explaining at least part of the progression in selected patients.¹⁴ In our cohort, neuropathy was not analyzed, because the MLDi registry collects only minimal information on it.⁴ HSCT-GT may have a more protective effect on peripheral nerves than HSCT, probably due to the supranormal arylsulfatase A activity levels.¹³

Overall, the results confirm previous studies – pre-symptomatic patients benefit most, severe endpoints such as tube feeding and loss of ambulation are avoided, and the risk for severe cognitive impairment is decreased.^{8,9,11} In contrast, effects in symptomatic patients are limited, with only a marginal delay (~1.7 years after diagnosis) in ADS. It is unclear whether this difference is due to natural disease course and (partly) explained by earlier diagnosis of treated patients or whether temporary aggravation triggered by HSCT may counteract possible positive effects.¹⁵ Long-term decreases in IQ and adaptive behaviour after HSCT have been earlier reported, but data for adult-onset patients remain scarce.^{6,7} In our study, MRI severity scores increase over time regardless of treatment status in most patients. Other studies in younger cohorts report similar findings, although stable MRI involvement post-HSCT seems to be more prevalent in these groups.^{6,8} The progressive brain abnormalities reflect earlier findings where brain atrophy ascertained by volumetric studies was found in treated and untreated patients, but less rapidly progressing in the treated than in the untreated group.^{15,29} A possible explanation is that donor cells are unable to reach the entire grey matter, which is also affected due to neuronal sulfatide storage.

The question is whether HSCT-GT would lead to better outcomes in late-onset MLD. HSCT-GT has excellent outcomes in pre-symptomatically treated early-onset MLD up to >10 years after treatment^{13,30}, results that are superior to HSCT in these patients. Treatment-related morbidity is likely less severe because of less intense chemotherapy and no risk of graft-versus-host disease, and supranormal enzyme activity may also be a factor in this positive outcome.^{13,30} Our results addressing late-juvenile and adult cases separately (see supplementary data) may be used for comparison with HSCT-GT-treated late-onset patients.

Strengths of this study include its cohort size, and long follow-up, exceeding 10 years for 55/131 (42%) and 25 years for 6/131 (5%) patients. This study was based on the MLDi registry, for which relevant outcomes were selected by consensus.⁴ A crucial limitation is the retrospective non-randomized design which prevents a robust comparison between groups. The groups used in this study are inevitably different at baseline because disease stage affects the decision to treat or not. A randomized or case-control set-up is however ethically not possible. Limitations include the reliance on retrospective data, introducing potential inaccuracies in event timing and leading to incomplete follow-up data (e.g. IQ). Using binary composite outcomes such as the ADS and evident cognitive impairment may oversimplify outcomes and obscure clinical nuances. Furthermore, there is an indication bias towards more severely compromised patients diagnosed in later disease stages in the untreated group. The small sample

size limits adjustment for all confounders in the analysis. In particular, symptom status at diagnosis, the baseline, deserves attention when interpreting the results. A low number of early-symptomatic and pre-symptomatic untreated patients further restrict comprehensive risk assessments and natural history comparisons.

This study underscores the nuanced role of HSCT in managing MLD. HSCT should be selectively offered as a treatment option for late-onset MLD, as disease progression can only be halted or significantly slowed in pre-symptomatic patients. Instead, its benefits in already symptomatic patients are disappointing. These findings emphasize the importance of early diagnosis and promising therapies such as HSCT-GT for these MLD subtypes. Future research should focus on identifying predictors of stability and progression, as well as exploring mechanisms to mitigate treatment-related burdens. This study may inform treatment decisions and provides a scientific basis for future comparison with innovative therapies.

Acknowledgements

The following authors are member of the MLD initiative (<https://www.mldinitiative.eu>): D.H. Schoenmakers, M.R. Datema, S. Beerepoot, M.A.B.C. Asbreuk, C. Awißus, C.G. Bergner, A. Bley, J.J. Boelens, V. Calbi, E.A. Eklund, F. Fumagalli, S.W. Grønborg, S. Groeschel, C. Kehrer, P.M. van Hasselt, C.E.M. Hollak, C.A. Lindemans, F. Mochel, L. Schöls, C. Sevin, and N.I. Wolf. We acknowledge the National Healthcare Institute (“Zorginstituut Nederland”), the governmental organization responsible for ensuring accessible and affordable healthcare in the Netherlands, for providing funding and support for the MLD initiative. C. Kehrer, J. Uusimaa, P. Vieira, L. Schoels, C. Sevin, S. Groeschel and N.I. Wolf are members of the ERN “Rare Neurological Diseases” (ERN-RND), project ID 739510. A. Bley, S.W. Grønborg, and C.E.M. Hollak are part of the European Reference Network for Hereditary Metabolic Disorders (MetabERN). C. Lindemans is part of the European Reference Network for Transplantation in Children (ERN Transplant-Child). J. Uusimaa and P. Vieira are part of the Rare and Complex Epilepsies (EpiCARE), Neuromuscular Diseases (ERN-EURO-NMD), and Rare Congenital Malformations and Rare Intellectual Disability (ERN-ITHACA).

Data sharing

The data used in this study is part of the MLD initiative registry. Registry data, including deidentified participant data, can be made available upon reasonable request and after

448 permission of the data access committee as published on the website www.MLDinitiative.eu. After
449 approval, data will be released on a secure cloud-based platform. Additional related documents,
450 such as informed consent forms and a data dictionary are available upon request as well.

451 **Funding**

452 The MLD initiative received funding from the National Healthcare Institute (“Zorginstituut
453 Nederland”), a Dutch governmental organization.

454 **Competing interests**

455 The MLD initiative is an academic registry and collaborative platform for metachromatic
456 leukodystrophy. The MLD initiative was a case study at the program “Managing patient
457 registries for expensive drugs” and received funding from the Dutch Healthcare Institute
458 between April 2021 and March 2027. D.H. Schoenmakers, M.A.B.C. Asbreuk and C.E.M.
459 Hollak are members of platform “Medicijn voor de Maatschappij”, an academic initiative to
460 support sustainable access to medicines for rare diseases. A. Bley is a site sub-investigator for
461 the Takeda SHP611 trial and received travelling support by Orchard-Tx. V. Calbi and F.
462 Fumagalli are investigators of haematopoietic stem cell gene therapy clinical trials for MLD
463 sponsored by Orchard Therapeutics, the license holder of arsa-cel. They acted as consultant for
464 ad hoc Advisory board of Orchard Therapeutics. E.A. Eklund participated in several advisory
465 boards arranged by Orchard Therapeutics. S.W. Grønborg participated in Orchard Therapeutics
466 advisory board and sponsored meetings. Previous sub-investigator in Takeda MLD trial.
467 Received travelling support from Sanofi. C. Videbæk is sub-investigator in Takeda MLD trial
468 and received travelling support from Sanofi. C. Kehrer received institutional research grants
469 from Shire (a Takeda company) and Orchard Therapeutics, no personal payment. C.A.
470 Lindemans is advisor in Orchard and Bluebird Bio expertise panels. L. Schöls is consultant to
471 Vico Therapeutics, Alexion and Novartis. He is site principal investigator for trials of Vigil
472 Neuroscience, Vico Therapeutics, Stealth Biotherapeutics and PTC therapeutics, all unrelated
473 to MLD. J.J. Boelens received consulting fees from Sobi, Sanofi, Alexion, Rocket Pharma, and
474 Merck. J. Uusimaa received travelling support and participated in advisory boards arranged by
475 Pfizer, Roche and Novartis Finland Oy. Her research projects are funded by the Research
476 Council of Finland, the Finnish Foundation for Pediatric Research, and Competitive State
477 Funding for Health Research for the Wellbeing Services County of North Ostrobothnia,
478 Finland. F. Mochel participated in advisory boards arranged by Minoryx Therapeutics and Vigil
479 Neuroscience. Her research work is funded by the French Ministry of Health (PHRC), the

French Ministry of Research (ANR), the Paris Brain Institute and Minoryx Therapeutics. C. Sevin is an advisor and/or investigator for clinical trials in MLD and other leukodystrophies (Bluebird Bio, Shire/Takeda, Minoryx Therapeutics, Orchard, Ionis). M.S. van der Knaap is coinvestigator for Ionis (Alexander disease trial) and advisor and coinvestigator for Calico and AbbVie vanishing white matter; is listed on patent P112686US00 “therapeutic effects of Guanabenz treatment in vanishing white matter” and on patent P112686CA00 “the use of Guanabenz in the treatment of VWM,” both for the Amsterdam University Medical Center, Amsterdam, the Netherlands; and is the initiator and principal investigator of the Guanabenz trial in vanishing white matter. C.E.M. Hollak is involved in pre-marketing studies with pharmaceutical companies (Sanofi, Protalix, Idorsia); no personal fees. S. Groeschel is advisor for Clario, Orchard Therapeutics and Passage Bio, without personal payments. He received institutional research grants from Shire (a Takeda company) and Orchard Therapeutics, as well as from German Research Foundation (DFG). N.I. Wolf is advisor and/or co-investigator for clinical trials in Metachromatic Leukodystrophy and other leukodystrophies (Shire/Takeda, Orchard, Ionis, PassageBio, VigilNeuro, Sana Biotech, Lilly), without personal payment. The following authors have nothing to declare: H. Sigel, J. Bredow, W.H.M. Grol, N. Schnermann, H. Rosewich, P. Lang, M. de Witte, M. Langeveld, E. Inverso, P. van Hasselt, and P. Vieira.

498 **Tables**

499 **Table 1.** Baseline group characteristics of pre-symptomatic HSCT, (early-)symptomatic HSCT
500 and untreated patients.

For Peer Review

	Pre-symptomatic HSCT (n= 15)	(Early-)symptomatic HSCT (n= 37)	No HSCT (n= 79)	<i>p</i> value
Female sex at birth - n (%)	9 (60%)	21 (57%)	42 (53%)	0.86
Age at onset of symptoms, y – median (IQR)	N/A	11.8 (9.7 – 16.2)	11.2 (7.6 – 15.5)	0.144
Age at diagnosis, y – median (IQR)	17.4 (10.0 – 22.6)	14.1 (12.0 – 20.5)	14.1 (10.1 – 22.8)	0.979
MLD subtype ¹				
Late-juvenile – n (%)	8 (53%)	27 (73%)	61 (77%)	0.159
Adult – n (%)	7 (47%)	10 (27%)	18 (23%)	
Symptom status at diagnosis - n/N (%)				N/A
Pre-symptomatic	15 (100%)	0 (0%)	4 (5%)	
Early-symptomatic	0 (0%)	17 (47%)	20 (25%)	
Symptomatic	0 (0%)	16 (43%)	47 (60%)	
Uncertain ²	0 (0%)	4 (11%)	8 (10%)	
Phenotype at diagnosis – n/N(%) ¹				0.795
Cognitive	5/12 (42%)	18/37 (49%)	42/77 (55%)	
Motor	3/12 (25%)	5/37 (14%)	12/77 (16%)	
Mixed	4/12 (33%)	14/37 (38%)	23/77 (30%)	
Missing	3/15	0/37	2/79	
Year of diagnosis – median (IQR)	2011 (2006 – 2016)	2014 (2008 – 2020)	2011 (2003 – 2018)	0.428
Year of treatment – median (IQR)	2012 (2008 – 2016)	2014 (2009 – 2021)	N/A	0.701
Follow-up period after diagnosis, y – median (IQR)	14.5 (5.1 – 17.9; 1.3 – 27.8)	5.6 (2.8 – 12.5; 0.3 – 22.8)	9.0 (3.3 – 17.1; 0.1 – 31.0)	0.217
Follow-up period after HSCT, y – median (IQR)	13.3 (5.1 – 16.5; 0.3 – 25.5)	6.7 (2.5 – 13.7; 0.1 – 22.0)	N/A	0.249
Time between MRI at diagnosis and last MRI, y – median (IQR) (n=75)	8.0 (5.9 – 12.2)	4.1 (1.6 – 8.8)	5.7 (1.2 – 10.8)	0.136
Time between IQ test at diagnosis and latest IQ test, y – median (IQR) (n=20)	11.3 (8.3 – 14.4)	5.8 (2.6 – 10.3)	1.3 (0.0 – 5.9)	0.163
Follow-up time after diagnosis for latest patient reported outcomes, y – median (IQR) (n=62)	16.8 (9.9 – 18.0)	9.5 (3.3 – 15.4)	9.6 (1.9 – 15.2)	0.226
Total IQ – mean (min-max)				
Baseline (n=71)	96.4 (84 – 109)	74.5 (47 – 110)	60.8 (33 – 98)	<0.001
Baseline for patients with FU IQ (n=27)	98.2 (87 – 104)	74.2 (47 – 103)	66.2 (40 – 98)	0.009

Baseline MLD-MRI severity score – median (IQR) (n=94)	6 (2.5 – 11)	18 (15 – 20)	19 (17 – 21)	<0.001
---	--------------	--------------	--------------	--------

501

502 ¹in pre-symptomatic patients phenotype was based on the phenotype of index siblings.503 ²insufficient data to classify the patient.

504 **Table 2.** Outcomes of pre-symptomatic HSCT, (early-)symptomatic HSCT, and untreated
505 MLD patients. Proportions are expressed as n/N, with N denoting the number of patients with
506 available data; N differs between variables due to missing values.

	Pre-symptomatic HSCT (n= 15)	(Early-)symptomatic HSCT (n= 37)	No HSCT (n= 79)	<i>p</i> value
Survival in years – median (IQR, range) ¹	30.0 (23.6 – 35.0; 7.5 – 49.7)	23.5 (18.0 – 30.8; 12.2 – 50.7)	27.8 (17.7 – 40.0; 8.8 – 56.8)	0.256
Survival status at latest follow-up - n/N (%)				0.119
Alive	14 (93%)	28 (76%)	54 (68%)	
Deceased	1 (7%)	9 (24%)	25 (32%)	
Intervention/event free survival – median (IQR) (n=128)	14.5 (5.1 – 17.9)	3.8 (2.3 – 10.4)	2.9 (0.9 – 10.7)	0.012
Advanced disease status - n/N (%)				0.004
Stable disease	11 (73%)	7 (19%)	19 (24%)	
Advanced disease	4 (27%)	29 (78%)	57 (72%)	
Unknown	0 (0%)	1 (3%)	3 (4%)	
Loss of ambulation (GMFC-MLD ≥ 3) - n/N (%)	0/14 (0%)	10/34 (29%)	34/73 (47%)	0.002
GMFC-MLD at latest FU - median (min - max)	0 (0 – 2)	2 (0 – 5)	2 (0 – 6)	<0.001
Loss of expressive language (ELFC-MLD ≥ 4) - n/N (%)	0/13 (0%)	1/29 (3%)	19/62 (31%)	0.002
ELFC-MLD at latest FU – median (min-max)	0 (0 – 1)	0 (0 – 4)	1 (0 – 5)	<0.001
Severely disabled fine motor function (MACS ≥4) - n/N (%)	0/10 (0%)	4/12 (33%)	10/27 (37%)	0.079
Total IQ – median (IQR) ²				0.524 ^A 0.952 ^B
Latest follow-up (n=27)	93 (76 – 101)	59 (50 – 71)	55 (47 – 63)	
Δ Total IQ decline – median (IQR); (n=27)	10 (3 – 24)	3 (0 – 30)	17 (2 – 28)	0.426

Evident cognitive impairment - n/N (%)	2/13 (15%)	20/28 (71%)	36/39 (92%)	<0.001
Tube feeding - n/N (%)	0/14 (0%)	2/36 (6%)	28/76 (37%)	<0.001
EDACS ≥ 4 - n/N (%)	0/9 (0%)	1/13 (8%)	11/31 (36%)	0.027
Intrathecal baclofen - n/N (%)	0/14 (0%)	0/32 (0%)	9/74 (12%)	0.072
Seizures (partial or generalized) - n/N(%)	1/14 (7%)	9/32 (28%)	35/74 (47%)	0.007
Health Utilities Index utility score (latest follow-up)- median (IQR) (n=46)	0.689 (0.601 – 0.885)	0.154 (-0.045 – 0.547)	-0.089 (-0.227 – 0.262)	0.002
MLD-MRI severity score – median (IQR; range) ² Latest follow-up (n=67)	11.5 (6.8 –13.5; 0.0 – 16.0)	21.0 (19.5 – 24.0; 9.0 – 28.0)	23.0 (21.0 – 26.0; 16.0 – 31.0)	<0.001 ^A 0.504 ^B
Δ total MLD-MRI severity score increase – median (IQR) ³ (n = 64)	2.5 (0.8 – 4.0)	4.5 (2.0 – 9.0)	5.0 (3.0 – 7.8)	0.123
EQ5D-5L Utility - Median (IQR) (n=43)	0.844 (0.652 – 0.918)	0.565 (0.306 – 0.839)	0.383 (0.246 – 0.667)	0.031
Adaptive Behaviour Composite (Vineland-3) – median (IQR) (n=27)	79 (64 – 96)	58 (35 – 67)	20 (20 – 20)	0.001
Work career – n/N (%)				
Regular job	5/9 (56%)	1/17 (6%)	2/27 (7%)	0.005
Sheltered workplace	0/9 (0%)	5/17 (29%)	1/27 (4%)	
No job	3/9 (33%)	4/17 (24%)	13/27 (48%)	
Not applicable, school-age children	1/9 (11%)	7/17 (41%)	11/27 (41%)	
Currently going to school - n/N (%)	2/9 (22%)	3/17 (18%)	3/27 (11%)	0.517
One or more CTCAE grade ≥ 3 adverse events - n/N (%)	6/13 (46%)	9/21 (43%)	N/A	
Second transplantation - n/N (%)	1/15 (7%)	1/37 (3%)	N/A	
HSCT-related mortality - n/N (%)	1/15 (7%)	2/37 (5%)	N/A	

507

508 ¹ Time between birth and latest follow-up/death

509 ² The baseline results are already significantly different between untreated and HSCT treated
510 patients, which should be considered when interpreting the results at follow-up. A linear
511 regression model (ANCOVA) correcting for baseline scores is shown. The p-value marked with

21

512 “A” shows the difference between the pre-symptomatic HSCT group and untreated patients.
513 The p-value marked with “B” shows the difference between (early-)symptomatic HSCT group
514 and untreated patients.

515 ³ Please note that 3 treated patients had a decreasing MRI score, this is taken into account as
516 negative values in the calculation.

517

518

For Peer Review

Figure legends

Figure 1. First occurrence of events in MLD patients. Abbreviations: ABC = adaptive behaviour composite, GMFC = gross motor function classification for MLD, HSCT = hematopoietic stem cell transplantation, HUI = health utilities index, IQ = intelligence quotient, ITB = intrathecal baclofen pump placement.

Figure 2. Kaplan Meier curves for A) GMFC-MLD ≥ 3 , tube feeding, total IQ below 85 and evident cognitive impairment and B) survival, intervention-free-survival, and overall progression. Data are shown by time after diagnosis (left panel) and age (right panel). The plus-sign on the curves indicates a censored patient, i.e. event has not occurred during the available follow-up period.

Figure 3. A) Spaghetti plot of MLD-MRI severity scores shown by time after diagnosis. B-D) Scatter plots of the adaptive behaviour composite measured with the VABS, and the health-related quality-of-life measured with the HUI and EQ5D-5L.

535 References

- 536 1. Cesani M, Lorioli L, Grossi S, et al. Mutation Update of ARSA and PSAP Genes Causing
537 Metachromatic Leukodystrophy. *Hum Mutat.* Jan 2016;37(1):16–27. doi:10.1002/humu.22919
- 538 2. Asbreuk M, Schoenmakers DH, Adang LA, et al. Metachromatic Leukodystrophy: New Therapy
539 Advancements and Emerging Research Directions. *Neurology.* Jul 22 2025;105(2):e213817.
540 doi:10.1212/WNL.0000000000213817
- 541 3. Kehrer C, Elgun S, Raabe C, et al. Association of Age at Onset and First Symptoms With Disease
542 Progression in Patients With Metachromatic Leukodystrophy. *Neurology.* Jan 12 2021;96(2):e255–
543 e266. doi:10.1212/WNL.0000000000011047
- 544 4. Schoenmakers DH, Beerepoot S, van den Berg S, et al. Modified Delphi procedure-based expert
545 consensus on endpoints for an international disease registry for Metachromatic Leukodystrophy: The
546 European Metachromatic Leukodystrophy initiative (MLDi). *Orphanet J Rare Dis.* Feb 14 2022;17(1):48.
547 doi:10.1186/s13023-022-02189-w
- 548 5. van Rappard DF, Boelens JJ, van Egmond ME, et al. Efficacy of hematopoietic cell
549 transplantation in metachromatic leukodystrophy: the Dutch experience. *Blood.* Jun 16
550 2016;127(24):3098–101. doi:10.1182/blood-2016-03-708479
- 551 6. Boucher AA, Miller W, Shanley R, et al. Long-term outcomes after allogeneic hematopoietic
552 stem cell transplantation for metachromatic leukodystrophy: the largest single-institution cohort
553 report. *Orphanet J Rare Dis.* Aug 7 2015;10:94. doi:10.1186/s13023-015-0313-y
- 554 7. Beschle J, Doring M, Kehrer C, et al. Early clinical course after hematopoietic stem cell
555 transplantation in children with juvenile metachromatic leukodystrophy. *Mol Cell Pediatr.* Sep 3
556 2020;7(1):12. doi:10.1186/s40348-020-00103-7
- 557 8. Groeschel S, Kuhl JS, Bley AE, et al. Long-term Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell
558 Transplantation in Patients With Juvenile Metachromatic Leukodystrophy Compared With
559 Nontransplanted Control Patients. *JAMA Neurol.* Sep 1 2016;73(9):1133–40.
560 doi:10.1001/jamaneurol.2016.2067
- 561 9. Martin HR, Poe MD, Provenzale JM, Kurtzberg J, Mendizabal A, Escolar ML.
562 Neurodevelopmental outcomes of umbilical cord blood transplantation in metachromatic
563 leukodystrophy. *Biol Blood Marrow Transplant.* Apr 2013;19(4):616–24.
564 doi:10.1016/j.bbmt.2013.01.010
- 565 10. de Hosson LD, van de Warrenburg BP, Preijers FW, et al. Adult metachromatic leukodystrophy
566 treated by allo-SCT and a review of the literature. *Bone Marrow Transplant.* Aug 2011;46(8):1071–6.
567 doi:10.1038/bmt.2010.252
- 568 11. Solders M, Martin DA, Andersson C, et al. Hematopoietic SCT: a useful treatment for late
569 metachromatic leukodystrophy. *Bone Marrow Transplant.* Aug 2014;49(8):1046–51.
570 doi:10.1038/bmt.2014.93
- 571 12. Schoenmakers DH, Asbreuk M, Martin T, et al. Key lessons from the first international
572 treatment eligibility committee: the case of metachromatic leukodystrophy. *Eur J Paediatr Neurol.* Jul
573 2025;57:72–81. doi:10.1016/j.ejpn.2025.05.012
- 574 13. Fumagalli F, Calbi V, Natali Sora MG, et al. Lentiviral haematopoietic stem-cell gene therapy
575 for early-onset metachromatic leukodystrophy: long-term results from a non-randomised, open-label,
576 phase 1/2 trial and expanded access. *Lancet.* Jan 22 2022;399(10322):372–383. doi:10.1016/S0140-
577 6736(21)02017-1
- 578 14. Beerepoot S, Nierkens S, Boelens JJ, Lindemans C, Bugiani M, Wolf NI. Peripheral neuropathy
579 in metachromatic leukodystrophy: current status and future perspective. *Orphanet J Rare Dis.* Nov 4
580 2019;14(1):240. doi:10.1186/s13023-019-1220-4
- 581 15. Al-Saady M, Beerepoot S, Plug B.C., Breur M., Galabova H., Pouwels P.J.W., Boelens J.-J.,
582 Lindemans C., van Hasselt P.M., Matzner U., Vanderver A., Bugiani M., van der Knaap M.S. and
583 Wolf N.I. Neurodegenerative disease after hematopoietic stem cell transplantation in metachromatic
584 leukodystrophy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2023;doi:<https://doi.org/10.1002/acn3.51796>

16. EDC C. Castor Electronic Data Capture. 2019.
17. Kehrher C, Blumenstock G, Raabe C, Krageloh-Mann I. Development and reliability of a classification system for gross motor function in children with metachromatic leucodystrophy. *Dev Med Child Neurol*. Feb 2011;53(2):156–60. doi:10.1111/j.1469-8749.2010.03821.x
18. Eichler F, Grodd W, Grant E, et al. Metachromatic leukodystrophy: a scoring system for brain MR imaging observations. *AJNR Am J Neuroradiol*. Nov 2009;30(10):1893–7. doi:10.3174/ajnr.A1739
19. Feeny D, Furlong W, Torrance GW, et al. Multiattribute and single-attribute utility functions for the health utilities index mark 3 system. *Med Care*. Feb 2002;40(2):113–28. doi:10.1097/00005650-200202000-00006
20. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res*. Dec 2011;20(10):1727–36. doi:10.1007/s11136-011-9903-x
21. Sparrow SS, Cicchetti, D.V., Saulnier, C. A. Vineland Adaptive Behavior Scales, Third Edition (Vineland-3). Bloomington: NCS Pearson; 2016.
22. Laugwitz L, Mechtler TP, Janzen N, et al. Newborn Screening and Presymptomatic Treatment of Metachromatic Leukodystrophy. *N Engl J Med*. Sep 18 2024;doi:10.1056/NEJMc2407165
23. Laugwitz L, Schoenmakers DH, Adang LA, et al. Newborn screening in metachromatic leukodystrophy - European consensus-based recommendations on clinical management. *Eur J Paediatr Neurol*. Mar 2024;49:141–154. doi:10.1016/j.ejpn.2024.03.003
24. Langeveld M, Sirrs S, Schoenmakers DH, et al. Screening for Life: Perspectives From Adult Metabolic Specialists on Newborn Screening for Inherited Metabolic Diseases. *J Inherit Metab Dis*. Jul 2025;48(4):e70057. doi:10.1002/jimd.70057
25. Fumagalli F, Zambon AA, Rancoita PMV, et al. Metachromatic leukodystrophy: A single-center longitudinal study of 45 patients. *J Inherit Metab Dis*. Apr 15 2021;doi:10.1002/jimd.12388
26. Esser P, Kuba K, Mehnert A, et al. Investigating the temporal course, relevance and risk factors of fatigue over 5 years: a prospective study among patients receiving allogeneic HSCT. *Bone Marrow Transplant*. May 2017;52(5):753–758. doi:10.1038/bmt.2016.344
27. Forgeard N, Jestin M, Vexiau D, et al. Sexuality- and Fertility-Related Issues in Women after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther*. May 2021;27(5):432 e1–432 e6. doi:10.1016/j.jtct.2021.02.003
28. Beerepoot S, Schoenmakers DH, Fumagalli F, et al. ARSA Variants Associated With Cognitive Decline and Long-Term Preservation of Motor Function in Metachromatic Leukodystrophy. *J Inherit Metab Dis*. Sep 2025;48(5):e70072. doi:10.1002/jimd.70072
29. Strolin M, Groschel S, Kehrher C, et al. Multiparametric MRI analysis of clinical outcome after hematopoietic stem cell transplantation in juvenile Metachromatic Leukodystrophy. *AJNR Am J Neuroradiol*. Mar 10 2026;doi:10.3174/ajnr.A9276
30. Fumagalli F, Calbi V, Gallo V, et al. Long-Term Effects of Atidarsagene Autotemcel for Metachromatic Leukodystrophy. *N Engl J Med*. Apr 24 2025;392(16):1609–1620. doi:10.1056/NEJMoa2405727

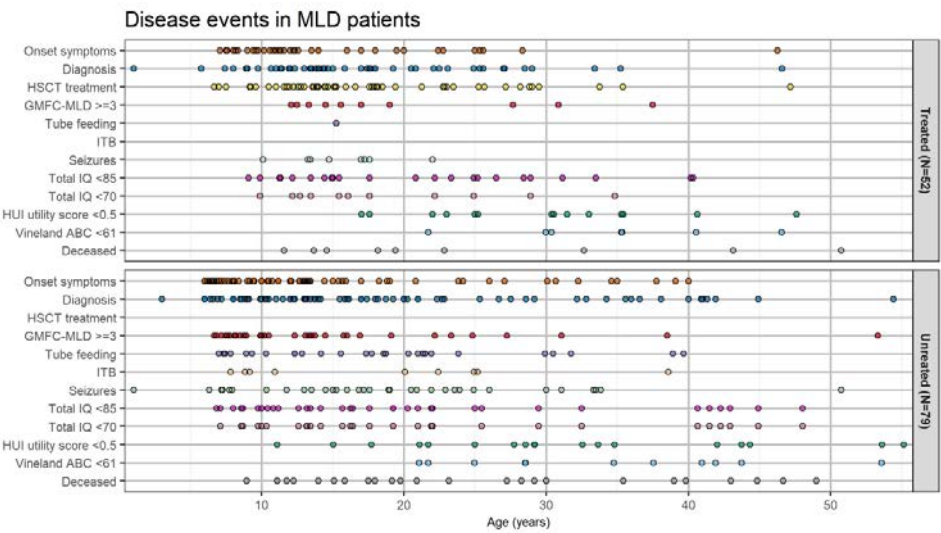


Figure 1. First occurrence of events in MLD patients. Abbreviations: ABC = adaptive behaviour composite, GMFC = gross motor function classification for MLD, HSCT = hematopoietic stem cell transplantation, HUI = health utilities index, IQ = intelligence quotient, ITB = intrathecal baclofen pump placement.

538x301mm (118 x 118 DPI)

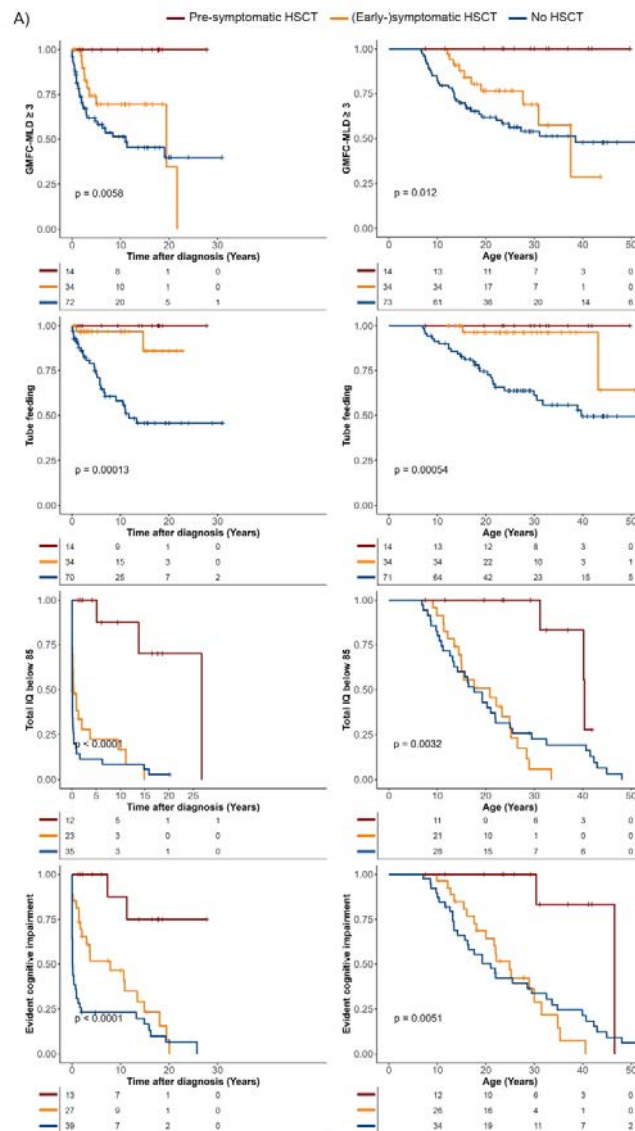


Figure 2. Kaplan Meier curves for A) GMFC-MLD ≥ 3 , tube feeding, total IQ below 85 and evident cognitive impairment and B) survival, intervention-free-survival, and overall progression. Data are shown by time after diagnosis (left panel) and age (right panel). The plus-sign on the curves indicates a censored patient, i.e. event has not occurred during the available follow-up period.

209x297mm (300 x 300 DPI)

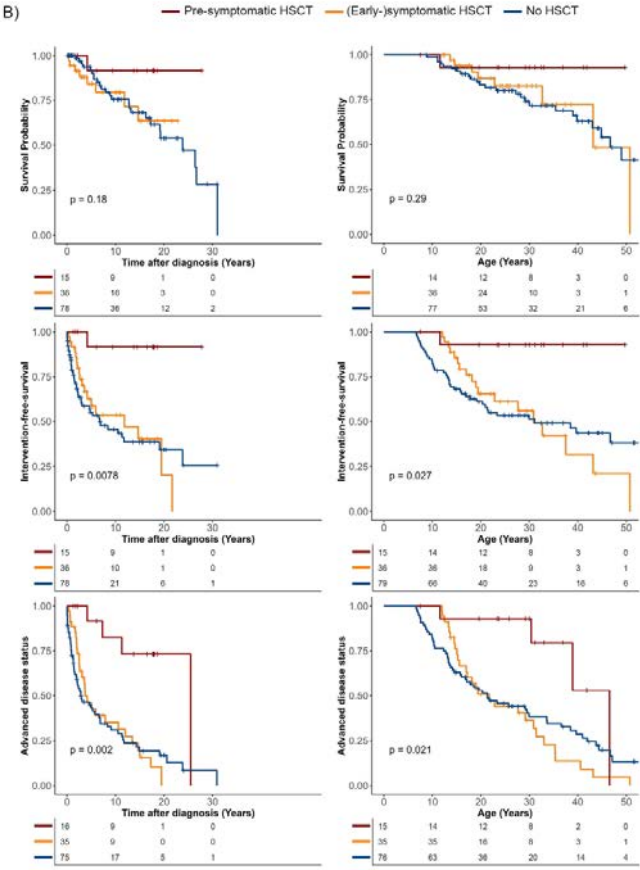


Figure 2. Kaplan Meier curves for A) GMFC-MLD ≥ 3 , tube feeding, total IQ below 85 and evident cognitive impairment and B) survival, intervention-free-survival, and overall progression. Data are shown by time after diagnosis (left panel) and age (right panel). The plus-sign on the curves indicates a censored patient, i.e. event has not occurred during the available follow-up period.

209x297mm (300 x 300 DPI)

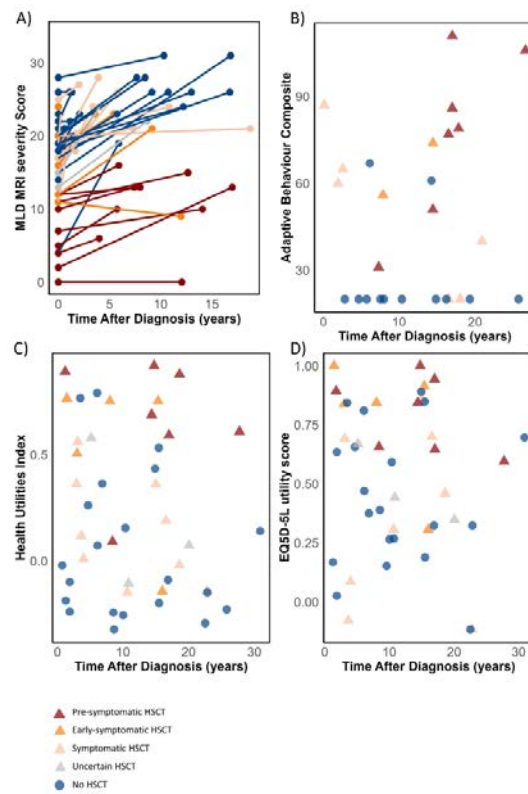


Figure 3. A) Spaghetti plot of MLD-MRI severity scores shown by time after diagnosis. B-D) Scatter plots of the adaptive behaviour composite measured with the VABS, and the health-related quality-of-life measured with the HUI and EQ5D-5L.

190x399mm (300 x 300 DPI)



1 **Supplementary material**

2 **Table of contents**

3 Supplement 1 – Outcome measures2

4 Supplement 2 - Timelines4

5 Supplement 3 – Supportive data for results section5

6 Supplement 4 - Results for late-juvenile and adult MLD patients shown separately.6

7

8

9

For Peer Review

10 **Supplement 1 – Outcome measures**
 11 **Supplementary table 1. Outcome measures**

Instrument	Levels	Description
Clinical scores		
Gross Motor Function Classification for MLD (GMFC-MLD)	0	Walking without support with quality and performance normal for age.
	1	Walking without support but with reduced quality of performance, i.e. instability when standing or walking.
	2	Walking with support; walking without support not possible (fewer than 5 steps).
	3	Sitting without support and locomotion such as crawling or rolling; walking with or without support not possible. Loss of ambulation is defined as GMFC-MLD ≥ 3 .
	4	Sitting without support but no locomotion or sitting without support not possible, but locomotion such as crawling or rolling.
	5	No locomotion nor sitting without support, but head control is possible.
	6	Loss of any locomotion as well as loss of any head and trunk control.
Expressive Language Function Classification for MLD (ELFC-MLD)	0	Communication in complete sentences at a quality and performance normal for age.
	1	Communication in complete sentences with reduced quality of performance for age.
	2	Cannot communicate complete sentences, but able to use 2-word phrases.
	3	Cannot communicate 2-word phrases, but able to use single, meaningful words/ideas.
	4	Complete loss of expressive language.
	5	Complete loss of communication, including no non-verbal response to calling person's name.*
Manual Ability Classification System (MACS)	I	Handles objects easily and successfully.
	II	Handles most objects but with somewhat reduced quality and/or speed of achievement.
	III	Handles objects with difficulty; needs help to prepare and/or modify activities.
	IV	Handles a limited selection of easily managed objects in adapted situations.
	V	Does not handle objects and has severely limited ability to perform even simple actions.
Eating and Drinking Ability Classification System (EDACS)	I	Eats and drinks safely and efficiently.
	II	Eats and drinks safely but with some limitations to efficiency.
	III	Eats and drinks with some limitations to safety; there maybe limitations to efficiency.
	IV	Eats and drinks with significant limitations to safety.
	V	Unable to eat or drink safely – tube feeding may be considered to provide nutrition.
Other clinical outcomes		
Total IQ	40-160*	Measured with the Wechsler Intelligence Scale for Children(WISC) or Adults (WAIS). The normative mean is 100 (± 15 SD). Depending on the type and version of the test set used the min-max scores may differ.
Minimal mental state examination (MMSE)	0 - 30	Cognitive screening tool which was not routinely collected, only used when there was no full IQ test available.
Montreal Cognitive Assessment (MoCA)	0 -30	Cognitive screening tool which was not routinely collected, only used when there was no full IQ test available.
MLD-MRI severity score	0 - 34	Manual quantification of MRI abnormalities, published by Eichler et al. (Metachromatic leukodystrophy: a scoring system for brain MR imaging observations. AJNR Am J Neuroradiol. 2009 Nov;30(10):1893-7. doi: 10.3174/ajnr.A1739.)
Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)	Grade 1	Mild – asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.
	Grade 2	Moderate - Minimal or non-invasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental activities of daily living (ADL).
	Grade 3	Severe - Medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self-care ADL
	Grade 4	Life-threatening – Consequences are life-threatening; urgent intervention indicated.
	Grade 5	Death related to the adverse event.
Epilepsy		Binary data element (yes/no) on presence of focal or generalized seizures.
Intrathecal baclofen		Binary data element (yes/no) regarding receiving intrathecal baclofen
Patient/-caregiver-reported outcome measures		
Health Utilities Index (HUI) 3	-0.36 – 1.00	1.00 means perfect health, 0.00 health state comparable to death, negative values indicate health states worse than dead
EQ-5D-5L	-0.285 – 1.00	1.00 means perfect health, 0.00 health state comparable to death, negative values indicate health states worse than dead

Vineland adaptive behaviour scales (VABS)	20 – 140	The normative mean is 100 (± 15 SD). The VABS is an interview-administered comprehensive assessment of adaptive behaviour collected remotely via a phone or video call of approximately one hour with a caregiver/contact person knowing the patient well.
School and work career		Checkbox question assessing current school and/or employment situation

12

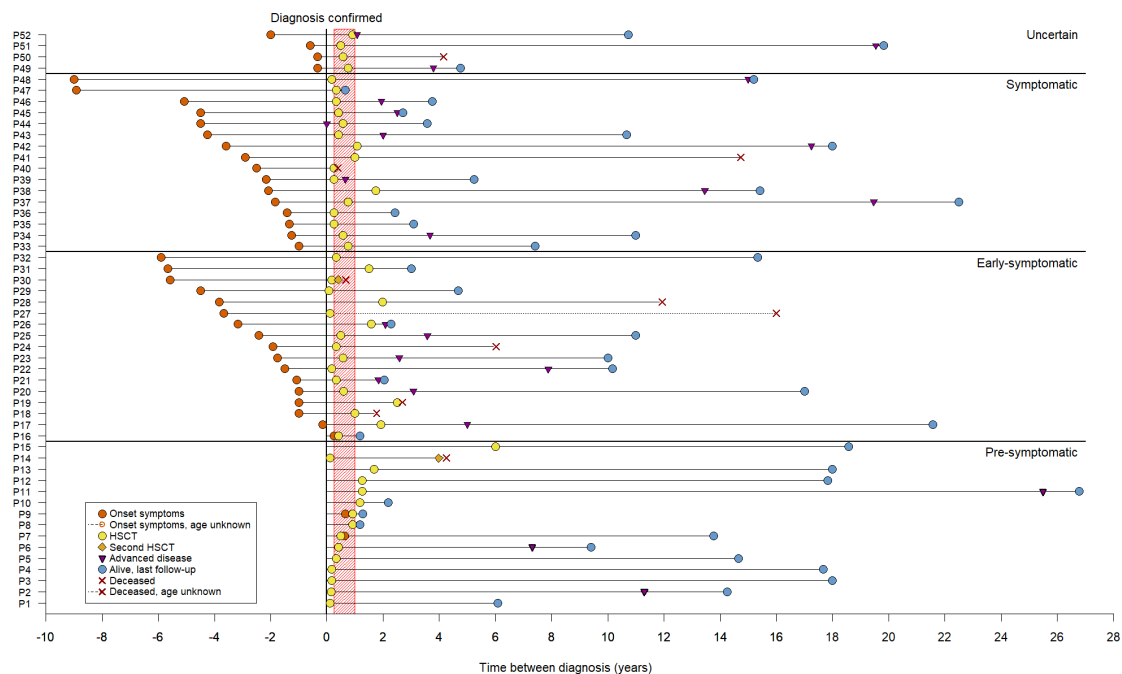
13 *added to the original published ELFC-MLD score by Kehrer et al.

14

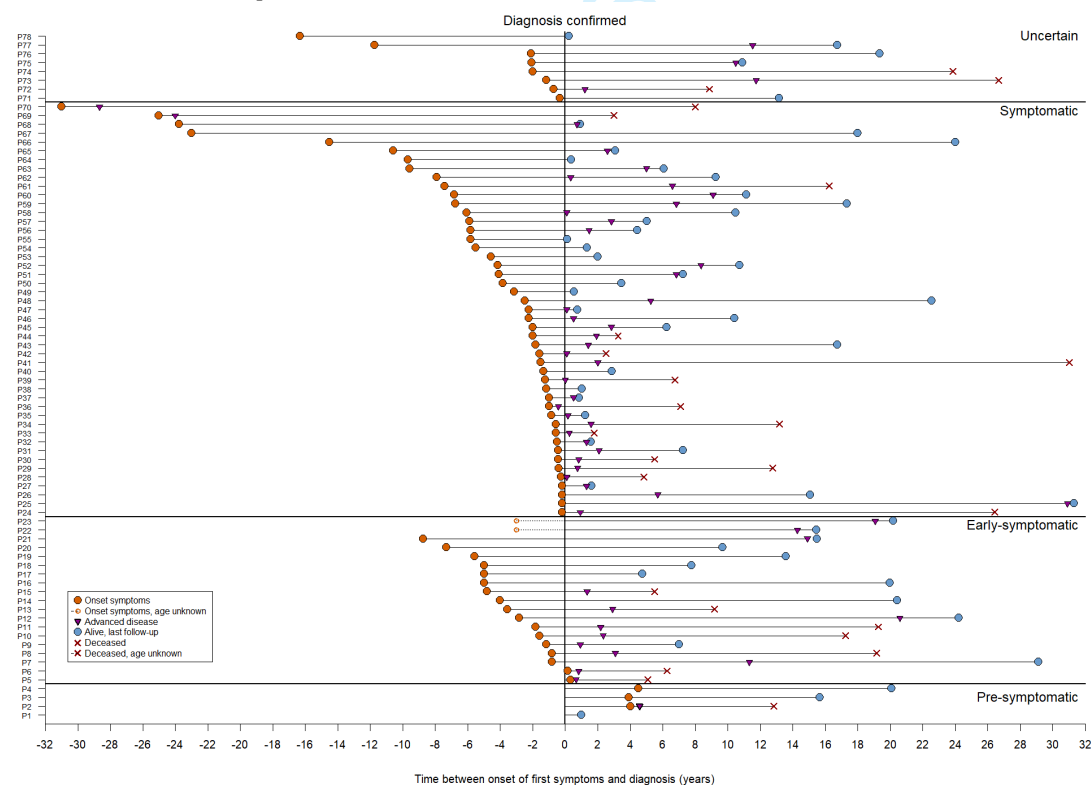
For Peer Review

Supplement 2 - Timelines

Supplementary figure 1. Timeline for HSCT-treated patients. The x-axis shows the time with T0 = diagnosis. The y-axis shows the individual patients. The red bar shows average (95% CI) time between diagnosis and treatment.



Supplementary figure 2. Timeline for untreated patients. The x-axis shows the time with T0 = diagnosis. The y-axis shows the individual patients.



24 Supplement 3 – Supportive data for results section

25

26 Supplementary table 2. Cox regression analysis evaluation the outcome of HSCT treatment

27

	Survival	Progressed disease	Cognitive impairment	Intervention free survival
Univariable model	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)
Untreated	1.43 (0.70-3.10)	1.49 (0.96-2.30)	1.13 (0.65-1.92)	1.17 (0.99-2.97)
Adjusted model 1	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)
Untreated	8.72 (1.56-48.76)*	2.15 (0.79-5.80)*	3.50 (0.08-1.02)	5.47 (1.57-18.97)
Age at onset	1.08 (1.01-1.15)*	0.99 (0.95-1.05)	0.96 (0.89-1.05)	1.01 (0.96-1.07)
Age onset*untreated	0.85 (0.76-0.95)*	0.95 (0.89-1.06)*	1.08 (0.99-1.17)	0.89 (0.81-0.97)*
Adjusted model 2	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)
Untreated	2.20 (0.49-9.80)	1.88 (0.96-3.66)	0.88(0.50-1.58)	3.77 (1.31-10.84)*
Pre-symptomatic	0.36 (0.03-3.91)	0.22 (0.07-0.67)*	0.08(0.02-0.33)*	0.21 (0.02-1.93)
Early-symptomatic	2.94 (0.57-15.15)	1.31 (0.58-2.95)	0.20(0.09-0.43)*	3.60 (1.14-11.36)
Pre-sympt * untreated	1.68 (0.07-39.21)	0.56 (0.06-5.50)	-	1.10 (0.06-21.32)
Early-sympt *untreated	0.26 (0.03-1.68)	0.34 (0.12-0.96)*	-	0.15 (0.04-0.57)

28

29 The hazard ratio (HR) indicates the hazard on survival, advanced disease status, evident cognitive impairment
 30 and intervention-free-survival when a patient is not treated (univariable model). Model 1 and model 2 adjust for
 31 the effect of age at onset of the first symptoms and symptom status at the time of diagnosis, respectively.

32 Model 1 show that the HR increases when adjusting for age at onset and additionally shows that patients that
 33 develop symptom at a younger age benefit the most when being diagnosed and treated quickly. The HR for
 34 untreated patients that develop symptoms at age 10 is $3.71 (\exp((\log(8.62)*1) + (\log(1.08)*1) +$
 35 $(\log(0.85)*10*1)))$.

36 Pre-symptomatic patients have a stronger benefit from treatment as compared to the early and symptomatic
 37 patients (model 2). The HR on advanced disease status for treated, presymptomatic patients is $0.22 (\exp($
 38 $(\log(1.90) * 0) + (\log(0.22) * 1) + (\log(0.22) * 0 * 1))$ compared to symptomatic patients.

Supplement 4 - Results for late-juvenile and adult MLD patients shown separately.

Supplementary table 3. Baseline group characteristics of late-juvenile and adult MLD patients shown separately.

	Late-juvenile (n= 96)				Adult (n= 35)			
	Pre-symptomatic HSCT (n= 8)	(Early-)symptomatic HSCT (n= 27)	Untreated (n= 61)	p value	Pre-symptomatic HSCT (n= 7)	(Early-)symptomatic HSCT (n= 10)	Untreated (n= 18)	p value
Female sex at birth - n (%)	6 (75%)	16 (59%)	34 (56%)	0.579	3 (43%)	5 (50%)	8 (44%)	0.947
Age at onset of symptoms, y – median (IQR)	N/A	11.0 (9.2 – 12.1)	9.5 (7.0 – 12.9)	0.108	N/A	23.7 (19.6 – 25.5)	28.6 (23.1 – 34.7)	0.295
Age at diagnosis, y – median (IQR, min-max)	10.0 (7.0 – 13.8)	13.0 (11.7 – 14.4)	12.7 (9.0 – 17.0)	0.286	23.1 (20.7 – 26.2)	26.3 (23.1 – 28.9)	33.5 (27.1 – 40.2)	0.037
Symptom status at diagnosis - n/N (%)	8 (100%)	14 (52%)	4 (7%)	<0.001	7 (100%)	3 (30%)	2 (11%)	<0.001
Pre-symptomatic		10 (37%)	18 (30%)			6 (60%)	10 (56%)	
Early-symptomatic		3 (11%)	37 (61%)			1 (10%)	6 (33%)	
Symptomatic			2 (3%)					
Uncertain								
Phenotype at diagnosis				0.581				0.417
Cognitive	3/8 (38%)	12/27 (44%)	32/61 (52%)		2/7 (29%)	6/10 (60%)	10/18 (56%)	
Mixed	1/8 (13%)	11/27 (41%)	16/61 (26%)		3/7 (43%)	3/10 (30%)	7/18 (39%)	
Motor	2/8 (25%)	4/27 (15%)	12/61 (20%)		1/7 (14%)	1/10 (10%)	0/18 (0%)	
Missing	2/8 (25%)	0/27 (0%)	1/61 (2%)		1/7 (14%)	0/10 (0%)	1/18 (6%)	
Year of diagnosis – median (IQR)	2006 (2006 – 2012)	2014 (2009 – 2020)	2009 (2001 – 2017)	0.211	2015 (2010 – 2019)	2013 (2004 – 2021)	2015 (2008 – 2021)	0.933
Year of treatment – median (IQR)	2010 (2008 – 2013)	2014 (2010 – 2020)	N/A		2015 (2010 – 2020)	2014 (2004 – 2021)		
Follow-up period after diagnosis, y – median (IQR)	17.9 (11.4 – 18.2)	5.9 (3.0 – 13.0)	9.0 (4.4 – 17.0)	0.217	9.4 (4.1 – 15.5)	4.1 (2.1 – 11.8)	9.5 (3.0 – 16.7)	0.586
Follow-up period after HSCT, y – median (IQR)	14.8 (10.5 – 16.9)	9.4 (2.8 – 14.8)	N/A	0.166	9.0 (3.6 – 14.2)	5.1 (1.2 – 12.7)	N/A	0.435
Time between MRI at diagnosis and last MRI – median (IQR) (n=75)	12.0 (11.3 – 15.9)	4.1 (2.3 – 9.0)	5.7 (1.4 – 10.8)	0.036	6.1 (4.0 – 7.7)	4.5 (0.8 – 8.1)	3.1 (1.1 – 10.8)	0.856
Time between IQ test at diagnosis and latest IQ test, y – median (IQR) (n=20)	N/A ²	8.2 (2.9 – 10.5)	1.9 (0.0 – 6.1)	0.233	18.0 (17.8 – 18.6)	10.3 (3.6 – 15.5)	9.6 (1.9 – 15.2)	
Follow-up time after diagnosis for latest patient reported outcomes (n=62)	18.0 (17.8 – 18.6)	10.3 (3.6 – 15.5)	9.6 (1.9 – 15.2)	0.233	14.5 (8.4 – 16.5)	4.0 (0.3 – 6.0)	9.5 (4.8 – 14.1)	0.281
Total baseline IQ – mean (min-max) (n=69)	100 (84 -109)	76 (47 – 103)	65 (33 - 98)	<0.001	96 (87 – 104)	71 (61 - 110)	55 (40 - 61)	<0.001
MLD-MRI severity score – median (IQR) Baseline (n=93)	3.0 (0.8 – 11.0)	18.0 (15.0 – 19.5)	19.0 (17.0 – 20.0)	<0.001	8.5 (5.5 – 11.5)	19 (17 – 23)	20.5 (19.0 – 22.8)	0.001

Supplementary table 4. Outcomes of HSCT versus untreated MLD patients, separately shown for late-juvenile and adult MLD patients

	Late-juvenile (n=96)				Adult (n=35)			
	Pre-symptomatic HSCT (n= 8)	(Early-)symptomatic HSCT (n= 27)	Untreated (n= 61)	p value	Pre-symptomatic HSCT (n= 7)	(Early-)symptomatic HSCT (n= 10)	Untreated (n= 18)	p value
Survival in years – median (IQR) (birth – latest follow-up/death)	27.9 (17.6 – 31.6)	22.0 (15.2 – 25.6)	23.6 (16.2 – 30.0)	0.571	32.5 (26.5 – 39.4)	32.7 (27.7 – 43.2)	44.5 (40.4 – 50.4)	0.015

Survival status at latest follow-up - n/N (%)				0.073				0.036
Alive	7 (88%)	23 (85%)	39 (64%)		7 (100%)	5 (50%)	15 (83%)	
Deceased	1 (13%)	4 (15%)	22 (36%)		0 (0%)	5 (50%)	3 (17%)	
Intervention/event free survival – median (IQR) (n=126)	17.9 (11.4 - 18.2)	3.6 (2.5 - 8.0)	2.2 (0.8 - 7.1)	0.006	9.4 (4.1 - 15.5)	4.1 (2.1 - 11.8)	8.3 2.0 15.0	0.712
Advanced disease status - n/N (%)				0.019				0.087
Stable disease	6 (75%)	5 (19%)	13 (21%)		5 (71%)	2 (20%)	6 (33%)	
Advanced disease	2 (25%)	21 (78%)	45 (74%)		2 (29%)	8 (80%)	12 (67%)	
Unknown	0 (0%)	1 (4%)	3 (5%)		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Loss of ambulation (GMFC-MLD ≥ 3) - n/N (%)	0/7 (0%)	9/27 (33%)	31/59 (53%)	0.010	0/7 (0%)	1/7 (14%)	3/14 (21%)	0.417
GMFC-MLD at latest FU -median (min - max)	0 (0 - 2)	2 (0 - 5)	3 (0 - 6)	0.004	0 (0 - 1)	2 (0 - 5)	1 (0 - 6)	0.082
Loss of expressive language (ELFC-MLD ≥ 4) - n/N (%)	0/7 (0%)	0/24 (0%)	16/48 (33%)	0.002	0/6 (0%)	1/5 (20%)	3/14 (21%)	0.47
ELFC-MLD at latest FU – median (min-max)	0 (0 - 1)	0 (0 - 3)	1 (0 - 5)	0.004	0 (0 - 1)	1 (0 - 4)	1 (0 - 4)	0.124
Severely disabled fine motor function (MACS ≥ 4) - n/N (%)	0/5 (0%)	4/8 (0%)	8/16 (50%)	0.119	0/5 (0%)	0/4 (0%)	2/11 (18%)	0.403
Total IQ – mean (range)	88.5 (76.0 - 101.0)	58 (49 - 103)	53.5 (33.0 - 108.0)	0.872 ^A 0.573 ^B	93 (73 - 114)	59 (N/A)	63 (42 - 78)	0.345 ^A N/A ^B
Latest follow-up (n=23)								
Δ Total IQ decline – median (IQR); (n=23)	13.5 (8.2 - 18.8)	3.0 (2.8 - 19.8)	18.0 (11.0 - 23.5)	0.433	10.0 (6.5 - 12.0)	12 (N/A)	4.0 (3.0 - 14.5)	0.867
Evident cognitive impairment - n/N (%)	0/8 (0%)	16/27 (59%)	24/61 (39%)	0.006	2/7 (29%)	4/10 (40%)	12/18 (67%)	0.189
Tube feeding - n/N (%)	0/7 (0%)	1/26 (4%)	24/59 (41%)	<0.001	0/7 (0%)	1/10 (10%)	4/17 (24%)	0.351
EDACS ≥ 4 - n/N (%)	0/4 (0%)	1/9 (11%)	9/18 (50%)	0.057	0/5 (0%)	0/4 (0%)	2/13 (15%)	0.999
Intrathecal baclofen - n/N (%)	0/8 (0%)	0/22 (0%)	7/58 (12%)	0.435	0/6 (0%)	0/10 (0%)	2/16 (13%)	0.233
Seizures (partial or generalized) – n/N(%)	1/7 (14%)	9/24 (38%)	30/58 (52%)	0.118	0/7 (0%)	0/8 (0%)	5/16 (31%)	0.061
Health Utilities Index utility score (latest follow-up)-median (IQR) (n=46)	0.879 (0.744 - 0.885)	0.240 (-0.067 - 0.566)	-0.123 (-0.220 - 0.232)	0.005	0.641 (0.468 - 0.746)	0.100 (0.055 - 0.145)	0.073 (-0.131 - 0.345)	0.178
MLD-MRI severity score – median (IQR, range)	9.5 (1.5 - 14.5; 0.0 - 16.0)	22.5 (20.0 - 24.0; 9.0 - 28.0)	23.0 (20.5 - 26.0; 16.0 - 31.0)	0.002^A 0.922^B	11.5 (10.0 - 13.0; 7.0 - 16.0)	20.5 (18.5 - 21.0; 17.0 - 23.0)	25.0 (21.8 - 26.0; 21.0 - 27.0)	0.024^A 0.101^B
Latest follow-up (n=66)								
Δ total MLD-MRI severity score increase – median (IQR)	1.0 (0.0 - 3.5)	8.5 (2.0 - 9.0)	5.5 (3.2 - 8.0)	0.132	3.0 (2.2 - 3.8)	2.5 (1.2 - 3.8)	3.5 (0.0 - 5.5)	0.818

EQ5D-5L Utility-Median (range) (n=43)	0.893 (0.596 - 0.943)	0.565 (-0.115 - 1.000)	0.324 (0.027 - 0.890)	0.088	0.750 (0.647 - 1.000)	0.393 (0.086 - 0.700)	0.531 (-0.115 - 0.848)	0.307
Adaptive Behaviour Composite (Vineland-3) – median (IQR) (n=27)	106.0 (92.5 - 108.5)	56 (40 – 65)	20 (20 – 20)	0.004	64.0 (46.0 - 79.2)	60.0 (40.0 - 73.5)	20.0 (20.0 - 50.8)	0.255
Work career – n/N (%)				0.006			2/12 (17%)	0.568
Regular job	3/4 (75%)	1/14 (7%)	0/15 (0%)		2/5 (40%)	0/3 (0%)	0/12 (0%)	
Sheltered workplace	0 (0%)	5/14 (36%)	1/15 (7%)		0/5 (0%)	0/3 (0%)	7/12 (58%)	
No job	0 (0%)	0/14 (0%)	0/15 (0%)		3/5 (60%)	3/3 (100%)	3/12 (25%)	
Not applicable	1/4 (25%)	7/14 (50%)	8/15 (53%)		0/5 (0%)	0/3 (0%)		
School career - n/N (%)	1/4 (25%)	3/14 (21%)	3/15 (20%)	0.859	1/5 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	0.400
Currently going to school								
One or more CTCAE grade ≥ 3 adverse events - n/N (%)	3/6 (50%)	5/11 (45%)	N/A		3/7 (43%)	4/10 (40%)	N/A	
Second transplantation - n/N (%)	1/8 (13%)	1/27 (4%)	N/A		0/7 (0%)	0/10 (0%)	N/A	
HSCT-related mortality - n/N (%)	1/8 (13%)	1/27 (4%)	N/A		0/7 (0%)	1/10 (10%)	N/A	

¹ The baseline results are already significantly different between untreated and HSCT treated patients, which should be considered when interpreting the results at follow-up. A linear regression model (ANCOVA) correcting for baseline scores is shown. The p-value marked with “A” shows the difference between the pre-symptomatic HSCT group and untreated patients. The p-value marked with “B” shows the difference between (early-)symptomatic HSCT group and untreated patients.

² Too small number of observations, p-value not informative

A.1.6 Orchard Therapeutics plc.

Autorinnen und Autoren

- Chanson, Charlotte
- Essing, Mirko M.
- Maase, Rose
- Shenker, Andrew
- Zanders, Benedikt

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: S25-01

Titel: Neugeborenencreening auf Metachromatische Leukodystrophie

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum (Berichtsplan / Vorbericht)“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Dr. med. Mirko M Essing MD
Charlotte Chanson MS, MPH
Benedikt Zanders MS MBA
Rose Maase PhD C(ASCP) MRSC
Dr. med. Andrew Shenker MD PhD
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
☒ im Namen folgender Institution / Organisation: Orchard Therapeutics
☐ als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte vor der Tabelle ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der Tabelle.

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.</i>
z. Fazit (S. v)	<i>„Für die 3 anderen Verlaufsformen liegen aktuell keine ausreichenden Daten vor, um den Nutzen und Schaden der Therapievorverlegung (Gentherapie bzw. allogene Stammzelltransplantation) für diese Gruppen ausreichend sicher abzuwägen zu können..“</i> <u>Anmerkung</u> Es liegen Daten vor, die den Nutzen einer frühzeitigen, prä-symptomatischen Behandlung von Patienten mit früher juveniler (EJ) MLD mittels Gentherapie sowie den Nutzen einer frühzeitigen, prä-symptomatischen Behandlung von Patienten mit später juveniler (LJ) MLD mittels allogener HSCT belegen.

	Zusätzliche, längerfristige Follow-up-Daten, die günstige Ergebnisse bei EJ-MLD-Patienten, die prä-symptomatisch mit Gentherapie behandelt wurden, mit denen von post-symptomatisch behandelten Patienten vergleichen, liegen aus der laufenden Studie (LongTERM-MLD, EUPAS48374 [1]) vor, auf die im Vorbericht hingewiesen wurde. Diese Daten wurden vom Hersteller im Rahmen der kürzlich erfolgten Verlängerung der Zulassung der arsa-cel-Gentherapie bei der Europäischen Arzneimittelagentur eingereicht (Daten liegen vor) und wurden teilweise auf einer kürzlich abgehaltenen wissenschaftlichen Konferenz vorgestellt [2]. In dem bis März 2024 erhobenen Langzeitdatensatz [2] betrug die mediane Nachbeobachtungszeit für Patienten mit präsymptomatischer früher juveniler Form (PSEJ) 4,0 Jahre (Bereich 1,1–11,0). Mit Arsa-cel behandelte Patienten zeigten im Vergleich zu einer subtyp-angepassten Kohorte mit natürlichem Krankheitsverlauf (NHx) eine klinisch bedeutsame Erhaltung der motorischen Funktion, was ein signifikant verringertes Risiko für schwere motorische Beeinträchtigungen (GMFC-Level ≥ 5) oder Tod (PSEJ: $p = 0,003$) belegte. Bei den behandelten PSEJ-Patienten blieben schätzungsweise 90,9 % (95 % KI: 50,8, 98,7) bis zum Alter von 13 Jahren ereignisfrei, während in der NHx-EJ-Kohorte schätzungsweise keiner ereignisfrei blieb. Die Arsa-cel-Behandlung war bei PSEJ-Patienten zudem mit einer klinisch bedeutsamen Erhaltung der kognitiven Fähigkeiten verbunden. Bei der letzten Nachuntersuchung waren die meisten behandelten Patienten mit PSEJ-MLD (9/11) am Leben, wiesen eine normale kognitive Leistungsfähigkeit auf (IQ-Werte ≥ 85) und zeigten keine unerwünschten Ereignisse, die auf einen kognitiven Rückgang hindeuten. Im Gegensatz dazu wurde in der NHx-EJ-Kohorte im ähnlichen Alter eine schwere kognitive Beeinträchtigung beobachtet. Obwohl derzeit weniger Daten aus veröffentlichten klinischen Studien zur Wirksamkeit der Gentherapie bei der prä-symptomatischen frühen juvenilen MLD vorliegen als bei der prä-symptomatischen späten infantilen MLD, haben die vorliegenden positiven Ergebnisse [3] sowie die biologischen und klinisch-pathologischen Ähnlichkeiten der beiden früh auftretenden Formen der Erkrankung [4; 5] dazu geführt, dass die Gentherapie sowohl von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) als auch von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) für den Einsatz bei der präsymptomatischen frühjuvenilen MLD zugelassen und in Expertenkonsensusleitlinien als Standardtherapie für diese Patienten empfohlen wurde [6; 7]. Sowohl die spätinfantile als auch die frühjuvenile Form der früh auftretenden MLD sind durch eine sehr geringe ARSA-Enzymaktivität und einen schweren neurodegenerativen Verlauf mit frühen motorischen Symptomen sowie einem ähnlich raschen Rückgang der Grobmotorik nach Verlust der Gehfähigkeit gekennzeichnet [4; 5]. EJ-MLD-Patienten weisen im Vergleich zur spätinfantilen (LI) MLD ein höheres Alter bei Symptombeginn und
--	--

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.</i>
	einen etwas langsameren anfänglichen Krankheitsverlauf auf, was darauf hindeutet, dass eine vor dem Auftreten von Symptomen verabreichte Gentherapie bei der Behandlung von EJ-MLD mindestens ebenso wirksam sein wird wie bei der Behandlung der schwereren LI-Form der MLD. Europäische, auf einem Konsens basierende Expertenempfehlungen [6] weisen darauf hin, dass MLD-Patienten mit LJ und einer im Erwachsenenalter auftretenden Erkrankung von einer HSCT profitieren können, wenn die Transplantation im präsymptomatischen oder sehr frühen symptomatischen Stadium der Erkrankung erfolgt. Darüber hinaus ist aufgrund der kontinuierlichen Verbesserungen der Best Practices für die allogene HSCT bei Stoffwechselerkrankungen, die die mit dem Eingriff verbundene Morbidität und Mortalität senken [8], sowie der Verbesserungen bei der Bestimmung der Eignung von MLD-Patienten [9; 10] zu erwarten, dass die klinischen Ergebnisse bei LJ-MLD-Patienten, die sich derzeit einer Transplantation unterziehen, nachweislich besser sein werden als die in der älteren Literatur beschriebenen. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Bitte berücksichtigen Sie diese zusätzlichen Informationen bei Ihrer weiteren Bewertung des Neugeborenen-Screenings auf metachromatische Leukodystrophie.
Fazit (S. v & vi) & 6. (S. 79)	<i>„Für die Patientinnen und Patienten mit spätem MLD-Krankheitsbeginn entsteht screening-immanent ein Schaden durch die Vorverlegung der Diagnosestellung um Jahre bis Jahrzehnte“ (S. v)</i> & <i>„Insgesamt gibt es kein Anzeichen, dass bei den 3 nicht spätinfantilen MLD-Subtypen ein Schaden in einer Größenordnung entsteht, die es bei Betrachtung der dramatischen Vorteile hinsichtlich des Überlebens für die Kinder mit spätinfantilem MLD-Subtyp, also bei knapp der Hälfte der Betroffenen, gerechtfertigt erscheinen ließe, die Vorteile des Screenings als Ganzes infrage zu stellen.“ (S.vi)</i> & <i>„Für die Patientinnen und Patienten mit spätem MLD-Krankheitsbeginn entsteht screening-immanent ein Schaden durch die Vorverlegung der Diagnosestellung um Jahre bis Jahrzehnte.“ (S. 79)</i> <u>Anmerkung</u> MLD-Patienten mit spät auftretenden Formen der Erkrankung profitieren von einer frühzeitigen Erkennung und der Möglichkeit einer prä-symptomatischen

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.</i>
	Behandlung. Die Sorge, dass das Neugeborenencreening (NBS) aufgrund prognostischer Unsicherheiten Schaden anrichten könnte, ist nicht auf MLD beschränkt, und Daten zu einer Vielzahl von Erkrankungen deuten durchweg darauf hin, dass der tatsächliche Schaden stärker vom Kontext und der Qualität der Ergebnismitteilung abhängt als vom Ergebnis selbst [11]. Eine Studie unter Eltern von Kindern, bei denen durch NBS lysosomale Speicherkrankheiten diagnostiziert wurden, zeigte, dass eine frühzeitige Diagnose durch das Screening mit einer signifikant geringeren Wahrscheinlichkeit für elterliche Depressionen verbunden war als eine Diagnose aufgrund klinischer Symptome oder der Familienanamnese [12]. Während diese Patienten mit spät auftretender MLD ohne Screening nichts von ihrer genetischen Erkrankung gewusst hätten, bietet das Neugeborenencreening (NBS) die wirksamste Möglichkeit, Patienten mit spät auftretender MLD bereits vor dem Auftreten von Symptomen zu erkennen. Die Prognose für Patienten mit spät auftretender MLD, die erst nach Auftreten der Symptome mit einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) behandelt werden, ist schlechter als für diejenigen, die bereits vor dem Auftreten von Symptomen behandelt werden. Darüber hinaus kann die Behandlung symptomatischer Patienten das Fortschreiten der Erkrankung beschleunigen [13]. Etwaige Schäden, die Patienten mit spät auftretender MLD durch das Screening-Verfahren entstehen, werden durch die Bereitstellung eines Überwachungs- und Behandlungsplans für ihre Erkrankung aufgewogen. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Bitte berücksichtigen Sie diese zusätzlichen Informationen bei Ihrer weiteren Bewertung des Neugeborenen-Screenings auf metachromatische Leukodystrophie.
5.2 (S. 66)	<i>„Als schlimmster Fall wäre anzunehmen, dass diese für sie nicht zugelassene und darüber hinaus zu früh angesetzte Therapie den Kindern schadet und bei allen diesen Kindern die Lebenszeit verkürzt. In diesem Szenario muss daher als Worst-Case-Annahme ein schwerer Schaden für einen Teil der Kinder in die Nutzen-Schaden-Abwägung einfließen.“</i> <u>Anmerkung</u>

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.</i>
	Die Grundlage für die Annahme, dass eine frühzeitige Gentherapie zu schweren Schäden führt und die Lebenserwartung von Patienten mit spätjuveniler (LJ) MLD verkürzt, ist unklar und sollte dargelegt werden. Zwar liegen keine Daten zur sehr frühzeitigen Anwendung von arsa-cel bei Patienten mit präsymptomatischer spätjuveniler (PSLJ) MLD vor, doch deuten vorläufige Ergebnisse der im Bericht zitierten laufenden Studie zur Gentherapie bei Patienten mit LJ-MLD (NCT04283227 [14]), auf die im Bericht Bezug genommen wird, deuten darauf hin, dass die Arzneimittleigenschaften, das kurzfristige Sicherheitsprofil und die pharmakodynamische Wirksamkeit bei Patienten mit LJ-MLD mit denen früherer Studien an Patienten mit früh einsetzender Form übereinstimmen [15]. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Bitte berücksichtigen Sie diese zusätzlichen Informationen bei Ihrer weiteren Bewertung des Neugeborenen-Screenings auf metachromatische Leukodystrophie.
Fazit (S. v & vi)	<i>„Für die Patientinnen und Patienten mit spätem MLD-Krankheitsbeginn entsteht screening-immanent ein Schaden durch die Vorverlegung der Diagnosestellung um Jahre bis Jahrzehnte“ (S. v)</i> & <i>„Insgesamt gibt es kein Anzeichen, dass bei den 3 nicht spätinfantilen MLD-Subtypen ein Schaden in einer Größenordnung entsteht, die es bei Betrachtung der dramatischen Vorteile hinsichtlich des Überlebens für die Kinder mit spätinfantilem MLD-Subtyp, also bei knapp der Hälfte der Betroffenen, gerechtfertigt erscheinen ließe, die Vorteile des Screenings als Ganzes infrage zu stellen.“ (S. vi)</i> <u>Anmerkung</u> Die beiden Aussagen auf den Seiten v und vi widersprechen sich. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Wir schlagen vor, die Aussage auf Seite 6 anzupassen, um sie mit der Aussage auf Seite 7 in Einklang zu bringen, da Patienten mit spät auftretenden Formen der MLD von einer Früherkennung und der Möglichkeit einer präsymptomatischen Behandlung profitieren, wodurch das Risiko von durch die MLD verursachten Schäden gemindert wird.
3	<i>„Den Referenztest bildete hierbei ein 3-teiliges Verfahren aus 1.) einer</i>

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.</i>
Methoden (S. 7)	<i>laborchemischen Messung der ARSA-Enzymaktivität im Blut, 2.) dem Nachweis erhöhter Sulfatide im Urin und 3.) der Sequenzierung des ARSA-Gens.'</i> <u>Anmerkung</u> Die Beschreibung des Labor-Screeningverfahrens ist falsch. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> 1. „Nachweis erhöhter Sulfatidwerte im Urin“ sollte lauten: „Nachweis erhöhter Sulfatidwerte im Blut“ 2. Der Algorithmus wird in der Regel in folgender Reihenfolge durchgeführt: 1. Stufe: Sulfatide 2. Stufe: ARSA-Aktivität 3. Stufe: ARSA-Sequenzierung. In Studien wurden die für das öffentliche Gesundheitswesen am besten geeigneten Stufen des Neugeborenen-Screening-Algorithmus (NBS) sowie die Reihenfolge ihrer Durchführung untersucht. Der empfohlene Algorithmus bietet den Vorteil einer verbesserten Leistungsfähigkeit durch die Verringerung falsch-positiver Überweisungen. Der Algorithmus berücksichtigt die (relativ hohe) geschätzte Häufigkeit von MLD-Pseudodefiziten und die Enzymstabilität von ARSA in getrockneten Blutstropfen [16]. Die Einbeziehung der dritten Stufe kann zu einer höheren Effizienz führen, indem die Diagnose von MLD durch die Bereitstellung weiterer Informationen zum Zeitpunkt der NBS-Überweisung beschleunigt wird.
4. Ergebnisse (S. 12)	<i>,Tabelle 2: Übersicht der eingeschlossenen Studien/Studien zur diagnostischen Güte'</i> <u>Anmerkung</u> Wir empfehlen, Bekri et al., 2024 [17] hinzuzufügen. Auch wenn es sich dabei nicht um eine Primärstudie handelt, ist Bekri et al., 2024 eine wichtige Veröffentlichung und sollte in die Bewertung einbezogen werden. Bekri et al., 2024 veranschaulicht, wie die Daten verschiedener Standorte harmonisiert wurden, um den Lernprozess zu beschleunigen, sowie die enge Zusammenarbeit zwischen mehreren Standorten bei der Entwicklung eines robusten Algorithmus für MLD-NBS [17]. <u>Vorgeschlagene Änderung</u>

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.</i>
	Bekri et al., 2024 [17] hinzufügen
4.5.1. (S. 41) & 5.1 (S. 60)	<i>„Bei allen 4 Studien wurden ausschließlich die testpositiven Befunde verifiziert (VOPT-Design), während für testnegative Befunde keine systematische Nachbeobachtung bzw. kein Referenztest beschrieben werden.“</i> & <i>„Die 4 eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte weisen ein VOPT-Design auf, sodass unklar bleibt, wie viele Patientinnen und Patienten durch die diagnostische Testung auf MLD nicht gefunden werden.“</i> <u>Anmerkung</u> Bei der Validierung biochemischer Screening-Algorithmen ist es unethisch, bei Säuglingen mit negativem Screening-Befund eine bestätigende genetische Untersuchung durchzuführen, und dies entspricht nicht der Standardpraxis bei prospektiven Studien zum Neugeborenenenscreening (NBS). Neben ethischen Erwägungen ist zu bedenken, dass die Bestätigung eines negativen Screening-Befunds erhebliche Ressourcen erfordern würde, was in keinem Verhältnis zum damit verbundenen Nutzen stünde. Eine solide Validierung, gefolgt von einer engen Überwachung des implementierten Screenings, gilt als angemessener Ansatz bei der Einrichtung von NBS-Programmen. Die Verifizierung von Screening-Algorithmen und die Festlegung von Cutoff-Werten für die informativen Marker für die Zielpopulation vor der Einführung des NBS sind Standardprotokoll im NBS. Daten aus prospektiven NBS-Pilotstudien sind erforderlich, um die Durchführbarkeit eines groß angelegten Screenings nachzuweisen [18; 19]. In Hong et al., 2021 [20] wird die Falsch-negativ-Rate (FN-Rate) auf der Grundlage der geschätzten Populationsinzidenz und der Überwachung von Patientenberichten auf null angenommen, da das ungefähre Geburtsdatum der Neugeborenen, von denen die getrockneten Blutstropfen entnommen wurden, bekannt ist. Falsch-negative MLD-Screenings bei früh auftretender MLD werden klinisch früh im Leben erkannt, d. h. ≤ 30 Monate bei spätinfantiler MLD. Nach der Einführung können MLD-Screening-Algorithmen schneller angepasst werden als bei anderen NBS-Erkrankungen, wie z. B. Tyrosinämie Typ 1, bei der FN-Fälle möglicherweise erst nach einem Jahrzehnt erkannt werden. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Bitte berücksichtigen Sie diese zusätzlichen Informationen bei Ihrer weiteren

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.</i>
	Bewertung des Neugeborenen-Screenings auf metachromatische Leukodystrophie.
4.5.3. (S. 45)	<i>„Das Verzerrungspotenzial aller 4 Studien zur diagnostischen Güte wurde jeweils als hoch eingestuft. In den Studien Hong 2021, Laugwitz 2024 und Malvagia 2023 lag dies vor allem an der retrospektiven Festlegung der Cut-offs der Sulfatid-Tests und / oder der ARSA-Aktivitätstests (Domäne 2 nach Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies [QUADAS]2).“</i> <u>Anmerkung</u> Die retrospektive Festlegung von Cut-off-Werten ist gängige Praxis in der frühen Entwicklungsphase eines Algorithmus für das Neugeborenen Screening, und es gibt Strategien zur Minderung von Verzerrungen. So gelang es beispielsweise Hong et al. (2021) [20], durch die Analyse von jeweils drei passenden Kontrollproben für jeden getrockneten Blutstropfen mit einem C16:0-Sulfatidwert oberhalb des Cut-off-Wertes die Verzerrung bei der Verifizierung zu mindern. Laugwitz et al., 2024 [21], validierten und verifizierten alle drei für den MLD-Neugeborenen Screening-Algorithmus verwendeten Screening-Tests mittels eines Probenaustauschs von getrockneten Blutstropfenproben aus mehreren Zentren. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Bitte berücksichtigen Sie diese zusätzlichen Informationen bei Ihrer weiteren Bewertung des Neugeborenen Screenings auf metachromatische Leukodystrophie.
4.5.4. (S. 45)	<i>„Für 2 Studien, Malvagia 2025 und Wu 2024, konnte jeweils kein PPV berechnet werden, da mittels des jeweils durchgeführten Screenings auf MLD keine screeningpositiven Neugeborenen identifiziert wurden.“</i> <u>Anmerkung</u> Der genaue positive Vorhersagewert kann erst nach mehreren Überweisungen aus einem Neugeborenen Screening-Programm (NBS) berechnet werden. Bei einer Erkrankung wie MLD liefert eine Berechnung über mehrere Jahre hinweg ein stabileres Ergebnis. Die Arbeit von Malvagia et al., 2025 [22], stellt eine kleine, regionale Studie dar, in die 42.262 Neugeborene einbezogen wurden. Die Arbeit von Wu et al., 2024. [23] berichtet nicht über eine retrospektive oder prospektive Pilotstudie zum

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.</i>
	MLD-NBS. Die Daten dieser Studie stammen aus einer kleinen Proof-of-Concept-Vorpilotstudie zum MLD-NBS, deren Ziel es war, die Durchführbarkeit einer zweistufigen Teststrategie unter Verwendung von Restblutproben von Neugeborenen aus dem Vereinigten Königreich (UK) zu bewerten, Screening-Grenzwerte zu empfehlen und Algorithmen für Labor-Screening- und Diagnosetests für zukünftige MLD-NBS-Studien vorzuschlagen. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Bitte berücksichtigen Sie diese zusätzlichen Informationen bei Ihrer weiteren Bewertung des Neugeborenen-Screenings auf metachromatische Leukodystrophie.
5.1. (S. 61)	<u>Anmerkung</u> <i>„Zudem ist anzumerken, dass es sich bei der Hochleistungsflüssigkeitschromatografie sowie der kompletten Gensequenzierung um Methoden handelt, die für das ENS im Moment noch nicht erforderlich sind“</i> <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Obwohl der MLD-Neugeborenencreening-Algorithmus (NBS), der aus drei Screening-Stufen besteht (Sulfatide, ARSA-Aktivität und ARSA-Gensequenzierung), als „Goldstandard“ gilt, haben zahlreiche Länder Anpassungen dieses Algorithmus für das MLD-Neugeborenencreening erfolgreich umgesetzt. So veranschaulichen beispielsweise veröffentlichte Studien (z. B. Malvagia et al. 2025 [22]) die Anwendung eines zweistufigen Algorithmus. Die Studien bieten zudem Möglichkeiten zur Verbesserung der Algorithmusleistung, falls keine ARSA-Gen-Sequenzierung verfügbar ist, z. B. Wu et al., 2024 [23] „...Unter Verwendung des ARSA-Tests hat der NBS-Testalgorithmus ein hohes Potenzial, einen positiven prädiktiven Wert von eins zu erzielen. Die Anwendung eines Duplex-Assays für SGSH und GLB1 könnte falsch-positive Ergebnisse aufgrund schlechter Blutstropfenqualität ausschließen, würde jedoch an Bedeutung verlieren, wenn die ARSA-Gensequenzierung in den NBS-Testalgorithmus integriert werden könnte...“ <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Bitte berücksichtigen Sie diese zusätzlichen Informationen bei Ihrer weiteren Bewertung des Neugeborenen-Screenings auf metachromatische Leukodystrophie.

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.</i>
5.1. (S. 61)	<i>„Daher ist unklar, inwieweit diese aufwendigen Methoden auch in den für das ENS zuständigen Laboren durchgeführt bzw. wie schnell sie eingeführt werden könnten – auch wenn die Studie Laugwitz 2024 zeigt, dass dieses Vorgehen in Deutschland grundsätzlich umgesetzt werden kann.“</i> <u>Anmerkung</u> Hier geht es um die Machbarkeit und nicht um die in Abschnitt 2 definierte Hauptfrage, die lautet <i>„Bewertung der Vorteile des Neugeborenen Screenings auf metachromatische Leukodystrophie (MLD) und damit einer früheren Diagnose und Behandlung im Vergleich zum derzeitigen klinischen Ansatz ohne Neugeborenen screening auf MLD. Diese Forschungsfrage umfasst auch eine Bewertung der verschiedenen diagnostischen Testverfahren zur Früherkennung von MLD.“</i> <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Bitte berücksichtigen Sie diese zusätzlichen Informationen bei Ihrer weiteren Bewertung des Neugeborenen-Screenings auf metachromatische Leukodystrophie.
5.2. (S. 62)	<i>„5.2 Differenzierung der MLD-Verlaufsformen Ergebnisse der eingeschlossenen Studien“</i> <u>Anmerkung</u> Eine allgemeine Herausforderung beim Neugeborenen screening (NBS) – nicht nur beim NBS für MLD – besteht darin, dass es Patienten im präsymptomatischen Stadium erkennt und dass das Alter des Krankheitsbeginns anhand von Daten aus der klinischen Nachsorge sowie deren Interpretation geschätzt (und nicht eindeutig bestimmt) wird. Für MLD sehen begutachtete NBS-Konsensusleitlinien [6] eine Langzeitüberwachung vor, um diesem Problem bei komplexen Fällen zu begegnen. Je mehr NBS-Daten zu MLD generiert werden, desto genauer werden die Datenauswertung und die Vorhersage des Alters bei Krankheitsbeginn. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Bitte berücksichtigen Sie diese zusätzlichen Informationen bei Ihrer weiteren Bewertung des Neugeborenen-Screenings auf metachromatische Leukodystrophie.

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.</i>
5.6 (S. 76)	„Methoden zur Differenzierung der MLD-Verlaufsformen bereits im Rahmen des Screeningtests zur Früherkennung der MLD sind nicht identifiziert worden. Eine Alternative böten ggf. Screening-Algorithmen ohne die ARSA-Gensequenzierung als Teil des Screeningtests..... Der Preis für dieses Vorgehen wäre jedoch eine hohe Anzahl falsch-positiver Fälle im primären Screeningtest in Bezug auf das Vorliegen einer MLD (geringerer PPV).“ <u>Anmerkung</u> Es wurde ein dreistufiger Algorithmus für das MLD-Neugeborenencreening (NBS) entwickelt, um unnötige Überweisungen zu vermeiden. Daten zu Überweisungen aufgrund von falsch-positiven Befunden, die bei der Anwendung eines zweistufigen MLD-NBS-Algorithmus entstanden sind, wurden bislang noch nicht veröffentlicht und können daher nicht als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft werden. Ein MLD-Screening gilt als positiv, wenn die folgenden Kriterien erfüllt sind: Erhöhte C16-Sulfatid-Spezies & verminderte ARSA-Aktivität & krankheitsverursachende Varianten im ARSA-Gen. Der MLD-NBS-Algorithmus ist darauf ausgelegt, unnötige Überweisungen zu minimieren, indem er den Großteil der Pseudodefizite (erste Stufe) effektiv aussiebt und eine genaue Unterscheidung von MLD von nicht behandelbaren Erkrankungen mit ähnlichen biochemischen Profilen ermöglicht, indem er die Sequenzierung von ARSA, PSAP und SUMF1 in der dritten Stufe einbezieht. Die Anwendung dieses Algorithmus in einer retrospektiven Pilotstudie hat eine Sensitivität von 100 % gezeigt [20]. Es wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, um die neuen Erkenntnisse zum NBS für MLD zu bewerten [24]. Der dreistufige Algorithmus wurde entwickelt und gilt als „Goldstandard“, doch könnte ein zweistufiger Algorithmus zum Einsatz kommen, wenn dies für das lokale NBS-Programm besser geeignet ist. Mögliche Einschränkungen sind bekannt und wurden bei der Entwicklung des MLD-NBS berücksichtigt. So haben beispielsweise Wu et al., 2024 [23], eine Strategie für Situationen vorgeschlagen, in denen die ARSA-Gensequenzierung der dritten Stufe nicht verfügbar ist. Es sollte auch beachtet werden, dass bei Anwendung eines zweistufigen Algorithmus die nicht behandelbaren Erkrankungen, die aus einem MLD-NBS-Programm überwiesen werden könnten, wie z. B. der multiple Sulfatase-Mangel, äußerst selten sind. Mit zunehmender Reife der Programme können Strategien entwickelt werden, um das Risiko der Überweisung von MLD-Trägern zu mindern.

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.</i>
	Zwar kann die Feststellung von Zufallsbefunden Bedenken hinsichtlich der Angemessenheit des vorgeschlagenen Algorithmus aufkommen lassen, doch sind solche Ergebnisse nicht einzigartig und treten auch in anderen Neugeborenen-Screening-Programmen auf. Sekundärbefunde werden akzeptiert, wenn der Nutzen für ein Neugeborenes mit einer Zielerkrankung die potenziellen „Schäden“ überwiegt, die durch die Erkennung eines Sekundärbefundes verursacht werden. Beispielsweise kann das Screening auf Tyrosinämie Typ 1 unter Verwendung von Succinylaceton als Screening-Marker einen Mangel an Maleylacetoacetat-Isomerase (MAAI) nachweisen, eine scheinbar nicht-pathologische Erkrankung [25]. Carling et al. (2024) [26] veranschaulichen diese Herausforderung am Beispiel der Isovaleric-Acidämie (IVA) und rechtfertigen die Akzeptanz falsch-positiver Überweisungen, wenn man diese gegen (i) den Verzicht auf das Screening und (ii) die wirtschaftlichen Auswirkungen und die zusätzliche Komplexität der Einrichtung einer zweiten Untersuchungsstufe für IVA in allen Labors oder als zentralisierte Teststrategie abwägt. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Bitte berücksichtigen Sie diese zusätzlichen Informationen bei Ihrer weiteren Bewertung des Neugeborenen-Screenings auf metachromatische Leukodystrophie.
A3.5 (S. 177)	<i>,Wu 2024 - Querschnitts-studie, VOPT 3687 - Beschreibung der Ergebnisse eines Prä-Pilotprojekts zum MLD-Screening - Großbritannien; k. A. - richtig-positive, falsch-positive Testergebnisse, PPVb‘</i> <u>Anmerkung</u> Dieses Manuskript berichtet nicht über eine retrospektive oder prospektive Pilotstudie zum MLD-Neugeborenen-Screening (NBS). Die Daten dieser Studie stammen aus einer kleinen, vor der Pilotphase durchgeführten Proof-of-Concept-Studie zum MLD-NBS, deren Ziel es war, die Durchführbarkeit einer zweistufigen Teststrategie unter Verwendung von übrig gebliebenen Blutproben von Neugeborenen aus dem Vereinigten Königreich (UK) zu bewerten, Grenzwerte für das Screening zu empfehlen und Algorithmen für Labor-Screening- und Diagnosetests für zukünftige MLD-NBS-Studien vorzuschlagen. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Bitte berücksichtigen Sie diese zusätzlichen Informationen bei Ihrer weiteren

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.</i>
	Bewertung des Neugeborenen-Screenings auf metachromatische Leukodystrophie.
A4.1 (S. 187)	<i>„Darüber hinaus wurden 2 wissenschaftliche Bewertungen eines Neugeborenen Screenings auf MLD anderer HTA-Organisationen, die den Kriterien einer SÜ genügen, identifiziert (schwedischer HTA-Bericht [102] und britischer HTA-Bericht [103]).“</i> <i>&</i> <i>„Die beiden HTA-Berichte aus Schweden und dem Vereinigten Königreich kamen jeweils zu dem Ergebnis, dass die wissenschaftlichen Nachweise noch nicht ausreichen, um den Nutzen des Screenings auf MLD bewerten zu können.“</i> <u>Anmerkung</u> In der Bewertung wird die Schlussfolgerung der schwedischen HTA falsch wiedergegeben, und es werden mehrere Länder ausgelassen, in denen das MLD-Neugeborenen Screening (NBS) bereits eingeführt wurde und die Evidenzbewertungen abgeschlossen sind. <u>Vorgeschlagene Änderung</u>

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.</i>
	Wir empfehlen, die folgenden Erkenntnisse zur HTA und zur Einführung des MLD-Neugeborenen Screenings hinzuzufügen: 1. Schweden hat die Einführung des MLD-Neugeborenen Screenings genehmigt: Das Ergebnis der schwedischen Evidenzprüfung ergab, dass die Vorteile des MLD-Screenings die Nachteile überwiegen und das Screening eine lebensrettende Behandlung ermöglicht. Bemerkenswert ist, dass sich die schwedische Evidenzprüfung auf die von der MLD NBS Alliance erarbeiteten Erkenntnisse stützt, einschließlich ihrer gesundheitsökonomischen Bewertung unter Verwendung des Kosten-Nutzen-Modells von Karen Bean [27]. 2. Kanada hat die Einführung des MLD-Neugeborenen Screenings empfohlen, sofern die Behandlung von Health Canada geprüft und zur Anwendung zugelassen wurde, sofern die Behandlung eine Empfehlung zur Kostenübernahme von einer kanadischen Stelle für Gesundheitstechnologiebewertung erhält und sofern die Behandlung öffentlich finanziert wird [28]. 3. Das MLD-NBS wurde in mehreren Ländern eingeführt: Norwegen war das erste Land, das im Januar 2025 ein landesweites MLD-NBS einführt [29]. Ein landesweites MLD-NBS wurde in New York (September 2025) [30], Pennsylvania (Januar 2026) [31] und Illinois (März 2026) [32] eingeführt. Im Jahr 2025 wurde MLD auch in die staatlichen Panels von Utah, Maryland, Minnesota und Iowa aufgenommen. MLD wurde im Dezember 2025 in das RUSP aufgenommen, und 14 an das RUSP angepasste Bundesstaaten werden MLD-NBS innerhalb von drei Jahren einführen, wodurch das Screening für etwa 50 % der Geburten in den USA ermöglicht wird.
4.3.1 / 4.7.2.4.1 (S. 52)	<i>„Bei der Studie Orchard Therapeutics 2025 handelt es sich um einen integrierten Datensatz (IDS) aus 2 klinischen Studien und 3 erweiterten Zugangsprogrammen (Expanded Access Programs, im Folgenden als Studien bezeichnet) zur Gentherapie, dem Daten 1 Studie zum natürlichen Verlauf der Erkrankung gegenübergestellt wurden (Natural History [NHx], im Folgenden BSC).“</i> <i>&</i> <i>„Beim Vergleich präsymptomatischer Therapiebeginn versus symptomatisch BSC zeigten sich dramatische Effekte zugunsten einer präsymptomatischen Behandlung mit der Gentherapie bei den Endpunkten Gesamtüberleben und grobmotorische Funktion. Dies trifft sowohl auf die gesamte spätingfantile Studienpopulation als auch auf die Geschwisteranalyse dieses MLD-Subtyps zu. Aufgetretene Nebenwirkungen werden angesichts dieser deutlich erkennbaren</i>

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.</i>
	<i>Vorteile hier als nachrangig erachtet. Insgesamt zeigt sich ein Nutzen eines früheren (präsymptomatischen) Therapiebeginns im Vergleich zu einem späteren Therapiebeginn mit BSC bei Patientinnen und Patienten mit spätinfantilem MLD-Subtyp.'</i> <u>Anmerkung</u> Positive Würdigung: Akzeptanz des IDS vs. TIGET-NHx-Vergleichs und Anerkennung dramatischer Effekte Orchard Therapeutics begrüßt ausdrücklich, dass das IQWiG den Vergleich des integrierten Datensatzes (IDS) der Zulassungsstudien mit der natürlichen Verlaufskohorte (TIGET-NHx-Studie) als primäre Vergleichsgrundlage für die Nutzenbewertung der Gentherapie herangezogen hat. Dieses Vorgehen entspricht auch der akzeptierten Evidenzgrundlage für die Zulassung von Libmeldy® durch die EMA. Das Design der pivotalen Studie 201222 wurde von der EMA aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und des Orphan-Status von Libmeldy® akzeptiert, und die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen [33]. Ebenso positiv bewerten wir die Anerkennung dramatischer Effekte beim spätinfantilen MLD-Subtyp für den Endpunkt Gesamtüberleben (HR: 0,03; 95 %-KI: [0,0003; 0,25]; $p < 0,001$) sowie für den Endpunkt Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (severe motor-impairment free survival, sMFS). Im Unterschied zur G-BA Nutzenbewertung von 2021 liegen für diese beiden Endpunkte nun reifere Daten vor, die eine Quantifizierung des Zusatznutzens ermöglichen könnten. Der G-BA hatte in seiner Bewertung maßgeblich basierend auf den Ergebnissen zum GMFM einen dramatischen Effekt abgeleitet und diese beiden Endpunkte nicht zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen [34]. Die nun verfügbaren längeren Nachbeobachtungszeiträume stärken die Evidenzbasis für diese Endpunkte. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Keine – wir unterstützen diese methodische Entscheidung.
5.3 (S. 68-69)	<i>„Der G-BA trifft in seiner Nutzenbewertung der Gentherapie (Atidarsagen autotemcel) entsprechend der in der Zulassung [11] definierten Anwendungsgebiete für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit prognostiziert frühem MLD-Krankheitsbeginn (spätinfantiler und frühjuvener MLD-Subtyp) eine zusammenfassende Aussage und leitet für diese Gruppe einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen ab [40,47]. Im</i>

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.</i>
	<i>Unterschied dazu wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung des Neugeborenen Screenings auf MLD (für die Teilfragestellung einer Therapievorverlegung der Gentherapie auf Basis eines aktuelleren Datenschnittes mit mehr Patientinnen und Patienten) eine Ergebnisdarstellung je (prognostiziertem) MLD-Subtyp durchgeführt.'</i> <u>Anmerkung</u> Populationsaufteilung weicht von der Definition gemäß G-BA Beschluss und zugelassener Indikation ab Die im Vorbericht vorgenommene Aufteilung der Patientenpopulationen in präsymptomatisch spätinfantil, präsymptomatisch frühjuvenil und symptomatisch frühjuvenil weicht von der etablierten G-BA Populationsdefinition ab. Der G-BA hat in seinem Beschluss vom 4. November 2021 die Patientenpopulation wie folgt definiert: a) Kinder mit im späten Säuglingsalter (late infantile) oder frühen Kindesalter (early juvenile) auftretenden Formen der MLD ohne klinische Manifestation der Erkrankung b) Kinder mit der EJ-Form der MLD mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbständig gehen können [35]. Diese Populationsdefinition fasst präsymptomatische LI- und EJ-Patienten bewusst zusammen, da beide Gruppen gleichermaßen von einer präsymptomatischen Behandlung profitieren. Der G-BA stellte für diese zusammengefasste Population einen „Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen“ fest [35]. Diese Populationsdefinition entspricht auch der zugelassenen Indikation von Libmeldy®, die präsymptomatische Patienten mit im späten Säuglings- (PSLI) oder frühen Kindesalter (PSEJ) auftretenden Formen gemeinsam betrachtet [36]. Unterstützt wird dies auch durch aktuelle internationale Leitlinien: Der europäische Expertenconsens empfiehlt nachdrücklich (Level A), präsymptomatische Patienten mit LI-MLD und prä-/frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD mit Libmeldy® zu behandeln, wobei beide Gruppen als „early-onset MLD“ zusammengefasst werden [6]. Die US-amerikanischen Konsensus-Leitlinien definieren ebenfalls „early onset MLD“ als Zusammenfassung von spätinfantiler und frühjuveniler MLD, da beide Subtypen einen ähnlichen Krankheitsverlauf mit rascher Progression und prominenten grobmotorischen Symptomen aufweisen [7]. Hinsichtlich der Behandlung mit Libmeldy® ist weniger die Unterteilung nach MLD-Form entscheidend, hier ist der symptomatische Status ein wichtiges Entscheidungsmerkmal für die Eignung der Patienten. Dementsprechend ist es angemessen, die

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.</i>
	präsymptomatischen Patienten mit LI- und EJ-MLD gemeinsam zu betrachten. Die klinischen Daten unterstützen diese gemeinsame Betrachtung: Die Langzeitstudie von Fumagalli <i>et al.</i> (2025) zeigt, dass Libmeldy® bei präsymptomatischen Patienten beider Subtypen zu einem signifikant niedrigeren Risiko für schwere motorische Beeinträchtigung oder Tod führt (LI: $p < 0,001$; EJ: $p = 0,04$) [3]. Bei präsymptomatisch behandelten Patienten mit LI-MLD betrug der geschätzte Anteil der Patienten, die im Alter von 6 Jahren ohne schwere motorische Beeinträchtigung überlebten, 100 % (95 %-KI: [100; 100]), verglichen mit 0 % bei unbehandelten Patienten mit LI-MLD. Zum letzten Follow-Up (medianes Alter: 7,4 Jahre) konnten alle bis auf einen Patienten mit oder ohne Unterstützung gehen. Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich bei Patienten mit EJ-MLD: Der geschätzte Anteil der Patienten, die im Alter von 10 Jahren ohne schwere motorische Beeinträchtigung überlebten, betrug bei unbehandelten Patienten mit EJ-MLD nur 11,2 % (95 %-KI: [0,9; 36,4]), verglichen mit 87,5 % (95 %-KI: [38,7; 98,1]) bei präsymptomatisch behandelten Patienten mit EJ-MLD. Alle überlebenden präsymptomatisch behandelten Patienten beider Subtypen zeigten eine altersgerechte motorische, kognitive und sprachliche Entwicklung. Diese konsistenten Ergebnisse über beide Subtypen hinweg unterstreichen, dass eine Auftrennung der präsymptomatischen Population methodisch nicht sinnvoll ist, da der Behandlungseffekt in dieselbe Richtung weist. Bezüglich der im Vorbericht angesprochenen potenziellen Verzerrung zugunsten der präsymptomatisch behandelten Gruppe aufgrund von Altersunterschieden bei Symptombeginn ist anzumerken: Der Vorbericht weist darauf hin, dass das Alter bei Symptombeginn in der Best Supportive Care (BSC)-Vergleichsgruppe im Median um mehrere Monate unter dem Alter bei Symptombeginn in der Gruppe der frühsymptomatisch behandelten Patienten lag. Dies könnte auf eine Selektion von Patienten mit schwereren Krankheitsverläufen in der BSC-Gruppe hindeuten. Hierzu ist jedoch anzumerken, dass die jeweiligen Altersspannen zwischen den Gruppen erheblich überlappen: Bei frühsymptomatisch behandelten Patienten mit EJ-MLD lag das Alter bei Diagnosestellung bzw. Symptombeginn zwischen 24,9 und 131,7 Monaten (Median: 64,6 Monate) bzw. 29 und 83 Monaten (Median: 64 Monate), während es bei unbehandelten Patienten mit EJ-MLD zwischen 30,9 und 91,3 Monaten (Median: 53,2 Monate) bzw. 18 und 75 Monate (Median: 47 Monate) betrug. Bei einer kleinen Stichprobengröße von nur 11 behandelten bzw. 17 unbehandelten Patienten mit EJ-MLD kann der Median zudem durch einzelne Extremwerte erheblich beeinflusst werden. Gemäß den internationalen Leitlinien ist der Subtyp EJ-MLD definiert durch einen Symptombeginn im Alter von 30 Monaten bis < 7 Jahren (84 Monate).

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.</i>
	Sowohl die behandelten als auch die unbehandelten Patienten mit EJ-MLD lagen mit ihrem medianen Alter bei Symptombeginn (64 bzw. 47 Monate) im mittleren Bereich dieser Spanne, was die Vergleichbarkeit der Kohorten unterstreicht. Entscheidend ist zudem, dass unabhängig vom Alter bei Diagnosestellung oder Symptombeginn alle Patienten, die in die zugelassene Indikation von Libmeldy® gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels fallen, für eine Behandlung in Frage kommen. Bei rechtzeitiger Diagnosestellung wären somit auch die Patienten in der BSC-Gruppe für eine Gentherapie-Behandlung geeignet gewesen. Eine solche frühzeitige Diagnose ist jedoch in Abwesenheit eines Neugeborenen Screenings nur schwer möglich, da sie in der Regel einen bekannten MLD-Fall in der Familienanamnese voraussetzt. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Übernahme der G-BA Populationsdefinition mit gemeinsamer Betrachtung präsymptomatischer LI- und EJ-Patienten, wie im G-BA Beschluss vom 4. November 2021 festgelegt und in Übereinstimmung mit der zugelassenen Indikation von Libmeldy®.
4.3.4.1.1.2 (S. 22)	<i>„Die für den Endpunkt grobmotorische Funktion dargestellten Ergebnisse beruhen jeweils auf dem Instrument Gross Motor Function Classification for MLD (GMFC-MLD).“</i> <u>Anmerkung</u> Fehlende Berücksichtigung des GMFM als primärer Morbiditätsendpunkt Die fehlende Berücksichtigung des GMFM steht im deutlichen Widerspruch zur G-BA Nutzenbewertung von 2021, in welcher der GMFM eine zentrale Rolle spielte [34]. Der Vorbericht berücksichtigt den GMFM nicht als primären Morbiditätsendpunkt, ohne hierfür eine Begründung anzuführen. Dies ist insofern kritisch anzumerken, da bei anderen relevanten Abweichungen – wie etwa der zuvor kritisch angemerkten Populationsdefinition – auf entsprechende Unterschiede zwischen dem hier vorliegenden Vorbericht und der Nutzenbewertung des G-BA eingegangen wurde. Die Patientenrelevanz des GMFM ist gut belegt: Der GMFM ist ein standardisiertes und validiertes Instrument zur Erfassung von Veränderungen motorischer Funktionen, das die methodischen Voraussetzungen für eine valide Messung von Behandlungseffekten erfüllt. Der GMFM erfasst unmittelbar patientenrelevante Aspekte der motorischen Entwicklung, da er grundlegende Fähigkeiten wie Liegen, Sitzen, Krabbeln, Stehen und Gehen umfasst – Fähigkeiten, die für die Lebensqualität und Selbstständigkeit der Patienten von

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.</i>
	zentraler Bedeutung sind [37]. Die Validität des GMFM ist durch umfangreiche Studien belegt: Die Test-Retest-Reliabilität zeigt sehr gute Werte (GMFM-Gesamtscore: Intraclass Correlation Coefficient [ICC] = 0,99; Einzeldimensionen: ICC = 0,92 bis 0,99). Die Interrater-Reliabilität liegt für die Einzeldimensionen zwischen 0,87 und 0,99, für den GMFM-Gesamtscore bei 0,99. Diese Reliabilitätswerte wurden in mehreren unabhängigen Untersuchungen bestätigt. Die hohe Testgüte des Instrumentes hat zu einer raschen internationalen Verbreitung und Anwendung in Klinik und Forschung geführt. Der G-BA stellte in seiner Nutzenbewertung fest: „Für die Endpunktkategorie Morbidität kann, trotz vorhandener Unsicherheiten des historischen Vergleichs sowie der teilweise retrospektiven Endpunkterhebung, maßgeblich basierend auf den Ergebnissen zum GMFM, ein dramatischer Effekt gegenüber der natürlichen Verlaufskontrolle abgeleitet werden“ [34]. Die GMFM-Ergebnisse zeigten statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede: Jahr 2: Hedges'g = 1,81 (95 %-KI: [1,074; 2,551]; $p < 0,0001$); Jahr 3: Hedges'g = 2,78 (95 %-KI: [1,929; 3,628]; $p < 0,0001$). Das Konfidenzintervall liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Die aktuellen Langzeitdaten von Fumagalli <i>et al.</i> (2025) bestätigen die klinische Relevanz der motorischen Funktion der Patienten [3]: Bei präsymptomatisch behandelten Patienten mit LI-MLD konnten zum letzten Follow-Up alle bis auf einen Patienten mit oder ohne Unterstützung gehen. Alle überlebenden präsymptomatisch behandelten Patienten mit EJ-MLD zeigten altersgerechte motorische Fähigkeiten. Bei frühsymptomatisch behandelten Patienten mit EJ-MLD hatten 7 von 9 überlebenden Patienten die Fähigkeit beibehalten, ohne Unterstützung zu sitzen oder zu krabbeln. Diese Ergebnisse stehen in deutlichem Kontrast zu unbehandelten Patienten, bei denen eine rasche Verschlechterung der motorischen Funktion bis hin zu deren nahezu vollständigem Verlust beobachtet wurde. Insgesamt unterstreichen die Ergebnisse die dramatischen Effekte bezüglich der motorischen Funktion. Neben dem GMFC-MLD liefert auch der GMFM als anerkanntes Messinstrument für die Erhebung motorischer Parameter wertvolle Ergebnisse für die Bewertung der Wirksamkeit von Libmeldy®. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Aufnahme des GMFM als primären Morbiditätsendpunkt entsprechend der G-BA Nutzenbewertung, die „maßgeblich basierend auf den Ergebnissen zum GMFM“ einen dramatischen Effekt ableitete.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

*Nicht enthalten im Vorbericht (Vorläufige Nutzenbewertung) S25-01 Version 1.0

Neugeborenencreening auf metachromatische Leukodystrophie, 24. März 2026; daher als PDF-Anhang zu dieser Antwort beigefügt

1. Orchard Therapeutics 2022. Long-term efficacy and safety follow-up of MLD patients treated with atidarsagene autotemcel (LongTERM-MLD) [Online]. Verfügbar unter: <https://catalogues.ema.europa.eu/node/3265/administrative-details> [Zugriff am 14.10.2025].
2. Gallo V, R. S., Zambon A, Ciotti, F, Fraschini M, Mazza, S, Sarzana, M, Morena F, Facchini M, Ruzhnikov M, Shenker A, Weatherill P, Nutkins P, Brooks J, Campbell L, Martino S, Aiuti A, Calbi V, Fumagalli F 2026. A278 Long-term Clinical Outcomes of Atidarsagene Autotemcel, Autologous Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy (HSC-GT) for Early-Onset Metachromatic Leukodystrophy, with up to 13 years of Follow-up. Poster presented at EBMT 2026. <https://ebmt2026.abstractserver.com/programme/#/details/presentations/1416>.
3. Fumagalli, F., Calbi, V., Gallo, V., Zambon, A. A., Recupero, S., Ciotti, F., Sarzana, M., Fraschini, M., Scarparo, S., De Mattia, F., Miglietta, S., Pierini, C., Soncini, M., Morena, F., Montini, E., Barzaghi, F., Consiglieri, G., Ferrua, F., Migliavacca, M., Tucci, F., Fratini, E. S., Ippolito, A., Silvani, P., Calvi, M. R., Clerici, A., Corti, A., Facchini, M., Locatelli, S., Sangalli, M., Zancan, S., Miotto, F., Natali Sora, M. G., Baldoli, C., Martino, S., Córdoba-Claros, A., Moro, S. L., Gollop, N. D., Abate, J., Yarzi, M. N., Nutkins, P., Shenker, A., Calissano, M., Brooks, J., Richardson, A., Campbell, L., Filippi, M., Naldini, L., Cicalese, M. P., Ciceri, F., Bernardo, M. E. & Aiuti, A. 2025. Long-Term Effects of Atidarsagene Autotemcel for Metachromatic Leukodystrophy. *N Engl J Med*, 392, 1609–20.
4. Kehrer, C., Elgün, S., Raabe, C., Böhringer, J., Beck-Wödl, S., Bevo, A., Kaiser, N., Schöls, L., Krägeloh-Mann, I. & Groeschel, S. 2021. Association of Age at Onset and First Symptoms With Disease Progression in Patients With Metachromatic Leukodystrophy. *Neurology*, 96, e255–e66.
5. Santhanakumaran, V., Groeschel, S., Harzer, K., Kehrer, C., Elgün, S., Beck-Wödl, S., Hengel, H., Schöls, L., Haack, T. B., Krägeloh-Mann, I. & Laugwitz, L. 2022. Predicting clinical phenotypes of metachromatic leukodystrophy based on the arylsulfatase A activity and the ARSA genotype? - Chances and challenges. *Mol Genet Metab*, 137, 273–82.
6. Laugwitz, L., Schoenmakers, D. H., Adang, L. A., Beck-Wödl, S., Bergner, C., Bernard, G., Bley, A., Boyer, A., Calbi, V., Dekker, H., Eichler, F., Eklund, E., Fumagalli, F., Gavazzi, F., Grønborg, S. W., van Hasselt, P., Langeveld, M., Lindemans, C., Mochel, F., Oberg, A., Ram, D., Saunier-Vivar, E., Schöls, L., Scholz, M., Sevin, C., Zerem, A., Wolf, N. I. & Groeschel, S. 2024. Newborn screening in metachromatic leukodystrophy - European

- consensus-based recommendations on clinical management. *Eur J Paediatr Neurol*, 49, 141–54.
7. Adang, L. A., Bonkowsky, J. L., Boelens, J. J., Mallack, E., Ahrens-Nicklas, R., Bernat, J. A., Bley, A., Burton, B., Darling, A., Eichler, F., Eklund, E., Emrick, L., Escolar, M., Fatemi, A., Fraser, J. L., Gaviglio, A., Keller, S., Patterson, M. C., Orchard, P., Orthmann-Murphy, J., Santoro, J. D., Schöls, L., Sevin, C., Srivastava, I. N., Rajan, D., Rubin, J. P., Van Haren, K., Wasserstein, M., Zerem, A., Fumagalli, F., Laugwitz, L. & Vanderver, A. 2024. Consensus guidelines for the monitoring and management of metachromatic leukodystrophy in the United States. *Cytotherapy*, 26, 739–48.
 8. Tan, E. Y., Boelens, J. J., Jones, S. A. & Wynn, R. F. 2019. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Inborn Errors of Metabolism. *Front Pediatr*, 7, 433.
 9. Groeschel, S., Kühl, J. S., Bley, A. E., Kehrer, C., Weschke, B., Döring, M., Böhringer, J., Schrum, J., Santer, R., Kohlschütter, A., Krägeloh-Mann, I. & Müller, I. 2016. Long-term Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients With Juvenile Metachromatic Leukodystrophy Compared With Nontransplanted Control Patients. *JAMA Neurol*, 73, 1133–40.
 10. Schoenmakers, D. H., Asbreuk, M., Martin, T., Datema, M., Beerepoot, S., Inbar-Feigenberg, M., Groeschel, S., Kehrer, C., Øberg, A., Sevin, C., Fumagalli, F., Bergner, C. G., Vieira, P., Bley, A., Uusimaa, J., Horn, M. A., Brožová, K., Stögmänn, E., Pichler, H., Lüftinger, R., Eklund, E. A., Mochel, F., Adang, L. A., Laugwitz, L., Boelens, J. J., Calbi, V., Darling, A., García-Cazorla, Á., Grønborg, S. W., Lindemans, C. A., van Hasselt, P. M., Hollak, C. E. M., de Koning, T. J., Ram, D., Dekker, H., Schöls, L., Zerem, A., Graessner, H. & Wolf, N. I. 2025. Key lessons from the first international treatment eligibility committee: the case of metachromatic leukodystrophy. *Eur J Paediatr Neurol*, 57, 72–81.
 11. Wasserstein, M. P., Orsini, J. J., Goldenberg, A., Caggana, M., Levy, P. A., Breilyn, M. & Gelb, M. H. 2021. The future of newborn screening for lysosomal disorders. *Neurosci Lett*, 760, 136080.
 12. Boychuk, N. A., Mulrooney, N. S., Kelly, N. R., Goldenberg, A. J., Silver, E. J. & Wasserstein, M. P. 2022. Parental Depression and Anxiety Associated with Newborn Bloodspot Screening for Rare and Variable-Onset Disorders. *Int J Neonatal Screen*, 8.
 13. Beschle, J., Döring, M., Kehrer, C., Raabe, C., Bayha, U., Strölin, M., Böhringer, J., Bevo, A., Kaiser, N., Bender, B., Grimm, A., Lang, P., Müller, I., Krägeloh-Mann, I. & Groeschel, S. 2020. Early clinical course after hematopoietic stem cell transplantation in children with juvenile metachromatic leukodystrophy. *Mol Cell Pediatr*, 7, 12.
 14. Orchard Therapeutics 2025. OTL-200 in Patients With Late Juvenile Metachromatic Leukodystrophy (MLD) [Online]. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04283227> [Zugriff am 27.01.2026].
 15. Calbi V, B. J., Borth M, Chanson C, Shenker A, Gollop N, Bernardo M E, Aiuti A, Fumagalli F, Bean K 2025. Treatment effect of atidarsagene autotemcel (arsa-cel) in age-matched treated vs. untreated sibling pairs with early-onset metachromatic leukodystrophy (MLD). *Molecular Therapy*. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525001625003028>.
 16. Hong, X., Kumar, A. B., Daiker, J., Yi, F., Sadilek, M., De Mattia, F., Fumagalli, F., Calbi, V., Damiano, R., Della Bona, M., la Marca, G., Vanderver, A. L., Waldman, A. T., Adang,

- L., Sherbini, O., Woidill, S., Suhr, T., Kurtzberg, J., Beltran-Quintero, M. L., Escolar, M., Aiuti, A., Finglas, A., Olsen, A. & Gelb, M. H. 2020. Leukocyte and Dried Blood Spot Arylsulfatase A Assay by Tandem Mass Spectrometry. *Anal Chem*, 92, 6341–8.
17. Bekri, S., Bley, A., Brown, H. A., Chanson, C., Church, H. J., Gelb, M. H., Hong, X., Janzen, N., Kasper, D. C., Mechtler, T., Morton, G., Murko, S., Oliva, P., Tebani, A. & Wu, T. H. Y. 2024. Higher precision, first tier newborn screening for metachromatic leukodystrophy using 16:1-OH-sulfatide. *Mol Genet Metab*, 142, 108436.
 18. Blake, S., Kucera, K., Apoian, J., Tober, K., Migliore, B. & Thorp, E. 2025. P005: Validation of a multiplex LC-MS/MS assay for newborn screening for MPS II, IVA, VI, and VII in dried blood spots*. *Genetics in Medicine Open*, 3.
 19. Blom, M., Bredius, R. G. M., Weijman, G., Dekkers, E., Kemper, E. A., van den Akker-van Marle, M. E., van der Ploeg, C. P. B., van der Burg, M. & Schielen, P. 2018. Introducing Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID) in the Dutch Neonatal Screening Program. *Int J Neonatal Screen*, 4, 40.
 20. Hong, X., Daiker, J., Sadilek, M., Ruiz-Schultz, N., Kumar, A. B., Norcross, S., Dansithong, W., Suhr, T., Escolar, M. L., Ronald Scott, C., Rohrwasser, A. & Gelb, M. H. 2021. Toward newborn screening of metachromatic leukodystrophy: results from analysis of over 27,000 newborn dried blood spots. *Genet Med*, 23, 555–61.
 21. Laugwitz, L., Mechtler, T. P., Janzen, N., Oliva, P., Kasper, A. R., Teunissen, C. E., Bürger, F., Janda, J., Döring, M., Weitz, M., Lang, P., Martin, P., Beck-Woedl, S., Chanson, C., Essing, M. M., Shenker, A., Haack, T. B., Schulte, J. H., Rosewich, H., Streubel, B., Kasper, D. C. & Groeschel, S. 2024. Newborn Screening and Presymptomatic Treatment of Metachromatic Leukodystrophy. *N Engl J Med*, 391, 1256–8.
 22. Malvagia, S., Bettiol, A., Porcaro, M., Mura, M., Funghini, S., Ombrone, D., Forni, G., Scolamiero, E., Coppi, F., Damiano, R., Cereda, C., Simonetti, S., Lonetti, A., Daniotti, M., Caciotti, A., Morrone, A., Calbi, V., Fumagalli, F., Aiuti, A., Procopio, E., Guerrini, R. & la Marca, G. 2025. Newborn Screening for Metachromatic Leukodystrophy in Tuscany: The Paradigm of a Successful Preventive Medicine Program. *Int J Neonatal Screen*, 11.
 23. Wu, T. H. Y., Brown, H. A., Church, H. J., Kershaw, C. J., Hutton, R., Egerton, C., Cooper, J., Tylee, K., Cohen, R. N., Gokhale, D., Ram, D., Morton, G., Henderson, M., Bigger, B. W. & Jones, S. A. 2024. Improving newborn screening test performance for metachromatic leukodystrophy: Recommendation from a pre-pilot study that identified a late-infantile case for treatment. *Mol Genet Metab*, 142, 108349.
 24. Laugwitz, L., Shenker, A., Sluys, E. F., Pintat, S., Whiteman, D. & Chanson, C. 2025. Newborn Screening for Metachromatic Leukodystrophy: A Systematic Literature Review. *Int J Neonatal Screen*, 11.
 25. Kuypers, A. M., Bouva, M. J., Loeber, J. G., Boelen, A., Dekkers, E., Petritis, K., Pickens, C. A., The Isns, R., van Spronsen, F. J. & Heiner-Fokkema, M. R. 2024. Evaluation of Neonatal Screening Programs for Tyrosinemia Type 1 Worldwide. *Int J Neonatal Screen*, 10.
 26. Carling, R. S., Hedgethorpe, K., Chakrapani, A., Hall, P. L., Flynn, N., Greenfield, T., Moat, S. J., Ssali, J., Shakespeare, L., Taj, N., Wu, T. H. Y., Anderson, M., Ghosh, A., Lemonde, H., Pierre, G., Sharrard, M., Sreekantam, S. & Bonham, J. R. 2024. Retrospective Review of Positive Newborn Screening Results for Isovaleric Acidemia

- and Development of a Strategy to Improve the Efficacy of Newborn Screening in the UK. *Int J Neonatal Screen*, 10.
27. Socialstyrelsen 2025. Nationella riktlinjer 2025: Screening för metakromatisk leukodystrofi (MLD) Rekommendation om att utöka nyföddhetsscreeningen - Remissversion. <https://www.socialstyrelsen.se/publikationer/nyfoddhetsscreening-for-metakromatisk-leukodystrofi-mld-2025-10-9823/>.
 28. Canada's Drug Agency (CDA-AMC) 2026. Health Technology Review - Newborn Screening for Metachromatic Leukodystrophy. https://cda-amc.ca/sites/default/files/hta-he/HCO079-NBS_MLD_Combined_Review.pdf.
 29. Health Systems and Policy Monitor (HSPM) 2024. Norway expands its newborn screening programme to 30 rare serious congenital disorders [Online]. Verfügbar unter: <https://eurohealthobservatory.who.int/monitors/health-systems-monitor/updates/hspm/norway-2020/norway-expands-its-newborn-screening-programme-to-30-rare-serious-congenital-disorders> [Zugriff am 22.04.2026].
 30. New York State Department of Health (NYSDOH) 2024. Newborn screening pilot study for metachromatic leukodystrophy (MLD) [Online]. Verfügbar unter: https://reporter.nih.gov/search/2z_4bW9o3Ea8zaFgr7IVCg/project-details/11199664 [Zugriff am 22.04.2026].
 31. Pennsylvania Department of Health 2025. Addition of metachromatic leukodystrophy to the supplemental conditions mandated for screening in this commonwealth; public comment [Online]. Verfügbar unter: <https://www.pacodeandbulletin.gov/Display/pabull?file=/secure/pabulletin/data/vol55/55-16/528.html> [Zugriff am 22.04.2026].
 32. Illinois 103rd General Assembly 2025. Newborn Metabolic Screening [Online]. Verfügbar unter: <https://www.ilga.gov/Legislation/BillStatus?DocNum=67&GAID=17&DocTypeID=SB&SessionID=112&GA=103> [Zugriff am 27.10.2025].
 33. European Medicines Agency (EMA) 2020. European Assessment Report Libmeldy.
 34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atidarsagen autotemcel (Metachromatische Leukodystrophie mit biallelischer Mutation im ARSA-Gen) vom 4. November 2021.
 35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atidarsagen autotemcel (Metachromatische Leukodystrophie mit biallelischer Mutation im ARSA-Gen) vom 4. November 2021.
 36. European Medicines Agency (EMA) 2025. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Libmeldy - Stand: 16.12.2025.
 37. Rosenbaum, P. L., Palisano, R. J., Bartlett, D. J., Galuppi, B. E. & Russell, D. J. 2008. Development of the Gross Motor Function Classification System for cerebral palsy. *Developmental medicine and child neurology*, 50, 249–53.

Von: [Mirko Essing](#)
An: [NMV-Kontakt](#)
Betreff: RE: Einladung zur wissenschaftlichen Erörterung zum Vorbericht S25-01
Datum: Montag, 11. Mai 2026 14:00:19
Anlagen: [image001.png](#)
[Calbi et al 2025 LJ MLD Study ASGCT 28th Annual Meeting Abstracts.pdf](#)

Sehr geehrter Herr [REDACTED],

Wie bereits vorhin besprochen, sende ich Ihnen noch die Information ueber ein erratum:

Die korrekte Zitierweise der Literaturstelle #15 lautet:

Calbi V, Gallo V, Zambon A, Mazza S, Bernardo ME, Fard, SM, Volpe, B, Recupero S, Inverso E, Del Giacco L, Ciotti F, Fraschini M, Sangalli M, Sarzana M, Puricelli C, Clerici A, Morena F, Martino S, Brooks J, Nutkins P, Shenker A, Gollop N, Campbell L, Aiuti A, Fumagalli F. 2025. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy (atidarsagene autotemcel) for late juvenile Metachromatic leukodystrophy (MLD): Interim analysis of a Phase III trial. Molecular Therapy Vol 33, Issue 4, Supplement 1 p. 83 (28 April 2025).

Die Quelle habe ich an diese Mail angehaengt.

Nochmals vielen Dank fuer Ihre Hilfe!

Mit freundliichen Gruessen,

Mirko Essing