

Neugeborenenenscreening auf metachromatische Leukodystrophie

VORBERICHT (VORLÄUFIGE NUTZENBEWERTUNG)

Projekt: S25-01

Version: 1.0

Stand: 24.03.2026

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

Schlagwörter

Neugeborenen-Screening, Leukodystrophie – Metachromatische, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords

Neonatal Screening, Leukodystrophy – Metachromatic, Benefit Assessment, Systematic Review

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden von dem speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichteten Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Die externen Sachverständigen haben beratende Funktion: Sie beantworten z. B. Fragen von Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu ihren Fachgebieten und kommentieren Textentwürfe (Review). Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Dieser Vorbericht ist eine vorläufige Nutzenbewertung. Er wird zur Anhörung gestellt und es können schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Dort sind auch die notwendigen Formblätter zu finden. Stellungnahmen können alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgeben. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des Berichts führen.

Kernaussage

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung eines Neugeborenen-screenings auf metachromatische Leukodystrophie (MLD) und infolgedessen einer Vorverlegung der Diagnosestellung und Behandlung im Vergleich zum jetzigen klinischen Vorgehen ohne das Neugeborenen Screening auf MLD.

Im Rahmen dieser Fragestellung sollen außerdem die verschiedenen diagnostischen Testverfahren zur Früherkennung der MLD bewertet werden.

Fazit

Zum Vergleich eines Neugeborenencreenings auf metachromatische Leukodystrophie (MLD) versus kein Neugeborenencreening lagen keine vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette vor. Daher wurden Studien zur diagnostischen Güte sowie Interventionsstudien, die einen Vergleich eines früheren mit einem späteren Therapiebeginn ermöglichen, herangezogen und mittels des Linked-Evidence-Ansatzes zusammengeführt. Unter der diagnostischen Güte wurden bei der vorliegenden Indikation neben der Früherkennung der MLD auch die (präsymptomatische) Differenzierung der MLD-Verlaufsformen bewertet.

Die Ergebnisse zur diagnostischen Güte zur Früherkennung der MLD zeigen, dass Neugeborene mit MLD identifiziert werden können.

Die Ergebnisse zur diagnostischen Güte zur Differenzierung der MLD-Verlaufsformen unterliegen Einschränkungen, deuten aber darauf hin, dass mittels der Arylsulfatase A(ARSA)-Enzymaktivität (allein sowie in ODER-Kombination mit dem *ARSA-Genotyp*) eine Vorhersage des frühen (spätinfantil und frühjuvenil) bzw. späten (spätjuvenil und adult) MLD-Krankheitsbeginns bei Neugeborenen möglich erscheint.

Ergebnisse zur Vorverlegung der Gentherapie zeigen dramatische Vorteile beim spätinfantilen MLD-Subtyp hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der grobmotorischen Funktion. 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. Für die Patientinnen und Patienten mit spätem MLD-Krankheitsbeginn entsteht screening-immanent ein Schaden durch die Vorverlegung der Diagnosestellung um Jahre bis Jahrzehnte.

Auf Basis der Ergebnisse würde sich ein selektives Screening nur auf den spätinfantilen MLD-Subtyp anbieten. Allerdings erscheint dies aufgrund des Zeitpunkts des Tests zur Differenzierung (im Rahmen der konfirmatorischen Diagnostik) nach dem aktuellen Kenntnisstand nicht umsetzbar. Daher wurde unter Beachtung der MLD-Subtyp-spezifischen Evidenzlage eine übergreifende Bewertung des Nutzens eines Neugeborenenscreenings auf MLD vorgenommen. 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. Diese Einschätzung gilt für ein Neugeborenenscreening auf MLD, das ein engmaschiges Monitoring aller identifizierten Kinder umfasst. Insgesamt ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen des Neugeborenenscreenings auf MLD im Vergleich zu keinem Neugeborenenscreening auf MLD.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kernaussage	v
Tabellenverzeichnis	xiv
Abbildungsverzeichnis	xvii
Abkürzungsverzeichnis.....	xix
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	4
3 Methoden.....	5
4 Ergebnisse	10
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	10
4.2 Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette.....	13
4.3 Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn – (prognostizierter) früher MLD-Krankheitsbeginn – Gentherapie	13
4.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien (Gentherapie)	13
4.3.2 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte (Gentherapie).....	18
4.3.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (Gentherapie)	20
4.3.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (Gentherapie).....	20
4.3.4.1 Spätinfantiler MLD-Subtyp.....	21
4.3.4.1.1 Präsymptomatischer Therapiebeginn versus symptomatisch BSC.....	21
4.3.4.1.1.1 Gesamtüberleben	21
4.3.4.1.1.2 Grobmotorische Funktion.....	22
4.3.4.2 Frühjuvener MLD-Subtyp	24
4.3.4.2.1 Präsymptomatischer Therapiebeginn versus symptomatisch BSC.....	25
4.3.4.2.1.1 Gesamtüberleben	25
4.3.4.2.1.2 Grobmotorische Funktion.....	26
4.3.4.2.2 Präsymptomatischer versus frühsymptomatischer Therapiebeginn...	27
4.3.4.2.2.1 Gesamtüberleben	28
4.3.4.2.2.2 Grobmotorische Funktion.....	28
4.4 Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn – (prognostizierter) später MLD-Krankheitsbeginn – allogene Stammzelltransplantation (allo-SZT) .	29
4.4.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien (allo-SZT).....	29
4.4.2 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte (allo-SZT)	33

4.4.3	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (allo-SZT).....	37
4.4.4	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (allo-SZT)	37
4.4.4.1	Spätjuvener MLD-Subtyp	37
4.4.4.1.1	Präsymptomatischer Therapiebeginn versus symptomatisch BSC.....	37
4.4.4.1.2	Präsymptomatischer versus frühsymptomatischer Therapiebeginn...	37
4.4.4.1.2.1	Gesamtüberleben	37
4.4.4.1.2.2	Transplantationsassoziierte Mortalität	38
4.4.4.1.2.3	Grobmotorische Funktion.....	39
4.4.4.1.2.4	Krankheitsverlauf.....	39
4.4.4.1.2.5	Graft versus Host Disease	40
4.4.4.2	Adulter MLD-Subtyp	41
4.5	Studien zur diagnostischen Güte – Früherkennung von MLD.....	41
4.5.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	41
4.5.2	Vorhandene bewertungsrelevante Zielgrößen	44
4.5.3	Bewertung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit der Ergebnisse.....	45
4.5.4	Ergebnisse zu den Zielgrößen.....	45
4.6	Studien zur diagnostischen Güte – Differenzierung der MLD-Verlaufsformen....	46
4.6.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	46
4.6.2	Vorhandene bewertungsrelevante Zielgrößen	48
4.6.3	Bewertung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit der Ergebnisse.....	48
4.6.4	Ergebnisse zur diagnostischen Güte.....	49
4.7	Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse zum Neugeborenencreening auf metachromatische Leukodystrophie.....	50
4.7.1	Bewertung des Umfangs unpublizierter Daten	50
4.7.2	Nutzen- Schaden-Abwägung	50
4.7.2.1	Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette.....	50
4.7.2.2	Studien zur diagnostischen Güte – Früherkennung von MLD	50
4.7.2.3	Studien zur diagnostischen Güte – Differenzierung der MLD- Verlaufsformen	51
4.7.2.4	Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn	51
4.7.2.4.1	(Prognostizierter) früher MLD-Krankheitsbeginn – Gentherapie	52
4.7.2.4.2	(Prognostizierter) später MLD-Krankheitsbeginn – allo-SZT.....	53
4.7.2.5	Gesamtaussage zum Neugeborenencreening auf MLD.....	53
5	Einordnung des Arbeitsergebnisses	59
5.1	Früherkennung von MLD.....	59

5.2	Differenzierung der MLD-Verlaufsformen.....	61
5.3	Gentherapie	67
5.4	Allogene Stammzelltransplantation	72
5.5	Schätzungen zur Häufigkeit der MLD-Subtypen	73
5.6	Optionen zur Ausgestaltung des Neugeborenencreening	75
5.7	Laufende Studie zur Gentherapie für späte MLD-Verlaufsform	76
5.8	Relevante Aspekte für Betroffene, die die Nutzenbewertung nicht abdecken konnte.....	76
6	Fazit.....	78
	Details des Berichts.....	79
A1	Projektverlauf.....	79
A1.1	Zeitlicher Verlauf des Projekts.....	79
A1.2	Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf	79
A2	Methodik gemäß Berichtsplan 1.0.....	81
A2.1	Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette.....	82
A2.1.1	Population.....	82
A2.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention	82
A2.1.3	Patientenrelevante Endpunkte	82
A2.1.4	Studientypen	82
A2.1.5	Studiendauer	83
A2.1.6	Publikationssprache.....	83
A2.1.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	83
A2.2	Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn.....	84
A2.2.1	Population.....	84
A2.2.2	Prüf- und Vergleichsintervention	85
A2.2.3	Patientenrelevante Endpunkte	85
A2.2.4	Studientypen	85
A2.2.5	Studiendauer	85
A2.2.6	Publikationssprache.....	85
A2.2.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	86
A2.3	Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostischen Güte	86
A2.3.1	Früherkennung von MLD.....	86
A2.3.1.1	Population	86
A2.3.1.2	Indextest	86

A2.3.1.3	Referenztest	87
A2.3.1.4	Zielgrößen	87
A2.3.1.5	Studientypen	87
A2.3.1.6	Studiendauer	88
A2.3.1.7	Publikationssprache	88
A2.3.1.8	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	88
A2.3.2	Differenzierung der MLD-Verlaufsformen	88
A2.3.2.1	Population	88
A2.3.2.2	Indextest	89
A2.3.2.3	Referenztest	89
A2.3.2.4	Zielgrößen	89
A2.3.2.5	Studientypen	89
A2.3.2.6	Studiendauer	89
A2.3.2.7	Publikationssprache	89
A2.3.2.8	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	90
A2.4	Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf	90
A2.5	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen	90
A2.6	Informationsbeschaffung	91
A2.6.1	Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten	91
A2.6.2	Umfassende Informationsbeschaffung von Studien	91
A2.6.3	Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene	93
A2.6.4	Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung	93
A2.7	Informationsbewertung und -synthese	94
A2.7.1	Darstellung der Einzelstudien	94
A2.7.1.1	Vergleichende Interventionsstudien	94
A2.7.1.2	Studien zur diagnostischen Güte	94
A2.7.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	95
A2.7.2.1	Vergleichende Interventionsstudien	95
A2.7.2.2	Studien zur diagnostischen Güte	95
A2.7.3	Metaanalysen	96
A2.7.3.1	Vergleichende Interventionsstudien	96
A2.7.3.2	Studien zur diagnostischen Güte	97
A2.7.4	Sensitivitätsanalysen	97
A2.7.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	98

A2.7.6	Aussagen zur Beleglage	98
A3	Details der Ergebnisse	100
A3.1	Informationsbeschaffung	100
A3.1.1	Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten	100
A3.1.2	Umfassende Informationsbeschaffung	100
A3.1.2.1	Primäre Informationsquellen.....	100
A3.1.2.1.1	Bibliografische Datenbanken	100
A3.1.2.1.2	Studienregister	103
A3.1.2.1.3	Herstellieranfragen	104
A3.1.2.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	105
A3.1.2.2.1	Zulassungsbehörden.....	105
A3.1.2.2.2	Durch den G-BA übermittelte Dokumente	105
A3.1.2.2.3	G-BA-Website und IQWiG-Website.....	106
A3.1.2.2.4	Anwendung weiterer Suchtechniken	106
A3.1.2.2.5	Autorenanfragen	106
A3.1.2.2.6	Zusätzliche relevante Studien bzw. Dokumente.....	108
A3.1.3	Resultierender Studienpool.....	109
A3.1.4	Studien ohne berichtete Ergebnisse	110
A3.2	Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette.....	112
A3.3	Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn – (prognostizierter) früher MLD-Krankheitsbeginn – Gentherapie	112
A3.3.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	112
A3.3.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen	112
A3.3.1.2	(Re-)Klassifizierung des MLD-Subtyps.....	128
A3.3.2	Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials....	129
A3.3.3	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial.....	129
A3.3.4	Patientenrelevante Endpunkte	130
A3.3.4.1	Spätingfantiler MLD-Subtyp.....	130
A3.3.4.1.1	Präsymptomatischer Therapiebeginn versus symptomatisch BSC....	130
A3.3.4.1.1.1	Gesamtüberleben	131
A3.3.4.1.1.2	Grobmotorische Funktion.....	133
A3.3.4.2	Frühjuvener MLD-Subtyp	137
A3.3.4.2.1	Präsymptomatischer Therapiebeginn versus symptomatisch BSC....	137
A3.3.4.2.1.1	Gesamtüberleben	137
A3.3.4.2.1.2	Grobmotorische Funktion.....	138
A3.3.4.2.2	Präsymptomatischer versus frühsymptomatischer Therapiebeginn.	140

A3.3.4.2.2.1	Gesamtüberleben	140
A3.3.4.2.2.2	Grobmotorische Funktion.....	141
A3.3.4.3	Relevanz der Reklassifizierungen des MLD-Subtyps.....	142
A3.3.5	Ergänzend dargestellte patientenrelevante Endpunkte	144
A3.3.5.1	Nebenwirkungen (MLD-Subtyp übergreifend)	144
A3.3.5.2	Kognitive Funktion	148
A3.3.5.2.1	spätingfantiler MLD-Subtyp	148
A3.3.5.2.2	frühjuvener MLD-Subtyp	150
A3.4	Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn – (prognostizierter) früher MLD-Krankheitsbeginn – allo-SZT	152
A3.4.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	152
A3.4.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen	152
A3.4.1.1.1	Patientenfluss der Analyse aus eingeschlossenen Studien.....	160
A3.4.1.2	Ergänzende Darstellung zu Studien ohne verwertbare Daten	163
A3.4.2	Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials....	168
A3.4.3	Patientenrelevante Endpunkte	168
A3.4.3.1	Spätjuvener MLD-Subtyp	168
A3.4.3.1.1	Präsymptomatischer versus frühsymptomatischer Therapiebeginn. 168	
A3.4.3.1.1.1	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial	168
A3.4.3.1.1.2	Gesamtüberleben	169
A3.4.3.1.1.3	Transplantationsassoziierte Mortalität	171
A3.4.3.1.1.4	Grobmotorische Funktion.....	172
A3.4.3.1.1.5	Krankheitsverlauf.....	175
A3.4.3.1.1.6	Graft versus Host Disease	176
A3.5	Studien zur diagnostischen Güte – Früherkennung von MLD.....	176
A3.5.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	176
A3.5.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen	176
A3.5.1.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials	179
A3.5.2	Ergebnisse zu bewertungsrelevanten Zielgrößen	179
A3.5.2.1	Ergebnisse zum positiven prädiktiven Wert	179
A3.6	Studien zur diagnostischen Güte – Differenzierung der MLD-Verlaufsformen...	181
A3.6.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	181
A3.6.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen	181
A3.6.1.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials	183
A3.6.2	Ergebnisse zu bewertungsrelevanten Zielgrößen	183
A3.6.2.1	Ergebnisse zu Sensitivität und Spezifität	183

A4	Kommentare.....	187
A4.1	Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten.....	187
A4.2	Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien.....	187
A4.3	Kritische Reflexion des Vorgehens.....	188
A4.3.1	Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn – (prognostizierter) früher MLD-Krankheitsbeginn – Gentherapie	188
A4.3.2	Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn – (prognostizierter) später MLD-Krankheitsbeginn – allo-SZT	189
A4.3.3	Studien zur diagnostischen Güte – Differenzierung der MLD- Verlaufsformen	191
A5	Literatur.....	193
A6	Studienlisten.....	204
A6.1	Liste der gesichteten systematischen Übersichten.....	204
A6.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche.....	204
A6.2.1	Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette	204
A6.2.2	Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn	208
A6.2.3	Studien zur diagnostischen Güte	211
A6.3	Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten	225
A7	Suchstrategien	226
A7.1	Bibliografische Datenbanken.....	226
A7.1.1	Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette	227
A7.1.2	Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn	229
A7.1.3	Studien zur diagnostischen Güte	233
A7.2	Studienregister	235
A7.3	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken	236

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht der Teilfragestellungen zur Therapievorverlegung unter Berücksichtigung der MLD-Subtypen	6
Tabelle 2: Übersicht der eingeschlossenen Studien	12
Tabelle 3: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn: Gentherapie).....	19
Tabelle 4: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (allo-SZT)	34
Tabelle 5: Übersicht der Teilfragestellungen zur Therapievorverlegung unter Berücksichtigung der MLD-Subtypen und Ergebnis der Therapievorverlegung	52
Tabelle 6: Vergleich verschiedener Szenarien der Güte des Tests zur Differenzierung der MLD-Verlaufsformen an einer hypothetischen Kohorte von 80 Kindern mit MLD (ohne frühjuvenilen MLD-Subtyp)	64
Tabelle 7: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien zur Screeningkette)	84
Tabelle 8: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn)	86
Tabelle 9: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur diagnostischen Güte – Früherkennung von MLD)	88
Tabelle 10: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur diagnostischen Güte – Differenzierung MLD-Verlaufsformen)	90
Tabelle 11: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit	99
Tabelle 12: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente	104
Tabelle 13: Durch Hersteller übermittelte relevante Studien bzw. Dokumente	104
Tabelle 14: Übersicht über Herstelleranfragen	105
Tabelle 15: In vom G-BA übermittelten Dokumenten identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente	105
Tabelle 16: Übersicht über Autorenanfragen	106
Tabelle 17: Zusätzlich identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente	108
Tabelle 18: Studienpool der Nutzenbewertung	109
Tabelle 19: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse	111
Tabelle 20: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Gentherapie)	113
Tabelle 21: Charakterisierung der Interventionen der in Orchard Therapeutics 2025 eingeschlossenen Studien (Gentherapie)	116

Tabelle 22: Charakterisierung der Prüfintervention der Studie Orchard Therapeutics 2025 je MLD-Subtyp (Gentherapie).....	121
Tabelle 23: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten der in Orchard Therapeutics 2025 eingeschlossenen Studien (Gentherapie).....	122
Tabelle 24: Charakterisierung der Population der Studie Orchard Therapeutics 2025 (Gentherapie)	127
Tabelle 25: Gentherapie, spätinfantiler MLD-Subtyp, präsymptomatischer Therapiebeginn versus symptomatisch BSC, Ergebnisse – Endpunkte Gesamtüberleben und grobmotorische Funktion.....	130
Tabelle 26: Gentherapie, spätinfantiler MLD-Subtyp, präsymptomatischer Therapiebeginn, Ergebnisse – Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ergänzende Darstellung)	145
Tabelle 27: Gentherapie, frühjuvener MLD-Subtyp, prä- versus frühsymptomatischer Therapiebeginn, Ergebnisse – Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ergänzende Darstellung)	146
Tabelle 28: Gentherapie, spätinfantiler MLD-Subtyp, präsymptomatischer Therapiebeginn versus symptomatisch BSC, Ergebnisse – Endpunkt kognitive Funktion (ergänzende Darstellung)	149
Tabelle 29: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien mit verwertbaren Daten (allo-SZT)	152
Tabelle 30: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (allo-SZT)	154
Tabelle 31: Charakterisierung der Studienpopulationen (allo-SZT).....	157
Tabelle 32: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (allo-SZT)	158
Tabelle 33: Überschneidungen der Patientenkollektive (allo-SZT).....	162
Tabelle 34: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien ohne verwertbare Daten (allo-SZT) – ergänzende Darstellung.....	163
Tabelle 35: allo-SZT, spätjuvener MLD-Subtyp, prä- versus frühsymptomatischer Therapiebeginn; Ergebnisse – Endpunkt Gesamtüberleben.....	169
Tabelle 36: allo-SZT, spätjuvener MLD-Subtyp, prä- versus frühsymptomatischer Therapiebeginn; Ergebnisse – Endpunkt transplantationsassoziierte Mortalität.....	171
Tabelle 37: allo-SZT, spätjuvener MLD-Subtyp, prä- versus frühsymptomatischer Therapiebeginn; Ergebnisse – Endpunkt grobmotorische Funktion	172
Tabelle 38: allo-SZT, spätjuvener MLD-Subtyp, prä- versus frühsymptomatischer Therapiebeginn; Ergebnisse – Endpunkt Krankheitsverlauf.....	175
Tabelle 39: allo-SZT, spätjuvener MLD-Subtyp, prä- versus frühsymptomatischer Therapiebeginn; Ergebnisse – Endpunkt GvHD.....	176
Tabelle 40: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte – Früherkennung auf MLD.....	177

Tabelle 41: Index- und Referenzstandard – Früherkennung auf MLD.....	178
Tabelle 42: Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte.....	180
Tabelle 43: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte – Differenzierung der MLD-Verlaufsformen.....	181
Tabelle 44: Index- und Referenzstandard – Differenzierung der MLD-Verlaufsformen	182
Tabelle 45: Charakterisierung der Studienpopulationen – Differenzierung der MLD-Verlaufsformen	182
Tabelle 46: Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte – Differenzierung zwischen spätinfantilem MLD-Subtyp und nicht spätinfantilem MLD-Subtyp (frühjuvener, spätjuvener und adulter MLD-Subtyp)	184
Tabelle 47: Ergebnisse der Studie zur diagnostischen Güte – Differenzierung zwischen frühem MLD-Krankheitsbeginn (spätinfantiler und frühjuvener MLD-Subtyp) und spätem MLD-Krankheitsbeginn (spätjuvener und adulter MLD-Subtyp).....	186

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Überblick Situation ohne Neugeborenencreening auf MLD.....	54
Abbildung 2: Überblick Situation mit einem möglichen Neugeborenencreening auf MLD...	55
Abbildung 3: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette.....	101
Abbildung 4: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion von vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn	102
Abbildung 5: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion von Studien zur diagnostischen Güte	103
Abbildung 6: Gentherapie, spätingfantiler MLD-Subtyp, präsymptomatischer Therapiebeginn versus symptomatisch BSC, Endpunkt Gesamtüberleben	131
Abbildung 7: Gentherapie, spätingfantiler MLD-Subtyp, präsymptomatischer Therapiebeginn versus symptomatisch BSC, Endpunkt Gesamtüberleben – Geschwisteranalyse	132
Abbildung 8: Gentherapie, spätingfantiler MLD-Subtyp, präsymptomatischer Therapiebeginn versus symptomatisch BSC, Endpunkt grobmotorische Funktion – Überleben ohne motorische Beeinträchtigung (GMFC-MLD ≥ 3 oder Tod)	133
Abbildung 9: Gentherapie, spätingfantiler MLD-Subtyp, präsymptomatischer Therapiebeginn versus symptomatisch BSC, Endpunkt grobmotorische Funktion – Überleben ohne motorische Beeinträchtigung (GMFC-MLD ≥ 3 oder Tod), Geschwisteranalyse	134
Abbildung 10: Gentherapie, spätingfantiler MLD-Subtyp, präsymptomatischer Therapiebeginn versus symptomatisch BSC, Endpunkt grobmotorische Funktion – Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (GMFC-MLD ≥ 5 oder Tod).....	135
Abbildung 11: Gentherapie, spätingfantiler MLD-Subtyp, präsymptomatischer Therapiebeginn versus symptomatisch BSC, Endpunkt grobmotorische Funktion – Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (GMFC-MLD ≥ 5 oder Tod), Geschwisteranalyse	136
Abbildung 12: Gentherapie, frühjuvener MLD-Subtyp, präsymptomatischer Therapiebeginn versus symptomatisch BSC, Endpunkt Gesamtüberleben	137
Abbildung 13: Gentherapie, frühjuvener MLD-Subtyp, präsymptomatischer Therapiebeginn versus symptomatisch BSC, Endpunkt grobmotorische Funktion – Überleben ohne motorische Beeinträchtigung (GMFC-MLD ≥ 3 oder Tod)	138

Abbildung 14: Gentherapie, frühjuvener MLD-Subtyp, präsymptomatischer Therapiebeginn versus symptomatisch BSC, Endpunkt grobmotorische Funktion – Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (GMFC-MLD ≥ 5 oder Tod).....	139
Abbildung 15: Gentherapie, frühjuvener MLD-Subtyp, prä- versus frühsymptomatischer Therapiebeginn, Endpunkt Gesamtüberleben	140
Abbildung 16: Gentherapie, frühjuvener MLD-Subtyp, prä- versus frühsymptomatischer Therapiebeginn, Endpunkt grobmotorische Funktion – Überleben ohne motorische Beeinträchtigung (GMFC-MLD ≥ 3 oder Tod)	141
Abbildung 17: Gentherapie, frühjuvener MLD-Subtyp, prä- versus frühsymptomatischer Therapiebeginn, Endpunkt grobmotorische Funktion – Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (GMFC-MLD ≥ 5 oder Tod).....	142
Abbildung 18: Gentherapie, spätinfantiler MLD-Subtyp, präsymptomatischer Therapiebeginn versus symptomatisch BSC, Endpunkt kognitive Funktion – Überleben ohne bestätigte schwere kognitive Beeinträchtigung (Performance Standard Score ≤ 55).....	150
Abbildung 19: allo-SZT; Flowchart Verwertbarkeit von Daten	161
Abbildung 20: allo-SZT, spätjuvener MLD-Subtyp, prä- versus frühsymptomatischer Therapiebeginn, Endpunkt Gesamtüberleben (ab Geburt)	170
Abbildung 21: allo-SZT, spätjuvener MLD-Subtyp, prä- versus frühsymptomatischer Therapiebeginn, Endpunkt grobmotorische Funktion (GMFC-MLD-Level < 3 ab Geburt).....	173
Abbildung 22: allo-SZT, spätjuvener MLD-Subtyp, prä- versus frühsymptomatischer Therapiebeginn, Endpunkt grobmotorische Funktion (GMFC-MLD-Level < 5 ab Geburt).....	174

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACMG	American College of Medical Genetics
aGvHD	Acute Graft versus Host Disease (akute Spender-gegen-Wirt-Krankheit)
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
allo-SZT	allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
ARSA	Arylsulfatase A
ARSB	Arylsulfatase B
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BSC	Best supportive Care
cGvHD	Chronic Graft versus Host Disease (chronische Spender-gegen-Wirt-Krankheit)
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
EMA	European Medicines Agency (europäische Arzneimittel-Agentur)
ENS	erweitertes Neugeborenencreening
FDA	Food and Drug Administration
FSIQ	Full-scale Intelligence Quotient
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GALNS	Galactosamin-(N-Acetyl)-6-Sulfatase
GLB1	Betagalaktosidase
GMFC-MLD	Gross Motor Function Classification for MLD
GvHD	Graft versus Host Disease (Spender-gegen-Wirt-Krankheit)
HTA	Health Technology Assessment
HR	Hazard Ratio
I2S	Iduronat-2-Sulfatase
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
ID	Identifikationsnummer der Patientin oder des Patienten in der Studie
IDS	integrierter Datensatz
IPD	Individuelle Patientendaten
IQ	Intelligenzquotient
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Abkürzung	Bedeutung
IRC	Independent Review Committee
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LoF	Loss-of-Function
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten
MLD	metachromatische Leukodystrophie
MLDi	metachromatische Leukodystrophie-Initiative
MRT	Magnetresonanztomografie
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NHx	Natural History
OR	Odds Ratio
PPV	positiver prädiktiver Wert
PSAP	Prosaposin-Gen
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
PTV	proteintrunkierende Genvariante
QUADAS	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SD	Standardabweichung
SGSH	Sulphamidase
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	Systemorganklasse
SÜ	systematische Übersicht
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SUMF1	Sulfatase-modifying factor 1
UE	unerwünschtes Ereignis
VOPT	Verification of only positive Testers
VUS	Variante unklarer Signifikanz

1 Hintergrund

Krankheitsbild

Die metachromatische Leukodystrophie (MLD) ist eine autosomal-rezessiv vererbte lysosomale Speicherkrankheit, die zu den Stoffwechselerkrankungen zählt [1] (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme [ICD-10] [2] E75.2). Es handelt sich um eine seltene Erkrankung; die Prävalenz in Europa wird mit 0,38 bis 1,85:100 000 Lebendgeburten angegeben [1]. In Deutschland wird von 5 bis 16 Fällen pro Jahr ausgegangen, bezogen auf die durchschnittliche Anzahl an Lebendgeburten [3]. Die Mehrheit der Fälle manifestiert sich bereits im Kleinkind- oder frühen Kindesalter [1].

Charakteristisch für die MLD ist eine fortschreitende Neurodegeneration und Demyelinisierung [4]. Die Ursache liegt in pathogenen Varianten in beiden Allelen des *ARSA*-Gens, das die Arylsulfatase A (ARSA) kodiert [5]. Nur in sehr seltenen Fällen liegen der MLD pathogene Varianten im Prosaposin-Gen (*PSAP*) zugrunde. Weiterhin können Veränderungen im Sulfatase-modifying factor 1 (*SUMF1*)-Gen zu einer multiplen Sulfatase-Defizienz führen, bei der – wie bei MLD aufgrund pathogener *ARSA*-Genvarianten – auch die ARSA-Enzymaktivität verringert sein kann. Im Folgenden geht es ausschließlich um die MLD mit biallelischen pathogenen *ARSA*-Genvarianten, da aktuell nur für diese krankheitsmodifizierende Therapieoptionen vorliegen [4]. Das ARSA-Enzym wird zur Spaltung von Sulfatiden in ihre beiden Einzelkomponenten Cerebrosid und Sulfat in den Lysosomen benötigt [6]. Durch den Gendefekt wird der Abbau von Sulfatid gestört, wodurch sich dieses in verschiedenen Geweben im Körper ablagert und zu Schädigungen u. a. im zentralen und peripheren Nervensystem führt [4]. Darüber hinaus können Gallenblasenanomalien wie Wandverdickungen oder hyperplastische Polypen auftreten, bevor sich die MLD neurologisch manifestiert [4]. Die MLD kann unterschiedliche Verläufe nehmen und verschiedene Symptome aufweisen [7]. Basierend auf dem Alter der Patientinnen und Patienten bei Symptombeginn hat sich eine Klassifizierung in 4 MLD-Subtypen etabliert [4]: 1) spätingfantil (Late infantile): < 30 Monate; 2) frühjuvenil (Early juvenile): $\geq 2,5$ bis ≤ 6 Jahre; 3) spätjuvenil (Late juvenile): 7 bis ≤ 16 Jahre; 4) erwachsen (Adult): > 16 Jahre. Ein früheres Auftreten der Symptome geht typischerweise mit einer schnelleren Progression der Erkrankung und einer kürzeren Lebenserwartung einher [1]. Aktuelle Expertenconsense empfehlen daher, die 4 MLD-Subtypen aufzuteilen in einen frühen (spätingfantiler und frühjuveniler MLD-Subtyp) oder späten (spätjuveniler und erwachsener / adulter MLD-Subtyp) MLD-Krankheitsbeginn [4,5]. Diese Einteilung ist für die Therapiezuweisung maßgeblich (siehe unten). Die Symptome unterscheiden sich je nach MLD-Subtyp bzw. MLD-Krankheitsbeginn. Beim frühen MLD-Krankheitsbeginn stehen motorische Beeinträchtigungen, Dysphagie, Entwicklungsverzögerungen oder Verhaltensauffälligkeiten im Vordergrund. Beim späten MLD-Krankheitsbeginn treten bei einigen Patientinnen und Patienten motorische sowie kognitive und psychiatrische Symptome auf, bei anderen Patientinnen und Patienten jedoch ausschließlich kognitive und

psychiatrische Symptome [7]. Die beobachteten Häufigkeiten der MLD-Subtypen in Studien variieren je nach Ort der Untersuchung und Erfassungsmethode; insgesamt gilt der spätingfantile MLD-Subtyp mit bis zu 62 % der MLD-Fälle als häufigster MLD-Subtyp in Europa [1]. Unbehandelt führt dieser vor dem Erreichen des Erwachsenenalters zum Tod [7].

Diagnose und Therapie

Zur konfirmatorischen Diagnose der MLD hat sich ein 3-teiliges Verfahren etabliert [4]: 1) laborchemische Messung der ARSA-Enzymaktivität im Blut, 2) Nachweis erhöhter Sulfatide im Urin und 3) Sequenzierung des ARSA-Gens. Die Tests gelten einzeln jeweils nicht als ausreichend, um die MLD sicher zu erkennen [4]. Zudem kann durch den 3-teiligen Test im Gegensatz zur ausschließlichen ARSA-Gensequenzierung die MLD z. B. von einem ARSA-Pseudomangel (ARSA pseudo-deficiency) unterschieden werden. Bei einem ARSA-Pseudomangel weisen die Träger ARSA-Genotypen auf, die zu einer vergleichbar eingeschränkten ARSA-Enzymaktivität führen wie bei MLD, ohne dass sich daraus eine pathologische Sulfatidanhäufung ergibt und bleiben folglich ihr Leben lang gesund [4]. Teil der MLD-Diagnosestellung ist zudem idealerweise die Sequenzierung des ARSA-Gens der biologischen Eltern [4,5]. Die Klassifizierung der ARSA-Genvarianten soll gemäß den Kriterien des American College of Medical Genetics (ACMG) erfolgen [4]. Die ACMG empfiehlt dazu eine Einteilung in pathogene (Klasse 5), wahrscheinlich pathogene (Klasse 4), benigne (Klasse 1) und wahrscheinlich benigne Varianten (Klasse 2) sowie Varianten unklarer Signifikanz (VUS; Klasse 3) [8]. Die pathogenen ARSA-Genvarianten können weiter unterschieden werden in 0-Varianten (Loss-of-Function[LoF]-Varianten), die mit einem (nahezu) vollständigen Funktionsverlust einhergehen, und R-Varianten, bei denen eine Restenzymaktivität erhalten bleibt [5]. Proteintrunkierende Varianten (PTVs) werden oft als LoF-Varianten interpretiert [9]. Der Nachweis typischer Läsionsmuster mithilfe magnetresonanztomografischer Untersuchungen des Gehirns kann die Diagnose im Erkrankungsverlauf bestätigen und die Einschätzung der MLD-Verlaufsform und des klinischen Schweregrads unterstützen [4]. Die auf dem Phänotyp basierende Einteilung der MLD-Subtypen kann bislang nur zu Teilen genetisch prognostiziert werden [4,5,10]. Insbesondere der spätingfantile MLD-Subtyp kann durch bestimmte biallelische ARSA-Genvarianten bereits zu großen Teilen präsymptomatisch bestimmt werden [4]. Für die anderen MLD-Subtypen sind bestimmte prognostische Genvarianten bekannt, hier wird allerdings noch weiterer Forschungsbedarf festgestellt [4,10].

Derzeit gibt es 2 krankheitsmodifizierende Therapieoptionen für die MLD [4,5]. Für Kinder mit (prognostiziertem) frühen MLD-Krankheitsbeginn steht die medikamentöse Therapie Atidarsagen autotemcel (auch: Libmeldy oder OTL-200) zur Verfügung (im Folgenden als Gentherapie bezeichnet). Hierbei handelt es sich um eine autologe Blutstammzell- oder Knochenmarktransplantation, bei der die CD34+ Zellen unter Verwendung eines lentiviralen Vektors genetisch so verändert werden, dass sie anschließend das funktionelle ARSA-Enzym exprimieren können [11]. Für die Behandlung ist eine myeloablative Konditionierung

erforderlich, vorzugsweise mit Busulfan [11]. Die Gentherapie ist indiziert zur Behandlung von MLD „die durch Mutationen in beiden Allelen des Gens für die Arylsulfatase A (ARSA) gekennzeichnet ist, welche zu einer Verringerung der enzymatischen Aktivität von ARSA führt: 1) bei Kindern mit im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden Formen, ohne klinische Manifestation der Erkrankung“ und 2) „bei Kindern mit der im frühen Kindesalter auftretenden Form mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung“ [11]. Frühzeitige klinische Manifestation (im folgenden frühsymptomatisch) wird demnach definiert über die Gehfähigkeit und den Intelligenzquotienten (IQ). Für Kinder mit (prognostiziertem) spätem MLD-Krankheitsbeginn kann eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (allogene SZT, im Folgenden auch allo-SZT) erwogen werden [4]. Diese ist als stationäre Leistung in Deutschland verfügbar, aber es liegt bislang keine wissenschaftliche Bewertung des Nutzens oder Schadens der allo-SZT bei MLD vor. Gemäß aktueller Expertenconsense [4,5] kann die allo-SZT eingesetzt werden bei prä- und frühsymptomatischen Kindern des spätjuvenilen MLD-Subtyps sowie bei prä- und frühsymptomatischen Personen des erwachsenen / adulten MLD-Subtyps. Nach derzeitigem Wissensstand ist eine allo-SZT ineffektiv beim spätinfantilen MLD-Subtyp sowie bei dem früh- oder spätjuvenilen MLD-Subtyp mit bereits fortgeschrittenen Symptomen [4,12]. Gemäß dem europäischen Expertenconsens [4] könnten ohne ein Neugeborenencreening auf MLD die Kinder insbesondere präsymptomatisch nur durch ebenfalls erkrankte ältere Geschwister diagnostiziert werden; Geschwister weisen den gleichen ARSA-Genotyp und meist den gleichen MLD-Subtyp auf [13]. Bei den frühen MLD-Verlaufsformen ist die Variabilität hinsichtlich des Alters bei Symptombeginn geringer als bei den späten MLD-Verlaufsformen. Durch eine verzögerte Diagnosestellung sei es derzeit für etwa 2 Drittel der MLD-Erkrankten nicht mehr möglich, die verfügbaren Therapien nutzen zu können. Für symptomatische MLD-Patientinnen und Patienten verbleiben rein palliative bzw. supportive Maßnahmen [4].

Zur präsymptomatischen Früherkennung von MLD kann auf Filterpapier aufgetropftes Trockenblut verwendet werden [4,14]. Bei dem in Deutschland gemäß der Kinder-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) [15] durchgeführten erweiterten Neugeborenencreening (ENS) wird in der 36. bis 72. Lebensstunde Fersen- oder Venenblut gewonnen, auf Filterpapierkarten aufgetropft, bei Raumtemperatur getrocknet und hinsichtlich einiger Zielerkrankungen untersucht. Das ENS dient generell der Früherkennung von angeborenen endokrinen Störungen, Stoffwechseldefekten, Defekten des Immun- oder Blutsystems sowie des neuromuskulären Systems, die die kognitive und körperliche Kindesentwicklung gefährden [15]. MLD gehört bisher nicht zu den 16 Zielerkrankungen, die im Rahmen des ENS untersucht werden. Das Ziel eines Neugeborenencreenings auf MLD ist die frühere Identifikation und Behandlung von betroffenen Kindern [4,5]. Voraussetzung dafür ist eine Methode, die vor Auftreten von Symptomen und damit unabhängig vom Alter bei Symptombeginn eine Differenzierung zwischen den MLD-Subtypen ermöglicht.

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung eines Neugeborenen-screensings auf metachromatische Leukodystrophie (MLD) und infolgedessen einer Vorverlegung der Diagnosestellung und Behandlung im Vergleich zum jetzigen klinischen Vorgehen ohne das Neugeborenen Screening auf MLD.

Im Rahmen dieser Fragestellung sollen außerdem die verschiedenen diagnostischen Testverfahren zur Früherkennung der MLD bewertet werden.

3 Methoden

In die Nutzenbewertung wurden vergleichende Studien der Screeningkette eingeschlossen. Für den Fall, dass solche Studien nicht oder in nicht ausreichender Quantität und Qualität vorliegen sollten, war eine Bewertung von Interventionsstudien, die einen Vergleich eines früheren gegenüber einem späteren Therapiebeginn ermöglichen, sowie von Studien zur diagnostischen Güte (sowohl zur Früherkennung von MLD als auch zur Differenzierung der MLD-Verlaufsformen) als die einzelnen Bausteine der Screeningkette vorgesehen (Linked-Evidence).

Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten Neugeborene. Die Prüfintervention bildete das Neugeborenencreening auf MLD in Kombination mit einer Vorverlegung der Diagnosestellung und Behandlung. Als Vergleichsintervention galt kein Screening auf MLD.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität,
- Morbidität, insbesondere grobmotorische Funktion, kognitive Funktion, Entwicklungsverzögerungen, psychische und Verhaltenssymptome, Krankenhausaufenthalte,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität,
- Nebenwirkungen.

Es sollten randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Sofern die auf RCTs basierende Datenlage zur Nutzenbewertung nicht ausreichte, sollten auch nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien und vergleichende Kohortenstudien (mit zeitlich paralleler oder mit nicht zeitlich paralleler Kontrollgruppe) eingeschlossen werden. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn

Sofern keine vergleichende Interventionsstudie der Screeningkette identifiziert wurde, wurden in die Bewertung auch Interventionsstudien mit Patientinnen und Patienten mit bestätigter MLD berücksichtigt, die einen Vergleich eines früheren gegenüber einem späteren Therapiebeginns ermöglichten. Die Diagnosestellung bei Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe mit früherem Therapiebeginn musste auf die Screeningsituation bei Neugeborenen im Rahmen des ENS gemäß der Kinder-Richtlinie in Deutschland [15] übertragbar sein. Für die zu prüfende Intervention wurde deshalb jeweils ein präsymptomatischer Behandlungsbeginn berücksichtigt. Als Vergleichsintervention galt jeweils ein späterer Therapiebeginn bei bereits vorliegender Symptomatik. In Abhängigkeit

des (prognostizierten) MLD-Krankheitsbeginns bzw. MLD-Subtyps ergaben sich unterschiedliche Optionen als Vergleichsintervention. Da die Diagnosestellung bei MLD aktuell (ohne Neugeborenencreening) in der Regel erst bei Vorliegen von Symptomen erfolgt (siehe Kapitel 1), wenn eine krankheitsmodifizierende Therapie häufig bereits nicht mehr indiziert ist, wurde auch die rein symptomatische Behandlung bzw. Best supportive Care (BSC) als Vergleichsintervention berücksichtigt. Eine Übersicht über die resultierenden bewertungsrelevanten Vergleiche je MLD-Subtyp ist Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1: Übersicht der Teilfragestellungen zur Therapievorverlegung unter Berücksichtigung der MLD-Subtypen

MLD-Verlaufsform	Bewertungsrelevanter Vergleich	
	Prüfintervention: Früher Therapiebeginn	Vergleichsintervention: Später Therapiebeginn
(Prognostizierter) früher MLD-Krankheitsbeginn		
spätingfantil	präsymptomatisch Atidarsagen autotemcel (im Folgenden: Gentherapie)	symptomatisch Best supportive Care
frühjuvenil	präsymptomatisch Gentherapie präsymptomatisch Gentherapie	symptomatisch Best supportive Care frühsymptomatisch Gentherapie
(Prognostizierter) später MLD-Krankheitsbeginn		
spätjuvenil	präsymptomatisch allo-SZT präsymptomatisch allo-SZT	symptomatisch Best supportive Care frühsymptomatisch allo-SZT
adult	präsymptomatisch allo-SZT präsymptomatisch allo-SZT	symptomatisch Best supportive Care frühsymptomatisch allo-SZT
allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; MLD: metachromatische Leukodystrophie		

Zur allo-SZT ist anzumerken, dass der Nutzen dieser Therapie derzeit ungewiss ist, es liegt keine entsprechende Bewertung der Behandlung in der Indikation MLD in Deutschland vor. Da sie jedoch als stationäre Leistung in der Versorgung ist und bei MLD angewendet wird (vgl. Kapitel 1), wurde sie in der vorliegenden Nutzenbewertung als Therapieoption mitberücksichtigt.

Bei den Studien mit Daten zu Patientinnen und Patienten mit spätem Therapiebeginn (symptomatisch therapiert) mussten konkrete Angaben für die Patientinnen und Patienten zum Alter bei Symptombeginn sowie zur Dauer zwischen dem Auftreten erster Symptome und dem Therapiebeginn vorliegen.

Für die Untersuchung wurden die gleichen patientenrelevanten Endpunkte und Studientypen betrachtet, wie bereits bei den vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette genannt. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

Studien zur diagnostischen Güte

Im Rahmen der vorliegenden Bewertung wurden gemäß Auftrag Studien zur diagnostischen Güte von Tests zur Früherkennung einer MLD herangezogen. Darüber hinaus wurden Studien zur Differenzierung der MLD-Verlaufsformen (früher versus später MLD-Krankheitsbeginn oder die 4 MLD-Subtypen) nach gestellter MLD-Diagnose herangezogen. Dies wurde für die vorliegende Bewertung als notwendig erachtet, da die Therapiewahl von dieser Differenzierungsmöglichkeit abhängt.

Früherkennung von MLD

Der Indextest war bei der Früherkennung der MLD das Screening auf MLD unter Verwendung von Trockenblut auf Filterpapierkarten. Den Referenztest bildete hierbei ein 3-teiliges Verfahren aus 1.) einer laborchemischen Messung der ARSA-Enzymaktivität im Blut, 2.) dem Nachweis erhöhter Sulfatide im Urin und 3.) der Sequenzierung des ARSA-Gens. Bei unauffälligem Befund im Indextest konnte alternativ auch eine ausreichend lange Nachbeobachtung akzeptiert werden. Eingeschlossen wurden Studien, aus denen Kennzahlen zur diagnostischen Güte im Hinblick auf die Entdeckung einer MLD verfügbar waren. Es wurden diagnostische Querschnitt- und Kohortenstudien herangezogen, bei unzureichender Datenlage sukzessive auch diagnostische retrospektive Kohortenstudien oder Studien im Verification-of-only-positive-Testers (VOPT)-Design.

Differenzierung der MLD-Verlaufsformen

Der Indextest beinhaltete bei der Differenzierung der MLD-Verlaufsformen alle in den Studien verwendeten diagnostischen Testverfahren oder Kombinationen von Testverfahren, die sich an die Diagnosestellung von MLD anschlossen. Den Referenztest bildete hierbei der natürliche Verlauf der Erkrankung, d. h. der phänotypisch diagnostizierte MLD-Krankheitsbeginn bzw. MLD-Subtyp. Für die Untersuchung wurden Studien eingeschlossen, aus denen Kennzahlen zur diagnostischen Güte im Hinblick auf die Differenzierung der MLD-Verlaufsformen (früher versus später MLD-Krankheitsbeginn oder die 4 MLD-Subtypen) verfügbar waren. Es wurden diagnostische Querschnitt- und Kohortenstudien herangezogen, bei unzureichender Datenlage auch diagnostische retrospektive Kohortenstudien oder retrospektive Fall-Kontrollstudien.

Informationsbeschaffung, Informationsbewertung und Synthese

Parallel zur Erstellung des Berichtsplans erfolgte eine Suche nach systematischen Übersichten (SÜs) in den Datenbanken MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews) und International Health Technology Assessment (HTA) Database, sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Es wurde je Teilfragestellung geprüft, ob mindestens 1 hochwertige und aktuelle SÜ infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage verwendet werden kann (im Folgenden: Basis-SÜ).

Lag für eine der Teilfragestellungen eine solche Basis-SÜ vor, erfolgte in einem 2. Schritt eine ergänzende Suche nach Studien für den Zeitraum, der nicht durch die Basis-SÜ abgedeckt war. Andernfalls erfolgte die Suche nach Studien ohne Einschränkung des Zeitraums.

Die systematische Literaturrecherche nach Studien wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Letztere nicht für Studien zur Bewertung der diagnostischen Güte) durchgeführt.

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister, Herstelleranfragen, öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden, vom G-BA übermittelte Dokumente, die G-BA- und IQWiG-Website, die Sichtung von Referenzlisten identifizierter SÜs und Autorenanfragen.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Kriterien des Verzerrungspotenzials bewertet und das Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig oder hoch eingestuft. Bei Studien zur diagnostischen Güte wurde neben dem Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zudem die Übertragbarkeit auf die deutsche Versorgungssituation überprüft. Die Ergebnisse der einzelnen vergleichenden Interventionsstudien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Da überwiegend keine geeignete Ergebnisdarstellung in den Primärquellen vorlag, wurden die im Bericht präsentierten Ergebnisse größtenteils selbst berechnet (z. B. Berechnung der Hazard Ratios [HR] aus den Kaplan-Meier-Kurven).

Bei der Interventionsstudie zur Genterapie wurden Geschwisteranalysen durchgeführt, sofern sich bei einem patientenrelevanten Endpunkt dramatische Effekte zeigten, um das Ergebnis zusätzlich abzusichern. Dazu wurden jeweils Daten der behandelten Patientinnen und Patienten aus der Interventionsgruppe mit Daten ihrer unbehandelten symptomatischen Geschwister mit BSC verglichen.

Aufgrund der geringen Fallzahlen in den eingeschlossenen Studien zur allo-SZT wurden patientenindividuelle Daten für Patientinnen und Patienten mit spätem MLD-Krankheitsbeginn ohne weitere Adjustierung in einem gemeinsamen Datensatz allo-SZT zusammengefasst. Damit erhöht sich die Fallzahl und es lassen sich Aussagen zur Richtung

möglicher Effekte machen. Als Mindestvoraussetzung zur Darstellung von Ergebnissen wurde eine Fallzahl von $n = 3$ Patientinnen oder Patienten pro Gruppe festgelegt.

Über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus wurden Metaanalysen und Sensitivitätsanalysen durchgeführt sowie Effektmodifikatoren untersucht, sofern die methodischen Voraussetzungen erfüllt waren.

Für vergleichende Interventionsstudien sollte für jeden Endpunkt eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens oder (höheren) Schadens eines Screenings bzw. eines früheren Therapiebeginns getroffen werden. Dabei waren 4 Abstufungen der Aussagesicherheit möglich: Es lag entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall trat ein, wenn keine Daten vorlagen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zuließen. In diesem Fall wurde die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen. Aussagen zum Nutzen auf Basis von Studien mit niedrigerer Evidenzstufe (quasirandomisierte kontrollierte oder retrospektive vergleichende Studien) waren nur möglich, wenn die vorliegenden Effekte so groß waren, dass sie sich nicht allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklären ließen (dramatischer Effekt). Konnten die Kriterien eines dramatischen Effekts nicht angewendet werden, erfolgte für die vergleichenden Interventionsstudien eine alleinige endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens und Schadens und Aussage zur Beleglage. Der Nutzen des Screenings wurde durch die Gegenüberstellung der gesundheitsbezogenen Konsequenzen der möglichen Testergebnisse und ihrer Wahrscheinlichkeiten zusammen mit einer Aussage zum Nutzen eines früheren Therapiebeginns abgeleitet (Linked-Evidence-Ansatz). Die Aussagesicherheit bezüglich des Nutzens des Screenings berücksichtigte auf diese Weise sowohl die Aussagesicherheit bezüglich des Nutzens eines früheren Therapiebeginns als auch bezüglich der diagnostischen Güte.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Es wurde keine systematische Übersicht als Basis-SÜ zum Zweck der Identifizierung von Primärstudien berücksichtigt. 1 identifizierte SÜ zu Therapiestudien bei MLD wurde zur Sichtung der Referenzlisten berücksichtigt, jedoch nicht als Basis für die Recherche nach Studien zum Therapiebeginn herangezogen.

Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette

Die Informationsbeschaffung ergab keine für die Fragestellung relevante vergleichende Interventionsstudie zur Screeningkette. Es wurden keine geplanten oder laufenden vergleichenden Interventionsstudien zur Screeningkette identifiziert. Es wurden nicht vergleichende (1-armige) Interventionsstudien zur Screeningkette, teils mit berichteten Ergebnissen, identifiziert; diese wurden für den vorliegenden Bericht als Studien zur diagnostischen Güte herangezogen (siehe Abschnitt 4.5). Die letzte Suche nach Interventionsstudien zur Screeningkette fand am 19.03.2025 statt.

Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn

Die Informationsbeschaffung ergab insgesamt 7 relevante vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn.

Eine davon, die Studie Orchard Therapeutics 2025 (11 Dokumente, 6 Studienregistereinträge), wurde für die Fragestellung einer Therapievorverlegung der Gentherapie eingeschlossen, mit Daten zu den bewertungsrelevanten Vergleichen bei Patientinnen und Patienten mit frühem MLD-Krankheitsbeginn (siehe Tabelle 1). Es wurde keine geplante sowie 1 laufende Studie identifiziert.

Die übrigen 6 Studien (6 Dokumente) wurden für die Fragestellung zur Therapievorverlegung allo-SZT bei Patientinnen und Patienten mit spätem MLD-Krankheitsbeginn eingeschlossen, mit Daten zu mindestens 1 der 2 bewertungsrelevanten Vergleiche (siehe Tabelle 1). Bei allen 6 Studien handelt es sich um retrospektive vergleichende Kohortenstudien, wobei vergleichende Daten teilweise nur aus Subgruppen vorlagen oder auf Basis patientenindividueller Daten selbst berechnet wurden. Es wurde keine geplante sowie 1 laufende Studie identifiziert. Des Weiteren wurde 1 abgeschlossene Studie zum Therapiebeginn mit einer allo-SZT ohne berichtete Ergebnisse identifiziert.

Es wurde 1 weitere laufende Studie identifiziert, welche nicht eindeutig einer Therapie zugeordnet werden konnte. Diese Studie untersucht u. a. die aktuell verfügbaren Behandlungen bei Leukodystrophien, zielt damit breiter auf angeborene neurodegenerative Erkrankungen bzw. Stoffwechselerkrankungen ab und betrachtet nicht ausschließlich MLD. Die Relevanz dieser Studie ist für die vorliegende Bewertung unklar, da ungewiss ist, ob

überhaupt Patientinnen und Patienten mit MLD eingeschlossen werden bzw. wurden und ob Daten zu berichtsrelevanten Vergleichen vorliegen werden.

Die letzte Suche nach vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn fand am 24.03.2025 statt.

Studien zur diagnostischen Güte

Die Informationsbeschaffung ergab 6 relevante Studien zur diagnostischen Güte. Davon wurden 4 Studien (4 Dokumente) zur Früherkennung von MLD und 2 Studien (3 Dokumente) zur Differenzierung der MLD-Verlaufsformen eingeschlossen. Weder für die Früherkennung von MLD noch für die Differenzierung der MLD-Verlaufsformen wurden Studien identifiziert, in denen Neugeborene sowohl konsekutiv eingeschlossen als auch die Trennkriterien der Indextests prospektiv festgelegt wurden. Es wurden keine geplante Studie, 2 laufende Studien und 1 abgeschlossene Studie ohne berichtete Ergebnisse zur Früherkennung von MLD identifiziert. Es wurde keine geplante, laufende oder abgebrochene Studie zur Differenzierung der MLD-Verlaufsformen identifiziert.

Die letzte Suche nach Studien zur diagnostischen Güte fand am 03.04.2025 statt.

Übersicht eingeschlossene Studien

Eine Übersicht über alle eingeschlossenen Studien für die jeweiligen Fragestellungen und Teilfragestellungen einschließlich der Darstellung der Vergleiche befindet sich in Tabelle 2.

Tabelle 2: Übersicht der eingeschlossenen Studien

Fragestellung Krankheitsbeginn Teilfragestellung	Studie	Vergleich	Daten verwertbar ^a
Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette			
keine relevanten Studien identifiziert			
Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn			
(Prognostizierter) früher MLD-Krankheitsbeginn			
Gentherapie (Atidarsagen autotemcel)	Orchard Therapeutics 2025	spätinfantiler MLD-Subtyp: präsymptomatischer Therapiebeginn versus (symptomatisch) Best supportive Care	ja
		frühjuvener MLD-Subtyp: präsymptomatischer Therapiebeginn versus (symptomatisch) Best supportive Care	ja
		frühjuvener MLD-Subtyp: präsymptomatischer versus frühsymptomatischer Therapiebeginn	ja
(Prognostizierter) später MLD-Krankheitsbeginn ^b			
allogene Stammzell- transplantation	Beschle 2020	präsymptomatischer Therapiebeginn versus symptomatisch Best supportive Care	nein
	Groeschel 2016		nein
	van Rappard 2016		nein
	Beschle 2020	präsymptomatischer versus frühsymptomatischer Therapiebeginn	ja ^c
	Boucher 2015		ja ^c
	Groeschel 2016		ja ^c
	Martin 2013		nein
	van den Broek 2018		nein
	van Rappard 2016		nein
Studien zur diagnostischen Güte			
Früherkennung von MLD	Hong 2021	–	ja
	Laugwitz 2024		ja
	Malvagia 2025		ja
	Wu 2024		ja
Differenzierung der MLD- Verlaufsformen	Santhanakumaran 2022	–	ja
	Trinidad 2023		ja
a. Für Details siehe in den nachfolgenden Abschnitten 4.3, 4.4, 4.5 und 4.6. b. Studienpopulationen umfassen teils alle 4, teils nur juvenile MLD-Subtypen; für die vorliegende Bewertung wurden jeweils nur die Fälle mit spätjuvenilem oder adultem MLD-Subtyp aus den Studien berücksichtigt. Aus Übersichtlichkeitsgründen erfolgte keine separate Darstellung der Vergleiche pro MLD-Subtyp. c. nur für Patientinnen und Patienten mit spätjuvenilem MLD-Subtyp MLD: metachromatische Leukodystrophie			

4.2 Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette

Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette wurden nicht identifiziert. Daher erfolgte eine Bewertung der einzelnen Bausteine der Screeningkette – zum einen anhand von vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4), zum anderen anhand von Studien zur diagnostischen Güte (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6).

4.3 Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn – (prognostizierter) früher MLD-Krankheitsbeginn – Gentherapie

4.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien (Gentherapie)

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). Im vorliegenden Bericht wurden ausschließlich die Ergebnisse zum aktuellsten publizierten Datenschnitt gemäß der Publikation Fumagalli 2025 (IDS: 01.11.2022, BSC: 01.11.2021) [16] sowie den entsprechenden vom Hersteller übermittelten Dokumenten zu diesen zugrunde liegenden 6 Studien herangezogen. Es liegen jeweils separate Auswertungen für Patientinnen und Patienten mit spätingfantilem oder frühjuvenilem MLD-Subtyp vor, sowie bei Patientinnen und Patienten mit frühjuvenilem MLD-Subtyp darüber hinaus zum Symptomstatus (prä- versus frühsymptomatisch) zum Zeitpunkt der Gentherapie. Insgesamt lagen aus der Studie Orchard Therapeutics 2025 Ergebnisse für alle 3 bewertungsrelevanten Vergleiche im Sinne einer Vorverlegung des Therapiebeginns bei frühem MLD-Krankheitsbeginn vor (siehe Tabelle 1), bzw. Daten die ermöglichten, entsprechende Ergebnisse selbst zu berechnen. Die Studie wurde als retrospektive Kohortenstudie mit teils zeitlich paralleler (Vergleich präsymptomatischer versus frühsymptomatischer Therapiebeginn) und teils zeitlich nicht paralleler Kontrollgruppe (präsymptomatischer Therapiebeginn versus symptomatisch BSC) bewertet.

Zur Beschreibung der Studie Orchard Therapeutics 2025 werden nachfolgend die dem IDS sowie der symptomatischen Vergleichsgruppe mit BSC zugrunde liegenden Studien kurz skizziert. Allen 6 Studien gemein ist, dass sie monozentrisch im selben Studienzentrum in Italien durchgeführt wurden. Die Studien wurden allesamt als 1-armige Verlaufsbeobachtungen bzw. Fallserien / -berichte eingeordnet und entsprachen separat betrachtet somit nicht den Einschlusskriterien einer vergleichenden Interventionsstudie. Darüberhinausgehende Informationen, u. a. zu Ein- und Ausschlusskriterien, finden sich in den Details des Berichts (siehe Abschnitt A3.3.1.1).

Studie 201222 (NCT01560182)

Die Studie 201222 [17] begann im Jahr 2010 mit der Rekrutierung und läuft gemäß Angaben des Herstellers noch [18] (gemäß Studienregistereinträgen abgeschlossen [19,20]). In allen 3 Quellen wird als geplantes Fertigstellungsdatum der 19.09.2025 angegeben. In der Studie wurden insgesamt 20 Patientinnen und Patienten mit der frischen Formulierung der Gentherapie behandelt: 8 mit spätinfantilem MLD-Subtyp präsymptomatisch, 4 mit frühjuvenilem MLD-Subtyp präsymptomatisch (1 dieser 4 Patientinnen und Patienten hatte einen intermediären Subtyp zwischen spätinfantilem und frühjuvenilem MLD-Subtyp und wurde für die Analysen dem präsymptomatisch frühjuvenilem MLD-Subtyp zugeordnet) und 6 mit frühjuvenilem MLD-Subtyp frühsymptomatisch. Die behandelten Patientinnen und Patienten umfassten darüber hinaus 1 symptomatisches Kind mit spätinfantilem MLD-Subtyp und 1 progressiv symptomatisches Kind mit frühjuvenilem MLD-Subtyp. 2 in der Studie 201222 frühsymptomatisch behandelte Patientinnen und Patienten waren ursprünglich in der Kohorte zum natürlichen Verlauf (Studie 204949) eingeschlossen; in die Studie Orchard Therapeutics 2025 gingen nur Daten ein, die im Rahmen der Studie 201222 erhoben wurden. Insgesamt ist eine Nachbeobachtung der behandelten Patientinnen und Patienten von jeweils mindestens 8 Jahren geplant.

Studie 205756 (NCT03392987)

Die Studie 205756 [21] begann im Jahr 2018 mit der Rekrutierung und läuft noch. Die Angaben zum geplanten Fertigstellungsdatum variieren je nach Quelle, gemäß Angaben des Herstellers am 10.03.2025 [18], gemäß Studienregistereinträgen am 31.01.2026 [22] oder 31.03.2026 [23]. In der Studie wurden insgesamt 10 Patientinnen und Patienten präsymptomatisch mit der kryokonservierten Formulierung der Gentherapie behandelt: 4 mit spätinfantilem MLD-Subtyp und 6 mit frühjuvenilem MLD-Subtyp. Insgesamt ist eine Nachbeobachtung der behandelten Patientinnen und Patienten von jeweils mindestens 8 Jahren geplant. Im Rahmen der Familienanamnese der in der Studie 205756 behandelten Patientinnen und Patienten wurden zu 6 erkrankten, unbehandelten Geschwistern (2 mit spätinfantilem MLD-Subtyp und 4 mit frühjuvenilem MLD-Subtyp) Daten u. a. zum Alter bei schwerem grobmotorischen Funktionsverlust bzw. bei Versterben erhoben.

Studie CUP 206258

Bei der Studie CUP 206258 [24] handelt es sich um ein Arzneimittel-Härtefallprogramm, in dem 5 Patientinnen und Patienten mit spätinfantilem MLD-Subtyp (n = 4) oder frühjuvenilem MLD-Subtyp (n = 1) ab dem Jahr 2017 präsymptomatisch mit der frischen Formulierung der Gentherapie behandelt wurden. Der Hersteller gab an, dass die Studie noch läuft und am 25.07.2025 abgeschlossen sein sollte [18].

Studie HE 205029

Bei der Studie HE 205029 [24] handelt es sich um eine Krankenhausausnahmegenehmigung, bei der 3 Patientinnen und Patienten mit spätingfantilem MLD-Subtyp ab dem Jahr 2015 präsymptomatisch mit der frischen Formulierung der Gentherapie behandelt wurden. Der Hersteller gab an, dass die Studie noch läuft und am 25.07.2025 abgeschlossen sein sollte [18].

Studie CUP 207394

Bei der Studie CUP 207394 [25] handelt es sich um ein Arzneimittel-Härtefallprogramm, in dem 1 Kind mit frühjuvenilem MLD-Subtyp im Jahr 2013 frühsymptomatisch mit der frischen Formulierung der Gentherapie behandelt wurde. Der Hersteller gab an, dass die Studie noch läuft und am 19.09.2025 abgeschlossen sein sollte [18].

Studie 204949 (NHx)

Bei der Studie 204949 handelt es sich um eine Teilpopulation der Studie LDM1 zum natürlichen Verlauf der MLD [26]. Die Studie 204949 diente als historische Kontrollkohorte zur Studie 201222 und umfasste entsprechend nur Patientinnen und Patienten mit frühem MLD-Krankheitsbeginn (spätingfantiler MLD-Subtyp und frühjuvenilem MLD-Subtyp oder ein intermediärer Subtyp dazwischen), während die übergeordnete Studie LDM1 alle 4 MLD-Subtypen umfasste. Die Patientinnen und Patienten wurden allesamt symptomatisch diagnostiziert und erhielten eine rein symptomatische Behandlung bzw. Versorgung im Sinne von BSC [26]. Insgesamt wurden 43 Patientinnen und Patienten ab dem Jahr 2004 eingeschlossen, davon 28 mit spätingfantilem MLD-Subtyp und 15 mit frühjuvenilem MLD-Subtyp. Gemäß Angaben des Herstellers ist die Studie abgeschlossen (finaler Datenschnitt vom 01.11.2021) [18].

2 der 43 Patientinnen und Patienten erhielten vor der Aufnahme in die Studie 204949 experimentelle Therapien (1 allo-SZT, 1 intrathekale Infusion von Spenderleukozyten). Bei beiden Patientinnen und Patienten wurde ein Therapieversagen festgestellt und ihr weiterer Krankheitsverlauf wurde von der Studiengruppe als vergleichbar mit dem Verlauf der übrigen Patientinnen und Patienten mit BSC angesehen, sodass ihre Daten in der natürlichen Verlaufskohorte berücksichtigt wurden.

Charakteristika der Studie Orchard Therapeutics 2025

Population

Die Studienteilnehmenden der 6 zugrunde liegenden Studien wurden von einem unabhängigen Prüfkomitee (Independent Review Committee, IRC) auf ihre Eignung für den Einschluss in die Analysen geprüft und ggf. hinsichtlich des MLD-Subtyps und des Symptomstatus reklassifiziert. Im Vergleich zu den Patientenzahlen je MLD-Subtyp in den einzelnen Studien ergeben sich daher Abweichungen im IDS und dem symptomatischen Vergleich mit BSC, die aus Ausschlüssen oder Reklassifizierungen des MLD-Subtyps bzw.

Symptomstatus der Studienteilnehmenden durch das IRC resultierten (Details siehe Abschnitt A3.3.1.2). Die Ergebnisse des vorliegenden Berichts basieren auf der Klassifizierung gemäß der Publikation Fumagalli 2025 und nicht gemäß der ursprünglichen Klassifizierung durch das Studienzentrum, die in den Studienberichten zugrunde liegt.

Insgesamt wurden Daten von 37 mit der Gentherapie behandelten Patientinnen und Patienten berücksichtigt (18 präsymptomatisch mit spätinfantilem MLD-Subtyp, 8 präsymptomatisch mit frühjuvenilem MLD-Subtyp und 11 frühsymptomatisch mit frühjuvenilem MLD-Subtyp). 2 behandelte Patientinnen und Patienten aus der Studie 201222 entsprachen rückwirkend nicht der Indikation gemäß Zulassung (1 symptomatisch spätinfantil, 1 progressiv symptomatisch frühjuvenil) und wurden daher ausschließlich in den Auswertungen zu Nebenwirkungen berücksichtigt. Für die symptomatische Vergleichsgruppe mit BSC standen Daten von 43 Patientinnen und Patienten (26 mit spätinfantilem MLD-Subtyp und 17 mit frühjuvenilem MLD-Subtyp) aus der Studie 204949 zum natürlichen Verlauf zur Verfügung, davon 21 Geschwister von behandelten Patientinnen und Patienten [16], sowie zusätzliche Daten von 6 erkrankten, unbehandelten Geschwistern aus der Studie 205756 (ausschließlich zu den Endpunkten grobmotorische Funktion und Gesamtüberleben). Die meisten Patientinnen und Patienten der 6 Studien (84 %) waren kaukasisch-europäischer Abstammung.

Details zu den Ein- und Ausschlusskriterien sind den einzelnen Studien zu entnehmen (siehe Tabelle 23). Zusammengefasst basierte die MLD-Diagnosestellung auf den Elementen des 3-teiligen Standards (siehe Kapitel 1) [16]. Der MLD-Subtyp wurde jeweils anhand des Alters bei Symptombeginn bestimmt, bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten erfolgte die Zuordnung gemäß dem MLD-Subtyp ihrer an MLD erkrankten älteren Geschwister (Indexfälle): beim spätinfantilen MLD-Subtyp ≤ 30 Monate und beim frühjuvenilem MLD-Subtyp zwischen 30 Monaten und 6 Jahren (d. h. der 7. Geburtstag wurde noch nicht erreicht). Darüber hinaus wurde der MLD-Subtyp mittels des Genotyps und / oder dem Vorliegen einer reduzierten Nervenleitgeschwindigkeit bestimmt [16]. Aus den Dokumenten des Herstellers ist zudem erkennbar, dass alle präsymptomatisch mit der Gentherapie behandelten Patientinnen und Patienten ein an MLD erkranktes Geschwister hatten. Bei 15 von 18 präsymptomatisch behandelten Patientinnen und Patienten mit spätinfantilem MLD-Subtyp (83,3 %) wurden dabei Daten zu den Geschwistern im Rahmen der Studien 204949 oder 205756 für die symptomatische Vergleichsgruppe mit BSC erfasst. Die restlichen 3 Patientinnen und Patienten hatten ebenfalls Geschwister, die jedoch nicht an Studien teilnahmen. Bei 7 von 8 präsymptomatisch behandelten Patientinnen und Patienten mit frühjuvenilem MLD-Subtyp (87,5 %) wurden Daten zu den Geschwistern im Rahmen der Studien 204949 oder 205756 für die symptomatische Vergleichsgruppe mit BSC erfasst. Das übrige Kind hatte ebenfalls ein Geschwister, das jedoch nicht an einer Studie teilnahm. Die Geschwister wurden im vorliegenden Bericht auf Basis der vom Hersteller übermittelten

Dokumente verifiziert und wie in Kapitel 3 beschrieben wurden teilweise eigene Berechnungen in Form von zusätzlichen Geschwisteranalysen durchgeführt.

Für jede Studie gab es separate Studienprotokolle mit Unterschieden hinsichtlich der Einschlusskriterien und Definitionen des Symptomstatus. Die Definitionen des Symptomstatus in den Studien waren nicht identisch, aber ähnlich. Für die Abgrenzung zwischen präsymptomatisch und frühsymptomatisch wurde eine Elektroneurografie und eine Magnetresonanztomographie des Gehirns sowie der IQ und die Gehfähigkeit verwendet.

Intervention und Vergleich

29 von 39 behandelten Patientinnen und Patienten wurden mit der frischen Formulierung der Gentherapie behandelt. Die derzeit zugelassene kryokonservierte Formulierung der Gentherapie erhielten ausschließlich 10 Patientinnen und Patienten im Rahmen der Studie 205756. 26 der Patientinnen und Patienten erhielten zuvor eine myeloablative Konditionierung und 13 eine sub-myeloablative Konditionierung.

Die therapiebedingte Krankenhausaufenthaltsdauer (definiert als die Zeit von 1 Tag vor Beginn der Konditionierung bis zum Tag der Entlassung) belief sich gemäß der vom Hersteller übermittelten Dokumente auf folgende Zeitspannen (aus den Studien 201222, 205756, HE 205029 und CUP 206258, jeweils Spanne der Mediane [Spanne vom kleinsten Minimum zum größten Maximum]):

- spätinfantiler MLD-Subtyp: 48–52 Tage [37–94 Tage]
- frühjuvener MLD-Subtyp: 40–52 Tage [34–67 Tage]

Die Vergleichsgruppen in der Publikation Fumagalli 2025 zur Studie Orchard Therapeutics 2025 stellten symptomatisch erkrankte Patientinnen und Patienten mit spätinfantilem oder frühjuvenilem MLD-Subtyp dar, die jeweils eine rein symptomatische Behandlung im Sinne von BSC erhielten. Diese Vergleichsgruppen sind auch im vorliegenden Bericht relevant. Darüber hinaus wurde im vorliegenden Bericht beim frühjuvenilen MLD-Subtyp der frühsymptomatische (späte) Therapiebeginn mit der Gentherapie als Vergleich zum präsymptomatischen (frühen) Therapiebeginn herangezogen (eigene Berechnung).

Endpunkte

Der in der Publikation Fumagalli 2025 verwendete primäre Endpunkt ist die grobmotorische Funktion in der Operationalisierung Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung im Vergleich zwischen Patientinnen und Patienten, die mit der Gentherapie behandelt wurden, und Patientinnen und Patienten, die symptomatisch BSC erhielten [16]. Dieser Endpunkt wurde abweichend zu den primären Endpunkten der zugrunde liegenden Interventionsstudien von der Food and Drug Administration (FDA) vorgeschlagen und retrospektiv festgelegt [16]. Darüber hinaus wurden vergleichende Daten zu den patientenrelevanten

Endpunkten Gesamtüberleben, grobmotorische Funktion (1 weitere Operationalisierung) und kognitive Funktion berichtet. Ergebnisse zu Nebenwirkungen (unerwünschte Ereignisse [UEs] und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUEs]) liegen in der Publikation nur für mit der Gentherapie behandelte Patientinnen und Patienten und zudem nicht getrennt nach MLD-Subtypen vor. Aus diesem Grund wurden im vorliegenden Bericht Nebenwirkungen auf der Basis der vom Hersteller übermittelten Dokumente zu den dem IDS zugrunde liegenden Interventionsstudien berücksichtigt.

4.3.2 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte (Gentherapie)

Aus 1 Studie wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert. Tabelle 3 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 3: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn: Gentherapie)

MLD-Subtyp Vergleich Studie	Endpunkte					
	Mortalität	Morbidity		LQ	Nebenwirkungen	
	Gesamtüberleben	Grobmotorische Funktion	Kognitive Funktion	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	UES	SUEs
Spätinfantiler MLD-Subtyp						
Präsymptomatischer Therapiebeginn versus Best supportive Care						
Orchard Therapeutics 2025	●	●	o ^a	— ^b	o ^c	o ^c
Frühjuvener MLD-Subtyp						
Präsymptomatischer Therapiebeginn versus Best supportive Care						
Orchard Therapeutics 2025	● ^d	● ^d	o ^a	— ^b	o ^c	o ^c
Prä- versus frühsymptomatischer Therapiebeginn						
Orchard Therapeutics 2025	● ^d	● ^d	o ^a	— ^b	o ^e	o ^e
●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar. o: Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar; ausschließlich ergänzende Darstellung in den Details des Berichts. —: Der Endpunkt wurde nicht erhoben. a. Die Erhebung des Endpunkts ist nicht ausreichend sicher valide, siehe Abschnitt A4.3.1. b. Für den Endpunkt wurden Ergebnisse in 1 von 5 Interventionsstudien, die dem integrierten Datensatz zugrunde liegen, berichtet und es lagen keine vergleichenden Daten vor. c. Es lagen keine vergleichenden Daten gegenüber Best supportive Care (natürlicher Verlauf) vor. d. ausschließlich deskriptive Darstellung e. Vergleichende Daten zwischen den mit der Gentherapie behandelten Gruppen lagen vor, jedoch nur auf Basis der Einzelstudien des integrierten Datensatzes mit jeweils unterschiedlicher Nachbeobachtungsdauer (siehe Abschnitt A3.3.5.1). LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; MLD: metachromatische Leukodystrophie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis						

Für alle 3 Vergleiche waren Daten zu den Endpunkten Gesamtüberleben und grobmotorische Funktion berichtet und verwertbar. Für die beiden Vergleiche beim frühjuvenilen MLD-Subtyp erfolgt aufgrund der geringen Patientenzahlen bzw. wenigen Fällen mit ausreichend langer Nachbeobachtung jedoch eine ausschließlich deskriptive Darstellung. Weitere diesbezügliche Ausführungen finden sich in Abschnitt 4.3.4.2.

Für alle 3 Vergleiche waren die Daten zu folgenden Endpunkten nicht für die Nutzenbewertung verwertbar:

- Die Erhebung des Endpunkts kognitive Funktion in der Operationalisierung Überleben ohne bestätigte schwere kognitive Beeinträchtigung (insbesondere die Score-Berechnung für den Cut-off) ist nicht ausreichend sicher valide. Weitere diesbezügliche Ausführungen finden sich in Abschnitt A4.3.1. Die berichteten Daten wurden als nicht für die Nutzenbewertung verwertbar erachtet, werden jedoch zu Informationszwecken jeweils ergänzend dargestellt.
- Zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nur für 1 Interventionsstudie (205756, n = 10) des IDS zur Behandlung mit der Gentherapie im Studienbericht Ergebnisse berichtet. Dieser Endpunkt wurde weder in den anderen 4 Interventionsstudien noch in der natürlichen Verlaufskohorte (symptomatisch BSC) erhoben und somit lagen keine vergleichenden Daten vor. Die Daten waren daher nicht für die Nutzenbewertung verwertbar.
- Für den Endpunkt Nebenwirkungen liegen vergleichende Daten zwischen den mit der Gentherapie behandelten Gruppen mit frühjuvenilem MLD-Subtyp vor, jedoch nur auf Basis der Einzelstudien des IDS mit jeweils unterschiedlicher Nachbeobachtungsdauer. Dagegen liegen keine vergleichenden Daten gegenüber BSC vor, da in der natürlichen Verlaufskohorte (symptomatisch BSC) keine Erhebung von Daten zu (S)UEs erfolgte. Weitere diesbezügliche Ausführungen finden sich in den Abschnitten 5.3 und A4.3.1. Die berichteten Daten waren daher nicht für die Nutzenbewertung verwertbar, werden jedoch zu Informationszwecken jeweils ergänzend dargestellt.

4.3.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (Gentherapie)

Das Verzerrungspotenzial wurde in beiden Vergleichen (präsymptomatischer Therapiebeginn versus symptomatisch BSC, prä- versus frühsymptomatischer Therapiebeginn) endpunktübergreifend für die Studie Orchard Therapeutics 2025 als hoch eingestuft. Dies lag am retrospektiven Studiendesign (mit zeitlich paralleler oder mit nicht zeitlich paralleler Kontrollgruppe).

Da sich das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene direkt auf die Endpunktebene niederschlägt, ist das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial sämtlicher Endpunkte ebenfalls als hoch zu bewerten. Es erfolgte daher keine weitergehende endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials. Die qualitative Ergebnissicherheit ist für alle Endpunkte als gering zu bewerten.

4.3.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (Gentherapie)

Nachfolgend werden die Ergebnisse zu den Endpunkten mit verwertbaren Daten (Gesamtüberleben und grobmotorische Funktion) dargestellt. Die Endpunkte mit Daten, die nicht für die Nutzenbewertung verwertbar waren (kognitive Funktion und Nebenwirkungen), werden in Abschnitt A3.3.5 ergänzend dargestellt.

4.3.4.1 Spätinfantiler MLD-Subtyp

Der spätinfantile MLD-Subtyp ist durch einen Symptombeginn im Lebensalter von der Geburt bis 2,5 Jahren (30 Monaten) definiert (siehe Kapitel 1). In der Studie Orchard Therapeutics 2025 betrug das Alter der präsymptomatisch mit der Gentherapie behandelten Patientinnen und Patienten mit spätinfantilem MLD-Subtyp zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes oder Todes im Median 7,4 Jahre (Spannweite: [3,2; 13,4]) (siehe Tabelle 24). Somit hatten alle 18 Patientinnen und Patienten im vorliegenden Datenschnitt das Alter, bis zu dem Symptome im natürlichen Verlauf definitionsgemäß auftreten, bereits überschritten. Aufgrund des hohen Geschwisteranteils (siehe Abschnitt 4.3.1) kann für die präsymptomatisch behandelten Patientinnen und Patienten mit spätinfantilem MLD-Subtyp angenommen werden, dass der MLD-Subtyp korrekt prognostiziert wurde.

Für den Vergleich präsymptomatischer Therapiebeginn versus symptomatisch BSC werden 18 zu 28 bzw. 26 (je nach Endpunkt) Patientinnen und Patienten ausgewertet. Es lag ein ausreichend langer paralleler Beobachtungszeitraum der Vergleichsgruppen bezogen auf das Alter vor.

Die Geschwisteranalyse für den spätinfantilen MLD-Subtyp zum Gesamtüberleben und zur grobmotorischen Funktion basieren auf 15 mit der Gentherapie behandelten Patientinnen und Patienten und 13 Patientinnen und Patienten, die symptomatisch BSC erhielten. Die Überzahl in der Behandlungsgruppe entsteht dadurch, dass es in 2 Familien mit je 3 Kindern jeweils 2 behandelte Geschwister und 1 älteres Geschwister in der natürlichen Verlaufskohorte gab.

4.3.4.1.1 Präsymptomatischer Therapiebeginn versus symptomatisch BSC

4.3.4.1.1.1 Gesamtüberleben

Der Endpunkt Gesamtüberleben war definiert als der Zeitraum zwischen der Geburt und dem Tod jeglicher Ursache. Beobachtungen von Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert.

Zum Zeitpunkt des herangezogenen Datenschnitts lebten alle 18 präsymptomatisch mit der Gentherapie behandelten Patientinnen und Patienten und hatten ein medianes Alter von 7,4 Jahren (Spanne: [3,2; 13,4]) erreicht. Dagegen waren 19 der 28 (67,9 %) Patientinnen und Patienten in der symptomatischen Vergleichsgruppe mit BSC verstorben und das mediane Alter der Patientinnen und Patienten mit BSC zum Zeitpunkt ihres Todes wird mit 5,9 Jahren (Spanne: [3,5; 13,4]) berichtet.

Im Vergleich eines früheren (präsymptomatischen) Therapiebeginns versus eines späteren (symptomatischen) Therapiebeginns mit BSC zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt

zugunsten des präsymptomatischen Therapiebeginns (HR: 0,03; 95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI]: [0,0003; 0,25]; $p < 0,001$; siehe Tabelle 25 und Abbildung 6).

Das Ergebnis zum Gesamtüberleben aller Patientinnen und Patienten mit spätinfantilem MLD-Subtyp wird durch die Geschwisteranalyse bestätigt (HR: 0,02; 95 %-KI: [0,0002; 0,19]; $p < 0,001$; siehe Abbildung 7). Dies lässt darauf schließen, dass der Effekt nicht dadurch begründet sein kann, dass die 15 Patientinnen und Patienten in der Vergleichsgruppe ohne behandelte Geschwister schwerere Verläufe als die 13 Patientinnen und Patienten in der Vergleichsgruppe mit behandelten Geschwistern aufweisen.

Diese Ergebnisse lassen sich nicht allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklären. Insgesamt liegt beim spätinfantilen MLD-Subtyp beim Vergleich eines präsymptomatischen Therapiebeginns versus symptomatisch BSC für den Endpunkt Gesamtüberleben ein dramatischer Effekt zugunsten eines früheren (präsymptomatischen) Therapiebeginns vor.

4.3.4.1.1.2 Grobmotorische Funktion

Die für den Endpunkt grobmotorische Funktion dargestellten Ergebnisse beruhen jeweils auf dem Instrument Gross Motor Function Classification for MLD (GMFC-MLD). Das Instrument ermöglicht sowohl eine retrospektive als auch eine prospektive Datenerhebung. Die GMFC-MLD dient dazu, bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 18 Monaten die grobmotorische Funktion zu erheben und umfasst 7 Level:

- Level 0: altersentsprechendes, freies Gehen ohne Unterstützung
- Level 1: freies Gehen mit Auffälligkeiten, z. B. Gangunsicherheit
- Level 2: Gehen nur mit Unterstützung, freies Gehen nicht möglich (weniger als 5 Schritte)
- Level 3: freies Sitzen UND Fortbewegung, z. B. Krabbeln. Gehen auch mit Unterstützung nicht möglich
- Level 4:
 - freies Sitzen, aber keine Fortbewegung, ODER
 - kein freies Sitzen, aber Fortbewegung, z. B. Krabbeln
- Level 5: keine Fortbewegung und kein Sitzen ohne Unterstützung möglich, aber Kopfkontrolle erhalten
- Level 6: Verlust jeglicher Fortbewegungsfähigkeit, keine Kontrolle über Kopf und Rumpf mehr erhalten

Zum Endpunkt grobmotorische Funktion liegen 2 Operationalisierungen vor: zum einen der kombinierte Endpunkt Überleben ohne motorische Beeinträchtigung („survival free from

motor impairment“) und zum anderen der kombinierte Endpunkt Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung („survival free from severe motor impairment“). Die Bezeichnungen der kombinierten Endpunkte wurden aus der Publikation Fumagalli 2025 übernommen.

Das Überleben ohne motorische Beeinträchtigung wurde definiert als der Zeitraum von der Geburt bis zum ersten Eintreten des Verlusts der Gehfähigkeit (GMFC-MLD-Level ≥ 3 , bestätigt bei allen nachfolgenden Untersuchungen) oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Trotz dieser Bezeichnung könnten Patientinnen und Patienten jedoch eine motorische Beeinträchtigung der Level 1 oder 2 aufweisen.

Das Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung wurde definiert als der Zeitraum von der Geburt bis zum ersten Auftreten eines Verlusts der Bewegungsfähigkeit und eines Verlusts der Fähigkeit, ohne Unterstützung zu sitzen (GMFC-MLD-Level ≥ 5), oder dem Tod. Gemäß der Autorengruppe wurde das Ereignis GMFC-MLD-Level ≥ 5 (Verlust aller grobmotorischen Funktionen mit Ausnahme der Kopfkontrolle) gewählt, da es eine Schwelle darstellt, ab der die Aktivitäten des täglichen Lebens und die Lebensqualität stark beeinträchtigt sind [16].

Wenn zum Zeitpunkt des Datenschnitts keines der definierten Ereignisse eingetreten war, wurden bei beiden Operationalisierungen die Beobachtungen dieser Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der letzten GMFC-MLD-Erhebung zensiert.

In den der Studie Orchard Therapeutics 2025 zugrunde liegenden Studien wurde das Instrument teilweise erst im Studienverlauf eingeführt. Sofern erforderlich wurden die Daten zum erreichten GMFC-MLD-Level der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten retrospektiv anhand von Krankenakten und mittels Elternbefragungen ermittelt.

Ergebnisse zur grobmotorischen Funktion

Zum Zeitpunkt des herangezogenen Datenschnitts hatte 1 von 18 (5,6 %) präsymptomatisch mit der Gentherapie behandelten Patientinnen und Patienten einen GMFC-MLD-Level von 6 erreicht. Bei den restlichen 17 behandelten Patientinnen und Patienten lag zum Zeitpunkt des Datenschnitts ein GMFC-MLD-Level von 0 ($n = 4$), von 1 ($n = 9$) oder von 2 ($n = 4$) vor. In der symptomatischen Vergleichsgruppe mit BSC war hingegen bei allen ausgewerteten Patientinnen und Patienten ein Ereignis des kombinierten Endpunkts eingetreten.

Die meisten Ereignisse in den kombinierten Endpunkten Überleben ohne motorische Beeinträchtigung (GMFC-MLD-Level ≥ 3 oder der Tod) bzw. Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (GMFC-MLD-Level ≥ 5 oder Tod) sind in der Vergleichsgruppe schon aufgetreten, bevor die ersten Patientinnen und Patienten in der Vergleichsgruppe verstorben sind (siehe Abbildung 6 zum Gesamtüberleben, sowie Abbildung 8 und

Abbildung 10). Die Teilkomponente Tod spielt in den kombinierten Endpunkten somit nur eine untergeordnete Rolle und die Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen basieren fast ausschließlich auf dem Vergleich der Patientinnen und Patienten mit einem GMFC-MLD-Level ≥ 3 bzw. ≥ 5 . Auf eine Darstellung der Einzelkomponenten der kombinierten Endpunkte wird daher verzichtet.

Hinsichtlich des **Überlebens ohne motorische Beeinträchtigung (GMFC-MLD-Level ≥ 3 oder Tod)** zeigt sich beim spätinfantilen MLD-Subtyp für den Vergleich eines früheren (präsymptomatischen) Therapiebeginns versus eines späteren (symptomatischen) Therapiebeginns mit BSC ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten des präsymptomatischen Therapiebeginns (HR: 0,01; 95 %-KI: [0,002; 0,11]; $p < 0,001$; siehe Tabelle 25 und Abbildung 8).

Das Ergebnis aller Patientinnen und Patienten mit spätinfantilem MLD-Subtyp für das Überleben ohne motorische Beeinträchtigung wird durch die Geschwisteranalyse bestätigt (HR: 0,004; 95 %-KI: [0,00002; 0,04]; $p < 0,001$; siehe Abbildung 9).

Darüber hinaus unterstreichen die Ergebnisse des **Überlebens ohne schwere motorische Beeinträchtigung (GMFC-MLD-Level ≥ 5 oder Tod)** den gezeigten Effekt (HR: 0,01; 95 %-KI: [0,0001; 0,06]; $p < 0,001$; siehe Tabelle 25 und Abbildung 10). Das Ergebnis wird durch die Geschwisteranalyse bestätigt (siehe Abbildung 11).

Diese Ergebnisse lassen sich nicht allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklären. Insgesamt liegt beim spätinfantilen MLD-Subtyp beim Vergleich eines präsymptomatischen Therapiebeginns versus symptomatisch BSC für den Endpunkt grobmotorische Funktion ein dramatischer Effekt zugunsten eines früheren (präsymptomatischen) Therapiebeginns vor.

Aus den vom Hersteller übermittelten Dokumenten geht hervor, dass nach dem herangezogenen Datenschnitt (entsprechend der Publikation Fumagalli 2025) zum Datenschnitt 29.03.2024 bei 1 weiterem Kind mit spätinfantilem MLD-Subtyp und präsymptomatischem Therapiebeginn eine motorische Beeinträchtigung (GMFC-MLD-Level ≥ 3) in Form einer Verschlechterung im GMFC-MLD-Level von 2 auf 4 eingetreten ist. Der Effekt für die grobmotorische Funktion wird unverändert als dramatisch eingestuft.

4.3.4.2 Frühjuvener MLD-Subtyp

Der frühjuvenile MLD-Subtyp ist durch einen Symptombeginn im Lebensalter von 2,5 bis < 7 Jahren (84 Monaten) definiert (siehe Kapitel 1). In der Studie Orchard Therapeutics 2025 hatte die Hälfte (4 von 8) der präsymptomatisch mit der Gentherapie behandelten Patientinnen und Patienten mit frühjuvenilem MLD-Subtyp zum vorliegenden Datenschnitt noch nicht das Alter erreicht, bis zu dem Symptome im natürlichen Verlauf definitionsgemäß auftreten. Aus diesem Grund sowie der geringen Patientenzahl mit präsymptomatischen Therapiebeginn

insgesamt (n = 8) erfolgt eine rein deskriptive Darstellung der Ergebnisse für beide bewertungsrelevanten Vergleiche (versus symptomatisch BSC bzw. versus frühsymptomatischer Therapiebeginn).

4.3.4.2.1 Präsymptomatischer Therapiebeginn versus symptomatisch BSC

Das Alter der 8 Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes oder zum Zeitpunkt des Todes betrug im Median 6,1 Jahre (Spannweite: [2,1; 12,0]) (siehe Tabelle 24); dies entspricht ca. 73 Monaten. Nur für 4 der 8 präsymptomatisch mit der Gentherapie behandelten Patientinnen und Patienten mit frühjuvenilem MLD-Subtyp lag eine Nachbeobachtung vor, in der die Patientinnen und Patienten mindestens 84 Monate (7 Jahre) alt waren und die das Alter, in dem ihre Geschwister bereits symptomatisch waren, ausreichend abdeckte. 3 der restlichen 4 Patientinnen und Patienten hatten ein Alter von mindestens 84 Monaten nicht erreicht und ihre Nachbeobachtung endete vor der ersten GMFC-MLD-Erhebung des jeweiligen Geschwisters. Daher deckte die Nachbeobachtung dieser 3 Patientinnen und Patienten den möglichen Symptombeginn beim frühjuvenilem MLD-Subtyp im natürlichen Verlauf nicht komplett ab. Das verbleibende Kind verstarb zu einem frühen Zeitpunkt und wird trotz der dadurch bedingten kurzen Nachbeobachtung berücksichtigt.

Für den Vergleich präsymptomatischer Therapiebeginn versus symptomatisch BSC werden 8 zu 21 Patientinnen und Patienten mit frühjuvenilem MLD-Subtyp ausgewertet. Bei diesem Vergleich bestehen Bedenken hinsichtlich der Übertragbarkeit: das Alter bei Symptombeginn lag in der Vergleichsgruppe mit BSC im Median um mehrere Monate unter dem Alter bei Symptombeginn in der Gruppe der frühsymptomatisch mit der Gentherapie behandelten Patientinnen und Patienten im IDS, ähnlich auch das Alter bei Diagnosestellung (siehe Tabelle 24). Dies legt nahe, dass die symptomatischen Patientinnen und Patienten in der BSC-Gruppe im Durchschnitt potenziell schwerere Krankheitsverläufe hatten als die frühsymptomatisch mit der Gentherapie behandelten Patientinnen und Patienten. Es könnte sich also um eine Selektion von Patientinnen und Patienten mit schwereren Krankheitsverläufen aus der Kohorte der Patientinnen und Patienten mit frühjuvenilem MLD-Subtyp handeln. Für den vorliegenden Vergleich des präsymptomatischen Therapiebeginns versus symptomatisch BSC besteht dadurch das Risiko einer Verzerrung der Ergebnisse zugunsten der Gruppe mit präsymptomatischem Therapiebeginn.

4.3.4.2.1.1 Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des herangezogenen Datenschnitts starb 1 von 8 (12,5 %) präsymptomatisch mit der Gentherapie behandelten Patientinnen und Patienten und 3 von 21 (14,3 %) Patientinnen und Patienten in der symptomatischen Vergleichsgruppe mit BSC.

Im Vergleich eines früheren (präsymptomatischen) Therapiebeginns versus eines späteren (symptomatischen) Therapiebeginns mit BSC zeigt sich kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied (HR: 1,85; 95 %-KI: [0,16; 20,81]; $p = 0,613$, siehe Abbildung 12).

Das verstorbene präsymptomatisch behandelte Kind erhielt die Gentherapie im Alter von 11,3 Monaten. Gemäß den vom Hersteller übermittelten Dokumenten [24] erhielt das bis zu diesem Zeitpunkt klinisch überwiegend unauffällige Kind im Alter von 2,1 Jahren die Diagnose einer Viruserkrankung. Am Folgetag wurde ein ausgedehnter Infarkt und Ödem in der linken Gehirnhälfte festgestellt. Später an diesem Tag verstarb das Kind (bevorzugter Begriff [Preferred Term, PT] ischämischer Zerebralinfarkt Grad 5). Eine Autopsie wurde nicht durchgeführt. Es lagen keine bekannten prädisponierenden Risikofaktoren für ein thrombotisches Ereignis vor, es traten keine vaskulären / endothelialen Komplikationen nach der Behandlung auf und es gab keine bekannte Vorgeschichte von Traumata in den Tagen vor dem Ereignis. Die Prüferärztinnen und -ärzte schätzten das Ereignis als nicht in Zusammenhang mit der Gentherapie stehend ein, da nach ihrer Ansicht keine ausreichenden Informationen vorlagen, um einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Ereignis und der Gentherapie herzustellen. Aufgrund des verzögerten Auftretens (1,14 Jahre nach der Gentherapie) und des scheinbaren Fehlens biologischer Mechanismen, schätzte auch der Hersteller das Ereignis als nicht mit der Gentherapie in Zusammenhang stehend ein.

In den vom Hersteller übermittelten Dokumenten gibt es zusätzliche Informationen zu Geschwistern aus der symptomatischen Vergleichsgruppe mit BSC (Studie 204949) von behandelten Patientinnen und Patienten aus der Studie 201222. Zum aktuellsten Datenschnitt der Studie 201222 vom 29.03.2024 sind demnach 4 weitere symptomatisch mit BSC behandelte Geschwister mit frühjuvenilem MLD-Subtyp verstorben. Diese Patientinnen und Patienten verstarben alle in einem Alter zwischen 15 und 25 Jahren, in dem (überwiegend) noch keine Nachbeobachtung der präsymptomatisch behandelten Patientinnen und Patienten vorliegt.

4.3.4.2.1.2 Grobmotorische Funktion

Zum Zeitpunkt des herangezogenen Datenschnitts trat bei 1 der 8 (12,5 %) präsymptomatisch mit der Gentherapie behandelten Patientinnen und Patienten ein Ereignis in den kombinierten Endpunkten Überleben ohne motorische Beeinträchtigung (GMFC-MLD-Level ≥ 3 oder Tod) bzw. Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (GMFC-MLD-Level ≥ 5 oder Tod) ein. Das Kind verstarb im Alter von 2,1 Jahren (siehe Abschnitt 4.3.4.2.1.1) mit einem GMFC-MLD-Level von 0. Die 7 Patientinnen und Patienten ohne Ereignis behielten zum Zeitpunkt des Datenschnitts einen GMFC-MLD-Level von 0. In der symptomatischen Vergleichsgruppe mit BSC war hingegen bei 13 von 17 (76,5 %) ausgewerteten Patientinnen und Patienten ein GMFC-MLD-Level ≥ 3 und bei 14 von 21 (66,7 %) ein GMFC-MLD-Level ≥ 5 aufgetreten. Die meisten Ereignisse in den kombinierten Endpunkten Überleben ohne

motorische Beeinträchtigung (GMFC-MLD-Level ≥ 3 oder der Tod) bzw. Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (GMFC-MLD-Level ≥ 5 oder Tod) sind in der Vergleichsgruppe schon aufgetreten, bevor die ersten Patientinnen und Patienten in der Vergleichsgruppe verstorben sind (siehe Abbildung 12 zum Gesamtüberleben sowie Abbildung 13 und Abbildung 14). Die Teilkomponente Tod spielt in den kombinierten Endpunkten somit nur eine untergeordnete Rolle und die Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen basieren fast ausschließlich auf dem Vergleich der Patientinnen und Patienten mit einem GMFC-MLD-Level ≥ 3 bzw. ≥ 5 . Auf eine Darstellung der Einzelkomponenten der kombinierten Endpunkte wird daher verzichtet.

Hinsichtlich des **Überlebens ohne motorische Beeinträchtigung (GMFC-MLD-Level ≥ 3 oder Tod)**, siehe Abschnitt 4.3.4.1.1.2) zeigt sich beim frühjuvenilen MLD-Subtyp für den Vergleich eines früheren (präsymptomatischen) Therapiebeginns versus eines späteren (symptomatischen) Therapiebeginns mit BSC ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied (HR: 0,12; 95 %-KI: [0,02; 0,97]; $p = 0,020$; siehe Abbildung 13).

Die Ergebnisse des **Überlebens ohne schwere motorische Beeinträchtigung (GMFC-MLD-Level ≥ 5 oder Tod)**, siehe Abschnitt 4.3.4.1.1.2) fallen entsprechend aus (HR: 0,15; 95 %-KI: [0,02; 1,18]; $p = 0,039$; siehe Abbildung 14).

Aufgrund der unzureichenden Datenlage ist die Ergebnisdarstellung als rein deskriptiv zu verstehen (siehe Abschnitt 4.3.4.2).

4.3.4.2.2 Präsymptomatischer versus frühsymptomatischer Therapiebeginn

Für diesen Vergleich ist ausschlaggebend, dass sich bezogen auf das Alter die Nachbeobachtungsspannen der Patientinnen und Patienten aus beiden Gruppen ausreichend lange überschneiden, um etwaige Unterschiede eines früheren (präsymptomatischen) Therapiebeginns versus eines späteren (frühsymptomatischen) Therapiebeginns erkennen zu können. Die präsymptomatisch behandelten Patientinnen und Patienten mit frühjuvenilem MLD-Subtyp waren zum Zeitpunkt der Gentherapie im Median deutlich jünger als die frühsymptomatisch behandelten Patientinnen und Patienten (Median: 16,1 Monate; Spannweite: [11,3; 48,9] versus 69,0 Monate [30,5; 139,7]; siehe Tabelle 24). Anhand der publizierten individuellen Verläufe zur GMFC-MLD (siehe Supplement Figure S2 [16]) ist ersichtlich, dass die Überschneidung als ausreichend eingeschätzt werden kann, um den Vergleich deskriptiv darstellen zu können. Wie in Abschnitt 4.3.4.2.1 beschrieben, liegt das durchschnittliche Alter bei Symptombeginn der Vergleichsgruppe mit frühsymptomatischem Therapiebeginn deutlich vor dem der symptomatischen Vergleichsgruppe mit BSC, was nahelegt, dass die frühsymptomatisch behandelten Patientinnen und Patienten potenziell mildere Verläufe hatten. Für den vorliegenden Vergleich des prä- versus

frühsymptomatischen Therapiebeginns besteht dadurch das Risiko einer Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten des früheren, präsymptomatischen Therapiebeginns.

Für den Vergleich prä- versus frühsymptomatischer Therapiebeginn werden 8 zu 11 Patientinnen und Patienten mit frühjuvenilem MLD-Subtyp ausgewertet.

4.3.4.2.2.1 Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des herangezogenen Datenschnitts starben 1 von 8 (12,5 %) präsymptomatisch mit der Gentherapie behandelten Patientinnen und Patienten (siehe Abbildung 15) und 2 von 11 (18,2 %) frühsymptomatisch mit der Gentherapie behandelten Patientinnen und Patienten.

Im Vergleich eines früheren (präsymptomatischen) Therapiebeginns versus eines späteren (frühsymptomatischen) Therapiebeginns zeigt sich kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied (HR: 0,91; 95 %-KI: [0,08; 10,17]; $p = 0,940$; siehe Abbildung 15).

Beide Patientinnen und Patienten mit frühsymptomatischem Therapiebeginn verstarben aufgrund einer Dysphagie Grad 5. Das eine Kind erhielt die Gentherapie im Alter von 69 Monaten (entspricht ca. 5,8 Jahre) und verstarb ca. 15 Monate danach. Das andere Kind erhielt die Gentherapie im Alter von 71 Monaten (entspricht ca. 5,9 Jahre) und verstarb ca. 8 Monate danach. Beide Patientinnen und Patienten litten neben der Dysphagie auch unter anderen Symptomen wie beispielsweise motorischem Funktionsverlust. Die Prüffärztinnen und -ärzte schätzten beide Ereignisse als nicht in Zusammenhang mit der Gentherapie stehend ein. Die Ereignisse wurden mit dem Fortschreiten der MLD-Erkrankung erklärt und mit der Entscheidung, keine Ernährungssonde oder perkutane endoskopische Gastrostomie zu legen.

4.3.4.2.2.2 Grobmotorische Funktion

Zum Zeitpunkt des herangezogenen Datenschnitts verstarb 1 (12,5 %) von 8 präsymptomatisch mit der Gentherapie behandelten Patientinnen und Patienten, ohne dass dieses Kind ein reduziertes GMFC-MLD-Level > 0 aufwies (siehe Abschnitt 4.3.4.2.1.2). Dagegen waren 2 (18,2 %) von 11 frühsymptomatisch mit der Gentherapie behandelten Patientinnen und Patienten verstorben und 5 (45,5 %) bzw. 4 (36,4 %) wiesen ein GMFC-MLD-Level ≥ 3 bzw. GMFC-MLD-Level ≥ 5 auf. Bei den 4 behandelten Patientinnen und Patienten ohne Ereignis lag zum Zeitpunkt des Datenschnitts ein GMFC-MLD-Level von 0 ($n = 1$), von 1 ($n = 2$) oder von 2 ($n = 1$) vor.

Hinsichtlich des **Überlebens ohne motorische Beeinträchtigung (GMFC-MLD-Level ≥ 3 oder Tod**, siehe Abschnitt 4.3.4.1.1.2) zeigt sich beim frühjuvenilem MLD-Subtyp für den Vergleich eines früheren (präsymptomatischen) Therapiebeginns versus eines späteren (frühsymptomatischen) Therapiebeginns kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied (HR: 0,45; 95 %-KI: [0,05; 3,85]; $p = 0,458$; Abbildung 16).

Die Ergebnisse des **Überlebens ohne schwere motorische Beeinträchtigung (GMFC-MLD-Level ≥ 5 oder Tod**, siehe Abschnitt 4.3.4.1.1.2) fallen entsprechend aus (HR: 0,98; 95 %-KI: [0,09; 11,00]; $p = 0,986$; siehe Abbildung 17).

Aus den vom Hersteller übermittelten Dokumenten geht hervor, dass nach dem herangezogenen Datenschnitt (entsprechend der Publikation Fumagalli 2025) zum Datenschnitt 29.03.2024 bei 1 weiterem Kind mit frühjuvenilem MLD-Subtyp und frühsymptomatischem Therapiebeginn eine schwere motorische Beeinträchtigung (GMFC-MLD-Level ≥ 5) in Form einer Verschlechterung im GMFC-MLD-Level von 4 auf 5 eingetreten ist.

4.4 Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn – (prognostizierter) später MLD-Krankheitsbeginn – allogene Stammzelltransplantation (allo-SZT)

4.4.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien (allo-SZT)

Alle 6 eingeschlossenen Studien wiesen ein retrospektives Design auf. Aufgrund der insgesamt geringen Fallzahlen wurde in der Nutzenbewertung nicht zwischen spezifischen Studiendesigns (zeitlich parallele versus zeitlich nicht parallele Kontrollgruppe, Fall-Kontroll-Studie) unterschieden. Es wurden alle verfügbaren Studien, aus denen vergleichende Daten zu mindestens einem der berichtsrelevanten Vergleiche (siehe Tabelle 1) vorlagen, für die vorliegende Bewertung berücksichtigt. Aus 3 der 6 Studien lagen verwertbare Daten für die vorliegende Nutzenbewertung vor und diese werden im Folgenden skizziert. Die 3 Studien, aus denen zum Vorbericht keine verwertbaren Daten im Sinne von individuellen Patientendaten vorlagen, sind ergänzend im Abschnitt A3.4.1.2 dargestellt.

Beschle 2020

In der monozentrischen Studie Beschle 2020 [12] aus Deutschland wurden Daten von insgesamt 12 Patientinnen und Patienten mit juvenilem MLD-Subtyp (9 davon als spätjuvenil ausgewiesen) ausgewertet, die im Zeitraum von 2001 bis 2015 mit einer allo-SZT behandelt wurden. Juvenile MLD wurde dabei definiert als erste klinische Symptome im Alter zwischen 2,5 und 16 Jahren, darunter frühjuvenile MLD in der Spanne bis < 7 Jahre. Die MLD-Diagnose basierte auf der Analyse der ARSA-Enzymaktivität in Leukozyten kombiniert mit der Ausscheidung von Sulfatiden im Urin und wurde durch eine Gen-Mutationsanalyse bestätigt. Präsymptomatisch wurde die Diagnose über erkrankte Geschwister mit juveniler MLD gestellt oder über einen Genotyp, der mit der juvenilen Gruppe assoziiert war, sowie entweder Veränderungen in einer Magnetresonanztomografie (MRT) („MRI changes“) und / oder eine reduzierte Nervenleitgeschwindigkeit. Die Stammzelltransplantate wurden aus Knochenmark oder peripherem Blut gewonnen. In der Studie Beschle 2020 erhielten die Patientinnen und Patienten fast ausschließlich eine myeloablative Konditionierung (bei der Person mit der Identifikationsnummer [ID] 1 in der Studie ist die myeloablative Konditionierung aufgrund der

Dosierung unklar). Die behandelten Patientinnen und Patienten erhielten alle eine Graft-versus-Host-Disease(GvHD)-Prophylaxe.

3 der 9 Patientinnen und Patienten mit spätjuvenilem MLD-Subtyp wurden präsymptomatisch transplantiert, die übrigen 6 Patientinnen und Patienten fröhsymptomatisch. Durch einen Hinweis in der Publikation ist ersichtlich, dass insgesamt 5 Patientinnen und Patienten mit spätjuvenilem MLD-Subtyp bereits in der Studienpopulation der Studie Groeschel 2016 (siehe unten) berichtet wurden. Durch den Abgleich der jeweils verfügbaren patientenindividuellen Daten beider Publikationen ist ersichtlich, dass alle 3 präsymptomatisch sowie 2 fröhsymptomatisch transplantierten Patientinnen und Patienten aus der Studienpopulation Beschle 2020 auch in der Studienpopulation Groeschel 2016 enthalten sind. Da die Studie Groeschel 2016 insgesamt eine größere Fallzahl umfasst und in Bezug auf die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten kein relevanter Informationsverlust vorlag, wurden die Ergebnisse der präsymptomatisch behandelten Fälle aus der Studie Beschle 2020 nicht separat dargestellt, sondern im Rahmen der Studie Groeschel 2016 berücksichtigt. Aus der Studie Beschle 2020 wurden ausschließlich Daten für 4 zusätzliche Patientinnen und Patienten mit spätjuvener MLD und fröhsymptomatischen Therapiebeginn für den Datensatz allo-SZT in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen. Es lagen Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität, transplantationsassoziierte Mortalität, Krankheitsverlauf und GvHD vor.

Weiterhin lagen in der Studie Beschle 2020 Daten zu einer unbehandelten Kontrollkohorte von 35 Patientinnen und Patienten mit juveniler MLD vor. Angaben, die Rückschlüsse zur Anzahl der darin enthaltenen Patientinnen und Patienten mit spätjuvenilem MLD-Subtyp erlauben würden, lagen nicht vor. Darüber hinaus wurden keine bewertungsrelevanten Auswertungen berichtet. Insgesamt lagen somit keine verwertbaren Ergebnisse aus dieser Studie zum Vergleich präsymptomatischer Therapiebeginn versus symptomatisch BSC vor.

Boucher 2015

In der monozentrischen Studie Boucher 2015 [27] aus den USA wurden Daten von insgesamt 43 Patientinnen und Patienten mit MLD ausgewertet, die im Zeitraum von 1984 bis 2013 mit einer allo-SZT behandelt wurden, davon 27 mit einem juvenilen und 9 mit einem adulten MLD-Subtyp. Juvenile MLD wurde definiert als erste klinische Symptome im Alter zwischen 30 Monaten und < 16 Jahren, adulte MLD als erste klinische Symptome ab ≥ 16 Jahren. Die MLD-Diagnose galt als bestätigt, bei einer niedrigen ARSA-Enzymaktivität („low ARSA“) sowie zusätzlich erhöhten Sulfatiden im Urin oder zusätzlich radiologischen und klinischen Anzeichen einer Leukodystrophie und einem betroffenen Geschwister mit niedriger ARSA-Enzymaktivität sowie erhöhten Sulfatiden im Urin. Die Zuordnung des MLD-Subtyps erfolgte nach dem Alter, in dem die Krankheit bei der Patientin bzw. dem Patienten bzw. (bei präsymptomatischen Kindern) einem Geschwister gemäß der Krankenakte klinisch manifest wurde. Die Stammzelltransplantate wurden aus Knochenmark oder Nabelschnurblut

gewonnen. In der Studie Boucher 2015 erhielten die Patientinnen und Patienten überwiegend eine myeloablative Konditionierung (87,5 %), die übrigen ein dosisreduziertes Konditionierungsregime (12,5 %). Die behandelten Patientinnen und Patienten erhielten eine GvHD-Prophylaxe.

Aus der Studie liegen verwertbare Ergebnisse zum Vergleich eines prä- versus fröhsymptomatischen Therapiebeginns auf Basis berichteter individueller Patientendaten (IPD) vor. Somit konnten für die vorliegende Nutzenbewertung 15 der insgesamt 27 Patientinnen und Patienten mit juvenilem MLD-Subtyp als spätjuvenil eingeschätzt werden. 2 der 15 Patientinnen und Patienten mit spätjuvenilem MLD-Subtyp wurden präsymptomatisch transplantiert.

Für den Vergleich standen entsprechend Daten für 13 Patientinnen und Patienten mit spätjuvenilem MLD-Subtyp und fröhsymptomatischem Therapiebeginn zur Verfügung. Bei 1 Patientin in dieser Gruppe lag bei Therapiebeginn eine bereits fortgeschrittene Symptomatik vor (nicht fröhsymptomatisch), weshalb ihre Daten in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wurden.

Insgesamt wurden Daten von 14 Patientinnen und Patienten (präsymptomatisch: n = 2; fröhsymptomatisch: n = 12) mit spätjuvenilem MLD-Subtyp für die vorliegende Bewertung und den Datensatz allo-SZT berücksichtigt. Es lagen Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, transplantationsassoziierte Mortalität, grobmotorische Funktion und GvHD aus dieser Studie vor.

Für die Patientinnen und Patienten mit adultem MLD-Subtyp lagen keine verwertbaren Daten vor, da nur 1 Patientin präsymptomatisch behandelt wurde. Es war somit kein sinnvoller Vergleich zum fröhsymptomatischen Therapiebeginn möglich.

Groeschel 2016

In der multizentrischen Studie Groeschel 2016 [28] aus Deutschland wurden Daten von insgesamt 24 Patientinnen und Patienten mit juvenilem MLD-Subtyp ausgewertet, die im Zeitraum von 1991 bis 2012 in 3 Zentren mit einer allo-SZT behandelt wurden. Juvenile MLD wurde dabei definiert als erste klinische Symptome im Alter zwischen 2,5 und 16 Jahren. Auf Basis berichteter IPD wurden für die vorliegende Nutzenbewertung 13 Patientinnen und Patienten davon als spätjuvenil eingeschätzt. Die MLD-Diagnose basierte auf der Analyse der ARSA-Enzymaktivität in Leukozyten kombiniert mit der Ausscheidung von Sulfatiden im Urin und wurde durch eine Gen-Mutationsanalyse bestätigt. Präsymptomatisch basierte die Diagnose auf Veränderungen in einer MRT („MRI Changes“) oder einer reduzierten Nervenleitgeschwindigkeit sowie Geschwistern mit juvenilem MLD-Subtyp und einem Genotyp, der mit dem juvenilen Verlauf assoziiert war. Die Stammzelltransplantate wurden aus Knochenmark gewonnen. In der Studie Groeschel 2016 erhielten die Patientinnen und Patienten

mehrheitlich eine myeloablative Konditionierung, nur Patientinnen und Patienten, die retransplantiert werden mussten, erhielten bei der 2. Konditionierung ein dosisreduziertes Konditionierungsregime. Die behandelten Patientinnen und Patienten erhielten alle eine GvHD-Prophylaxe.

Wie bereits bei der Studie Beschle 2020 beschrieben, enthält die Studie Groeschel 2016 insgesamt 5 Patientinnen und Patienten mit spätjuvenilem MLD-Subtyp, welche auch in der Studie Beschle 2020 analysiert wurden (siehe auch Tabelle 33).

Aus der Studie liegen Ergebnisse zum Vergleich eines prä- versus eines frühsymptomatischen Therapiebeginns auf Basis patientenindividueller Daten vor. 7 der 13 Patientinnen und Patienten mit spätjuvenilem MLD-Subtyp wurden präsymptomatisch transplantiert.

Für den Vergleich standen Daten für 6 Patientinnen und Patienten mit spätjuvenilem MLD-Subtyp und frühsymptomatischen Therapiebeginn zur Verfügung.

Bei 1 Person mit spätjuvenilem MLD-Subtyp in der Interventionsgruppe (präsymptomatischer Therapiebeginn) erfolgte die allo-SZT vor dem 2. Lebensjahr. Bei 1 spätjuvenilen Person in der Vergleichsgruppe (frühsymptomatischer Therapiebeginn) lag bei Therapiebeginn jeweils eine bereits fortgeschrittene Symptomatik vor (nicht frühsymptomatisch). Beide Personen wurden daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Insgesamt wurden somit Daten von 11 Patientinnen und Patienten (präsymptomatisch: n = 6; frühsymptomatisch: n = 5) für die vorliegende Bewertung und den Datensatz allo-SZT berücksichtigt. Es lagen Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, transplantationsassoziierte Mortalität, Krankheitsverlauf, grobmotorische Funktion und GvHD aus dieser Studie vor.

Weiterhin lagen in der Studie Groeschel 2016 Daten zu einer unbehandelten Kontrollkohorte von 41 Patientinnen und Patienten mit juveniler MLD aus dem Deutschen Leukonet-Netzwerk vor. Angaben, die Rückschlüsse zur Anzahl der darin enthaltenen Patientinnen und Patienten mit spätjuvenilem MLD-Subtyp erlauben würden, lagen nicht vor. Darüber hinaus wurden keine bewertungsrelevanten Auswertungen berichtet. Angefragte Details und Analysen zu dieser unbehandelten Kohorte im Rahmen einer Autorenanfrage standen bis zum Redaktionsschluss des Vorberichts aus. Insgesamt lagen somit keine verwertbaren Ergebnisse aus dieser Studie zum Vergleich präsymptomatischer Therapiebeginn versus symptomatisch BSC vor.

Datensatz allo-SZT

Es wurden die IPD von insgesamt 29 Patientinnen und Patienten mit spätjuvenilem MLD-Subtyp aus den Studien Beschle 2020, Boucher 2015 und Groeschel 2016 in einem

gemeinsamen Datensatz zusammengefasst unter Anwendung der in den Abschnitten A1.2 und A3.4.1.1.1 beschriebenen Methodik. In den Datensatz sind Daten von Patientinnen und Patienten aus mehreren deutschen Zentren und den USA eingegangen, die im Zeitraum von 1984 bis 2015 mit einer allo-SZT behandelt wurden. Angaben zu individuellen Konditionierungsregimen und zur GvHD-Prophylaxe von Beschle 2020, Boucher 2015 und Groeschel 2016 sind in Tabelle 30 dargestellt.

Aus den 3 Studien liegen Ergebnisse zum Vergleich eines prä- versus eines frühsymptomatischen Therapiebeginns auf Basis patientenindividueller Daten vor. 8 der 29 Patientinnen und Patienten mit spätjuvenilem MLD-Subtyp wurden präsymptomatisch transplantiert. Als Vergleichsgruppe standen Daten für 21 Patientinnen und Patienten mit spätjuvenilem MLD-Subtyp und frühsymptomatischem Therapiebeginn zur Verfügung (siehe Tabelle 31).

4.4.2 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte (allo-SZT)

Aus 3 Studien wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert. Die Tabelle 4 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien je Vergleich.

Tabelle 4: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (allo-SZT) (mehrseitige Tabelle)

MLD-Subtyp Vergleich Studie	Endpunkte											
	Mortalität		Morbidität			LQ	Nebenwirkungen					Weitere Endpunkte
	Gesamtüberleben	Transplantationsassoziierte Mortalität	Grobmotorische Funktion	Kognitive Funktion	Krankheitsverlauf	Aktivitäten des täglichen Lebens	GVHD	Gesamtrate SUEs	Gesamtrate schwere UEs (CTCAE ≥ 3)	Abbruch wegen (S)UEs	UEs (Komplikationen)	Weitere Endpunkte ohne verwertbare Daten
Spätjuvener MLD-Subtyp												
Präsymptomatischer Therapiebeginn versus symptomatisch Best supportive Care												
keine verwertbaren Daten ^a												
Präsymptomatischer versus frühsymptomatischer Therapiebeginn												
Beschle 2020 ^b	●	●	○ ^c	○ ^d	●	–	●	–	–	–	○ ^e	–
Boucher 2015	●	●	●	○ ^d	–	○ ^f	○ ^g	–	–	–	○ ^h	○ ⁱ
Groeschel 2016	●	●	●	○ ^d	●	–	●	–	–	–	○ ^h	○ ⁱ
Martin 2013	○ ^j	–	○ ^j	○ ^j	–	–	○ ^j	–	–	–	–	○ ⁱ
van den Broek 2018	○ ^j	–	–	–	–	–	○ ^j	–	–	–	○ ^j	○ ⁱ
van Rappard 2016	○ ^j	○ ^j	○ ^j	○ ^j	–	–	○ ^j	–	–	–	–	○ ⁱ
Adulter MLD-Subtyp												
keine verwertbaren Daten ^k												
●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar. ○: Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar. –: Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) / Der Endpunkt wurde nicht erhoben. a. Aus den Studien Beschle 2020, Groeschel 2016 und van Rappard 2016 liegen keine verwertbaren Daten zu diesem Vergleich vor. Es wurde daher auf eine Endpunktklassifizierung für diesen Vergleich verzichtet.												

Tabelle 4: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (allo-SZT) (mehrseitige Tabelle)

MLD-Subtyp Vergleich Studie	Endpunkte										
	Mortalität		Morbidität			LQ	Nebenwirkungen				Weitere Endpunkt
	Gesamtüberleben	Transplantationsassoziierte Mortalität	Grobmotorische Funktion	Kognitive Funktion	Krankheitsverlauf	Aktivitäten des täglichen Lebens	GVHD	Gesamtrate SUEs	Gesamtrate schwere UEs (CTCAE ≥ 3)	Abbruch wegen (S)UEs	UEs (Komplikationen)
b. Aufgrund der Überschneidungen in den Patientenkollektiven von den Studien Beschle 2020 und Groeschel 2016 wurden die Daten bei den Endpunkten nicht doppelt in der Nutzenbewertung verwertet. Die Daten aus der Studie Groeschel 2016 wurden primär herangezogen, aufgrund von aussagekräftigeren Operationalisierungen, größeren analysierten Patientenzahlen oder oftmals längeren Nachbeobachtungszeiten. Aus der Studie Beschle 2020 wurden ausschließlich Daten für 4 zusätzliche Patientinnen und Patienten mit spätjuvenilem MLD-Subtyp und frühsymptomatischen Therapiebeginn herangezogen, die in der Studie Groeschel 2016 nicht enthalten sind. c. In der Studie Beschle 2020 liegen zwar Daten für den Endpunkt grobmotorische Funktion vor, aber nur für den GMFM bzw. für den GMFC-MLD ohne Angaben zum zeitlichen Verlauf (Eintritt in das nächste Level). d. Es werden zwar Daten in Form von individuellen Verläufen berichtet, die grafisch dargestellten Verläufe sind jedoch nicht eindeutig für alle Patientinnen und Patienten zuzuordnen, daher sind die Ergebnisse nicht interpretierbar. e. In der Studie Beschle 2020 wurde 1 Fall von Virämie und 1 Fall von Veno-occlusive disease als aufgetretene Komplikationen berichtet. Diese Komplikationen beziehen sich auf 2 Patientinnen mit frühjuvenilem MLD-Subtyp. Diese Daten wurden daher nicht weiter untersucht und in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt. f. Es lagen in der Interventionsgruppe (präsymptomatische Behandlung mit einer allo-SZT) nur Daten zu N = 1 Person vor. Das Kriterium für eine Mindestgruppengröße von N = 3 in der Interventions- und Vergleichsgruppe ist nicht erfüllt. g. Es wurden nur Ereignisse gezählt, die zum Tod führten. h. Es wurden nur Komplikationen aufgeführt, welche zum Tod führten. Die Todesursachen wurden bei den Endpunkten Gesamtüberleben und transplantationsassoziierte Mortalität berücksichtigt.											

Tabelle 4: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (allo-SZT) (mehrseitige Tabelle)

MLD-Subtyp Vergleich Studie	Endpunkte											
	Mortalität		Morbidität			LQ	Nebenwirkungen					Weitere Endpunkt
	Gesamtüberleben	Transplantationsassoziierte Mortalität	Grobmotorische Funktion	Kognitive Funktion	Krankheitsverlauf	Aktivitäten des täglichen Lebens	GvHD	Gesamtrate SUEs	Gesamtrate schwere UEs (CTCAE ≥ 3)	Abbruch wegen (S)UEs	UEs (Komplikationen)	Weitere Endpunkte ohne verwertbare Daten
i.	In den Studien wurden Ergebnisse zu weiteren Endpunkten berichtet, jedoch keine verwertbaren Daten für die vorliegende Bewertung. Folgende weitere Endpunkte ohne verwertbare Daten wurden in den Studien genannt: adaptives Verhalten, allgemeiner Erkrankungsstatus, Ataxie, Epilepsie, Ernährung über Gastrostomiesonde, Gehör, Inkontinenz, Krampfanfälle, mentale Entwicklung, Probleme beim Sprachausdruck (expressive Sprachstörung), Probleme beim Sprach-verständnis (rezeptive Sprachstörung), Sehkraft, Spastizität, Verlust der Sprachfunktion, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Unabhängigkeit im täglichen Leben, Gallenblasenerkrankung, Retransplantation, therapieassoziierte Toxizität											
j.	keine verwertbaren Daten (IPDs) zu einem der berichtsrelevanten Gruppenvergleiche											
k.	In der Interventionsgruppe (präsymptomatischer Therapiebeginn) war nur 1 Patientin.											
allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification for MLD; GMFM: Gross Motor Function Measure; GvHD: Graft versus Host Disease; IPDs. Individuelle Patientendaten; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; MLD: metachromatische Leukodystrophie; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse												

4.4.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (allo-SZT)

Das Verzerrungspotenzial wurde endpunktübergreifend für alle Studien zum Therapiebeginn mit einer allo-SZT als hoch eingestuft. Dies lag an den retrospektiven Studiendesigns der Studien (mit zeitlich paralleler oder mit nicht zeitlich paralleler Kontrollgruppe) und fehlender Adjustierung(soption) für Confounder (z. B. Alter bei Therapiebeginn, abweichendes Konditionierungsregime, GvHD-Prophylaxe, Jahr der Transplantation, ARSA-Genotyp bei den präsymptomatischen Fällen). Auch das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wurde daher für alle zugehörigen Endpunkte als hoch und damit die qualitative Ergebnissicherheit dieser Endpunkte als gering bewertet.

4.4.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (allo-SZT)

Für den Vergleich eines präsymptomatischen Therapiebeginns mit einer allo-SZT versus symptomatisch BSC lagen keine verwertbaren Daten für die vorliegende Nutzenbewertung vor. Es stehen Daten aus Autorenanfragen zu 2 von insgesamt 3 Studien mit potenziell verfügbaren Daten zu diesem Vergleich aus (siehe Tabelle 16).

Für den Vergleich eines prä- versus eines frühsymptomatischen Therapiebeginns mit einer allo-SZT lagen Daten aus insgesamt 3 Studien für insgesamt 8 versus 21 Patientinnen und Patienten mit spätjuvenilem MLD-Subtyp vor. Für den adulten MLD-Subtyp liegen für diesen Vergleich keine verwertbaren Daten vor (zu wenige Fälle pro Vergleichsgruppe, siehe Abschnitt A1.2). Weitere Daten zu diesem Vergleich stehen aus Autorenanfragen für 3 Studien aus (siehe Tabelle 16).

In den folgenden Abschnitten erfolgt nur eine rein deskriptive Darstellung der verwertbaren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, da aufgrund der Vielzahl möglicher Confounder und der geringen Fallzahlen auch bei vorliegenden dramatischen Effekten keine Aussage zum Nutzen oder Schaden abgeleitet wird (siehe Abschnitt A4.3.2).

4.4.4.1 Spätjuvener MLD-Subtyp

4.4.4.1.1 Präsymptomatischer Therapiebeginn versus symptomatisch BSC

Für diesen Vergleich liegen keine verwertbaren Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit spätjuvenilem MLD-Subtyp vor.

4.4.4.1.2 Präsymptomatischer versus frühsymptomatischer Therapiebeginn

4.4.4.1.2.1 Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen verwertbare Daten für alle 29 Patientinnen und Patienten des Datensatzes allo-SZT vor (siehe Tabelle 35). In allen 3 Studien auf denen der Datensatz allo-SZT basiert (Beschle 2020, Boucher 2015, Groeschel 2016), war die Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben nicht näher definiert.

Anhand der Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 20) ist erkennbar, dass es einen ausreichend langen vergleichbaren Beobachtungszeitraum der Interventionsgruppe mit präsymptomatischem Therapiebeginn und der Vergleichsgruppe mit frühsymptomatischem Therapiebeginn bezogen auf das Alter gab. In der Interventionsgruppe mit präsymptomatischem Therapiebeginn verstarb 1 der 8 Patientinnen und Patienten (12,5 %) im Beobachtungszeitraum. Im Gegensatz dazu verstarben insgesamt 10 von 21 Patientinnen und Patienten (47,6 %) mit frühsymptomatischem Therapiebeginn im vergleichbaren Zeitraum. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied im Vergleich eines präsymptomatischen zu einem frühsymptomatischen Therapiebeginns (HR: 0,24; 95 %-KI: [0,03; 1,86]; $p = 0,136$).

Eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse, deren Beobachtungszeitraum mit der allo-SZT-Behandlung beginnt, weicht numerisch nur minimal von diesem Ergebnis ab. Die Ergebnisse zeigen in die gleiche Richtung. Auf die zusätzliche grafische und tabellarische Darstellung wurde daher verzichtet.

4.4.4.1.2.2 Transplantationsassoziierte Mortalität

Für den Endpunkt transplantationsassoziierte Mortalität liegen verwertbare Daten für alle 29 Patientinnen und Patienten des Datensatzes allo-SZT vor (siehe Tabelle 36). In 2 der 3 Studien, auf denen der Datensatz allo-SZT basiert (Beschle 2020 und Groeschel 2020), war die Operationalisierung bei diesem Endpunkt nicht näher definiert. Es wurden nur die Todesfälle als transplantationsassoziiert gezählt, bei denen die Autorengruppen explizit diese Einschätzung vorgenommen hatten.

Für die Analyse wurde die Operationalisierung therapieassoziierte Mortalität bis zu 180 Tage nach der Behandlung mit einer allo-SZT entsprechend der Studie Boucher 2015 betrachtet.

In der Interventionsgruppe mit präsymptomatischem Therapiebeginn verstarb 1 der 8 Patientinnen und Patienten (12,5 %) innerhalb von 180 Tagen nach der Behandlung mit einer allo-SZT. Im vergleichbaren Zeitraum verstarben insgesamt 4 von 21 Patientinnen und Patienten (19,0 %) mit frühsymptomatischem Therapiebeginn im vergleichbaren Zeitraum nach der allo-SZT. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied eines präsymptomatischen im Vergleich zu einem frühsymptomatischen Therapiebeginns (Odds Ratio [OR]: 0,61; 95 %-KI: [0,06; 6,44]; $p = 0,750$).

Zusätzlich trat ein therapieassoziiertes Todesfall erst 8 Monate nach der allo-SZT-Behandlung in der Gruppe der frühsymptomatisch behandelten Patientinnen und Patienten auf.

4.4.4.1.2.3 Grobmotorische Funktion

Für den Endpunkt grobmotorische Funktion (erfasst über das Instrument GMFC-MLD, siehe Abschnitt 4.3.4.1.1.2) liegen verwertbare Daten von insgesamt 17 Patientinnen und Patienten des Datensatzes allo-SZT vor (siehe Tabelle 37).

Die Kaplan-Meier-Kurve zum GMFC-MLD-Level ≥ 3 (Abbildung 21), der einem Verlust der Gehfunktion entspricht, zeigt, dass es einen ausreichend langen vergleichbaren Beobachtungszeitraum der Interventionsgruppe mit präsymptomatischem Therapiebeginn und der Vergleichsgruppe mit frühsymptomatischem Therapiebeginn bezogen auf das Alter gab. Die 7 Patientinnen und Patienten mit präsymptomatischen Therapiebeginn hatten kein Ereignis im Beobachtungszeitraum, während bei 3 (30,0 %) von 10 Patientinnen und Patienten mit frühsymptomatischen Therapiebeginn im selben Zeitraum (bezogen auf das Alter) ein Ereignis eintrat. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied eines präsymptomatischen im Vergleich zu einem frühsymptomatischen Therapiebeginns (HR: 0,20; 95 %-KI: [0,001; 2,06]; $p = 0,143$).

Die Kaplan-Meier-Kurve zum GMFC-MLD-Level ≥ 5 (Abbildung 22), der einem Verlust der gesamten motorischen Funktionen außer der Kopfkontrolle entspricht, zeigt, dass es einen ausreichend langen vergleichbaren Beobachtungszeitraum der Interventionsgruppe mit präsymptomatischem Therapiebeginn und der Vergleichsgruppe mit symptomatischem Therapiebeginn bezogen auf das Alter gab. Die 7 Patientinnen und Patienten mit präsymptomatischen Therapiebeginn hatten kein Ereignis im Beobachtungszeitraum, während bei 1 Person (10,0 %) mit frühsymptomatischen Therapiebeginn im selben Zeitraum (bezogen auf das Alter) ein Ereignis eintrat. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied eines präsymptomatischen im Vergleich zu einem frühsymptomatischen Therapiebeginns (HR: 0,48; 95 %-KI: [0,003; 8,93]; $p = 0,403$).

4.4.4.1.2.4 Krankheitsverlauf

Für den Endpunkt Krankheitsverlauf liegen verwertbare Daten von insgesamt 13 Patientinnen und Patienten des Datensatzes allo-SZT vor (siehe Tabelle 38). Bei diesem Endpunkt handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt aus den beiden Endpunkten grobmotorische Funktion (erhoben mittels GMFC-MLD) und kognitive Funktion (Full-scale Intelligence Quotient [FSIQ] erhoben mittels Wechsler Intelligence Scale for Children III bis V, Wechsler Adult Intelligence Scale III bis V und Kaufman Assessment Battery for Children I bis II). In den Studien, auf denen der Datensatz allo-SZT basiert, wurde zwischen einem stabilen und progressiven Krankheitsverlauf differenziert. In der Studie Beschle 2020 wurde ein progressiver Krankheitsverlauf definiert als ein Verlust von mehr als 1 Level im GMFC-MLD oder einem Verlust von > 30 Punkten (2-fache Standardabweichung [SD]) im FSIQ. In der Studie Groeschel 2016 wurde ein progressiver Krankheitsverlauf strenger definiert, als ein Verlust von mehr als 1 Level im GMFC-MLD oder einem Verlust von > 15 FSIQ-Punkten

(1-fache SD) im gesamten Nachbeobachtungszeitraum. Wenn kein FSIQ-Testergebnis zu Beginn der Studie vorlag, wurde der FSIQ auf mindestens 85 geschätzt, vorausgesetzt einer normalen Schulbildung und die Eltern sowie Ärztinnen und Ärzte meldeten keine kognitiven Probleme.

Für die Analyse des Datensatzes allo-SZT wurde die Operationalisierung progressiver Krankheitsverlauf zum Zeitpunkt 2 Jahre nach der Behandlung mit einer allo-SZT betrachtet. Aufgrund der leicht unterschiedlichen Operationalisierung ist für eine Patientin oder einen Patienten mit stabilem Krankheitsverlauf in der Studie Beschle 2020 unklar, ob sie oder er auch bezüglich der Kriterien nach der Studie Groeschel 2016 einen stabilen Krankheitsverlauf aufweist.

In der Interventionsgruppe mit präsymptomatischem Therapiebeginn hatte keine bzw. keiner der 8 Patientinnen und Patienten (0 %) innerhalb von 2 Jahren nach der Behandlung mit einer allo-SZT einen progressiven Krankheitsverlauf. Im Gegensatz dazu hatten insgesamt 4 von 7 Patientinnen und Patienten (57,1 %) mit frühsymptomatischen Therapiebeginn im gleichen Zeitraum nach der allo-SZT einen progressiven Krankheitsverlauf. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zugunsten eines präsymptomatischen im Vergleich zu einem frühsymptomatischen Therapiebeginn (OR: 0,06; 95 %-KI: [0,002; 1,46]; $p = 0,031$).

Zusätzlich entwickelte 1 Kind mit frühsymptomatischen Therapiebeginn 2,3 Jahre nach der allo-SZT einen progressiven Krankheitsverlauf. Des Weiteren bestehen Unsicherheiten am Ergebnis, da die Behandlungsgruppen 2 Jahre nach der allo-SZT unterschiedlich alt sind.

Aufgrund der unzureichenden Datenlage ist die Ergebnisdarstellung als rein deskriptiv zu verstehen (siehe Abschnitt 4.4.4).

4.4.4.1.2.5 Graft versus Host Disease

Für den Endpunkt GvHD liegen verwertbare Daten von insgesamt 15 Patientinnen und Patienten des Datensatzes allo-SZT vor (siehe Tabelle 39). In den 2 Studien, auf denen der Datensatz allo-SZT für diesen Endpunkt basiert, war die Operationalisierung der GvHD nicht näher definiert. Für eine Patientin in der Studie Beschle 2020 wurde eine akute GvHD (aGvHD) Grad I berichtet, wobei für die gleiche Patientin in der Studie Groeschel 2016 eine aGvHD Grad II berichtet wurde. Es wurde der Wert aus der Studie Groeschel 2016 herangezogen.

In der Interventionsgruppe mit präsymptomatischem Therapiebeginn wies 1 der 6 Patientinnen und Patienten (16,7 %) im Beobachtungszeitraum eine aGvHD Grad I bis III auf. Im Gegensatz dazu wiesen insgesamt 7 von 9 Patientinnen und Patienten (77,8 %) mit frühsymptomatischen Therapiebeginn eine aGvHD Grad I bis III auf. Beide Gruppen wurden lange genug nachbeobachtet. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied

zugunsten eines präsymptomatischen im Vergleich zu einem frühsymptomatischen Therapiebeginns (OR: 0,06; 95 %-KI: [0,004; 0,82]; $p = 0,027$).

In der Interventionsgruppe mit präsymptomatischem Therapiebeginn wies keine Patientin bzw. kein Patient (0 %) im Beobachtungszeitraum eine chronische GvHD (cGvHD) Grad I bis III auf. Im Gegensatz dazu wies insgesamt 1 von 5 Patientinnen und Patienten (20,0 %) mit frühsymptomatischen Therapiebeginn eine cGvHD Grad I bis III auf. Beide Gruppen wurden lange genug nachbeobachtet. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied eines präsymptomatischen im Vergleich zu einem frühsymptomatischen Therapiebeginns (OR: 0,23; 95 %-KI: [0,01; 7,05]; $p = 0,325$).

Aufgrund der unzureichenden Datenlage ist die Ergebnisdarstellung als rein deskriptiv zu verstehen (siehe Abschnitt 4.4.4).

4.4.4.2 Adulter MLD-Subtyp

Für keinen Vergleich liegen verwertbaren Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit adultem MLD-Subtyp vor.

4.5 Studien zur diagnostischen Güte – Früherkennung von MLD

4.5.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

In allen 4 eingeschlossenen Studien – Hong 2021 [14], Laugwitz 2024 [29], Malvagia 2025 [30] sowie Wu 2024 [31] – wurde jeweils die Machbarkeit eines Neugeborenen Screenings zur Früherkennung von MLD untersucht. Für den vorliegenden Bericht werden die 4 eingeschlossenen Studien als Studien zur diagnostischen Güte des Screenings auf MLD herangezogen. Bei allen 4 Studien wurden ausschließlich die testpositiven Befunde verifiziert (VOPT-Design), während für testnegative Befunde keine systematische Nachbeobachtung bzw. kein Referenztest beschrieben werden. Die Screening-Algorithmen der 4 Studien unterscheiden sich insbesondere darin, ob sie den genetischen Test zur Bestimmung des *ARSA*-Genotyps umfassen oder nicht. Im Folgenden werden die Studien entsprechend dieser Unterteilung dargestellt.

Screening-Algorithmus inklusive Bestimmung des *ARSA*-Genotyps

In der Studie **Laugwitz 2024** werden die Ergebnisse eines Neugeborenen Screening-Pilotprogramms zu MLD beschrieben, das in Deutschland durchgeführt wurde. Im Zeitraum von Oktober 2021 bis Juli 2023 wurden 109 259 prospektiv rekrutierte Neugeborene untersucht. Alle nachfolgend beschriebenen Screeningtests erfolgten auf der Basis von Filterkartenblut.

Laugwitz 2024 beschreiben einen 3-stufigen Screening-Algorithmus. Bei allen Neugeborenen wurde getestet, ob die Sulfatidkonzentration erhöht ist (Stufe 1). In Laugwitz 2024 ist dazu

angegeben, dass das C16:0-Sulfatid sowie das C16:1-OH-Sulfatid verwendet wurden und deren Cut-offs im Studienverlauf geändert wurden. Weiterhin ist angegeben, dass der finale Cut-off des C16:0-Sulfatids $0,17 \mu\text{mol/l}$ betrug und der des C16:1-OH-Sulfatids $\geq 0,05 \mu\text{mol/l}$. Es gibt jedoch keine Angaben zu den Cut-offs zu Studienbeginn und dazu, wie oft die Cut-offs geändert wurden. Bei einem positiven Testergebnis (erhöhte Sulfatidkonzentration) sollte eine Bestimmung der ARSA-Enzymaktivität (Cut-off: $\leq 0,015 \mu\text{mol/l/Stunde}$; Stufe 2) erfolgen. Aufgrund technischer Schwierigkeiten zu Beginn der Studie konnte die ARSA-Enzymaktivität nur bei einem Teil der Neugeborenen mit erhöhter Sulfatidkonzentration bestimmt werden (230/381 [60,4 %] Neugeborenen). Bei einem positiven Ergebnis des 2. Tests (verringerte ARSA-Enzymaktivität) sollte schließlich ein genetischer Test zur Bestimmung des ARSA-Genotyps (Stufe 3) erfolgen. Damit sollte nachgewiesen werden, ob biallelische klinisch relevante ARSA-Genvarianten vorliegen. Aufgrund der erwähnten technischen Schwierigkeiten bezüglich der Bestimmung der ARSA-Enzymaktivität erfolgte der genetische Test bei allen Neugeborenen mit einem positiven Testergebnis der Stufe 1 (erhöhte Sulfatidkonzentration).

Parallel zum genetischen Test zur Bestimmung des ARSA-Genotyps erfolgte zudem eine Sequenzierung der *PSAP*- und *SUMF1*-Gene, um biochemisch ähnliche Erkrankungen ausschließen zu können. Als screeningpositiv galten Neugeborene mit biallelischen klinisch relevanten ARSA-Genvarianten gemäß ACMG (pathogene [Klasse 5], wahrscheinlich pathogene [Klasse 4] und VUS [Klasse 3]). Die Klassifizierung der ARSA-Genvarianten erfolgte gemäß der Leitlinie des ACMG [8]. Neugeborene mit biallelischen klinisch relevanten *PSAP*- und *SUMF1*-Genvarianten wurden zwar nicht als falsch-positiv betrachtet. Es wurden jedoch ausschließlich die Eltern von Neugeborenen mit MLD aufgrund biallelischer klinisch relevanter ARSA-Genvarianten über das Screeningergebnis informiert.

Die Verifizierung der screeningpositiven Ergebnisse (Referenztest) erfolgte mithilfe eines 3-teiligen Tests bestehend aus einem Nachweis erhöhter Sulfatide im Urin (Cut-off: $> 142,7 \text{ nmol/l}$) des Neugeborenen, einer laborchemischen Messung der ARSA-Enzymaktivität im Blut (Cut-off: $< 2 \text{ E}/10^6 \text{ Leukozyten}$) des Neugeborenen sowie einer Sequenzierung der ARSA-Gene der Neugeborenen und ihrer biologischen Eltern. Die Klassifizierung der ARSA-Genvarianten erfolgte gemäß der ACMG-Leitlinie [8] u. a. mithilfe der Genvarianten-Datenbanken ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) und LOVD (<https://www.lovd.nl/>).

Schließlich wurden die Befunde im Rahmen eines Expertenkonsortiums der MLD-Initiative (MLDi) diskutiert und eine Vorhersage der MLD-Verlaufsform (sowie der passenden Behandlungs- und Monitoringstrategie) vorgenommen. Die Vorhersage des MLD-Subtyps zielte insbesondere auf die Unterscheidung zwischen frühem und spätem MLD-Krankheitsbeginn sowie innerhalb des frühen MLD-Krankheitsbeginns auf die Unterscheidung zwischen spätinfantilem und frühjuvenilem MLD-Subtyp ab. Die Vorhersage des MLD-Subtyps

erfolgte auf Basis des ARSA-Genotyps sowie auf der ARSA-Enzymaktivität im Blut nach dem Assay gemäß der Studie Santhanakumaran 2022 zur Differenzierung der MLD-Verlaufsformen.

Screening-Algorithmus ohne Bestimmung des ARSA-Genotyps

In der Studie **Hong 2021** werden die Ergebnisse einer Machbarkeitsstudie zum Neugeborenencreening auf MLD in den USA beschrieben. Es wurden u. a. 2 verschiedene 2-stufige Screening-Algorithmen untersucht.

Der 1. Screening-Algorithmus wurde an 27 335 zufällig ausgewählten, pseudonymisierten Neugeborenen getestet. Hierzu wurde archiviertes Filterkartenblut dieser Neugeborenen untersucht, das 30 bis 60 Tage bei Raumtemperatur gelagert wurde. Der Screening-Algorithmus bestand aus einem Test zur Bestimmung der Konzentration des C16:0-Sulfatids (Cut-off: $\geq 0,17 \mu\text{mol/l}$) sowie – bei einem positiven Ergebnis des Sulfatidtests – einem anschließenden Test zur Bestimmung der ARSA-Enzymaktivität (Cut-off: $< 20 \%$ des Tagesdurchschnitts gesunder Neugeborener). War dieser 2. Test positiv, wurde die Aktivität von den 3 folgenden Referenzenzymen bestimmt: Iduronat-2-Sulfatase (I2S), Galactosamin-(N-Acetyl)-6-Sulfatase (GALNS) und Arylsulfatase B (ARSB).

Aufgrund technischer Schwierigkeiten konnte die ARSA-Enzymaktivität nur bei einem Teil der Neugeborenen mit erhöhter Sulfatidkonzentration bestimmt werden (122/195 [62,6 %] Neugeborenen).

Der 2. Screening-Algorithmus wurde an 2287 zufällig ausgewählten, anonymisierten Neugeborenen getestet. Hier wurden die oben genannten Screeningtests in umgekehrter Reihenfolge angewendet.

Als screeningpositiv galten bei beiden Screening-Algorithmen Neugeborene mit einer erhöhten Sulfatidkonzentration und einer verringerten ARSA-Enzymaktivität bei gleichzeitig normaler Aktivität der 3 Referenzenzyme. Die Verifizierung der screeningpositiven Ergebnisse (Referenztest) erfolgte mittels Sequenzierung des ARSA-Gens. Die Klassifizierung der ARSA-Genvarianten erfolgte mithilfe der Genvarianten-Datenbank ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>).

In der Studie **Malvagia 2025** werden Interimsergebnisse eines prospektiv geplanten Neugeborenencreening-Pilotprogramms berichtet, in dem insgesamt 80 000 Neugeborene auf MLD gescreent werden sollen. Im Zeitraum von März 2023 bis Februar 2025 wurden in 1 Screeningzentrum 42 262 prospektiv rekrutierte Neugeborene untersucht. Alle Screeningtests erfolgten an Filterkartenblut. Der Screening-Algorithmus wurde im Studienverlauf (November 2024) geändert.

Untersucht wurde ein 2-stufiger Screening-Algorithmus. Bei allen Neugeborenen wurde getestet, ob die Sulfatidkonzentration erhöht ist (Stufe 1). Hier wurde die Konzentration von 4 Sulfatiden bestimmt: C16:0, C16:0-OH, C16:1 sowie C16:1-OH. Ein positives Testergebnis lag vor, wenn für mindestens 1 der 4 verschiedenen Sulfatide und / oder für die Summe aller 4 Sulfatide eine erhöhte Konzentration vorlag: C16:0 $\geq 0,196 \mu\text{mol/l}$, C16:0-OH $\geq 0,228 \mu\text{mol/l}$, C16:1 $\geq 0,041 \mu\text{mol/l}$, C16:1-OH $\geq 0,060 \mu\text{mol/l}$, Summe der 4 Sulfatide $\geq 0,485 \mu\text{mol/l}$. Ab November 2024 wurden diese Cut-offs gesenkt, um eine höhere Sensitivität zu erreichen: C16:0 $\geq 0,161 \mu\text{mol/l}$, C16:0-OH $\geq 0,182 \mu\text{mol/l}$, C16:1 $\geq 0,033 \mu\text{mol/l}$, C16:1-OH $\geq 0,050 \mu\text{mol/l}$, Summe der 4 Sulfatide $\geq 0,398 \mu\text{mol/l}$. Bei einem positiven Testergebnis der Stufe 1 erfolgte ein Test zur Bestimmung der ARSA-Enzymaktivität (Cut-off: $< 20 \%$ des Tagesdurchschnitts gesunder Neugeborener; Stufe 2). Bei einem positiven Testergebnis (verringerte ARSA-Enzymaktivität) oder falls der Test zur Bestimmung der ARSA-Enzymaktivität nicht durchgeführt werden konnte, wurde von den Neugeborenen eine 2. Trockenblutprobe auf Filterpapierkarten entnommen, um die beiden Screeningtests zu wiederholen. Als screeningpositiv galten Neugeborene, die in beiden Durchgängen eine erhöhte Sulfatidkonzentration und eine verringerte ARSA-Enzymaktivität aufwiesen. Die Verifizierung der screeningpositiven Ergebnisse (Referenztest) erfolgte mittels klinischer Untersuchung, Sequenzierung des ARSA-Gens sowie einer laborchemischen Messung der ARSA-Enzymaktivität in Leukozyten. Malvagia 2025 enthält keine Informationen dazu, wie die Klassifizierung der ARSA-Genvarianten erfolgen sollte.

In der Studie **Wu 2024** werden die Ergebnisse einer Prä-Pilotstudie zum Neugeborenencreening auf MLD in Großbritannien beschrieben. In dieser Studie wurde der Screening-Algorithmus, der in der Studie Hong 2021 entwickelt wurde, bei 3687 Neugeborenen angewendet. Allerdings wurden andere Referenzenzyme verwendet: Parallel zum 2. Test (ARSA-Enzymaktivität) wurde die Aktivität von den Referenzenzymen Betagalaktosidase (GLB1) und Sulfamidase (SGSH) bestimmt. Als screeningpositiv galten Neugeborene mit einer erhöhten Sulfatidkonzentration und einer verringerten ARSA-Enzymaktivität bei gleichzeitig normaler Aktivität mindestens eines der beiden Referenzenzyme. Die Verifizierung der screeningpositiven Ergebnisse (Referenztest) erfolgte mittels Sequenzierung des ARSA-Gens. Die Klassifizierung der ARSA-Genvarianten erfolgte mithilfe der Genvarianten-Datenbanken ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) und gnomAD (<https://gnomad.broadinstitute.org/>).

4.5.2 Vorhandene bewertungsrelevante Zielgrößen

Für die Beurteilung geeigneter diagnostischer Testverfahren wurden 4 Studien zur diagnostischen Güte im VOPT-Design betrachtet (Hong 2021, Laugwitz 2024, Malvagia 2025, Wu 2024). Dieses Studiendesign erlaubt allein eine Berechnung des positiven prädiktiven Werts (PPV). Nur in dem Fall, dass keine falsch-positiven Ereignisse auftreten, sind darüber hinaus Aussagen zur Spezifität möglich.

4.5.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit der Ergebnisse

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). In Laugwitz 2024 beinhaltete der Indextest mit der Bestimmung des ARSA-Genotyps zudem einen Teil des Referenztests (Inkorporation Bias). In der Studie Wu 2024 waren zwar die Cut-offs dieser beiden Tests prospektiv festgelegt, jedoch umfasste der Referenztest zur MLD-Diagnosestellung nicht das 3-teilige Verfahren (siehe Abschnitt A2.3.1.3), sondern allein die Sequenzierung des ARSA-Gens (Domäne 3 nach QUADAS 2).

Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser Studien wurden als gering bewertet.

4.5.4 Ergebnisse zu den Zielgrößen

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.

In der Studie Laugwitz 2024 wurden mit dem beschriebenen Screening-Algorithmus, der die genetische Sequenzierung beinhaltete, 3 Neugeborene positiv getestet. In dieser Studie wurden keine falsch-positiven Befunde berichtet. Das heißt, sowohl PPV als auch Spezifität liegen insgesamt bei 100 % (PPV = 100; 95 %-KI: [43,9; 100]). Laut einer aktuellen Pressemitteilung zu dieser Studie sind diese Ergebnisse jedoch als veraltet anzusehen (siehe Abschnitt 5.1).

In der Studie Hong 2021 wurden mit dem 1. Screening-Algorithmus 2 Neugeborene positiv getestet. Eines dieser Kinder erwies sich im Referenztest (genetische Sequenzierung) als falsch-positiv (PPV = 50,0; 95 %-KI: [9,5; 90,5]).

Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien Hong 2021 und Laugwitz 2024 erfolgte nicht, da die verwendeten Screening-Algorithmen differieren.

Unklar bleibt, wie viele erkrankte Kinder jeweils nicht gefunden werden. Aufgrund der sehr geringen Prävalenz ist davon auszugehen, dass der überwiegende Anteil negativer Testergebnisse im Indextest richtig ist. Insgesamt deuten die Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte darauf hin, dass die untersuchten Testverfahren für ein Screening bei Neugeborenen auf MLD geeignet sind.

4.6 Studien zur diagnostischen Güte – Differenzierung der MLD-Verlaufsformen

4.6.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

In beiden eingeschlossenen Studien – Santhanakumaran 2022 [10,32] und Trinidad 2023 [33] – wurden Patientinnen und Patienten mit bereits diagnostizierter MLD retrospektiv bezüglich der Vorhersage der MLD-Verlaufsformen untersucht.

In der retrospektiven Kohortenstudie **Santhanakumaran 2022** wurden klinische, genetische und biochemische Daten von insgesamt 96 Patientinnen und Patienten mit genetisch und/oder biochemisch bestätigter MLD aus einer MLD-Datenbank in Deutschland ausgewertet. Es wurde retrospektiv eine Korrelation der ARSA-Enzymaktivität sowie des ARSA-Genotyps mit dem Krankheitsverlauf der Patientinnen und Patienten, u. a. dem Alter bei MLD-Krankheitsbeginn und den MLD-Verlaufsformen untersucht. Für den vorliegenden Bericht wird Santhanakumaran 2022 als Studie zur diagnostischen Güte zur Differenzierung der MLD-Verlaufsformen herangezogen. Bei 84 Patientinnen und Patienten wurde der MLD-Krankheitsbeginn – und damit der MLD-Subtyp – phänotypisch symptomatisch diagnostiziert. Bei den anderen 12 Patientinnen und Patienten wurde die MLD vor dem Auftreten von MLD-Symptomen (präsymptomatisch) über Geschwister diagnostiziert. Für den vorliegenden Bericht wurden ausschließlich die 84 Patientinnen und Patienten mit phänotypisch diagnostiziertem MLD-Krankheitsbeginn herangezogen. Unter diesen 84 Patientinnen und Patienten waren 38 mit spätinfantilem MLD-Subtyp (45 %), 15 mit frühjuvenilem (18 %), 20 mit spätjuvenilem (24 %) und 11 mit adultem (13 %). Die Definition der phänotypisch manifesten MLD-Subtypen basierte auf dem Alter (spätinfantil < 2,5 Jahre, frühjuvenil < 6 Jahre, spätjuvenil 6 bis 16 Jahre, adult > 16 Jahre) (bezüglich der verwendeten Altersgrenzen siehe Abschnitt 5.2).

Für den vorliegenden Bericht wurden 3 Tests als Indextests herangezogen:

- die ARSA-Enzymaktivität mit dem Cut-off < 0,039 E/10⁶ Leukozyten (< 1 % der ARSA-Enzymaktivität von Personen ohne MLD),
- der ARSA-Genotyp mit dem Trennkriterium biallelisch auftretende PTVs,
- die ODER-Kombination aus diesen beiden Tests: ein positives Ergebnis lag vor, wenn mindestens einer der beiden Tests positiv war.

Gemäß dem Vorschlag der Studiengruppe Santhanakumaran 2022 wurden alle 3 Indextests sowohl für die Differenzierung zwischen der spätinfantilen MLD und den anderen MLD-Subtypen herangezogen als auch für die Differenzierung zwischen der frühen MLD-Verlaufsform (spätinfantile und frühjuvenile MLD) und der späten MLD-Verlaufsform (spätjuvenile und adulte MLD).

Bezüglich der ARSA-Enzymaktivität ist anzumerken, dass sich der Assay zur Differenzierung der MLD-Verlaufsformen von dem Assay unterscheidet, der im Screening auf MLD verwendet wird. Mit dem Assay zur Differenzierung der MLD-Verlaufsformen können – u. a. aufgrund einer längeren Inkubationszeit – kleinere Unterschiede innerhalb des Wertebereichs der ARSA-Enzymaktivität von Patientinnen und Patienten mit MLD bestimmt werden. Die ARSA-Enzymaktivität wurde in archivierten Leukozytenproben von Patientinnen und Patienten mit MLD untersucht. Proben von Patientinnen und Patienten, die bereits eine Therapie der MLD erhalten hatten, wurden dabei nicht für die Auswertung berücksichtigt. Für die Bestimmung des ARSA-Genotyps wurde die ARSA-Gensequenzierung mittels Next-Generation Sequencing oder Sanger Sequenzierung durchgeführt. Die Einteilung der ARSA-Genvarianten in PTVs erfolgte mithilfe des Ensemble Variant Effect Predictor. Die Klassifizierung von ARSA-Genvarianten erfolgte gemäß der ACMG-Leitlinie [8].

Weitere Auswertungen der Studie wie die Korrelation von klinischen Symptomen und der MLD-Progression mit der ARSA-Enzymaktivität wurden für die vorliegende Bewertung mangels Relevanz für die Fragestellung zur Differenzierung der MLD-Verlaufsformen nicht berücksichtigt.

In der Studie **Trinidad 2023** wurde ein Datensatz von insgesamt 489 Patientinnen und Patienten mit manifester MLD aus 49 publizierten Studien ausgewertet. Die ausgewerteten Studien sind in ClinVar – einer Datenbank für Genvarianten – in den Datensätzen pathogener ARSA-Genvarianten hinterlegt. Bei den ausgewerteten Studien handelt es sich in der Mehrheit um kleine Fallserien ($n = 19$ mit einer Fallzahl von 2 bis 10 Patientinnen und Patienten) oder Fallberichte ($n = 13$). Nur 17 ausgewertete Studien umfassten mehr als 10 eingeschlossene Patientinnen und Patienten (Spanne: [10; 68]). Die 49 Studien wurden zwischen 1991 und 2021 publiziert, 23 Studien davon vor 2015. Bei der Mehrzahl der Studien wurde die Publikation u. a. durch besondere Aspekte veranlasst, wie z. B. das Auftreten mindestens 1 neuen ARSA-Genvariante oder eines komplexen Genotyps. Die meisten Studien wurden in europäischen Ländern ($n = 19$), nordamerikanischen Ländern ($n = 6$), asiatischen Ländern ($n = 9$) und nordafrikanischen Ländern / Ländern aus Kleinasien ($n = 4$) durchgeführt. Aus den restlichen 9 Studien ging der Ort der Durchführung nicht klar hervor. 2 der 49 Studien berichten Daten zu Patientinnen und Patienten der gleichen deutschen MLD-Datenbank, die im Rahmen des LEUKONET-Projekts 2006 entstand und Grundlage der Studie Santhanakumaran 2022 ist: Böhringer 2017 [34] und Elgün 2019 [13]. Die genaue Anzahl der Patientinnen und Patienten, die sowohl in die Studie Trinidad 2023 als auch die Studie Santhanakumaran 2022 eingingen, kann nicht bestimmt werden. Maximal handelt es sich um die 40 Patientinnen und Patienten, die in der Studie Trinidad 2023 aus Böhringer 2017 [34] und Elgün 2019 [13] berücksichtigt wurden.

Der als „kuratiert“ bezeichnete Datensatz umfasst Daten zu 265 Patientinnen und Patienten mit spätingfantilem, 166 mit juvenilem und 55 mit adultem MLD-Subtyp (3 Patienten wurden aus der Analyse ausgeschlossen, da für diese weder Angaben zum MLD-Subtyp noch zum MLD-Krankheitsbeginn vorlagen). Die Definition der phänotypisch manifesten MLD-Subtypen basierte auf dem Alter bei Symptombeginn (spätingfantil < 2,5 Jahre, juvenil ≥ 2,5 Jahre bis 16 Jahre, adult > 16 Jahre), wobei keine Unterscheidung innerhalb der juvenilen Gruppe in früh- bzw. spätjuvenil erfolgte.

Für den vorliegenden Bericht wurde der *ARSA*-Genotyp als Indextest herangezogen, mit dem Trennkriterium biallelisch auftretende *ARSA*-Genvarianten, die in der Studie Trinidad 2023 als schwerwiegend eingestuft wurden. Als schwerwiegend wurden *ARSA*-Genvarianten mit einer LoF-Mutation („stop-gained or a frameshift resulting in a stop-gained mutation“) sowie *ARSA*-Genvarianten, die bei einer Patientin oder einem Patienten mit spätingfantiler MLD vorkamen, bewertet. 28 *ARSA*-Genvarianten wurden als schwerwiegend bewertet. In Trinidad 2023 wurden ausschließlich *ARSA*-Genvarianten bewertet, die bei mindestens 5 Patientinnen und Patienten des Datensatzes auftraten. Unter insgesamt 246 *ARSA*-Genvarianten des Datensatzes traten 37 *ARSA*-Genvarianten bei mindestens 5 Patientinnen und Patienten auf.

4.6.2 Vorhandene bewertungsrelevante Zielgrößen

Für die Beurteilung geeigneter diagnostischer Testverfahren zur Differenzierung der MLD-Verlaufsformen wurden aus den eingeschlossenen Studien für die verschiedenen Indextests jeweils die 4-Feldertafeldaten extrahiert, um deren Sensitivität und Spezifität zu berechnen.

4.6.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse beider Studien zur Differenzierung der MLD-Verlaufsformen wurde als hoch eingestuft. Dies war vor allem dadurch begründet, dass die Trennkriterien zur Differenzierung der MLD-Verlaufsformen retrospektiv in Kenntnis der Ergebnisse festgelegt wurden (Domäne 2 nach QUADAS 2). In der Studie Santhanakumaran 2022 betrug zudem der Anteil fehlender Werte in den Analysen aller Tests jeweils mehr als 10 % (Domäne 4 nach QUADAS 2).

Schließlich war bezüglich beider Studien unklar, ob die Patientenselektion (Domäne 1 nach QUADAS 2) adäquat erfolgte: In Santhanakumaran 2022 wurden die Patientinnen und Patienten mit MLD retrospektiv aus der deutschen MLD-Datenbank eingeschlossen, die im Rahmen des LEUKONET-Projekts 2006 entstand. Dabei ist unklar, wie vollständig bzw. repräsentativ diese MLD-Datenbank ist. Auch in Trinidad 2023 ist unklar, ob der Datensatz repräsentativ für Patientinnen und Patienten mit MLD ist, da die Publikation der meisten Studien u. a. durch besondere Aspekte wie neue *ARSA*-Genvarianten und komplexe *ARSA*-Genotypen veranlasst wurde. Zudem kann nicht davon ausgegangen werden, dass ClinVar alle pathogenen *ARSA*-Genvarianten beinhaltet [35]. Auch die Vollständigkeit hinsichtlich der

Publikationen zu MLD ist aufgrund der Ausrichtung der Datenbank ClinVar auf individuelle ARSA-Genvarianten fraglich.

Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie Santhanakumaran 2022 wurden als gering bewertet, bezüglich der Übertragbarkeit der Ergebnisse von Trinidad 2023 dagegen als hoch. Dies lag vor allem an der Selektion der Patientinnen und Patienten mit MLD, die in Trinidad 2023 u. a. aus Ländern stammen, für die eine andere Verteilung der MLD-Verlaufsformen als in Deutschland [1] und der Genotypen beschrieben ist [36,37].

4.6.4 Ergebnisse zur diagnostischen Güte

Zur Differenzierung der MLD-Verlaufsformen wurden 2 verschiedene Ansätze untersucht:

- die Differenzierung zwischen spätinfantilem MLD-Subtyp und nicht spätinfantilem MLD-Subtyp (frühjuvener, spätjuvener und adulter MLD-Subtyp)
- die Differenzierung zwischen dem frühen MLD-Krankheitsbeginn (spätinfantiler und frühjuvener MLD-Subtyp) und dem späten MLD-Krankheitsbeginn (spätjuvener und adulter MLD-Subtyp)

Bei beiden Ansätzen zur Differenzierung der MLD-Verlaufsformen zeigte sich sowohl für die ARSA-Enzymaktivität allein als auch die ODER-Kombination aus der ARSA-Enzymaktivität und dem ARSA-Genotyp jeweils eine ungefähr doppelt so hohe Sensitivität als für die Analysen zum ARSA-Genotyp allein. Daher werden im Folgenden ausschließlich die Ergebnisse für die ARSA-Enzymaktivität sowie die ODER-Kombination aus der ARSA-Enzymaktivität und dem ARSA-Genotyp zusammengefasst.

Für den 1. Ansatz zur Differenzierung der MLD-Verlaufsformen zeigten sich folgende Ergebnisse:

- ARSA-Enzymaktivität: Sensitivität: 87,5 %; 95 %-KI: [69,0; 95,7], Spezifität: 89,5 %; 95 %-KI: [75,9; 95,8]
- ODER-Kombination aus der ARSA-Enzymaktivität und dem ARSA-Genotyp: Sensitivität: 93,3 %; 95 %-KI: [78,7; 98,2], Spezifität: 87,1 %; 95 %-KI: [71,1; 94,9]

Für den 2. Ansatz zur Differenzierung der MLD-Verlaufsformen zeigten sich folgende Ergebnisse:

- ARSA-Enzymaktivität: Sensitivität: 71,4 %; 95 %-KI: [54,9; 83,7], Spezifität: 100 %; 95 %-KI: [87,5; 100]
- ODER-Kombination aus der ARSA-Enzymaktivität und dem ARSA-Genotyp: Sensitivität: 78,0 %; 95 %-KI: [63,3; 88,0], Spezifität: 100 %; 95 %-KI: [83,9; 100].

4.7 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse zum Neugeborenencreening auf metachromatische Leukodystrophie

4.7.1 Bewertung des Umfangs unpublizierter Daten

In der Studienregisterrecherche (siehe Tabelle 19) fand sich zur allo-SZT 1 abgeschlossene Studie ohne berichtete Ergebnisse (NCT00004378 [38]). Diese Studie untersucht die allo-SZT nicht ausschließlich bei MLD, insbesondere nicht speziell nur späte MLD-Verlaufsformen, sondern zielte breiter auf angeborene neurodegenerative Erkrankungen bzw. Stoffwechselerkrankungen ab. Die Relevanz dieser Studie ist für die vorliegende Bewertung ungewiss, da unklar ist, ob überhaupt Patientinnen und Patienten mit MLD (und spätem MLD-Krankheitsbeginn) eingeschlossen werden bzw. wurden. Der Umfang unpublizierter Daten wird als minimal gering eingeschätzt. Insgesamt wird das Risiko eines Publikation Bias im vorliegenden Fall als gering eingeschätzt.

Zur diagnostischen Güte der Früherkennung von MLD fand sich 1 abgeschlossene Studie ohne berichtete Ergebnisse (BabyDetect; NCT05687474 [39]). Anders als die 4 eingeschlossenen Studien untersuchte die Studie BabyDetect an 6824 Neugeborenen ein genomisches Screening, das nicht allein auf MLD abzielt, sondern auf mehr als 100 pädiatrische Erkrankungen. Zur diagnostischen Güte der Differenzierung der MLD-Verlaufsformen wurden in der Studienregisterrecherche keine abgeschlossenen Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert. Daher wird das Risiko eines Publikation Bias im vorliegenden Fall als gering eingeschätzt.

4.7.2 Nutzen- Schaden-Abwägung

In den folgenden Abschnitten werden Ergebniseinschätzungen zu den einzelnen Teilfragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung im Detail vorgenommen.

4.7.2.1 Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette

Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette wurden nicht identifiziert.

4.7.2.2 Studien zur diagnostischen Güte – Früherkennung von MLD

Die Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte zur Früherkennung von MLD (insbesondere die Studie Laugwitz 2024) deuten darauf hin, dass die untersuchten Testverfahren für ein Screening bei Neugeborenen auf MLD unter Verwendung von Trockenblut der Filterpapierkarte geeignet sind. Daten zur Anzahl falsch-negativer Ergebnisse liegen nicht vor.

Der Screeningtest ist auf die Erkrankungsursache ausgerichtet – reduzierte ARSA-Enzymaktivität und die daraus resultierende Sulfatidanhäufung. Daher ist davon auszugehen,

dass mit diesem Test im Screening alle MLD-Subtypen, insbesondere auch der am schwersten betroffene spätinfantile MLD-Subtyp, identifiziert werden.

4.7.2.3 Studien zur diagnostischen Güte – Differenzierung der MLD-Verlaufsformen

Die Ergebnisse 1 Studie zur diagnostischen Güte zur Differenzierung der MLD-Verlaufsformen deuten darauf hin, dass das untersuchte Verfahren zur Bestimmung der ARSA-Enzymaktivität (allein und in ODER-Kombination mit dem ARSA-Genotyp) geeignet ist, zum Zeitpunkt des Neugeborenencreenings zwischen dem frühen und späten MLD-Krankheitsbeginn zu differenzieren. Damit wurden mehr als 85 % der Patientinnen und Patienten mit dem spätinfantilen MLD-Subtyp bzw. 78 % der Patientinnen und Patienten mit der frühen MLD-Verlaufsform (spätinfantiler und frühjuvener MLD-Subtyp) identifiziert. Es wurden keine Patientinnen und Patienten mit der späten MLD-Verlaufsform falsch als solche mit der frühen MLD-Verlaufsform bewertet. Allerdings unterliegt die Studie mehreren Einschränkungen (vgl. Abschnitte 4.6.3 und 5.2). Insbesondere fehlt eine Validierung der retrospektiv entwickelten Diagnostik an einer unabhängigen Kohorte.

Die Ergebnisse von 2 Studien zur diagnostischen Güte zur Differenzierung der MLD-Verlaufsformen zeigen zudem, dass sich mit der Bestimmung des ARSA-Genotyps allein ein deutlich geringerer Anteil der Patientinnen und Patienten mit dem spätinfantilen MLD-Subtyp von den anderen 3 MLD-Subtypen abgrenzen lässt. Mit diesem Verfahren werden nur etwa 40 % der Patientinnen und Patienten mit dem spätinfantilen MLD-Subtyp identifiziert.

4.7.2.4 Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn

In der folgenden Tabelle 5 ist eine Übersicht der Teilfragestellungen zur Therapievorverlegung unter Berücksichtigung der MLD-Subtypen und das Ergebnis der Therapievorverlegung dargestellt.

Tabelle 5: Übersicht der Teilfragestellungen zur Therapievorverlegung unter Berücksichtigung der MLD-Subtypen und Ergebnis der Therapievorverlegung

MLD-Verlaufsform	Bewertungsrelevanter Vergleich		Ergebnis der Therapievorverlegung
	Prüfintervention: Früher Therapiebeginn	Vergleichsintervention: Später Therapiebeginn	
(Prognostizierter) früher MLD-Krankheitsbeginn			
spätinfantil	präsymptomatisch Gentherapie	symptomatisch Best supportive Care	dramatischer Effekt (zugunsten der Gentherapie): Gesamtüberleben, grobmotorische Funktion
frühjuvenil	präsymptomatisch Gentherapie	symptomatisch Best supportive Care	unzureichende Datenlage ^a
	präsymptomatisch Gentherapie	frühsymptomatisch Gentherapie	unzureichende Datenlage ^a
(Prognostizierter) später MLD-Krankheitsbeginn			
spätjuvenil	präsymptomatisch allo-SZT	symptomatisch Best supportive Care	keine verwertbaren Daten
	präsymptomatisch allo-SZT	frühsymptomatisch allo-SZT	unzureichende Datenlage ^a
adult	präsymptomatisch allo-SZT	symptomatisch Best supportive Care	keine verwertbaren Daten
	präsymptomatisch allo-SZT	frühsymptomatisch allo-SZT	keine verwertbaren Daten
a. rein deskriptive Darstellung; kein dramatischer Effekt allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; MLD: metachromatische Leukodystrophie			

4.7.2.4.1 (Prognostizierter) früher MLD-Krankheitsbeginn – Gentherapie

Für den spätinfantilen und den frühjuvenilen MLD-Subtyp liegen verwertbare Ergebnisse aus der Studie Orchard Therapeutics 2025 zu den patientenrelevanten Endpunkten Gesamtüberleben und grobmotorische Funktion vor. Ergebnisse zu Nebenwirkungen und der kognitiven Funktion wurden im vorliegenden Bericht jeweils ergänzend dargestellt, wobei letztere nicht in die Nutzen-Schaden-Abwägung einfließen.

Spätinfantiler MLD-Subtyp

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 spätinfantile Studienpopulation als auch auf die Geschwisteranalyse dieses MLD-Subtyps zu. Aufgetretene Nebenwirkungen werden angesichts dieser deutlich erkennbaren 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.

Frühjuvener MLD-Subtyp

Für den frühjuvenilen MLD-Subtyp liegen insgesamt wenige präsymptomatisch mit Gentherapie behandelte Fälle (n = 8) vor. 1 präsymptomatisch behandeltes Kind ist verstorben (siehe Abschnitt 4.3.4.2.1.1), die übrigen 7 der 8 präsymptomatisch behandelten Patientinnen und Patienten hatten gemäß der GMFC-MLD keinerlei Einbußen in der motorischen Funktion (GMFC-MLD-Level 0, siehe Abschnitt 4.3.4.2.1.2). Von den 8 Patientinnen und Patienten hatte beim herangezogenen Datenschnitt nur die Hälfte eine ausreichend lange Nachbeobachtung, um bei ausschließlicher Betrachtung dieser Fälle Vor- oder Nachteile des früheren (präsymptomatischen) Therapiebeginns im Vergleich zu einem späteren Therapiebeginn (frühsymptomatisch mit Gentherapie oder symptomatisch mit BSC) ausreichend sicher bewerten zu können.

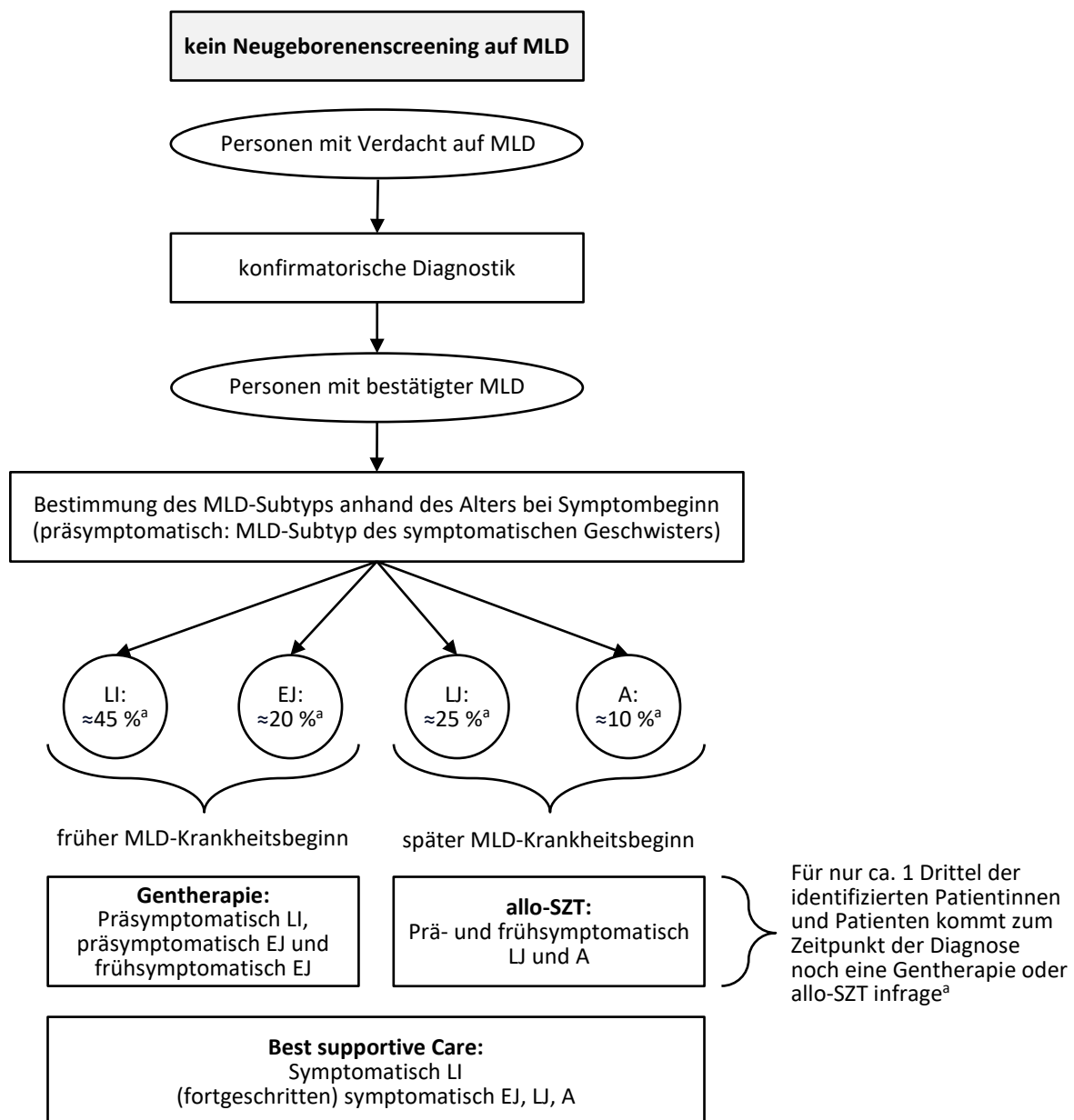
4.7.2.4.2 (Prognostizierter) später MLD-Krankheitsbeginn – allo-SZT

Insgesamt lagen für Patientinnen und Patienten mit spätem MLD-Krankheitsbeginn unzureichende (spätjuvener MLD-Subtyp) oder gar keine (adulte MLD-Subtyp) verwertbaren Ergebnisse vor, um Aussagen zu Vor- oder Nachteilen der Therapie(vorverlegung) mit einer allo-SZT treffen zu können. Verwertbare Ergebnisse lagen aus 3 Studien ausschließlich zum spätjuvenilen MLD-Subtyp und da ausschließlich für den Vergleich eines prä- versus einen frühsymptomatischen Therapiebeginns vor. Über alle Endpunkte hinweg zeigen sich keine dramatischen Effekte zugunsten oder zuungunsten eines früheren (präsymptomatischen) Therapiebeginns.

Ein dramatischer Schaden ist anhand der Daten zwar nicht zu erkennen, aber es bestehen therapieimmanente Risiken wie therapieassoziierte Mortalität und GvHD, die demnach das Leben verkürzen und nachteilig beeinflussen können. Dies birgt in der Screeningsituation für Kinder mit prognostizierten spätem MLD-Krankheitsbeginn ein zusätzliches Risiko durch den potenziell früheren Therapiebeginn.

4.7.2.5 Gesamtaussage zum Neugeborenen Screening auf MLD

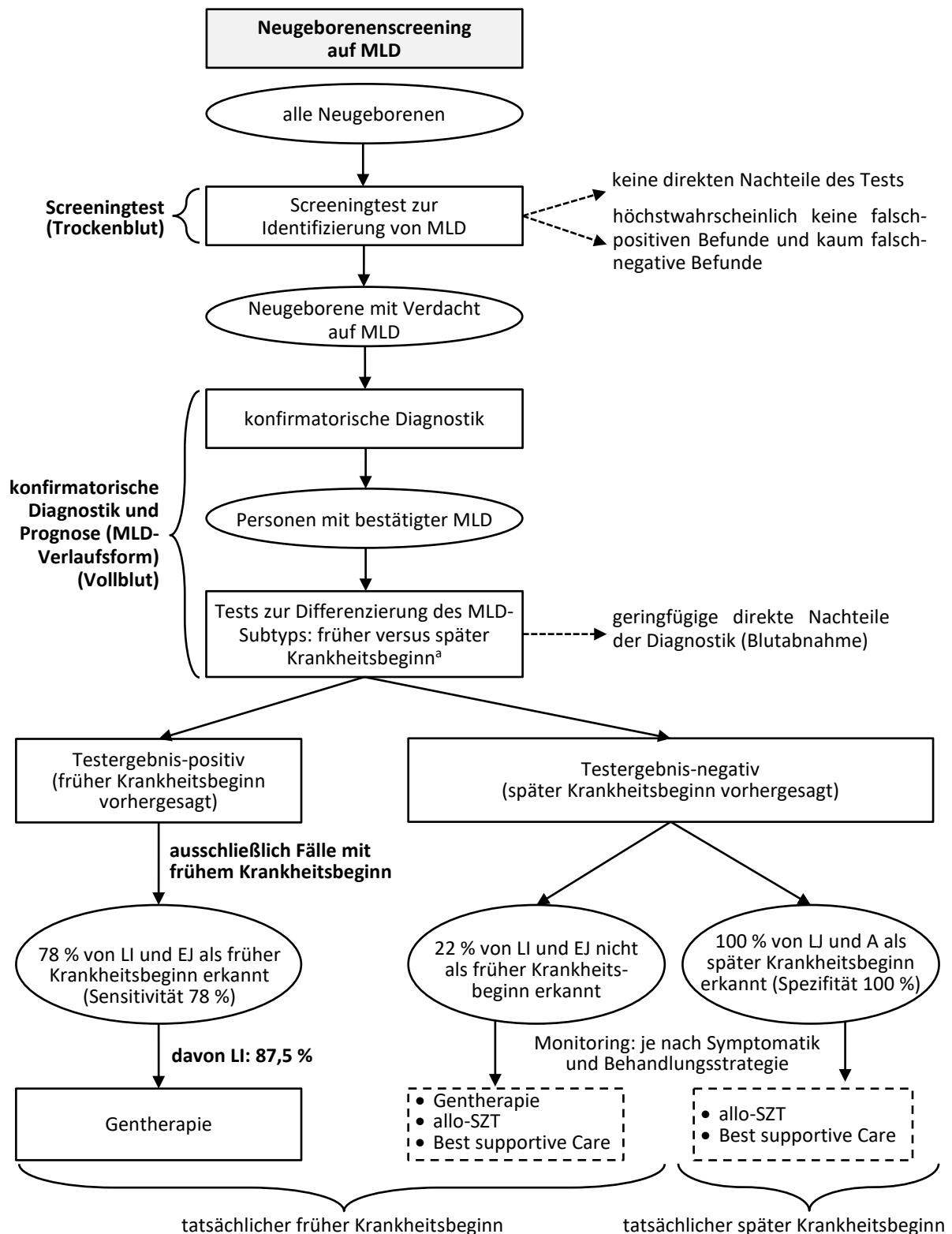
In diesem Abschnitt wird auf Basis der vorliegenden Erkenntnisse eine übergreifende Bewertung des Neugeborenen Screenings auf MLD hergeleitet. Die nachfolgenden Abbildungen stellen eine vereinfachte Darstellung der Situation ohne ein Neugeborenen Screening auf MLD (Abbildung 1) der Situation mit einem möglichen Neugeborenen Screening auf MLD (Abbildung 2) gegenüber.



a. Angaben werden im Abschnitt 5.5 hergeleitet und eingeordnet.

A: adult; allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; EJ: frühjuvenil; LI: spätingfantil; LJ: spätjuvenil, MLD: metachromatische Leukodystrophie

Abbildung 1: Überblick Situation ohne Neugeborenencreening auf MLD



a. Test als ODER Kombination aus ARSA-Enzymaktivität und ARSA-Genotyp

Alle Zahlen basieren auf Angaben aus Santhanakumaran 2022

A: adult; allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; ARSA: Arylsulfatase A; EJ: frühjuvenil; LI: spätinfantil; LJ: spätjuvenil, MLD: metachromatische Leukodystrophie

Abbildung 2: Überblick Situation mit einem möglichen Neugeborenencreening auf MLD

Mit dem im Bericht bewerteten 3-stufigen Screening-Algorithmus lassen sich ausreichend genau MLD-Fälle identifizieren. Es existieren Methoden, bei denen unter gewissen Annahmen (siehe Abschnitt 5.2) davon ausgegangen wird, dass anschließend, im Rahmen der confirmatorischen Diagnostik, die MLD-Verlaufsform präsymptomatisch differenziert werden kann (früher versus später MLD-Krankheitsbeginn bzw. spätingfantiler MLD-Subtyp versus nicht spätingfantiler MLD-Subtyp). Im Hinblick auf die Therapievorverlegung ergaben sich für den spätingfantilen MLD-Subtyp dramatische Effekte im Gesamtüberleben und in der grobmotorischen Funktion zugunsten des präsymptomatischen Therapiebeginns mit der Gentherapie im Vergleich zu BSC. Für die anderen MLD-Subtypen lagen keine ausreichenden Daten vor, um Vorteile der Therapievorverlegung ableiten zu können. Beim frühjuvenilen MLD-Subtyp liegen bislang nur Ergebnisse auf Basis geringer Fallzahlen und teils fraglicher Strukturgleichheit vor. Auch für die späten MLD-Verlaufsformen gibt es keine ausreichenden Daten, um Nutzen und Schaden adäquat abzuwägen. Zudem entsteht für die Patientinnen und Patienten mit spätem MLD-Krankheitsbeginn Screening-immanent ein Schaden durch die Vorverlegung der Diagnosestellung um Jahre bis Jahrzehnte.

Somit würde sich ein selektives Screening nur auf den spätingfantilen MLD-Subtyp anbieten. Allerdings erscheint dies mit dem 3-stufigen, bereits in Deutschland pilotierten Screening-Algorithmus nach dem aktuellen Kenntnisstand nicht umsetzbar: Zur Diagnostik der Differenzierung der MLD-Verlaufsformen (mittels ARSA-Enzymaktivität allein oder mittels ODER-Kombination aus der ARSA-Enzymaktivität und dem ARSA-Genotyp) ist eine erneute Blutprobe des Kindes notwendig; durch die hohe Vorhersagewahrscheinlichkeit des positiven 3-stufigen Screeningtestergebnisses steht zu diesem Zeitpunkt jedoch die Diagnose MLD weitgehend fest, und es erscheint kaum umsetzbar, die Eltern nicht über den Hintergrund und damit auch das Ergebnis der erneuten Testung aufzuklären. Auf Basis dieser Einschätzung wurde es als notwendig erachtet, eine übergreifende Bewertung des Nutzens eines Screenings auf alle 4 MLD-Subtypen vorzunehmen.

Die Ergebnisse der Studie Santhanakumaran 2022 deuten darauf hin, dass von den Patientinnen und Patienten mit positivem Testergebnis auf frühen MLD-Krankheitsbeginn (ODER-Kombination aus der ARSA-Enzymaktivität und dem ARSA-Genotyp) der Großteil einen spätingfantilen MLD-Subtyp aufweist, der von einer präsymptomatischen Behandlung mit der Gentherapie stark profitiert. Der restliche, kleine Anteil mit positivem Testergebnis und frühjuvenilem MLD-Subtyp würde im Rahmen der Zulassung präsymptomatisch mit der Gentherapie behandelt – hier sind Nutzen und Schaden der Behandlung aufgrund der unzureichenden Datenlage derzeit noch nicht abschließend abschätzbar.

Die fälschlicherweise nicht als früher MLD-Krankheitsbeginn bewerteten Fälle mit tatsächlich frühem MLD-Krankheitsbeginn würden zum Großteil aus Patientinnen und Patienten mit frühjuvenilem MLD-Subtyp bestehen und nur zum geringen Anteil aus solchen mit

spätinfantilem MLD-Subtyp. Für diese falsch-negativen Fälle sind die Folgen des Neugeborenencreenings schwer abzuschätzen: Bei einer Implementierung eines Neugeborenencreenings wäre für diese Fälle durch ein Monitoring teilweise noch prä- oder fröhsymptomatisch die Initiierung der zugelassenen Gentherapie möglich. Teilweise würde möglicherweise eine allo-SZT oder auch BSC eingeleitet. Ohne Neugeborenencreening wäre für diese Patientinnen und Patienten mit frühem MLD-Krankheitsbeginn anzunehmen, dass sie überwiegend symptomatisch auffallen und keine Indikation mehr für eine Behandlung hätten (spätinfantil) bzw. nur für einen Teil die zugelassene Gentherapie zur Verfügung stünde (fröhsymptomatisch frühjuvenil). D. h. fast überwiegend bliebe nur BSC als Behandlungsoption. MLD-Subtyp übergreifend würde ohne Neugeborenencreening auf MLD für nur ca. 1 Drittel der Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose noch eine Gentherapie oder allo-SZT infrage kommen (vgl. dazu Abschnitt 5.5).

Die Ergebnisse der Studie Santhanakumaran 2022 deuten überdies darauf hin, dass Patientinnen und Patienten mit tatsächlich spätem MLD-Krankheitsbeginn (spätjuveniler oder adulter MLD-Subtyp) mittels Bestimmung der ARSA-Enzymaktivität zu 100 % (95 %-KI [87,5; 100]) korrekt als später MLD-Krankheitsbeginn erkannt werden können. Für die Neugeborenencreeningsituation bedeutet dies, dass eine nicht zugelassene Behandlung mit der Gentherapie von Fällen mit spätem MLD-Krankheitsbeginn unwahrscheinlich wäre. Für die Fälle mit tatsächlich spätem Krankheitsbeginn steht potenziell die allo-SZT als Therapieoption zur Verfügung. Jedoch ist der Nutzen und Schaden dieser Therapie bei MLD derzeit nicht ausreichend untersucht. Die allo-SZT hat therapieimmanente Schäden und kann beispielsweise bei präsymptomatischem Therapiebeginn mit einer Verkürzung der Lebenserwartung einhergehen.

Allerdings unterliegt die Studie mehreren Einschränkungen (vgl. Abschnitt 4.6.3). Insbesondere fehlt eine Validierung der retrospektiv entwickelten Diagnostik an einer unabhängigen Kohorte. Selbst unter der Annahme einer denkbar geringeren Sensitivität oder Spezifität bei praktischer Anwendung der aus Santhanakumaran 2022 abgeleiteten Diagnostik wird dennoch davon ausgegangen, dass die entstehenden Abweichungen die vorgenommene Abwägung von Nutzen und Schaden nicht grundsätzlich infrage stellen (siehe Abschnitt 5.2).

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, den Nutzen des Screenings als Ganzes infrage zu stellen. Diese Einschätzung gilt für ein Neugeborenencreening auf MLD, das ein engmaschiges Monitoring aller identifizierten Kinder umfasst. Dies stellt u. a. sicher, dass ggf. falsche Prognosen hinsichtlich des MLD-Krankheitsverlaufs noch rechtzeitig korrigiert werden könnten. Darüber hinaus ist insbesondere bei Fällen mit prognostiziertem spätem MLD-

Krankheitsbeginn darauf zu achten, dass bei der Entscheidung für oder gegen eine allo-SZT eine Einzelfallabwägung erfolgt, verbunden mit einer transparenten Aufklärung der Eltern und partizipativer Entscheidungsfindung.

Zusammenfassend wird auf Basis der beschriebenen Erkenntnisse ein Anhaltspunkt für einen Nutzen des Neugeborenencreenings auf MLD im Vergleich zu keinem Neugeborenencreening auf MLD abgeleitet.

5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Über alle Bausteine der Screeningkette hinweg zeigt sich, dass es sich beim Thema Neugeborenencreening auf MLD noch um ein aktives Forschungsfeld handelt. Bei allen 4 Teilfragestellungen der Screeningkette sind die eingeschlossenen Studien als erste Evidenz und / oder spärliche Evidenz auf unteren Evidenzleveln einzuordnen.

Der vorliegende Bericht ist der erste HTA-Bericht, der die derzeit aktuellsten Ergebnisse zur Gentherapie beim frühen MLD-Krankheitsbeginn aus den teils immer noch laufenden Studien beinhaltet (siehe Tabelle 20), und dies im Besonderen vor der geplanten erneuten Vorlage von Studiendaten bei der europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA)¹ und dem G-BA (vgl. Befristung Zusatznutzen [40,41]). Im Vergleich zu Vorgängerpublikationen [42-45] sowie Dokumenten von Zulassungsbehörden [11,46] oder zur Nutzenbewertung des G-BA von Atidarsagen autotemcel/OTL-200 [47-49] beruhen die herangezogenen Ergebnisse auf der bislang größten Studienteilnehmerzahl und der längsten Nachbeobachtungsdauer. Der Zusatznutzen der Gentherapie ist derzeit befristet und eine Vorlage der aktuellen Ergebnisse der Studien für die Nutzenbewertung beim G-BA steht 2026 aus [41].

Mit der Differenzierung der MLD-Verlaufsformen haben sich davon abgesehen bisherige SÜs bzw. HTA-Berichte nicht detailliert beschäftigt; die identifizierte Evidenz ist als erster Ansatz zur Differenzierung zu verstehen.

Erwartbare Daten aus laufenden Studien zur Gentherapie könnten die Beleglage der vorliegenden Bewertung zeitnah ergänzen (siehe Abschnitt 5.3). Weitere laufende Studien zur allo-SZT (siehe Abschnitt 5.4) und zur diagnostischen Güte des Neugeborenencreening-Tests (siehe Abschnitt 5.1) könnten zukünftig weitere Ergebnisse liefern. Wann diese zu erwarten sind und ob sie fazitrelevante Änderungen erwarten lassen, bleibt ungewiss.

5.1 Früherkennung von MLD

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. Grundsätzlich deuten die Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte aber darauf hin, dass die untersuchten Testverfahren für ein Screening bei Neugeborenen auf MLD geeignet sind. Dabei ist festzuhalten, dass sich die Screening-Algorithmen der 4 Studien bezüglich der Anzahl und Art der Sulfatide sowie der Cut-offs der ersten beiden Screeningstufen unterscheiden, und dass der Screening-Algorithmus der Studie

¹ Nach Redaktionsschluss des Vorberichts wurde eine aktualisierte Version der Fachinformation der EMA zu Atidarsagen autotemcel (Gentherapie) publiziert (siehe Abschnitt 5.3).

Laugwitz 2024 im Studienverlauf mindestens einmal angepasst wurde. Daher ist unklar, ob der finale Screening-Algorithmus nunmehr feststeht.

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 [15]. 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.

Anders als die 4 eingeschlossenen Studien untersuchen die abgeschlossene Studie ohne berichtete Ergebnisse (BabyDetect [39]) sowie 1 der 2 laufenden Studien (Early Check [50]) ein rein genetisches Screening. Angesichts der großen Variabilität der ARSA-Genotypen sowie der großen Anzahl an ARSA-Genvarianten unbekannter Signifikanz bezweifeln andere Expertinnen und Experten jedoch, dass ein rein genetisches Screening auf MLD zum aktuellen Zeitpunkt ausreichend sensitiv ist [33].

ARSA-Genvarianten unklarer Signifikanz

In der Studie Laugwitz 2024 wurden neben pathogenen und wahrscheinlich pathogenen ARSA-Genvarianten (Klasse 5 und Klasse 4 gemäß ACMG) auch ARSA-VUS (Klasse 3 gemäß ACMG) als klinisch relevant betrachtet. Bei Genotypen mit ARSA-VUS – [VUS; VUS] oder [pathogene ARSA-Genvariante; VUS] – ist jedoch (zunächst) unklar, ob diese MLD verursachen oder nicht. Daher ist es als kritisch zu betrachten, Träger dieser Genotypen im Screening zu informieren und ggf. zu behandeln. Allerdings ist festzuhalten, dass in der Studie Laugwitz 2024 alle 3 screeningpositiven Neugeborenen, die in der Publikation beschrieben wurden, biallelisch pathogene ARSA-Genvarianten (Klasse 5 nach ACMG) aufwiesen. Im Expertenkonsens werden weitere Untersuchungen empfohlen, um die Pathogenität einer ARSA-VUS bei im Screening identifizierten Neugeborenen zu klären [4].

Ausstehende Daten

Zur Studie Laugwitz 2024 mit einem 3-stufigen Screening-Algorithmus inklusive der Bestimmung des ARSA-Genotyps ist eine weitere Publikation erwartbar, die Ergebnisse für eine deutlich größere Anzahl identifizierter sowie gescreenter Neugeborener umfasst (bisher publiziert: 3 Neugeborene mit MLD unter den 109 259 gescreenten Neugeborenen; siehe Abschnitt 4.5.4). Aus der SÜ Laugwitz 2025 [51] geht hervor, dass die Studie Laugwitz 2024 weiterläuft, auf Österreich ausgeweitet wurde und darüber hinaus noch ein weiterer Screening-positiver Fall identifiziert wurde, für den ein spätinfantiler MLD-Subtyp vorhergesagt wurde. Dies bestätigt die Annahme, dass mit dem Screening-Algorithmus auch die Patientinnen und Patienten identifiziert werden könnten, welche am meisten von dem Neugeborenen Screening auf MLD profitieren würden. Zudem wurde in einer Pressemitteilung

verkündet, dass in der Studie Laugwitz 2024 mittlerweile ca. 350 000 Neugeborene gescreent und 9 Kinder mit MLD identifiziert wurden [52].

In der laufenden Studie Malvania 2025 sollen mit einem 2-stufigen Screening-Algorithmus ohne Bestimmung des ARSA-Genotyps insgesamt 80 000 Neugeborene gescreent werden. Aufgrund der Ausweitung der laufenden Studie Laugwitz 2024 spielen die ausstehenden Daten aus Malvania 2025 vermutlich nur eine nachgeordnete Rolle.

5.2 Differenzierung der MLD-Verlaufsformen

Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

Anders als verschiedene frühere Studien [53-55] zeigt die Studie Santhanakumaran 2022, dass mithilfe der ARSA-Enzymaktivität (allein und in ODER-Kombination mit dem ARSA-Genotyp) eine Differenzierung zwischen frühem und spätem MLD-Krankheitsbeginn möglich ist. Die Autorengruppe von Santhanakumaran 2022 weist darauf hin, dass die verwendete Methode zur Bestimmung der ARSA-Enzymaktivität verfeinert ist mit höherer Diskriminierungsfähigkeit im Vergleich zu den Messmethoden in früheren Studien und zudem alle Tests in einem einzigen Labor durchgeführt wurden. Analog dazu gibt die Autorengruppe von Beerepoot 2020 bezüglich ihrer Ergebnisse zur ARSA-Enzymaktivitätsmessung zu bedenken, dass unterschiedliche Assays in unterschiedlichen Laboren zum Einsatz kamen [55]. Somit widersprechen die Ergebnisse der früheren Studien dem Ergebnis von Santhanakumaran 2022 nicht. Gleichwohl vertreten europäische Expertinnen und Experten die Auffassung, dass eine unabhängige Verifizierung des Ergebnisses von Santhanakumaran 2022 erforderlich ist. Und auch die Autorengruppe von Santhanakumaran 2022 selbst erklärt, dass aufgrund der relativ hohen Häufigkeit seltener pathogener ARSA-Genvarianten, die zu variablen ARSA-Enzymaktivitäten führen, weitere Studien erforderlich sind. Schließlich wird im europäischen Expertenkonsens darauf hingewiesen, dass eine Harmonisierung der Methoden zur Bestimmung der ARSA-Enzymaktivität notwendig sei, bevor diese zur Vorhersage der MLD-Verlaufsform herangezogen werden kann [4]. Da eine Validierung der retrospektiv entwickelten Diagnostik an einer unabhängigen Kohorte fehlt, wird im nachfolgenden Abschnitt abgeschätzt, was dieses Defizit für die Übertragbarkeit auf die Neugeborenencreeningsituation und damit für die Nutzen-Schaden-Abwägung der vorliegenden Bewertung bedeutet.

Übertragbarkeit auf die Neugeborenencreeningsituation

Die Ergebnisse von Santhanakumaran 2022, die für die Bewertung herangezogen wurden, basieren auf der Bestimmung der ARSA-Enzymaktivität bei symptomatischen Patientinnen und Patienten in Leukozytenproben, die bis zu 20 Jahre eingefroren gelagert wurden. Daher stellt sich die Frage, ob die Ergebnisse dieser Studie auf die Neugeborenencreeningsituation übertragbar sind, in der die Leukozytenproben wenige Wochen nach der Geburt entnommen und frisch analysiert würden. Es ist davon auszugehen, dass die ARSA-Enzymaktivität von

Patientinnen und Patienten mit MLD von Geburt an weitgehend konstant ist – unabhängig vom Alter und vom Vorliegen von Symptomen. Die ARSA-Enzymaktivität kann zwar durch eine krankheitsmodifizierende Therapie beeinflusst werden. Leukozytenproben von Patientinnen und Patienten, die bereits eine Therapie der MLD erhalten hatten, wurden jedoch nicht für die Auswertung berücksichtigt.

Das Einfrieren der Leukozytenproben in Kombination mit deren langer Lagerung könnte aber bspw. zu einer Verringerung der ARSA-Enzymaktivität geführt haben [56]. In diesem Fall wäre der Cut-off der ARSA-Enzymaktivität zur Differenzierung zwischen Patientinnen und Patienten mit frühem und spätem MLD-Krankheitsbeginn zu niedrig, sodass in der Screeningsituation mit frischen Leukozytenproben weniger Kinder mit spätinfantilem MLD-Subtyp erkannt würden.

Da die Diagnostik nicht an solch einer weiteren Kohorte validiert wurde, ist es somit möglich, dass die diagnostische Güte für die Trennung der MLD-Verlaufsformen in einem Screening nicht den Ergebnissen aus der Studie Santhanakumaran 2022 entspricht. Daher werden nachfolgend 3 Szenarien skizziert, um die Auswirkungen einer von den retrospektiven Daten abweichenden diagnostischen Güte auf die Nutzen-Schadenabwägung dieser Bewertung zu beschreiben. Für diese Analyse gelten folgende Annahmen bzw. Festlegungen:

- Im Sinne zweier Worst-Case-Szenarien soll abgeschätzt werden, wie sich die Nutzen-Schaden-Relation verändert, wenn man anstelle der von Santhanakumaran 2022 beobachteten diagnostischen Güte (siehe Abschnitt 4.6.4) orientiert am 95 %-Konfidenzintervall für Sensitivität und Spezifität deutlich niedrigere Werte annimmt.
- Die Fähigkeit des Tests zur Diskriminierung der MLD-Verlaufsformen wird nicht infrage gestellt. Dabei wird angenommen, dass die Art und Lage der Verteilungen der 4 MLD-Subtypen im Verhältnis zueinander ausreichend verlässlich bestimmt wurde.
- Für die Sensitivität werden die entsprechenden Werte für den 1. Ansatz gemäß der Studie Santhanakumaran 2022 zur Differenzierung der MLD-Verlaufsformen – spätinfantil versus nicht spätinfantil – genutzt, also den, der die diagnostische Güte zur Identifikation des spätinfantilen MLD-Subtyps beschreibt (testpositiv = spätinfantil).
- Für die Spezifität werden die entsprechenden Werte für den 2. Ansatz gemäß der Studie Santhanakumaran 2022 zur Differenzierung der MLD-Verlaufsformen – früh (spätinfantil und frühjuvenil) versus spät (spätjuvenil und adult) – genutzt, also den, der die diagnostische Güte zum Ausschluss der späten MLD-Verlaufsformen beschreibt (testnegativ = spätjuvenil oder adult).
- Szenario 1 stellt den Fall dar, dass die praktisch im Screening auftretende diagnostische Güte in der Studie perfekt bestimmt wurde. Es wird jeweils das Mittel der Schätzer der

beiden untersuchten Testvarianten genutzt, also die Werte 90,4 % für die Sensitivität und 100 % für die Spezifität.

- Szenario 2 stellt den Fall dar, dass die praktisch im Screening auftretende Sensitivität gegenüber dem Wert in der Studie geringer ausfällt. Als Worst-Case-Annahme wird der kleinere Wert für das untere Konfidenzintervall der beiden untersuchten Testvarianten genutzt und davon 10 Prozentpunkte abgezogen, also der Wert 59,0 % für die Sensitivität.
- Szenario 3 stellt den Fall dar, dass die praktisch im Screening auftretende Spezifität gegenüber dem Wert in der Studie geringer ausfällt. Als Worst-Case-Annahme wird der kleinere Wert für das untere Konfidenzintervall der beiden untersuchten Testvarianten genutzt und davon 10 Prozentpunkte abgezogen, also der Wert 73,9 % für die Spezifität. Zudem wird ignoriert, dass der Wert für die Sensitivität bei verringerter Spezifität steigen dürfte.
- Die Testergebnisse werden auf 100 Kinder bezogen, die über den Screeningtest auf MLD identifiziert wurden.
- Entsprechend der in Abbildung 1 dargestellten Schätzung zur Zusammensetzung der Population mit MLD ergeben sich 45 Kinder des spätinfantilen MLD-Subtyps und 35 Kinder mit spätem MLD-Krankheitsbeginn (spätjuveniler und adulter MLD-Subtyp).
- Da für die Kinder mit frühjuvenilem MLD-Subtyp der Nutzen und Schaden unabhängig von deren Einstufung als testpositiv oder testnegativ unklar ist, wird in allen Szenarien das Testergebnis dieser 20 Kinder ignoriert.

In Tabelle 6 findet sich die Verteilung der Kinder auf die Testergebnisse entsprechend der 3 Szenarien.

Tabelle 6: Vergleich verschiedener Szenarien der Güte des Tests zur Differenzierung der MLD-Verlaufsformen an einer hypothetischen Kohorte von 80 Kindern mit MLD (ohne frühjuvenile MLD-Subtyp)

Testpositive N ^a	MLD-Verlaufsform	Testnegative N ^b
Szenario 1. (Studie Santhanakumaran 2022) Sensitivität für LI 90,4 % und Spezifität für LJ+A 100 %		
41	LI	4
0	LJ+A	35
Szenario 2. (worst case 1) Sensitivität für LI 59,0 % und Spezifität für LJ+A 100 %		
27	LI	18
0	LJ+A	35
Szenario 3. (worst case 2) Sensitivität für LI 90,4 % und Spezifität für LJ+A 73,9 %		
41	LI	4
9	LJ+A	26
a. Testpositiv: Indikation für eine Behandlung mit der Gentherapie. b. Testnegativ: keine Indikation für eine Behandlung mit der Gentherapie. A: adult; LI: spätingfantil; LJ: spätjuvenile, MLD: metachromatische Leukodystrophie; N: Zahl der Neugeborenen mit Testergebnis		

Das Szenario 1 stellt den potenziellen Idealfall dar: Die Mehrzahl der Kinder mit spätingfantilem MLD-Subtyp wird entsprechend der Schätzer in der Studie Santhanakumaran 2022 im Screening identifiziert und mit der Gentherapie behandelt, für die sich ein sehr deutlicher Effekt hinsichtlich der Mortalität für diese Kinder zeigt (siehe Abschnitt 4.3.4.1.1.1). Kein Kind mit später MLD-Verlaufsform wird als testpositiv eingestuft. Es erhält also keines dieser Kinder eine für sie nicht zugelassene Gentherapie.

Szenario 2 beschreibt den Fall, dass sich in der Praxis eines Screenings gegenüber der retrospektiv entwickelten Diagnostik eine deutlich geringere Sensitivität zeigt. Mehr als ein Drittel der Kinder mit spätingfantilem MLD-Subtyp würden zunächst als testnegativ eingestuft, und deren weiterer Krankheitsverlauf ist unklar. Er kann jedoch nicht schlechter sein als in der Situation ohne Screening, in dem sie ebenfalls nicht identifiziert worden wären. Es würden etwas mehr als ein Viertel aller im Screening identifizierten Kinder von den sehr deutlichen Effekten einer Gentherapie, also vom Screening, profitieren. Insgesamt gibt es auch bei diesem Szenario keine Anzeichen dafür, dass bei den 3 nicht spätingfantilen MLD-Subtypen ein Schaden in einer Größenordnung entsteht, die es bei Betrachtung der sehr deutlichen Vorteile hinsichtlich des Überlebens für die Kinder mit spätingfantilem MLD-Subtyp gerechtfertigt erscheinen ließe, den Nutzen des Screenings als Ganzes infrage zu stellen.

Szenario 3 beschreibt den Fall, dass sich in der Praxis eines Screenings gegenüber der retrospektiv entwickelten Diagnostik eine deutlich geringere Spezifität zeigt. Unter den skizzierten Annahmen würde dies dazu führen, dass etwa ein Viertel der Kinder mit später MLD-Verlaufsform fälschlicherweise als testpositiv eingestuft wird und eine Gentherapie

erhält. 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. Diesen 9 Kindern, denen das Screening in diesem Szenario schweren Schaden zufügen würde, stehen 41 Kinder des spätinfantilen MLD-Subtyps gegenüber, die durch das Screening sehr deutlich profitieren und ohne Screening nur eine geringe Lebenserwartung hätten. Daher stellt auch dieses Szenario den Nutzen des Screenings als Ganzes nicht infrage. Es zeigt aber, welche Bedeutung die korrekte Zuordnung der MLD-Subtypen zu einer Behandlung für die Größenordnung des Nutzens eines Neugeborenencreenings hätte.

Abweichende Einteilung der MLD-Subtypen basierend auf dem Alter als in Therapiestudien

Weiter ist anzumerken, dass die Einteilung der MLD-Subtypen basierend auf dem Alter bei MLD-Krankheitsbeginn in der Studie Santhanakumaran 2022 bezüglich der Differenzierung zwischen frühem und spätem MLD-Krankheitsbeginn abweicht von der Einteilung in den Gentherapiestudien: während in den Gentherapiestudien die Patientinnen und Patienten mit einem phänotypischen MLD-Krankheitsbeginn vor dem 7. Geburtstag zum frühen MLD-Krankheitsbeginn zählten, galt in Santhanakumaran 2022 eine um 1 Jahr frühere Altersgrenze. Eine Anpassung der Analysen war nicht möglich, da in Santhanakumaran 2022 keine individuellen Angaben zum Alter bei Symptombeginn berichtet sind. Würden die Analysen bezüglich der Einteilung der MLD-Subtypen basierend auf dem Alter angepasst, würden einige Patientinnen und Patienten aus der Gruppe mit spätem MLD-Krankheitsbeginn der Gruppe mit frühem MLD-Krankheitsbeginn zugeordnet werden. In allen Analysen zur Differenzierung zwischen frühem und spätem MLD-Krankheitsbeginn würde infolgedessen die Sensitivität etwas sinken, während die Spezifität bei 100 % bliebe.

Differenzierung gemäß europäischem Expertenkonsens

Nach den aktuellen Empfehlungen europäischer Expertinnen und Experten sollen zur Vorhersage der MLD-Verlaufsform bei präsymptomatischen Neugeborenen mit diagnostizierter MLD das Alter bei Symptombeginn von Geschwistern, der ARSA-Genotyp sowie die ARSA-Enzymaktivität herangezogen werden [4]. Die detaillierten Empfehlungen zur Vorhersage der MLD-Subtypen zielen darauf ab, möglichst alle Fälle mit frühem MLD-Krankheitsbeginn zu identifizieren. Ein Beispiel dafür sind die Empfehlungen 35 und 36 zur Vorhersage des frühjuvenilen MLD-Subtyps. Die Empfehlung 36 besagt, dass ein frühjuveniler MLD-Subtyp vorhergesagt werden soll, selbst wenn in der Literatur für den betreffenden ARSA-Genotyp für mehr als 80 % der Fälle ein spätjuveniler MLD-Krankheitsbeginn berichtet wurde [4]. Übereinstimmend damit wird mit Empfehlung 35 vorgeschlagen, einen frühjuvenilen MLD-Subtyp vorherzusagen, wenn der ARSA-Genotyp c.[1283C>T];[LoF-ARSA-Genvariante] vorliegt [4]. Das bedeutet zum Beispiel, dass für Neugeborene mit dem relativ häufigen ARSA-Genotyp c.[1283C>T];[465+1G>A] ein frühjuveniler MLD-Subtyp vorhergesagt

werden soll. Dieser ARSA-Genotyp trat in der Studie Santhanakumaran 2022 bei 4 Patientinnen und Patienten mit frühjuvenilem MLD-Subtyp und 3 Patientinnen und Patienten mit spätjuvenilem MLD-Subtyp auf (ohne die 2 Patientinnen und Patienten, bei denen dieser ARSA-Genotyp vor MLD-Krankheitsbeginn – also präsymptomatisch – festgestellt wurde). Diese Empfehlungen ziehen somit nach sich, dass bei einem Teil der Neugeborenen, bei denen sich ohne Therapie ein später MLD-Krankheitsbeginn entwickeln würde, fälschlicherweise ein früher MLD-Krankheitsbeginn vorhergesagt wird.

Bisherige Ergebnisse und Umsetzung in der Studie Laugwitz 2024

Insgesamt wurden in der laufenden Studie Laugwitz 2024 bislang 9 Neugeborene mit MLD identifiziert (siehe Pressemitteilung [52]). Für 4 dieser 9 Neugeborenen wurden bereits Angaben zum vorhergesagten MLD-Subtyp publiziert [4,51]. Eine Publikation zu den Ergebnissen u. a. zum vorhergesagten MLD-Subtyp, zur ARSA-Enzymaktivität sowie zum ARSA-Genotyp aller 9 Neugeborenen mit MLD ist erwartbar.

Die publizierten Ergebnisse zeigen, dass eine Vorhersage der MLD-Verlaufsformen im Rahmen der konfirmatorischen Diagnostik im Anschluss an das Neugeborenen Screening grundsätzlich nach der in Santhanakumaran 2022 beschriebenen Methode möglich ist. In Laugwitz 2024 wurde sowohl der ARSA-Genotyp als auch die ARSA-Enzymaktivität mit dem Assay gemäß Santhanakumaran 2022 bestimmt. Jedoch erfolgte die Vorhersage der MLD-Verlaufsformen nicht basierend auf der in Santhanakumaran 2022 beschriebenen Methode (ODER-Kombination aus ARSA-Genotyp und ARSA-Enzymaktivität bzw. ARSA-Enzymaktivität). Zum Beispiel wurde in Übereinstimmung mit den Empfehlungen des europäischen Expertenkonsens [4] für ein Neugeborenes mit dem ARSA-Genotyp c.[1283C>T];[465+1G>A] ein frühjuvener MLD-Subtyp vorhergesagt, obwohl dieser ARSA-Genotyp auch beim spätjuvener MLD-Subtyp auftreten kann (siehe Abschnitt „Differenzierung gemäß europäischem Expertenkonsens“ / oben). Die ARSA-Enzymaktivität in Leukozyten dieses Neugeborenen sowie für ein weiteres Neugeborenes mit prognostiziertem frühjuvenilem MLD-Subtyp lag in dem Bereich, der in Santhanakumaran 2022 für den frühjuvener MLD-Subtyp beschrieben wurde. Jedoch lag sie oberhalb des Cut-offs zur Differenzierung zwischen frühem und spätem MLD-Krankheitsbeginn, also nicht in dem Bereich, der gemäß Santhanakumaran 2022 einen frühen MLD-Krankheitsbeginn vorhersagt. Dies verdeutlicht, dass der Cut-off für die ARSA-Enzymaktivität, der in Santhanakumaran 2022 ermittelt wurde, in der Studie Laugwitz 2024 nicht genau angewendet wird. Die Vorgehensweise in Laugwitz 2024 zieht nach sich, dass bei einem Teil der Neugeborenen, bei denen gemäß der Methode nach Santhanakumaran 2022 im natürlichen Verlauf ein später MLD-Krankheitsbeginn zu erwarten wäre, ein früher MLD-Krankheitsbeginn vorhergesagt wird.

ARSA-Genotypen, für die der Krankheitsverlauf ungewiss ist

Es existiert eine Vielzahl an pathogenen ARSA-Genvarianten und damit ergibt sich eine noch viel größere Vielfalt an Genotypen [4]. Darunter gibt es Genotypen mit seltenen und einzigartigen ARSA-Genvarianten, für die der MLD-Krankheitsverlauf noch ungewiss ist [4]. Hier ist zunächst festzuhalten, dass hiermit ausschließlich Genotypen mit pathogenen oder wahrscheinlich pathogenen ARSA-Genvarianten gemeint sind, jedoch keine Genotypen mit ARSA-VUS. Gemäß der Studien Santhanakumaran 2022 und Trinidad 2023 treten solche Genotypen insgesamt häufig auf. Eine Vorhersage des MLD-Subtyps allein anhand solcher Genotypen in einem Neugeborenencreening, also präsymptomatisch, ist nicht möglich. Der Test zur Differenzierung der MLD-Verlaufsformen nach Santhanakumaran 2022 beinhaltet jedoch auch die ARSA-Enzymaktivität (entweder allein oder in ODER-Kombination mit dem ARSA-Genotyp). Daher ist anzunehmen, dass bei nahezu allen Neugeborenen unabhängig vom Vorliegen unklarer ARSA-Genotypen die Vorhersage eines früheren bzw. späten MLD-Krankheitsverlaufs möglich ist.

Im Rahmen des europäischen Expertenkonsens wird dazu ferner ein Monitoring sowie ggf. eine Therapieeinleitung bei Auftreten subklinischer Anzeichen empfohlen (Empfehlungen Nr. 55 und 56). Analog dazu wird in der Studie Laugwitz 2024 ein ähnliches Vorgehen mit nur leicht abweichendem Monitoringplan dargestellt. Im Rahmen dieser Studie ist jedoch noch kein solcher Fall identifiziert worden.

5.3 Gentherapie

Ergebnisse spätinfantiler MLD-Subtyp

Die gezeigten Unterschiede im Gesamtüberleben und in der grobmotorischen Funktion beim spätinfantilen MLD-Subtyp sind dramatisch groß und auch die Geschwisteranalyse zu diesen Endpunkten unterstreicht, dass sich diese Unterschiede nicht allein durch die Einwirkung von Störgrößen ergeben können. Ergebnisse anderer Studien zu natürlichen Verlaufskohorten zeigen für den spätinfantilen MLD-Subtyp einen entsprechend deterministischen Verlauf wie die Ergebnisse in der symptomatischen Vergleichsgruppe mit BSC in der Studie Orchard Therapeutics 2025 [7,57]. Ergebnisse zu anderen Endpunkten, für die keine verwertbaren Daten vorlagen (kognitive Funktion und Nebenwirkungen), werden angesichts dessen als nachrangig erachtet. Auch die Tatsache, dass mit der Gentherapie ein stationärer Aufenthalt von 4 bis 12 Wochen erforderlich ist, scheint angesichts der gezeigten Vorteile nachrangig [11].

Ergebnisse frühjuvener MLD-Subtyp

Anders als beim spätinfantilen MLD-Subtyp, konnten wie in Abschnitt 4.3.4.2.1 dargelegt, aus den Ergebnissen zum frühjuvenilen MLD-Subtyp aufgrund der geringen Fallzahl sowie Unsicherheiten in Bezug auf die symptomatische Vergleichsgruppe mit BSC keine Schlüsse zu

Vor- oder Nachteilen gezogen werden. Im Abgleich mit der Literatur zu anderen publizierten natürlichen Verlaufskohorten konnten keine Ergebnisse speziell zum frühjuvenilen MLD-Subtyp hinsichtlich des Gesamtüberlebens identifiziert werden. Im Hinblick auf die grobmotorische Funktion zeigt der frühjuvenile MLD-Subtyp im Vergleich zum spätinfantilen MLD-Subtyp einen zeitlich verzögerten, jedoch ebenfalls stark progressiven Verlauf im Hinblick auf die MLD-Symptomatik [7]. Ergebnisse einer Kohorte aus Deutschland [58] deuten dabei auf einen ähnlich schnell progressiven Verlauf (Eintritt GMFC-MLD-Level ≥ 5) wie die symptomatische Vergleichsgruppe mit BSC in der Studie Orchard Therapeutics 2025 hin, auch wenn die jeweiligen Analysen nur bedingt vergleichbar sind (Alter in Lebensjahren versus Alter ab Symptombeginn berichtet).

Abweichende Indikationsauftrennung im Vergleich zur G-BA Nutzenbewertung der Gentherapie (Orphan Drug)

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 frühjuveniler MLD-Subtyp) eine zusammenfassende Aussage und leitet für diese Gruppe einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen ab [40,47]. Im Unterschied dazu wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung des Neugeborenencreenings 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. Dies hatte zur Konsequenz, dass lediglich für die Gruppe mit spätinfantilem MLD-Subtyp ein Vorteil des präsymptomatischen Therapiebeginns im Vergleich zu symptomatisch BSC abgeleitet wurde, nicht jedoch für die Gruppe mit frühjuvenilem MLD-Subtyp.

Die separate Betrachtung der MLD-Subtypen wurde als erforderlich erachtet, da sich das Alter bei Symptombeginn definitionsgemäß je MLD-Subtyp unterscheidet und somit Analysen, die sich auf den Krankheitsverlauf beziehen, bei zusammengefasster Auswertung für die Nutzenbewertung nicht ausreichend interpretierbar sind. Im vorliegenden Fall entstünde bei gemeinsamer Betrachtung beider MLD-Subtypen z. B. eine Verwässerung der Ergebnisse der mit der Gentherapie behandelten Gruppe mit spätinfantilem MLD-Subtyp; für die präsymptomatisch behandelte Gruppe mit frühjuvenilem MLD-Subtyp würde z. B. verschleiert, dass einige Fälle noch keine ausreichend lange Nachbeobachtung haben, um überhaupt (abschließende) Schlüsse zum Überleben oder zur grobmotorischen Funktion ziehen zu können (Alter < 7 Jahre).

Bereits in der G-BA Nutzenbewertung gab es Anzeichen dafür, dass eine Effektmodifikation durch den MLD-Subtyp (statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und "Krankheitstyp") u. a. bei den Endpunkten Gesamtüberleben und grobmotorische Funktion

vorliegt. Jedoch ist einschränkend anzumerken, dass in der Gruppe mit frühjuvenilem MLD-Subtyp ($n = 13$) dabei sowohl die Patientinnen und Patienten mit präsymptomatischem als auch die mit frühsymptomatischem Therapiebeginn zusammengefasst wurden und sich der Unterschied auch dadurch erklären kann [48].

Übertragbarkeit des Zeitpunkts der Gentherapie in Studien auf die Screeningsituation

Im Rahmen des europäischen Expertenkonsens werden folgende Empfehlungen für den Zeitpunkt der Apherese (Isolierung von Zellen aus dem Blut) bezogen auf das Alter der Patientinnen und Patienten gegeben [4]:

- Spätingfantiler MLD-Subtyp: Es wird nahegelegt, je nach Gewicht (> 5 kg Körpergewicht) und Machbarkeit in der Behandlungseinrichtung die Apherese zwischen dem 5. und 9. Monat durchzuführen (Empfehlung Nr. 45). Dabei wird empfohlen, mit der Apherese nicht zu warten, bis beobachtbare (sub-)klinische Anzeichen für eine Erkrankung vorliegen (Empfehlung Nr. 46).
- Frühjuvener MLD-Subtyp: Es wird empfohlen, die Apherese zwischen 9 und 12 Monaten (> 8 kg Körpergewicht) durchzuführen (Empfehlung Nr. 48).

In der Studie Orchard Therapeutics 2025 wurde insbesondere beim frühjuvenilem MLD-Subtyp die Gentherapie in den meisten Fällen deutlich nach einem Alter von 12 Monaten verabreicht. Bei den 8 präsymptomatisch behandelten Patientinnen und Patienten (50 % mit kryokonservierter Formulierung) betrug das mediane Alter bei Erhalt der Gentherapie 16,1 Monate (Spanne: [11,3; 48,9]). Dennoch hatte sogar das Kind, dass die Gentherapie erst in einem Alter 48,9 Monaten erhielt, zum Zeitpunkt des Datenschnitts in einem Alter von ca. 12 Jahren einen GMFC-MLD-Level von 0. Die Ergebnisse der 11 frühsymptomatisch behandelten Patientinnen und Patienten (18 % mit kryokonservierter Formulierung) verdeutlichen, dass in den meisten Fällen eine Gentherapie nach Symptombeginn auf längere Sicht eine Verschlechterung der grobmotorischen Funktion nicht aufhalten kann. Dies unterstreicht die MLD-Subtypen-übergreifende Empfehlung des Expertenkonsens, mit der Behandlung bereits präsymptomatisch zu beginnen (Empfehlung Nr. 42).

Reklassifizierungen des MLD-Subtyps und Symptomstatus (Studie Orchard Therapeutics 2025)

Wie in Abschnitt 4.3.1 dargelegt, beruhen die dargestellten Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zur grobmotorischen Funktion sowie zum ergänzend dargestellten Endpunkt kognitive Funktion auf der Publikation Fumagalli 2025 [16] und damit auf der (Re-)Klassifizierung der MLD-Subtypen sowie des Symptomstatus (prä- versus frühsymptomatisch) gemäß IRC. Die ergänzend dargestellten Nebenwirkungen beruhen hingegen auf den vom Hersteller übermittelten Dokumenten, d. h. der ursprüngliche Studienklassifizierung.

Für die aus der Publikation Fumagalli 2025 extrahierten Ergebnisse wurde jeweils geprüft, ob es hierzu im Studienbericht wesentliche Abweichungen gibt; dies war nicht der Fall (siehe Abschnitt A3.3.4.3). Unter den reklassifizierten Patientinnen und Patienten gab es keine Todesfälle und somit hat die Reklassifizierung keine Auswirkung auf das Gesamtüberleben. Zudem gab es auch gemäß der Autorengruppe keine Unterschiede zwischen den Schlussfolgerungen aus der Analyse des Überlebens ohne schwere motorische Beeinträchtigungen unter Verwendung der IRC-Klassifizierung und denen aus der Analyse unter Verwendung der ursprünglichen Klassifizierung des Studienzentrums (Table S14 in [16]).

Nebenwirkungen der Gentherapie

Für Nebenwirkungen lagen keine vergleichenden Daten gegenüber BSC (natürlicher Verlauf) vor. Zur groben Einschätzung von möglichen Risiken der Gentherapie wurde im vorliegenden Bericht eine Auswahl häufiger schwerwiegender Ereignisse aus den Studienberichten der 5 einzelnen Interventionsstudien dargestellt. Dieses Vorgehen wurde im vorliegenden Fall als akzeptabel eingestuft, da Nebenwirkungen angesichts der gezeigten dramatischen Vorteile des präsymptomatischen Therapiebeginns im Vergleich zu symptomatisch BSC beim spätinfantilen MLD-Subtyp (hinsichtlich des Gesamtüberleben und der grobmotorischen Funktion) als nachrangig erachtet werden.

Es fällt auf, dass das Auftreten von Ereignissen mit der Dauer der Nachbeobachtung der einzelnen Studien korreliert: Je länger die mediane Nachbeobachtungsdauer der Studie, desto größer der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem SUE. Ob sich dies überwiegend durch die fortschreitende MLD-Symptomatik erklären lässt, oder durch langfristige Folgen der Gentherapie (s. u.) bleibt offen.

Viele der aufgetretenen SUEs wie bspw. die PTs motorische Funktionsstörung und kognitive Störung oder der PT Dysphagie sind im Verlauf einer MLD-Erkrankung erwartbar.

Befürchtete Risiken wie die Ausbildung einer Leukämie oder eines Lymphoms [11,59] traten in den der Studie Orchard Therapeutics 2025 zugrunde liegenden Studien bisher nicht auf. Allerdings verdeutlicht das PT Nachlassen der ovariellen Funktion, dass die mit der Gentherapie behandelten Patientinnen und Patienten schwerwiegende langfristige Folgen durch ein erst spät detektierbares SUEs erleiden können. Entsprechend wird in der Fachinformation von Atidarsagen autotemcel die Ovarialinsuffizienz als eine sehr häufig auftretende unerwünschte Wirkung dargestellt, die möglicherweise der myeloablativen Konditionierung zuzuschreiben ist [11]. In der Fachinformation zu Busulfan wird u. a. erläutert, dass Busulfan die Fertilität beeinträchtigen kann [59]. Eine solche Entwicklungsstörung allein kann jedoch den Vorteil beim Gesamtüberleben nicht aufwiegen, denn ohne die Gentherapie verstirbt der Großteil der Patientinnen und Patienten mit spätinfantilem MLD-Subtyp im Alter vor oder während der Pubertät.

Zur Untersuchung langfristiger Nebenwirkungen der Gentherapie dient davon unberührt die laufende Studie LongTERM-MLD.

In der Gesamtschau überwiegen beim spätinfantilen MLD-Subtyp die Vorteile hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der grobmotorischen Funktion die Risiken hinsichtlich SUEs.

Formulierung der Gentherapie (frisch versus kryokonserviert)

Die Ergebnisse der Studien 201222, CUP 206258, HE 205029 und CUP 207394 (frische Formulierung, n = 29) sowie der Studie 205756 (kryokonservierte Formulierung, n = 10) wurden auf auffällige Unterschiede bei den Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten geprüft, die möglicherweise auf die Art der Formulierung zurückgeführt werden könnten. Die kursorische Prüfung ergab, dass in der Studie 205756 keine Todesfälle und weniger SUEs auftraten. Dies könnte jedoch allein durch die kürzere Nachbeobachtungsdauer im Vergleich zu den übrigen 4 Studien zum Zeitpunkt des Datenschnitts begründet sein (siehe Tabelle 26 und Tabelle 27). Weil demnach nicht erkennbar ist, dass die gezeigten Vorteile der Gentherapie für das Gesamtüberleben beim spätinfantilen MLD-Subtyp abhängig von der verwendeten Formulierung sind, werden die Ergebnisse zwischen allen Studien und über die Art der Formulierung hinweg als übertragbar eingeschätzt.

Ausstehende Daten zur Gentherapie

Die Datenlage zur Gentherapie bei präsymptomatisch behandelten Patientinnen und Patienten mit frühjuvenilem MLD-Subtyp war spärlich. 3 der 8 Patientinnen und Patienten hatten ein Alter von mindestens 84 Monaten nicht erreicht, sodass ihre Nachbeobachtung den möglichen Symptombeginn beim frühjuvenilem MLD-Subtyp im natürlichen Verlauf nicht komplett abdeckte. Somit waren deren Ergebnisse von eingeschränkter Aussagekraft. Daher sind die zeitnah erwartbaren finalen Ergebnisse der laufenden Studie 205756 mit planmäßig ausreichend langer Nachbeobachtung dieser 3 Patientinnen und Patienten bedeutsam (geplantes Studienende 2026).

Darüber hinaus wurde 1 laufende Studie ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (LongTERM-MLD, EUPAS48374) [60], für die im vorliegenden Vorbericht offen bleibt, ob die vom Hersteller übermittelten Interimsergebnisse im Abschlussbericht weitere relevante Ergebnisse und Fälle insbesondere zum frühjuvenilem MLD-Subtyp beitragen können. Aufgrund ihrer potenziellen Relevanz für die vorliegende Bewertung wird die Studie im Folgenden grob skizziert. Die EMA hatte im Oktober 2020 die Durchführung dieser prospektiven Studie auf Basis eines Registers für die weitere Beurteilung der Sicherheit von Atidarsagen autotemcel vom Hersteller gefordert, woraufhin die Studie im Dezember 2022 gestartet wurde. Gemäß Studienregistereintrag ist das Hauptziel der Studie die Bewertung der Dauerhaftigkeit (bis zu 15 Jahre) der klinischen Wirksamkeit und der langfristigen Sicherheit nach einer Behandlung mit der Gentherapie. Die Studienpopulation soll Patientinnen und Patienten von

Neugeborenen bis Erwachsene mit MLD umfassen. Die geschätzte Fallzahl beträgt 72; gemäß Angaben des Herstellers im Oktober 2025 wurden bislang 47 Patientinnen und Patienten mit spätinfantilem, frühjuvenilem oder spätjuvenilem MLD-Subtyp eingeschlossen. Studienprotokoll und Studienbericht einschließlich Interimsanalyse wurden vom Hersteller übermittelt, lagen jedoch erst nach Redaktionsschluss des vorliegenden Vorberichts vor und werden daher erst im Abschlussbericht berücksichtigt. Das geplante Fertigstellungsdatum der Studie liegt gemäß den Angaben des Herstellers im Jahr 2042 [18] (gemäß Studienregistereintrag 29.03.2041 [60]); vorab sind weitere Interimsanalysen geplant.

Aktualisierte Fachinformation Atidarsagen autotemcel (16.12.2025)

Nach Redaktionsschluss des Vorberichts wurde eine aktualisierte Version der Fachinformation der EMA zu Atidarsagen autotemcel (Gentherapie) publiziert. Diese konnte nicht vollumfänglich für den Vorbericht geprüft werden, wird jedoch im Abschlussbericht berücksichtigt. Eine kursorische Prüfung ergab, dass

- die bisherigen Angaben zum Anwendungsgebiet (zugelassene Indikationen) sprachlich präzisiert wurden (Ergänzung von konkreter Benennung der MLD-Subtypen spätinfantil und frühjuvenil und des Symptomstatus „frühsymptomatisch“ beim frühjuvenilem MLD-Subtyp),
- Ergebnisse zu einer geringfügig höheren Anzahl behandelter Patientinnen und Patienten mit MLD dargestellt sind als im vorliegenden Vorbericht (insgesamt 45, davon 24 präsymptomatisch mit spätinfantilem MLD-Subtyp) sowie
- die in der Fachinformation dargestellten Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zur grobmotorischen Funktion im Wesentlichen den im Vorbericht dargestellten Ergebnissen entsprechen; insbesondere ist demnach bislang kein präsymptomatisch behandeltes Kind mit spätinfantilem MLD-Subtyp verstorben.

Insgesamt stellt dies die im Vorbericht dargestellten Ergebnisse nicht infrage.

5.4 Allogene Stammzelltransplantation

Die Ergebnisse zur allo-SZT beim späten MLD-Krankheitsbeginn waren insgesamt spärlich und nicht ausreichend, um daraus Schlüsse zu Vor- oder Nachteilen einer Therapievorverlegung ziehen zu können. Nur zum Vergleich prä- versus frühsymptomatischer Therapiebeginn lagen überhaupt verwertbare Daten vor, jedoch für eine kleine Fallzahl und die nicht adjustierten Analysen zu allen Endpunkten zeigten keine dramatischen Unterschiede. Aus den Ergebnissen ist ausschließlich ableitbar, dass es grundsätzlich therapieimmanente Nachteile im Sinne der therapieassoziierten Mortalität und GvHD gibt. Da für den Vergleich eines präsymptomatischen Therapiebeginns versus symptomatisch BSC keine verwertbaren Daten für die berichtsrelevanten Subgruppen mit spätem MLD-Krankheitsbeginn vorlagen, kann die

Nutzenseite der allo-SZT nicht adäquat beurteilt werden. Es ist unklar, ob und in welchem Umfang die durch Expertinnen und Experten empfohlene und als medizinischer Standard angebotene allo-SZT bei MLD überhaupt nützt. Zum Schadenspotenzial ist jedoch festzuhalten, dass therapieimmanente Risiken einer allo-SZT existieren und sie einen potenziellen Schaden durch die therapieassoziierte Mortalität, GvHD und andere Nebenwirkungen birgt. Es bleibt unklar, inwieweit dies durch potenzielle Vorteile der Therapie bei Patientinnen und Patienten mit spätem MLD-Krankheitsbeginn aufgehoben werden kann. Dies ist insbesondere beim adulten MLD-Subtyp zutreffend, für den die Symptome im natürlichen Verlauf erst im Erwachsenenalter eintreten und die Lebenserwartung nicht stark eingeschränkt ist [61].

Im laufenden deutschen Neugeborenencreening-Pilotprojekt ist für die positiv gescreenten Neugeborenen mit prognostiziertem spätem MLD-Krankheitsbeginn ein Monitoring und eine allo-SZT im Alter von 2 bis 5 Jahren vorgesehen [29]. Auf Basis der vorliegenden Bewertung kann eine allo-SZT nicht uneingeschränkt empfohlen und der Nutzen und Schaden dieses Vorgehens nicht vollends eingeschätzt werden (vgl. Abschnitt 4.7.2.5). Gemäß dem europäischen Expertenkonsens [4] wird eine allo-SZT für Patientinnen und Patienten mit spätjuvenilem MLD-Subtyp empfohlen (Empfehlung 50), zeitlich ab subklinischen Krankheitszeichen (Empfehlung 51). Beim adulten MLD-Subtyp liegt ein schwächerer Expertenkonsens für die allo-SZT vor (Empfehlung 52) und es wird eine Einzelfallentscheidung angeraten, auch bezüglich des Zeitpunkts der Therapie (Empfehlung 53). Allerdings kann derzeit nicht sicher zwischen den beiden MLD-Subtypen mit spätem MLD-Krankheitsbeginn differenziert werden [10,33]. Entsprechend wird der späte MLD-Krankheitsbeginn im Neugeborenencreening auch nicht weiter differenziert.

Ausstehende Daten allo-SZT

Im Rahmen der Autorenanfragen informierte eine Autorengruppe über eine derzeit laufende Auswertung des MLDi-Registers, zum Vergleich eines prä- versus symptomatischen Therapiebeginns der allo-SZT bei Patientinnen und Patienten mit spätjuvenilem oder adultem MLD-Subtyp. Die Registeranalyse würde demnach voraussichtlich Daten zu zusätzlichen Fällen und zu längeren Nachbeobachtungszeiträumen der im vorliegenden Bericht berücksichtigten Studienpopulationen umfassen. Je nach Umfang, könnte diese geplante Auswertung das Fazit zu den Patientinnen und Patienten mit spätem MLD-Krankheitsbeginn maßgeblich beeinflussen. Es wurden keine weiteren Informationen übermittelt.

5.5 Schätzungen zur Häufigkeit der MLD-Subtypen

Für die Gesamtabwägung von Nutzen und Schaden des Neugeborenencreenings auf MLD im Vergleich zu keinem Neugeborenencreening auf MLD ist die Annahme von Bedeutung, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten mit frühem MLD-Krankheitsbeginn größer ist als der Anteil derer mit spätem MLD-Krankheitsbeginn. Die Grundlagen der Schätzungen zur

Häufigkeit sowohl der MLD-Subtypen (Verteilung) als auch dem Anteil an Patientinnen und Patienten, der sich ohne Neugeborenencreening bei Diagnosestellung noch im Zeitfenster für eine Behandlung mit einer Gentherapie bzw. einer allo-SZT befindet, werden nachfolgend erläutert (vgl. Abbildung 1 und Abbildung 2).

Basierend auf der Studie Santhanakumaran 2022 aus Deutschland wird der spätingfantile MLD-Subtyp als der häufigste der 4 MLD-Subtypen betrachtet und der Anteil der Fälle mit frühem MLD-Krankheitsbeginn größer als der mit spätem MLD-Krankheitsbeginn eingeschätzt. Diese Annahme ist konsistent zum Fazit der SÜ Chang 2024 zur Prävalenz von MLD [1] sowie zu Expertenschätzungen in anderen HTA-Berichten bzw. gesundheitsökonomischen Studien [62-64]. In der NICE Guideline zu Atidarsagen autotemcel werden Anteile von 40 bis 60 % für den spätingfantilen MLD-Subtyp angegeben [64]. Expertinnen und Experten eines vorläufigen HTA-Berichts aus Kanada schätzen den Anteil des frühen MLD-Krankheitsbeginns mit 75 bis 90 % [62]. Im Vergleich dazu sind die im vorliegenden Bericht angenommenen Anteile spätingfantiler Fälle und Fälle mit früherem MLD-Krankheitsbeginn als konservative (niedrigere) Schätzung einzuordnen. Aus der SÜ Chang 2024 wird deutlich, dass sich die Häufigkeitsangaben pro MLD-Subtyp in der Literatur und je nach Region unterscheiden. Dennoch kommen die Autorinnen und Autoren zum Schluss, dass der spätingfantile MLD-Subtyp überwiegend als häufigster MLD-Subtyp beschrieben wird und der spätingfantile MLD-Subtyp und beide juvenile MLD-Subtypen zusammen mindestens zwei Drittel der Fälle ausmachen. Abweichend zu den Schätzungen im vorliegenden Bericht wird für 1 MLD-Kohorte aus den Niederlanden ein höherer Anteil mit spätem MLD-Krankheitsbeginn berichtet, allerdings beruht diese auf Fällen nur eines Zentrums [55].

Zur Schätzung, wie viele Patientinnen und Patienten ohne Screening noch im Zeitfenster für eine Therapie mit einer Gentherapie bzw. einer allo-SZT diagnostiziert werden, liegen keine evidenzbasierten Angaben vor. Im europäischen Expertenkonsens [4] wird unter Verweis auf die Studie Horgan 2023 [65] beschrieben, dass ohne Screening für zwei Drittel der Patientinnen und Patienten eine Therapie nicht mehr infrage käme. In der retrospektiven Studie Horgan 2023 aus dem Vereinigten Königreich wurde untersucht, wie viele der innerhalb des ersten Jahres nach Zulassung der Gentherapie in ein spezialisiertes Behandlungszentrum überwiesenen Patientinnen und Patienten mit MLD für diese Therapie infrage kamen. Noch etwas niedriger wird der Anteil in der gesundheitsökonomischen Studie Bean 2024 durch Expertinnen und Experten beziffert [63]. Im Expertengremium zur Beurteilung der Behandlungseignung bei MLD der MLDi-Initiative und dem Europäischen Referenznetzwerk für seltene neurologische Erkrankungen (ERN-RND) wurden im Zeitraum von 2021 bis 2024 insgesamt 43 Fälle (ohne Screening) beraten, von denen 80 % symptomatisch waren [66]. Etwa zwei Drittel der Fälle wurden aufgrund der Symptomatik diagnostiziert, ca. ein Drittel über Geschwister. Die Fälle mit frühem MLD-Krankheitsbeginn waren überwiegend fröhsymptomatisch fröhjuvenil. Über alle 4 MLD-Subtypen hinweg wurde für 45 % eine

Therapieempfehlung (mit Gentherapie oder allo-SZT) ausgesprochen. Dieser Anteil ist jedoch nicht als repräsentativ für die Gesamtpopulation mit MLD in einer Situation ohne Screening einzuschätzen, da nur eine Auswahl an Fällen überhaupt im Gremium diskutiert wurde (bei denen der mögliche Nutzen einer Therapie nicht eindeutig war).

5.6 Optionen zur Ausgestaltung des Neugeborenencreening

Vorteile eines Neugeborenencreenings zeigen sich ausreichend sicher ausschließlich beim spätinfantilen MLD-Subtyp durch die Therapievorverlegung der Gentherapie. Bei den anderen MLD-Verlaufsformen konnten anhand von Studien keine Vorteile einer Therapievorverlegung mit Gentherapie bzw. allo-SZT nachgewiesen werden; die teils Jahrzehnte umfassende Vorverlegung der Diagnose beim späten MLD-Krankheitsbeginn (spätjuveniler und adulter MLD-Subtyp) stellt dazu potenziell einen Schaden für diese Gruppe dar. Daher liegt es nahe, über ein Neugeborenencreening für ausschließlich den spätinfantilen MLD-Subtyp nachzudenken. Das heißt, nur diese Fälle würden als Screening-positiv gedeutet und informiert.

Dies ist im vorliegenden Fall jedoch nicht realistisch umsetzbar.

Die Differenzierung des MLD-Subtyps erfolgt mittels der in diesem Bericht bewerteten Diagnostik anders als bei manchen anderen Erkrankungen nicht bereits im Rahmen des Screeningtests, sondern erst zum Zeitpunkt der confirmatorischen Diagnostik anhand einer zusätzlichen Blutprobe. Vor dem Hintergrund, dass der derzeit in Deutschland pilotierte und vielversprechende Screeningtest aus der Studie Laugwitz 2024 einen PPV von 100 % aufweist, also erwartbar alle positiv gescreenten Fälle tatsächlich an MLD leiden, ist es wahrscheinlich, dass Eltern die Konsequenz eines negativen Testergebnisses in Bezug auf das Vorliegen eines frühen MLD-Krankheitsbeginns klar ist. Wurde die gebotene Aufklärung über den Zweck der Nachuntersuchung durchgeführt, dürfte die korrekte Schlussfolgerung der betroffenen Eltern sein, dass dann eine MLD mit späterem MLD-Krankheitsbeginn vorliegt.

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. Bei der confirmatorischen Diagnostik und Differenzierung der MLD-Verlaufsformen wäre dann eine Fokussierung auf die frühen MLD-Verlaufsformen (bzw. speziell Kinder mit spätinfantilem MLD-Subtyp) theoretisch besser möglich, weil bei negativem Testergebnis nicht nahezu ausschließlich ein später MLD-Krankheitsbeginn (bzw. nicht spätinfantiler MLD-Subtyp) vorläge, sondern bei einem Großteil auch tatsächlich keine MLD. 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).

So erscheint zwar allein ein Neugeborenencreening auf alle MLD-Verlaufsformen sinnvoll umsetzbar, gleichzeitig ergibt sich dadurch die Möglichkeit, Kinder mit prognostizierten späten MLD-Krankheitsbeginn in vergleichenden Therapiestudien zu untersuchen und nachzubeobachten.

Schließlich ist zu berücksichtigen, dass bereits in der 3. Stufe des Screening-Algorithmus (noch vor der eigentlichen konfirmatorischen Diagnostik) bei einem Neugeborenencreening auf MLD eine genetische Reihenuntersuchung zur Bestimmung des *ARSA*-Genotyps durchgeführt würde. Genetische Untersuchungen zu medizinischen Zwecken sind an bestimmte gesetzliche Vorgaben gebunden, die im Gendiagnostikgesetz konkretisiert sind [67]. Dies umfasst dezidierte Vorgaben zur Einwilligung, Aufklärung sowie zur genetischen Beratung und Aufklärung der Eltern.

5.7 Laufende Studie zur Gentherapie für späte MLD-Verlaufsform

Es läuft noch eine Studie zur Gentherapie bei Patientinnen und Patienten mit spätjuvenilem MLD-Subtyp (NCT04283227, geplantes Studienende: 31.03.2031 [68]). Ob und wann zu dieser Indikation eine Zulassung erfolgt, und ob dann aussagekräftige Daten zur Therapievorverlegung der Gentherapie beim spätjuvenilen MLD-Subtyp vorliegen werden, ist ungewiss. Wie in Abschnitt 5.2 dargestellt, kann zudem derzeit präsymptomatisch nicht zwischen den beiden Subtypen mit spätem MLD-Krankheitsbeginn differenziert werden.

5.8 Relevante Aspekte für Betroffene, die die Nutzenbewertung nicht abdecken konnte

Zu Beginn des Projekts fand ein Austausch mit Eltern von insgesamt 5 an MLD erkrankten Kindern statt, um einen Eindruck darüber zu gewinnen, wie Betroffene die Diagnose und ggf. Therapie der MLD erlebt haben sowie welche Wünsche und Sorgen mit einer Erweiterung des Neugeborenencreenings auf MLD bestehen. Es handelte sich ausschließlich um Eltern von Kindern mit frühem (prognostiziertem) MLD-Krankheitsbeginn.

Innerhalb dieses Gesprächs wurden neben dem klaren Fokus auf die Option, Kinder mit frühem MLD-Krankheitsbeginn behandeln zu können – und damit verbunden auf Symptommfreiheit und Überleben – weitere Aspekte vonseiten der Betroffenen thematisiert, die die Nutzenbewertung nicht abdecken konnte. Da sie für die Betroffenen von großer Bedeutung waren und mögliche Ansatzpunkte zur Verbesserung der Gesamtsituation von Betroffenen darstellen, werden sie an dieser Stelle adressiert.

Für alle Eltern war die Kenntnis der Diagnose MLD und die Art und Weise, wie diese übermittelt wurde, wesentlich. Es wurde betont, wie wichtig das offene Ansprechen des Verdachts auf MLD und klare Informationen zur konkreten Diagnose durch Ärztinnen und Ärzte für sie waren bzw. gewesen wären. Der Wunsch nach frühzeitiger Kenntnis der Diagnose bestand unabhängig davon, ob das Kind präsymptomatisch identifiziert wurde und eine

Therapie erhalten konnte oder, ob das Kind die Diagnose erst aufgrund von Symptomen erhielt und es für eine Behandlung zu spät war. Hier standen jeweils unterschiedliche Aspekte im Vordergrund. Eltern von symptomatisch diagnostizierten Kindern bedauerten, dass viel Zeit mit der Diagnosefindung "verschwendet" wurde (Monate bis Jahre zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung). Aus Sicht der Eltern hätte mit früherer Kenntnis der Diagnose die Chance bestanden, ihre Lebenssituation anzupassen, beispielsweise mehr bewusste und unbeschwerte Zeit mit dem Kind verbringen zu können, die Elternzeit zu verlängern, sich Zeit zum Trauern nehmen zu können. Eltern von präsymptomatisch identifizierten Kindern beschrieben die frühe Diagnose als "Glück im Unglück" – so schlimm der Schock zunächst war – sie hätten somit zumindest noch eine Therapieoption gehabt (und in Anspruch genommen).

Die Art und Weise, wie die Diagnose übermittelt wurde, wurde überwiegend negativ erlebt. Teils hatten Eltern symptomatischer Kinder nach wochen- bis monatelang andauernden Untersuchungen selbst Verdachtsdiagnosen mittels Internetrecherche gestellt, bevor Ärztinnen und Ärzten die MLD offen ansprachen. Andere berichteten, dass die Diagnose ohne weitere Erläuterung übermittelt wurde. Ähnlich beschrieben Eltern ein frühes Ansprechen der konkreten Bedeutung, die die rasch fortschreitende Erkrankung mit sich bringt, z. B. Hilfsmittelbedarf, ambulante Palliativmedizin, Sozialdienst, etc. Es wurde hervorgehoben, dass neben dem Schock der Diagnose plötzlich Pflege für das Kind zu leisten war und sich die Betroffenen nicht darauf vorbereiten bzw. ausreichend dazu informieren konnten.

Die dargestellten Aspekte decken sich mit den Ergebnissen einer Onlinebefragung mit Angehörigen von Kindern mit frühem MLD-Krankheitsbeginn aus dem Vereinigten Königreich und Irland [69]. Abweichend zu den dargestellten Aspekten von Betroffenen mit frühem MLD-Krankheitsbeginn, äußerten sich jedoch Eltern von Kindern mit adultem MLD-Subtyp ($n = 3$) im Rahmen dieser Studie zurückhaltender in Bezug auf Vorteile einer Diagnosevorverlegung, da dies aus Sicht der Eltern mangels geeigneter Therapien keine Konsequenzen für die Kinder gehabt hätte. Nichtsdestotrotz befürworteten 20 der insgesamt 21 befragten Elternteile in dieser Studie die Einführung eines Neugeborenencreenings auf MLD.

Daraus ist abzuleiten, dass eine frühe Diagnosestellung und ein sensibler Umgang sowie eine offene und klare Kommunikation zur Bedeutung der Erkrankung für Betroffene von zentraler Bedeutung sind.

6 Fazit

Zum Vergleich eines Neugeborenencreenings auf metachromatische Leukodystrophie (MLD) versus kein Neugeborenencreening lagen keine vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette vor. Daher wurden Studien zur diagnostischen Güte sowie Interventionsstudien, die einen Vergleich eines früheren mit einem späteren Therapiebeginn ermöglichen, herangezogen und mittels des Linked-Evidence-Ansatzes zusammengeführt. Unter der diagnostischen Güte wurden bei der vorliegenden Indikation neben der Früherkennung der MLD auch die (präsymptomatische) Differenzierung der MLD-Verlaufsformen bewertet.

Die Ergebnisse zur diagnostischen Güte zur Früherkennung der MLD zeigen, dass Neugeborene mit MLD identifiziert werden können.

Die Ergebnisse zur diagnostischen Güte zur Differenzierung der MLD-Verlaufsformen unterliegen Einschränkungen, deuten aber darauf hin, dass mittels der Arylsulfatase A(ARSA)-Enzymaktivität (allein sowie in ODER-Kombination mit dem ARSA-Genotyp) eine Vorhersage des frühen (spätinfantil und frühjuvenil) bzw. späten (spätjuvenil und adult) MLD-Krankheitsbeginns bei Neugeborenen möglich erscheint.

Ergebnisse zur Vorverlegung der Gentherapie zeigen dramatische Vorteile beim spätinfantilen MLD-Subtyp hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der grobmotorischen Funktion. 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. Für die Patientinnen und Patienten mit spätem MLD-Krankheitsbeginn entsteht screening-immanent ein Schaden durch die Vorverlegung der Diagnosestellung um Jahre bis Jahrzehnte.

Auf Basis der Ergebnisse würde sich ein selektives Screening nur auf den spätinfantilen MLD-Subtyp anbieten. Allerdings erscheint dies aufgrund des Zeitpunkts des Tests zur Differenzierung (im Rahmen der konfirmatorischen Diagnostik) nach dem aktuellen Kenntnisstand nicht umsetzbar. Daher wurde unter Beachtung der MLD-Subtyp-spezifischen Evidenzlage eine übergreifende Bewertung des Nutzens eines Neugeborenencreenings auf MLD vorgenommen. 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. Diese Einschätzung gilt für ein Neugeborenencreening auf MLD, das ein engmaschiges Monitoring aller identifizierten Kinder umfasst. Insgesamt ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen des Neugeborenencreenings auf MLD im Vergleich zu keinem Neugeborenencreening auf MLD.

Details des Berichts

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der G-BA hat am 16.01.2025 das IQWiG mit der Bewertung eines Neugeborenencreenings zur Früherkennung der MLD beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden.

Am 12.03.2025 wurden im Rahmen der Projektbearbeitung Betroffene konsultiert.

Der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 14.05.2025 wurde am 21.05.2025 auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung. Er wird zur Anhörung gestellt. Im Anschluss an diese Anhörung wird der Abschlussbericht erstellt. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Der Zeitplan für alle Arbeitsschritte der Berichterstellung ist auf der Website des IQWiG unter „Projekte & Ergebnisse“ dargelegt.

A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan 1.0

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Vorbericht:

- Informationsbeschaffung
 - Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden Fallserien mit einer Gesamtanzahl von < 5 Patientinnen und Patienten aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Es war geplant Studien mit vergleichenden Daten heranzuziehen; Auswertungen wurden darüber hinaus erst ab einer Fallzahl von n = 3 pro Gruppe durchgeführt. Entsprechend wurden Fallberichte und Fallserien ohne vergleichende Daten daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Ausschließlich die Fallserien zur Gentherapie wurden berücksichtigt, da diese als einzelne Studien Bestandteil des IDS in der vergleichenden Studie Orchard Therapeutics 2025 waren.
 - Folgende Spezifizierung der Auslegung der Einschlusskriterien für Studien aus Studienregistern wurde getroffen: das Kriterium Studientyp wurde hier großzügig ausgelegt, um eine größtmögliche Sensitivität der Recherche zu erreichen. D. h. es wurden auch Studien als potenziell relevant bewertet, für die aus dem

Registereintrag nicht eindeutig erkennbar war, dass eine Vergleichsgruppe oder relevante Subgruppenanalysen für die bewertungsrelevanten Teilpopulationen geplant waren; jedoch musste aus dem Kontext ersichtlich sein, dass es nicht auszuschließen war, dass Daten zu den bewertungsrelevanten Vergleichen resultieren könnten sowie eindeutige Angaben dazu, dass Patientinnen und Patienten mit MLD eingeschlossen werden sollten.

- Herstelleranfragen waren ursprünglich nicht geplant, wurden aber nach Veröffentlichung der Publikation Fumagalli 2025 als notwendig erachtet, also erst nach Veröffentlichung des Berichtsplans.
- Informationssynthese
 - Um sinnvoll biometrische Analysen durchführen zu können, wurde festgelegt, dass pro Vergleich mindestens 3 Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe und 3 Patientinnen und Patienten in der Vergleichsgruppe vorhanden sein müssen.
 - Abweichend zu den Angaben im Berichtsplan wurde bei den Interventionsstudien zum Therapiebeginn darauf verzichtet jeweils eine endpunktspezifische und endpunktübergreifende Aussage zur Beleglage zu treffen. Aufgrund der insgesamt geringen Fallzahlen schien dies verzichtbar.
 - Analysen auf Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren wurden aufgrund der vorliegenden Datenlage für keinen Endpunkt durchgeführt.
- Studien zur diagnostischen Güte zur Früherkennung der MLD
 - Es wurden auch Studien herangezogen, bei denen der Referenztest nicht alle 3 Schritte (Test zur confirmatorischen Diagnose) wie im Berichtsplan festgelegt, umfasste.

A2 Methodik gemäß Berichtsplan 1.0

Die folgenden Abschnitte geben den Wortlaut der Berichtsmethodik aus dem Berichtsplan wieder. Über diese Methodik hinausgehende Spezifizierungen oder Änderungen der Methoden im Projektverlauf werden in Abschnitt A1.2 erläutert. Im folgenden Text wird an den entsprechenden Stellen auf diesen Abschnitt verwiesen.

Diese Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 7.0 [70] erstellt.

Der Nutzen eines Neugeborenencreenings auf MLD kann auf 2 Wegen bewertet werden. Diese Herangehensweisen anhand von Teilfragestellungen werden im Folgenden beschrieben.

Nutzenbewertung anhand von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette

Der Nutzen von Screeningmaßnahmen lässt sich anhand von prospektiv geplanten vergleichenden Interventionsstudien mit einer (idealerweise randomisierten) Zuteilung von Personen zu einer Strategie mit bzw. ohne Anwendung der Screeningmaßnahme wie auch anhand von vergleichenden Kohortenstudien der gesamten Screeningkette bei Betrachtung patientenrelevanter Endpunkte bewerten [70]. In solchen Studien erhalten die Neugeborenen in der Kontrollgruppe kein MLD-Screening. Die der Interventionsgruppe zugeteilten Neugeborenen erhalten ein MLD-Screening und ihnen werden entsprechend dem Untersuchungsergebnis des MLD-Screenings (bei positivem Befund) eine diagnostische Abklärung und Therapie zugewiesen.

Nutzenbewertung anhand von vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn und Studien zur Bewertung der diagnostischen Güte

Liegen vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette für die Nutzenbewertung nicht oder in nicht ausreichender Quantität und Qualität vor, kann eine Bewertung der einzelnen Bausteine der Screeningkette erfolgen. Für die Nutzenbewertung wird der Nutzen eines früheren gegenüber einem späteren Therapiebeginns erfasst. Die diagnostische Güte des Screeningtests wird in separaten geeigneten Studien untersucht. Es werden gesundheitsbezogene Konsequenzen für falsch-positive, richtig-positive, falsch-negative sowie richtig-negative Befunde unter Berücksichtigung der Ergebnisse beider Studientypen gegenübergestellt. Der Nutzen des Screenings kann dadurch abgeleitet werden, dass ein früherer gegenüber einem späteren Therapiebeginn einen Nutzen zeigt und gleichzeitig der Screeningtest eine hinreichende diagnostische Güte aufweist (Linked-Evidence-Ansatz). Dazu werden vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn (früherer vs. späterer) und Studien zur diagnostischen Güte sowohl zur Erkennung der MLD als auch zur Differenzierung der MLD-Verlaufsformen herangezogen. Die diagnostische Güte der Differenzierung der MLD-Verlaufsformen ist in dieser Betrachtung ebenfalls von Bedeutung, denn davon hängt die Therapiewahl ab (vgl. Kapitel 1).

A2.1 Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette

A2.1.1 Population

In die Bewertung werden Studien mit Neugeborenen aufgenommen.

A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention bildet das MLD-Screening bei Neugeborenen. Die in den Studien zur Screeningkette angewendeten Verfahren (Technik mittels Filterpapierkarte und Zeitpunkt der Probenentnahme, Diagnostik) sollen auf den Rahmen des ENS gemäß Kinder-Richtlinie des G-BA [15] übertragbar sein (siehe Kapitel 1). Als Vergleichsintervention gilt kein Screening auf MLD.

Die Therapieoptionen und die Maßnahmen, die sich an ein positives Testergebnis anschließen, müssen auf die in Deutschland etablierten Maßnahmen und Therapiemethoden übertragbar sein (siehe Kapitel 1). Die Anwendung der in den Studien eingesetzten Arzneimittel muss im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen.

A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität,
- Morbidität, insbesondere motorische Funktion, kognitive Funktion, Entwicklungsverzögerungen, psychische und Verhaltenssymptome, Krankenhausaufenthalte,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität,
- Nebenwirkungen.

A2.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für den zu erstellenden Bericht werden in erster Linie RCTs als relevante wissenschaftliche Informationsquelle in die Nutzenbewertung einfließen.

Falls keine RCTs in ausreichender Zahl und / oder Qualität vorliegen, werden schrittweise auch Studien einer niedrigeren Evidenzstufe eingeschlossen:

- 1) quasirandomisierte kontrollierte Studien,
- 2) prospektive vergleichende Kohortenstudien.

Dabei erfolgt der Einschluss von nicht randomisierten vergleichenden Studien ausschließlich bei adäquater Confounderkontrolle. Eine adäquate Confounderkontrolle liegt vor, wenn das Problem einer möglichen Strukturungleichheit bei der Planung und Auswertung der entsprechenden Studien berücksichtigt wurde. Hierfür müssen Daten zu wesentlichen Basischarakteristika aller verglichenen Gruppen verfügbar sein, um den Einfluss wichtiger Confounder abschätzen zu können. Erforderlich sind hierfür Daten mindestens zu folgenden Confoundern: Alter und Geschlecht.

Falls weder RCTs noch quasirandomisierte kontrollierte Studien oder prospektiv vergleichende Kohortenstudien in ausreichender Zahl und / oder Qualität vorliegen und dramatische Effekte möglich sind, werden die folgenden Studientypen schrittweise eingeschlossen:

- 3) retrospektive vergleichende Kohortenstudien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe
- 4) retrospektive vergleichende Kohortenstudien mit nicht zeitlich paralleler Kontrollgruppe.

Auch zu diesen Studien müssen Daten zu wesentlichen Basischarakteristika aller verglichenen Gruppen verfügbar sein, um den Einfluss wichtiger Confounder abschätzen zu können.

A2.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

A2.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

A2.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle 7 sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 7: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien zur Screeningkette)

Einschlusskriterien	
INS1	Neugeborene (siehe auch Abschnitt A2.1.1)
INS2	Prüfintervention: Neugeborenencreening auf MLD unter Verwendung von Filterpapierkarten (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
INS3	Vergleichsintervention: kein Neugeborenencreening auf MLD (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
INS4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.3 formuliert
INS5	Studientypen: RCTs, quasirandomisierte kontrollierte Studien, prospektiv vergleichende Kohortenstudien, retrospektive vergleichende Kohortenstudien mit zeitlich paralleler oder mit nicht zeitlich paralleler Kontrollgruppe (siehe auch Abschnitt A2.1.4)
INS6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
INS7	Vollpublikation verfügbar ^a
a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [71] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [72], TREND- [73] oder STROBE-Statements [74] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; INS: Interventionsstudien der Screeningkette; MLD: metachromatische Leukodystrophie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs	

A2.2 Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn

Studien, die einen Vergleich eines früheren versus einem späteren Therapiebeginn ermöglichen, werden im Rahmen des vorliegenden Berichts systematisch recherchiert und ausgewertet, wenn vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette nicht oder in nicht ausreichender Quantität und Qualität vorliegen.

A2.2.1 Population

In die Bewertung werden Studien mit Patientinnen und Patienten mit bestätigter MLD-Diagnose aufgenommen. Die Diagnosestellung bei Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe mit früherem Therapiebeginn (präsymptomatisch) muss auf die Screeningsituation bei Neugeborenen im Rahmen der Kinder-Richtlinie in Deutschland [15] übertragbar sein. Studien mit ausschließlich symptomatischen Patientinnen und Patienten müssen konkrete Angaben zur Art der Symptome, zum Alter bei Symptombeginn und zur Dauer zwischen dem Auftreten erster Symptome und dem Therapiebeginn enthalten.

A2.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention bildet ein früherer präsymptomatischer Therapiebeginn. Als Vergleichsintervention gilt ein späterer Behandlungsbeginn (später präsymptomatisch oder nach Auftreten erster Symptome).

Die Behandlungen umfassen folgende Optionen, wobei die letztgenannte nur als Vergleichsintervention infrage kommt:

- eine medikamentöse Behandlung mit der Gentherapie Atidarsagen autotemcel für die MLD-Subtypen mit frühem Krankheitsbeginn (spätinfantil und frühjuvenil) oder
- eine allogene SZT für die MLD-Subtypen mit spätem Krankheitsbeginn (spätjuvenil und erwachsen) oder
- eine rein symptomatische Therapie, sofern die beiden vorgenannten Therapien nicht indiziert sind (z. B. aufgrund fortgeschrittener Symptomatik).

Die Behandlungsformen und -zeitpunkte müssen auf die in Deutschland etablierten Maßnahmen und Therapien übertragbar sein. Die Anwendung der in den Studien eingesetzten Arzneimittel muss im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen.

A2.2.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität,
- Morbidität, insbesondere motorische Funktion, kognitive Funktion, Entwicklungsverzögerungen, psychische und Verhaltenssymptome, Krankenhausaufenthalte,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität,
- Nebenwirkungen.

A2.2.4 Studientypen

Für die Untersuchung werden die unter Abschnitt A2.1.4 genannten Studientypen betrachtet.

A2.2.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

A2.2.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

A2.2.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle 8 sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 8: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn)

Einschlusskriterien	
INT1	Patientinnen und Patienten mit MLD (siehe auch Abschnitt A2.2.1)
INT2	Prüfintervention: frühere Behandlung mit Atidarsagen autotemcel bzw. mit allogener SZT (siehe auch Abschnitt A2.2.2)
INT3	Vergleichsintervention: spätere Behandlung mit Atidarsagen autotemcel bzw. mit allogener SZT oder mit rein symptomatischer Therapie (siehe auch Abschnitt A2.2.2)
INT4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.2.3 formuliert
INT5	Studientypen wie in Abschnitt A2.1.4 formuliert
INT6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
INT7	Vollpublikation verfügbar ^a
a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [71] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [72], TREND- [73] oder STROBE-Statements [74] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; INT: Interventionsstudien zum Therapiebeginn; MLD: metachromatische Leukodystrophie; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; SZT: hämatopoetische Stammzelltransplantation; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs	

A2.3 Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostischen Güte

Im vorliegenden Projekt werden gemäß Auftrag Studien zur diagnostischen Güte von Tests zur Früherkennung einer MLD sowie zur Differenzierung der MLD-Verlaufsformen (früher vs. später Krankheitsbeginn oder die 4 MLD-Subtypen) herangezogen. Die Charakteristika und Einschlusskriterien für die Studien werden im Folgenden beschrieben.

A2.3.1 Früherkennung von MLD

A2.3.1.1 Population

In die Bewertung werden Studien mit Neugeborenen aufgenommen.

A2.3.1.2 Indextest

Als Indextest werden alle in den Studien verwendeten diagnostischen Testverfahren oder Kombinationen von Testverfahren zur Früherkennung von MLD unter Verwendung von Trockenblut auf Filterpapierkarten betrachtet. Der Zeitpunkt der Probenentnahme soll auf den in der Kinder-Richtlinie des G-BA [15] genannten Zeitrahmen für das ENS übertragbar sein

(siehe Kapitel 1). Die laboranalytische Methodik und die dazugehörigen Spezifikationen für den Test zur Unterscheidung positiver und negativer Ergebnisse müssen prospektiv festgelegt worden sein. Die Testentwicklung und -validierung müssen an voneinander unabhängigen Stichproben durchgeführt worden sein.

A2.3.1.3 Referenztest

Als Referenztest zur MLD-Diagnosestellung wird ein 3-teiliges Verfahren akzeptiert [4]: 1.) laborchemische Messung der ARSA-Enzymaktivität im Blut, 2.) Nachweis erhöhter Sulfatide im Urin und 3.) Sequenzierung des ARSA-Gens (siehe Kapitel 1). Teil der MLD-Diagnosestellung ist zudem idealerweise die Sequenzierung des ARSA-Gens der biologischen Eltern [4,5]. Bei unauffälligem Befund im Indextest kann alternativ auch eine ausreichend lange Nachbeobachtung akzeptiert werden. Der Zeitraum muss dabei den Zeitpunkt des Krankheitsbeginns im natürlichen Verlauf sicher umfassen und es muss gewährleistet sein, dass eine Krankheitsdiagnose berichtet wird.

Zu diesem Vorgehen gab es eine Änderung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

A2.3.1.4 Zielgrößen

Eingeschlossen werden Studien, aus denen Kennzahlen zur diagnostischen Güte im Hinblick auf die Entdeckung einer MLD verfügbar sind.

A2.3.1.5 Studientypen

Um die diagnostische Güte des Indextests zur Erkennung der MLD bei Neugeborenen möglichst unverzerrt bestimmen zu können, soll eine Gruppe von Neugeborenen, die zu einem bestimmten Zeitpunkt prospektiv rekrutiert und mithilfe des Indextests gescreent wurde, zeitnah (Querschnittsdesign) mit dem Referenztest (nach)untersucht werden. Bei unauffälligem Befund im Indextest können die Kinder auch ausreichend lange nachbeobachtet werden, um den Referenzstatus zu ermitteln (siehe Abschnitt A2.3.1.3). Dabei sind ein konsekutiver, das heißt nicht selektiver Einschluss der Neugeborenen und die Dokumentation der fehlenden Werte notwendig.

Ist die Datenlage aus solchen Studien unzureichend, werden in die vorliegende Bewertung aufgrund der Seltenheit von MLD auch diagnostische retrospektive Kohortenstudien aufgenommen.

Ist die Datenlage aus Studien, die sowohl positive als auch negative Ergebnisse im Indextest mit dem Referenztest direkt überprüfen (komplette Verifikation), unzureichend, können Studien im Verification-of-only-positive-Testers (VOPT)-Design herangezogen werden. Dabei werden alle positiven Ergebnisse im Indextest mit dem Referenztest untersucht [75] und es können Aussagen zum positiven prädiktiven Wert als Maß der diagnostischen Güte getroffen

werden. Eine Bewertung der testnegativen Fälle und damit eine Bestimmung der Sensitivität oder Spezifität des Tests ist mit solchen Studien nicht möglich.

A2.3.1.6 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

A2.3.1.7 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

A2.3.1.8 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle 9 sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 9: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur diagnostischen Güte – Früherkennung von MLD)

Einschlusskriterien	
D1a	Neugeborene (siehe auch Abschnitt A2.3.1.1)
D2a	Indextest: Screening auf MLD unter Verwendung von Filterpapierkarten (siehe auch Abschnitt A2.3.1.2)
D3a	Referenztest: 3-teiliges Verfahren 1.) laborchemische Messung der ARSA-Enzymaktivität im Blut, 2.) Nachweis erhöhter Sulfatide im Urin und 3.) Sequenzierung des ARSA-Gens (siehe auch Abschnitt A2.3.1.3)
D4a	Zielgrößen: Kennzahlen zur diagnostischen Güte (siehe auch Abschnitt A2.3.1.4)
D5a	Studientypen: diagnostische Querschnitt- und Kohortenstudien (siehe auch Abschnitt A2.3.1.5)
D6a	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
D7a	Vollpublikation verfügbar ^a
a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des STARD- [76] oder STROBE-Statements [74] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.	
ARSA: Arylsulfatase A; MLD: metachromatische Leukodystrophie; STARD: Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology	

A2.3.2 Differenzierung der MLD-Verlaufsformen

A2.3.2.1 Population

Für die Bewertung der diagnostischen Güte von Tests zur Differenzierung der MLD-Verlaufsformen (früher vs. später Krankheitsbeginn oder die 4 MLD-Subtypen) werden neben Studien an Neugeborenen mit diagnostizierter MLD zusätzlich auch Studien mit älteren Patientinnen und Patienten mit bereits diagnostizierter MLD berücksichtigt, sofern die angewendeten Testverfahren übertragbar auf die Neugeborenen-situation einzuordnen sind (z. B. Gensequenzierung).

A2.3.2.2 Indextest

Als Indextest für die Differenzierung der MLD-Verlaufsformen (früher vs. später Krankheitsbeginn oder die 4 MLD-Subtypen) werden alle in den Studien verwendeten diagnostischen Testverfahren oder Kombinationen von Testverfahren berücksichtigt, die sich an die Diagnosestellung von MLD anschließen oder bereits in diesem Rahmen erfolgen (vgl. Abschnitt A2.3.1.3).

A2.3.2.3 Referenztest

Als Referenztest für die Differenzierung der MLD-Verlaufsformen gilt der natürliche Verlauf der Erkrankung, d. h. der phänotypisch diagnostizierte MLD-Krankheitsbeginn bzw. -Subtyp.

A2.3.2.4 Zielgrößen

Eingeschlossen werden Studien, aus denen Kennzahlen zur diagnostischen Güte im Hinblick auf die Differenzierung der MLD-Verlaufsformen (früher vs. später Krankheitsbeginn oder die 4 MLD-Subtypen) verfügbar sind.

A2.3.2.5 Studientypen

Um die diagnostische Güte des Indextests zur Differenzierung der MLD-Verlaufsform bei Neugeborenen möglichst unverzerrt bestimmen zu können, muss eine Gruppe von Neugeborenen, die zu einem bestimmten Zeitpunkt prospektiv rekrutiert und mithilfe des Indextests gescreent wurde, ausreichend lange nachbeobachtet werden, um den Referenzstatus zu ermitteln (siehe Abschnitt A2.3.2.3). Dabei sind ein konsekutiver, das heißt nicht selektiver Einschluss der Neugeborenen und die Dokumentation der fehlenden Werte notwendig.

Ist die Datenlage aus solchen Studien unzureichend, werden in die vorliegende Bewertung aufgrund der Seltenheit von MLD auch diagnostische retrospektive Kohortenstudien und retrospektive Fall-Kontrollstudien aufgenommen.

A2.3.2.6 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht folgende Einschränkung: In Studien, die den Zeitpunkt des Krankheitsbeginns im natürlichen Verlauf betrachten, muss eine ausreichend lange Nachbeobachtung gewährleistet sein.

A2.3.2.7 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

A2.3.2.8 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle 10 sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 10: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur diagnostischen Güte – Differenzierung MLD-Verlaufsformen)

Einschlusskriterien	
D1b	Neugeborene oder Patientinnen und Patienten mit MLD (siehe auch Abschnitt A2.3.2.1)
D2b	Indextest: Differenzierung von MLD-Verlaufsformen (siehe auch Abschnitt A2.3.2.2)
D3b	Referenztest: natürlicher (phänotypischer) MLD-Verlauf (siehe auch Abschnitt A2.3.2.3)
D4b	Zielgrößen: Kennzahlen zur diagnostischen Güte (siehe auch Abschnitt A2.3.2.4)
D5b	Studientypen: diagnostische Kohortenstudien oder Fall-Kontrollstudien (siehe auch Abschnitt A2.3.2.5)
D6b	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
D7b	Vollpublikation verfügbar ^a
a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des STARD- [76] oder STROBE-Statements [74] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind. MLD: metachromatische Leukodystrophie; STARD: Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology	

A2.4 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf

Sofern sich im Projektverlauf Änderungen im Zulassungsstatus der zu bewertenden Interventionen ergeben, werden die Kriterien für den Studieneinschluss gegebenenfalls an die neuen Zulassungsbedingungen angepasst. Die jeweils vorgenommenen Änderungen werden im Vor- bzw. im Abschlussbericht explizit vermerkt.

A2.5 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien INS1, INT1, D1a und D1b (Population), INS2, INT2, D2a und D2b (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie, bzw. Indextest bei Diagnosestudien) und INS3, INT3, D3a und D3b (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie bzw. Referenztest bei Diagnosestudien) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien INS1, INT1 bzw. D1a, D1b, INS2, INT2 bzw. D2a, D2b und INS3, INT3 bzw. D3a, D3b bei weniger als 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erfüllt sind, werden nicht eingeschlossen.

A2.6 Informationsbeschaffung

A2.6.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Parallel zur Erstellung des Berichtsplans erfolgte eine Recherche nach systematischen Übersichten (SÜs) in MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), in der International Health Technology Assessment (HTA) Database, sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Die Suche fand am 12.12.2024 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in A7.1. Die Selektion erfolgte durch 1 Person und wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Es wird je Teilfragestellung geprüft, ob mindestens 1 hochwertige und aktuelle SÜ infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage verwendet werden kann (im Folgenden: Basis-SÜ). Dafür erfolgt eine Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser SÜ(s). Kann mindestens 1 diesbezüglich hochwertige und aktuelle Basis-SÜ identifiziert werden, werden die zugrunde liegenden Studien bzw. Dokumente von 1 Person auf ihre Relevanz für die vorliegende Bewertung geprüft und das Ergebnis von einer 2. Person überprüft. Bewertungen der eingeschlossenen Studien oder die Datenextraktion werden nicht übernommen.

Die finale Entscheidung, ob und wenn ja welche SÜ(s) als Basis-SÜ(s) für die verschiedenen Teilfragestellungen herangezogen wird / werden, erfolgt nach Fertigstellung des Berichtsplans anhand der darin festgelegten Kriterien. In jedem Fall werden die Referenzlisten der identifizierten SÜs hinsichtlich relevanter Primärstudien gesichtet (siehe Abschnitt A2.6.2).

A2.6.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien bzw. Dokumenten durchgeführt.

Für den Fall, dass mindestens 1 SÜ als Basis-SÜ für die Informationsbeschaffung verwendet werden kann (siehe Abschnitt A2.6.1), wird diese für die Informationsbeschaffung von Studien für den von der Übersicht abgedeckten Zeitraum herangezogen. Dieser Teil der Informationsbeschaffung wird ergänzt um eine systematische Recherche nach relevanten Studien bzw. Dokumenten für den nicht von der Übersicht abgedeckten Zeitraum.

Für den Fall, dass für eine Teilfragestellung keine Basis-SÜ identifiziert werden kann, findet eine systematische Recherche für den gesamten relevanten Zeitraum statt.

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Embase
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials (nicht für Studien zur Bewertung der diagnostischen Güte)
- Studienregister
 - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
 - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
 - European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register
 - European Medicines Agency. Clinical Trials Information System

Aufgrund der separaten Suchen in ClinicalTrials.gov und im EU Clinical Trials Registry, werden aus dem Suchergebnis des International Clinical Trials Registry Platform Search Portal Einträge dieser beiden Register entfernt.

- Herstelleranfragen (zu diesem Vorgehen gab es eine Änderung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2)

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Zulassungsbehörden
 - European Medicines Agency
 - Food and Drug Administration
- durch den G-BA übermittelte Dokumente
- G-BA-Website und IQWiG-Website
- Anwendung weiterer Suchtechniken
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter SÜs
- Anhörung zum Vorbericht
- Autorenanfragen

A2.6.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene

Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Die MEDLINE-Suchstrategie enthält Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen sowie auf Humanstudien.

Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

Es ist keine zeitliche Einschränkung vorgesehen. Sollte die Informationsbeschaffung auf Grundlage einer Basis-SÜ erfolgen, wird eine entsprechende zeitliche Einschränkung in Betracht gezogen (siehe Abschnitt A2.6.2).

Mit den Suchstrategien werden folgende Publikationstypen ausgeschlossen: Kommentare (MEDLINE) und Editorials (MEDLINE, Embase), da diese i. d. R. keine Studien enthalten [77], sowie Conference Abstract und Conference Review (Embase). Außerdem enthalten die Suchstrategien Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen sowie auf Humanstudien (MEDLINE, Embase). In der Embase-Suche werden MEDLINE-Datensätze und in der Suche im Cochrane Central Register of Controlled Trials Einträge aus Studienregistern ausgeschlossen.

A2.6.4 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Datenbanken

Duplikate werden mit Hilfe des Literaturverwaltungsprogrammes EndNote entfernt. Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 7, Tabelle 8, Tabelle 9 und Tabelle 10) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

Die Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen werden von 2 Personen unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- Studienregister,
- durch den G-BA übermittelte Dokumente.

Die Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen werden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien werden dann auf ihre

Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

A2.7 Informationsbewertung und -synthese

A2.7.1 Darstellung der Einzelstudien

A2.7.1.1 Vergleichende Interventionsstudien

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht beschrieben.

Die relevanten Ergebnisse werden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die in den Abschnitten A2.7.3.1, A2.7.4 und A2.7.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist.

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

A2.7.1.2 Studien zur diagnostischen Güte

Alle für die Bewertung der diagnostischen Güte notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten Zielgrößen werden im Bericht beschrieben.

Die relevanten Ergebnisse werden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial und ihre Übertragbarkeit überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die in den Abschnitten A2.7.3.2, A2.7.4 und A2.7.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist.

A2.7.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

A2.7.2.1 Vergleichende Interventionsstudien

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird endpunktspezifisch für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Kriterien systematisch extrahiert und bewertet:

A: Kriterien für die endpunktübergreifende Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Verblindung der Patientin oder des Patienten sowie der behandelnden Personen (bei randomisierten Studien)
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

B: Kriterien für die endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

Für die Ergebnisse randomisierter Studien wird das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als niedrig oder hoch eingestuft. Wird bereits hinsichtlich der unter (A) aufgeführten Kriterien ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial festgestellt, gilt dieses damit für alle Ergebnisse aller Endpunkte als hoch, unabhängig von der Bewertung endpunktspezifischer Aspekte. Andernfalls finden anschließend die unter (B) genannten Kriterien pro Endpunkt Berücksichtigung.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien wird aufgrund der fehlenden Randomisierung zusammenfassend grundsätzlich als hoch bewertet.

A2.7.2.2 Studien zur diagnostischen Güte

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit der Studien zur diagnostischen Güte erfolgt auf Basis des Instruments QUADAS-2 (Quality Assessment of

Diagnostic Accuracy Studies) [78]. Das Verzerrungspotenzial von Studien zur diagnostischen Güte wird als niedrig oder hoch eingestuft.

A2.7.3 Metaanalysen

A2.7.3.1 Vergleichende Interventionsstudien

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots dargestellt. Die Heterogenität zwischen den Studien wird mithilfe des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [79] untersucht. Es wird außerdem untersucht, welche Faktoren eine vorhandene Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.7.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.7.5). Falls vorhandene Heterogenität durch solche Faktoren zumindest zum Teil erklärt werden kann, so wird der Studienpool nach diesen Faktoren aufgespalten und die weiteren Berechnungen erfolgen in den getrennten Studienpools. Bei statistisch nachgewiesener (unerklärter) Heterogenität, ist eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll und es erfolgt eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse.

In Abhängigkeit von der Anzahl der Studien wird zur Durchführung von Metaanalysen folgendes Standardvorgehen gewählt sofern keine klaren Gründe dagegensprechen:

- 2 Studien: Anwendung des Modells mit festem Effekt, und zwar mithilfe der inversen Varianzmethode bei stetigen Daten bzw. der Mantel-Haenszel-Methode bei binären Daten [80].
- 3 bis 4 Studien: Anwendung des Modells mit zufälligen Effekten, und zwar – für die Effektmaße standardisierte Mittelwertdifferenz, Odds Ratio, relatives Risiko und Hazard Ratio – mithilfe einer bayesschen Metaanalyse mit nicht informativen A-Priori-Verteilungen für den Behandlungseffekt und informativen A-Priori-Verteilungen für den Heterogenitätsparameter τ gemäß Lilienthal et al. [81]. Zudem erfolgt ein Abgleich mit einer qualitativen Zusammenfassung der Studienergebnisse. Für sonstige Effektmaße ist projektspezifisch zu entscheiden, ob die Methode nach Knapp-Hartung, eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse oder ein anderes Verfahren anzuwenden ist.
- 5 Studien und mehr: Anwendung des Modells mit zufälligen Effekten, und zwar mithilfe der Knapp-Hartung-Methode. Zunächst werden gepoolte Effekte nach der Methode von Knapp-Hartung – mit und ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur – sowie der Paule-Mandel-Methode zur Schätzung des Heterogenitätsparameters τ [82] und gepoolte Effekte nach der Methode von DerSimonian-Laird berechnet. Es wird geprüft, ob das Konfidenzintervall nach Knapp-Hartung (ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur) schmäler ist als das nach DerSimonian-Laird. In diesem Fall wird die Effektschätzung nach Knapp-Hartung mit Ad-hoc-Varianzkorrektur, ansonsten ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur weiterverwendet. Im Anschluss wird geprüft, ob diese Effektschätzung informativ ist. Als

informativ wird die Schätzung dann bezeichnet, falls das Konfidenzintervall (des gemeinsamen Effekts) in der Vereinigung der Konfidenzintervalle der Einzelstudien enthalten ist. In diesem Fall wird diese Effektschätzung (nach Knapp-Hartung) zur finalen Bewertung herangezogen. Ansonsten wird eine gemeinsame Effektschätzung als nicht sinnvoll erachtet und es erfolgt eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse.

Bei 4 oder mehr Studien wird das Prädiktionsintervall im Forest Plot mit dargestellt.

A2.7.3.2 Studien zur diagnostischen Güte

Die Punktschätzungen und dazugehörigen univariaten 95 %-Konfidenzintervalle [83] aus den Studien werden mittels Forest Plot für die Sensitivität und die Spezifität zusammenfassend dargestellt. Außerdem werden, sofern die dafür nötigen Anforderungen erfüllt sind, für die Maße der diagnostischen Güte uni- oder bivariate Metaanalysen durchgeführt [84]. Die Schätzung der Modellparameter erfolgt über ein generalisiertes lineares gemischtes Modell [85,86]. Der Algorithmus zum Schätzen der Parameter im bivariaten Modell kann zu unpräzisen Schätzungen führen, das heißt zu Schätzungen mit zu großen Standardfehlern und entsprechenden Konfidenzregionen. Auch kann der Algorithmus gegebenenfalls keine Schätzungen liefern, wenn das Maximum-Likelihood-Verfahren nicht konvergiert ist. In beiden Fällen fehlen brauchbare Schätzungen. Die Gründe hierfür können beispielsweise sein, dass zu wenige Studien vorliegen oder dass einzelne Studien extreme Werte aufweisen. Sind die resultierenden Schätzungen unpräzise, werden die Ergebnisse der bivariaten Metanalyse in der Regel nicht dargestellt. In diesem Fall wird auf univariate Metaanalysen für die Sensitivität und Spezifität auf Basis von generalisierten gemischten Modellen zurückgegriffen. Von der Berechnung einer gepoolten Schätzung wird abgesehen, falls sich die 95 %-Konfidenzintervalle der eingehenden Studien nur gering oder gar nicht überlappen und sich gleichzeitig die Schätzungen der Studien zu stark unterscheiden. Sollten die Sensitivität und Spezifität nicht berechenbar sein – zum Beispiel, weil nur Studien im VOPT-Design eingeschlossen werden –, wird der positive prädiktive Wert dargestellt und metaanalytisch zusammengefasst. Hierbei kommen Likelihood-basierte Verfahren auf Basis der individuellen Patientendaten zum Einsatz. Die Schätzung der Modellparameter erfolgt über ein generalisiertes lineares gemischtes Modell [87].

Das Vorliegen von Heterogenität wird anhand von Sensitivitätsanalysen untersucht.

A2.7.4 Sensitivitätsanalysen

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die beispielsweise durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, ist geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher

Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestuftter Effekt kann z. B. dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.7.6).

A2.7.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Ziel ist es, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Entsprechende Auswertungen werden sowohl für Effekte als auch für Testgüte-Ergebnisse erfolgen. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- bzw. Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-regressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht,
- Alter,
- Dauer zwischen Symptombeginn und Therapiebeginn,
- diagnostische Testverfahren.

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen und Patienten eingeschränkt werden (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.7.6).

A2.7.6 Aussagen zur Beleglage

Für vergleichende Interventionsstudien wird für jeden Endpunkt eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens oder (höheren) Schadens eines Screenings bzw. eines früheren Therapiebeginns getroffen. Dabei sind 4 Abstufungen der Aussagesicherheit möglich: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte

Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 11 dargestellten Kriterien abhängig. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit.

Aussagen zum Nutzen auf Basis von Studien mit niedrigerer Evidenzstufe als gering sind nur möglich, wenn die vorliegenden Effekte so groß sind, dass sie sich nicht allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklären lassen (dramatischer Effekt).

Tabelle 11: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			gemeinsame Effektschätzung sinnvoll	gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll		
				konkludente Effekte ^a		
			Metaanalyse statistisch signifikant	deutlich	mäßig	nein
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a. Unter konkludenten Effekten wird eine Datensituation verstanden, in der es möglich ist, einen Effekt im Sinne der Fragestellung abzuleiten, obwohl eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll möglich ist (siehe Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden 7.0 [70]).						

Wird der Nutzen eines Screenings anhand von vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn und Studien zur Bewertung der diagnostischen Güte abgeleitet (siehe Erläuterung zu Beginn von Kapitel A2) gilt Folgendes für die Aussagen zur Beleglage: Die Aussagesicherheit bezüglich des Nutzens des Screenings berücksichtigt dann sowohl die Aussagesicherheit bezüglich des Nutzens eines früheren Therapiebeginns als auch das Verzerrungspotenzial bezüglich der diagnostischen Güte.

In die abschließende endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens wird auch die Datenvollständigkeit und die sich daraus möglicherweise ergebende Verzerrung aufgrund von Publikationsbias oder Outcome Reporting Bias einbezogen, die zur Einschränkung des Fazits führen kann.

A3 Details der Ergebnisse

A3.1 Informationsbeschaffung

A3.1.1 Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten

Es wurden keine systematischen Übersichten für vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette oder für Studien zur diagnostischen Güte identifiziert. Die 1 identifizierte systematische Übersicht für vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn (siehe Abschnitt A6.1) wurde nicht als Basis-SÜ herangezogen.

A3.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung

A3.1.2.1 Primäre Informationsquellen

A3.1.2.1.1 Bibliografische Datenbanken

Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette

Abbildung 3 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1.1. Die letzte Suche fand am 19.03.2025 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.2.1.

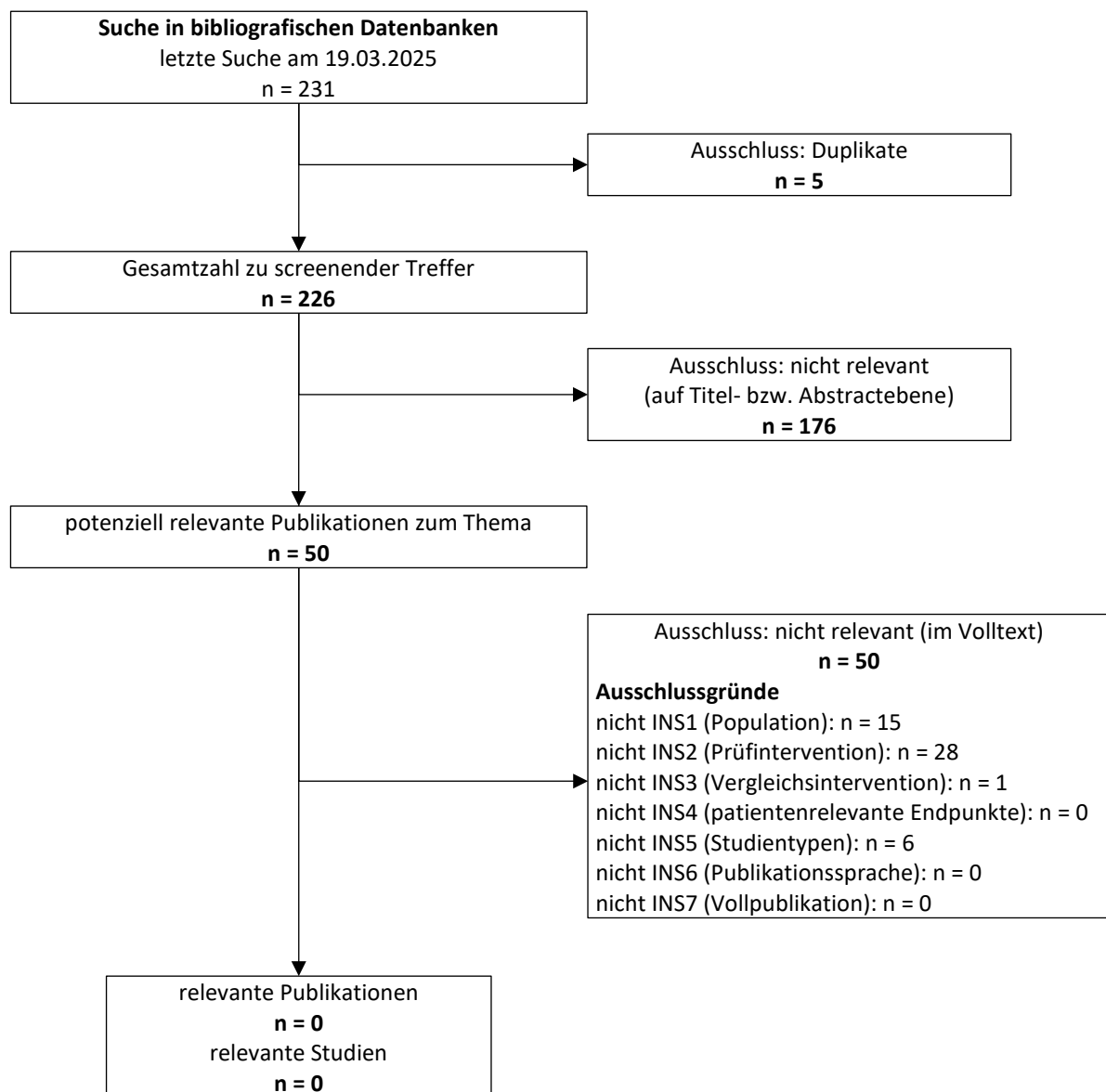


Abbildung 3: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette

Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn

Abbildung 4 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss von vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1.2. Die letzte Suche fand am 24.03.2025 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.2.2.

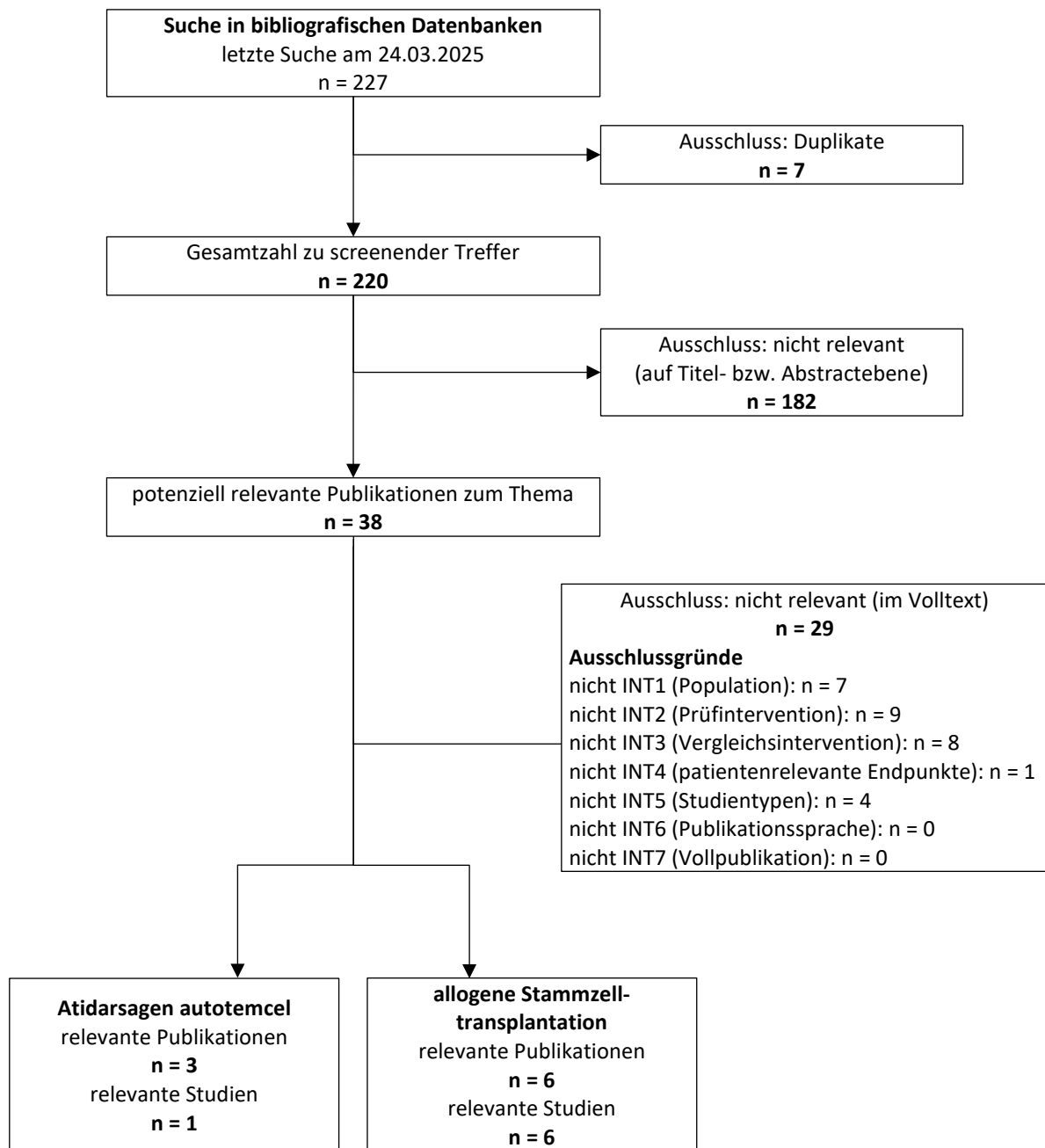


Abbildung 4: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion von vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn

Studien zur diagnostischen Güte

Abbildung 5 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss von Studien zur diagnostischen Güte. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1.3. Die letzte Suche fand am 03.04.2025 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.2.3.

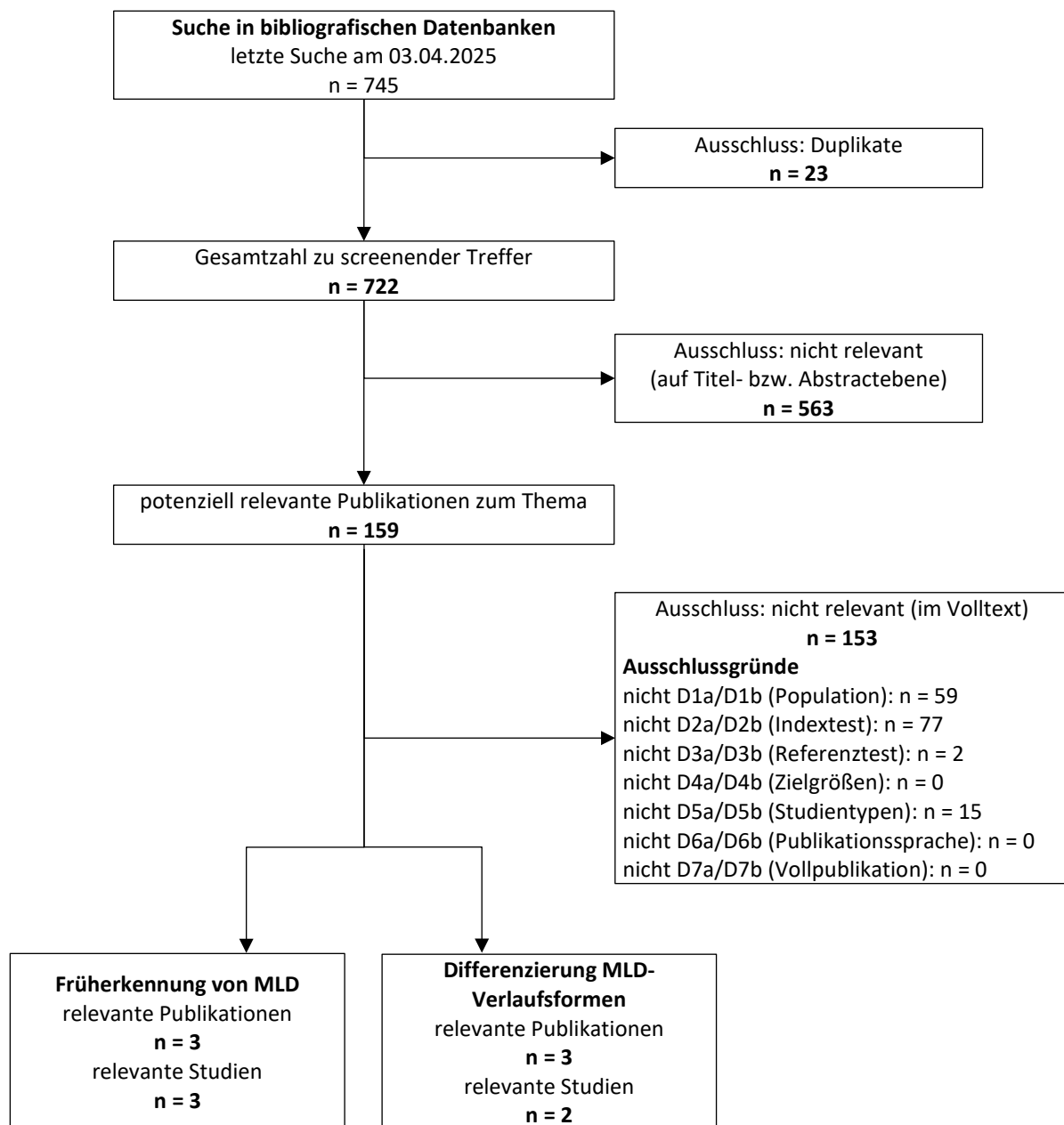


Abbildung 5: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion von Studien zur diagnostischen Güte

A3.1.2.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert (Tabelle 12):

Tabelle 12: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Fragestellung Teilfragestellung Studie	Studienregister-ID	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn			
Gentherapie (Atidarsagen autotemcel)			
Orchard Therapeutics 2025 (201222)	NCT01560182	ClinicalTrials.gov [19]	nein
	2009-017349-77	EU Clinical Trials Register [88]	nein
	2024-515253-25-00	EU Clinical Trials Register [20]	nein
Orchard Therapeutics 2025 (205756)	NCT03392987	ClinicalTrials.gov [22]	nein
	2017-001730-26	EU Clinical Trials Register [89]	nein
	2024-511970-66-00	EU Clinical Trials Register [23]	nein

In den Studienregistern wurden darüber hinaus Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe Abschnitt A3.1.4).

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A7.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 19.03.2025 statt.

A3.1.2.1.3 Herstelleranfragen

Der Hersteller Orchard Therapeutics unterschrieb die Vereinbarung zur Regelung der vollständigen Informationsübermittlung.

Es wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente übermittelt (Tabelle 13):

Tabelle 13: Durch Hersteller übermittelte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Hersteller	Verfügbare Dokumente
Orchard Therapeutics 2025	Orchard Therapeutics	Studienbericht 201222 [17]
		Studienbericht 205756 [21]
		Studienbericht HE 205029 und CUP 206258 [24]
		Studienbericht CUP 207394 [25]
		Studienbericht 204949 [26]
		Vollpublikation [90]

Für die vorliegende Bewertung wurden für 2 Studien mit Studienberichten Anfragen an den Hersteller versendet. Eine Übersicht über diese Anfragen befindet sich in Tabelle 14. Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Tabelle 14: Übersicht über Herstelleranfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Orchard Therapeutics 2025	▪ Studienberichte und Studienprotokolle der 6 zugrunde liegenden Einzelstudien	ja	▪ Die Dokumente wurden übermittelt.
LongTERM-MLD	▪ Studienprotokoll, Rekrutierungsstand und Studienbericht (Interimsanalyse)	ja	▪ Die Informationen und Dokumente wurden nach Redaktionsschluss des Vorberichts übermittelt.

A3.1.2.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

A3.1.2.2.1 Zulassungsbehörden

Auf der Website der EMA wurde folgende potenziell relevante Studie identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden wurde: 1 laufende Studie (LongTERM-MLD) ohne berichtete Ergebnisse (siehe Abschnitt A3.1.4).

Auf der Website der FDA wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden wurden.

Angaben zum Vorgehen finden sich in Abschnitt A7.3. Die Suche fand am 29.07.2025 statt.

A3.1.2.2.2 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

Im Rahmen der Auftragsbearbeitung wurden Dokumente vom G-BA an das IQWiG weitergeleitet. Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Recherche überprüft. Die im Rahmen der Volltextsichtung als nicht relevant ausgeschlossenen Dokumente finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.3.

Es wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden wurden (Tabelle 15):

Tabelle 15: In vom G-BA übermittelten Dokumenten identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente [Zitat]
Orchard Therapeutics 2025	Vollpublikation [44]

A3.1.2.2.3 G-BA-Website und IQWiG-Website

Auf den Websites des G-BA und des IQWiG wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden wurden.

Angaben zum Vorgehen finden sich in Abschnitt A7.3. Die Suche fand am 18.11.2024 statt.

A3.1.2.2.4 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A6.1. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden.

A3.1.2.2.5 Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden Autorenanfragen versendet (Tabelle 16). Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Tabelle 16: Übersicht über Autorenanfragen (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung Teilfrage- stellung Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort einge- gangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn			
Allogene Stammzelltransplantation			
Groeschel 2016	▪ spezifische Charakteristika der präsymptomatischen transplantierten Interventionsgruppe und unbehandelten Kontrollkohorte ▪ Ergebnistabellen mit Anzahlen, medianen Zeiten bis zum Event, Effektschätzern inklusive KI und p-Wert ▪ Subgruppenanalysen und Kaplan-Meier-Kurven für Patientinnen und Patienten mit spätjuvenilem MLD-Subtyp im Vergleich präsymptomatisch mit einer allo-SZT behandelt vs. symptomatisch BSC jeweils zu den Endpunkten Gesamtüberleben, grobmotorische Funktion, kognitive Funktion	ja	▪ MLD Arbeitsgruppe in Tübingen nimmt sich der Autorenanfrage an. ▪ Studiendaten liegen inzwischen zu längerem Nachbeobachtungszeitpunkt vor. Daten zum Stand von 2024 stehen prinzipiell für Auswertungen zur Verfügung. ▪ realisierbarer Zeithorizont der zusätzlichen Analysen unklar
Martin 2013	▪ generische Anfrage zur Bereitschaft weitere Informationen zum Datensatz aus der Publikation zur Verfügung zu stellen	nein	–

Tabelle 16: Übersicht über Autorenanfragen (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung Teilfrage- stellung Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort einge- gangen ja / nein	Inhalt der Antwort
van den Broek 2018	- Anfrage spezifische Charakteristika und Analysen basierend auf dem publizierten Datensatz zur Verfügung zu stellen für die Teilpopulation mit MLD und spätem MLD-Krankheitsbeginn - Ergebnistabellen mit Anzahlen, medianen Zeiten bis zum Event, Effektschätzern inklusive KI und p-Wert - Subgruppenanalysen und Kaplan-Meier-Kurven für Patientinnen und Patienten mit spätjuvenilem, adultem MLD-Subtyp im Vergleich präsymptomatisch vs. frühsymptomatisch mit einer allo-SZT behandelt jeweils zu den Endpunkten Gesamtüberleben, Symptombefreiheit beim letzten Follow-up, Performance Score	ja	realisierbarer Zeithorizont der zusätzlichen Analysen unklar
van Rappard 2016	generische Anfrage zur Bereitschaft weitere Informationen zum Datensatz aus der Publikation zur Verfügung zu stellen	ja	- Information einer Autorin, dass die angefragte Studienpopulation Teil einer derzeitigen größeren Registerdatenauswertung (MLDi) zum Vergleich eines präsymptomatischen vs. symptomatischen Behandlungsbeginns bei Patientinnen und Patienten mit spätjuvenilem und adultem MLD-Subtyp ist. - Information, dass bereits ein Manuskript zu dieser Auswertung in der Erstellung sei.
	- Interessebekundung an der geplanten Auswertung und Publikation dazu - Erläuterung zu Analysen, welche benötigt werden. - Anfrage zur Bereitschaft die Daten zeitnah zu teilen.	ja	Interesse / generelle Bereitschaft diese Daten unter Umständen vor Publikation zu teilen.
	Anfrage nach Zusenden der DTA form (Data Transfer Agreement) der Autorengruppe / der externen Institution	nein	–
	Anfrage zu Patientenzahlen, Zeitpunkt der Manuskripterstellung	nein	–

Tabelle 16: Übersicht über Autorenanfragen (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung Teilfrage- stellung Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort einge- gangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Studien zur diagnostischen Güte			
Früherkennung von MLD			
Laugwitz 2024	- geplante Anzahl zu screenender Neugeborener - Datum finaler Datenschnitt - geplante Nachbeobachtungszeit der identifizierten Neugeborenen mit MLD - Anzahl mittels Neugeborenencreening identifizierter Neugeborener mit MLD, mit frühem MLD-Krankheitsbeginn, mit spätem MLD-Krankheitsbeginn sowie mit unklarem MLD-Onset - Anfrage zu Ergebnissen des aktuellsten Datenschnitts - Fragen zum Screening-Algorithmus - Fragen zum Algorithmus zur Vorhersage des MLD-Subtyps - ARSA-Enzymaktivität in Leukozyten sowie ARSA-Genotyp der Neugeborenen mit MLD, die im Screening identifiziert wurden - Anbieten einer Datennutzungsvereinbarung	ja	Die vom IQWiG angefragten bisher nicht veröffentlichten Daten stammen von 3 Rechteinhabern. <i>[Zum Zeitpunkt der Fertigstellung des Vorberichts konnten nur 2 der 3 erforderlichen Vereinbarungen über die Datennutzung mit dem Universitätsklinikum Tübingen und dem Screening Labor Hannover abgeschlossen werden.]</i>
Malvagia 2025	- zeitlicher Studienrahmen, Datum Abschluss der Screeningstudie - Datum finale Ergebnispublikation	nein	–
allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; ARSA: Arylsulfatase A; BSC: Best supportive Care; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; MLD: metachromatische Leukodystrophie; MLDi: MLD initiative; vs.: versus			

A3.1.2.2.6 Zusätzliche relevante Studien bzw. Dokumente

Es wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden wurden (Tabelle 17):

Tabelle 17: Zusätzlich identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente [Zitat]
Orchard Therapeutics 2025	Vollpublikation [16]
Malvagia 2025	Vollpublikation [30]

Die Studien wurden über Zeitschriften-Alerts und Konferenzbeiträge identifiziert.

A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte wurden insgesamt 7 relevante vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn und 6 relevante Studien zur diagnostischen Güte identifiziert (siehe auch Tabelle 18).

Tabelle 18: Studienpool der Nutzenbewertung (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung Teilfragestellung Vergleich Studie	Verfügbare Dokumente			
	Vollpublikation (in Fachzeit- schriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Studienbericht aus Hersteller- unterlagen (nicht öffentlich zugänglich)	Sonstige Dokumente
Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette				
keine relevanten Studien identifiziert				
Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn				
Gentherapie (Atidarsagen autotemcel)				
präsymptomatischer Therapiebeginn versus Best supportive Care				
Orchard Therapeutics 2025	ja [16,42-45,90]	ja [19,20,22,23,88,89] / nein	ja [17,21,24-26]	— ^a
präsymptomatischer versus frühsymptomatischer Therapiebeginn				
Orchard Therapeutics 2025	ja [16,42-45,90]	ja [19,20,22,23,88,89] / nein	ja [17,21,24-26]	— ^a
Allogene Stammzelltransplantation				
präsymptomatischer Therapiebeginn versus Best supportive Care				
Beschle 2020 ^b	ja [12]	nein	nicht zutreffend	nein
Groeschel 2016 ^b	ja [28]	nein	nicht zutreffend	nein
van Rappard 2016 ^b	ja [91]	nein	nicht zutreffend	nein
präsymptomatischer versus frühsymptomatischer Therapiebeginn				
Beschle 2020	ja [12]	nein	nicht zutreffend	nein
Boucher 2015	ja [27]	nein	nicht zutreffend	nein
Groeschel 2016	ja [28]	nein	nicht zutreffend	nein
Martin 2013 ^b	ja [92]	nein	nicht zutreffend	nein
van den Broek 2018 ^b	ja [93]	nein	nicht zutreffend	nein
van Rappard 2016 ^b	ja [91]	nein	nicht zutreffend	nein
Studien zur diagnostischen Güte				
Früherkennung von MLD				
Hong 2021	ja [14]	nein	nicht zutreffend	nein
Laugwitz 2024	ja [29]	nein	nicht zutreffend	nein
Malvagias 2025	ja [30]	nein	nicht zutreffend	nein

Tabelle 18: Studienpool der Nutzenbewertung (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung Teilfragestellung Vergleich Studie	Verfügbare Dokumente			
	Vollpublikation (in Fachzeit- schriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Studienbericht aus Hersteller- unterlagen (nicht öffentlich zugänglich)	Sonstige Dokumente
Wu 2024	ja [31]	nein	nicht zutreffend	nein
Differenzierung der MLD-Verlaufsformen				
Santhanakumaran 2022	ja [10,32]	nein	nicht zutreffend	nein
Trinidad 2023	ja [33]	nein	nicht zutreffend	nein
a. Dokumente, die der G-BA-Nutzenbewertung der Gentherapie aus dem Jahr 2021 zugrunde liegen, enthalten Ergebnisse zur Studie Orchard Therapeutics 2025, die jedoch auf früheren Datenschnitten beruhen und angesichts der vorliegenden aktuelleren Ergebnisse nicht von Relevanz waren [94]. b. keine verwertbaren Daten; Daten zur Unterteilung der MLD-Subtypen und gleichzeitige Differenzierung vom Symptomstatus lagen nicht vor; Studie wurde für diesen Vergleich nicht berücksichtigt G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MLD: metachromatische Leukodystrophie				

A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 19 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 19: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse

Fragestellung Teilfragestellung Studie	Dokument, ggf. Studienregister-ID [Zitat]	Studientyp	Geplante Fallzahl	Status ^a (ggf. geplantes Studienende)
Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette				
keine relevanten Studien identifiziert				
Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn				
Gentherapie (Atidarsagen autotemcel)				
LongTERM-MLD	EUPAS48374 [60], [95,96] ^b	prospektive (vergleichende) ^c Kohortenstudie	72	laufend (29.03.2041)
Allogene Stammzelltransplantation				
199/11981 UCLA-92010034	ClinicalTrials.gov, NCT00004378 [38]	prospektive Kohortenstudie	k. A.	abgeschlossen (k. A.) ^{d,e}
STUDY19020318	ClinicalTrials.gov, NCT03333200 [97]	prospektive vergleichende Kohortenstudie	1500	laufend (Januar 2035)
nicht eindeutig einer Therapie zuzuordnen^d				
MDBP 14-011236	ClinicalTrials.gov, NCT03047369 [98]	prospektive vergleichende Kohortenstudie	12 000	laufend (12.08.2030)
Studien zur diagnostischen Güte				
Früherkennung von MLD				
18-0009	ClinicalTrials.gov, NCT03655223 [50]	prospektive diagnostische Kohortenstudie	30 000	laufend (31.12.2025)
ScreenPlus	ClinicalTrials.gov, NCT05368038 [99]	prospektive diagnostische Kohortenstudie	100 000	laufend (31.08.2029)
BabyDetect	ClinicalTrials.gov, NCT05687474 [39]	prospektive diagnostische Kohortenstudie	6824	abgeschlossen (02.06.2025)
Differenzierung der MLD-Verlaufsformen				
keine relevanten Studien identifiziert				
a. Registereinträge geprüft am: 03.11.2025 b. nach Redaktionsschluss des Vorberichts übermittelt c. vergleichende Daten nur für Patientinnen und Patienten mit frühjuvenilem MLD-Subtyp zu erwarten (prä-versus frühsymptomatischer Therapiebeginn) d. Diese Studie untersucht bei Leukodystrophien (nicht ausschließlich bei MLD) u. a. die aktuell verfügbaren Behandlungen. Die Relevanz dieser Studie ist für die vorliegende Bewertung ungewiss, da ungewiss ist, ob überhaupt Patientinnen und Patienten mit MLD eingeschlossen werden bzw. wurden und ob Daten zu berichtsrelevanten Vergleichen vorliegen werden. e. letztes Update des Registereintrags 24.06.2005 allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; k. A.: keine Angabe; MLD: metachromatische Leukodystrophie				

Zur Gentherapie wurde 1 laufende Studie ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (LongTERM-MLD, EUPAS48374) [60], die aufgrund ihrer potenziellen Relevanz für die vorliegende Bewertung im Abschnitt 5.3 beschrieben wurde.

A3.2 Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette

Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette wurden nicht identifiziert. Daher erfolgte eine Bewertung der einzelnen Bausteine der Screeningkette – zum einen anhand von vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn (Abschnitte A3.3 und A3.4), zum anderen anhand von Studien zur diagnostischen Güte (Abschnitte A3.5 und A3.6).

A3.3 Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn – (prognostizierter) früher MLD-Krankheitsbeginn – Gentherapie

A3.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A3.3.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 20: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Gentherapie) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Patientenzahl N	Studienpopulation (MLD-Subtypen)	Zeitraum der Durchführung; Geplantes Follow-up	Relevante Endpunkte ^a
Integrierter Datensatz					
Orchard Therapeutics 2025	retrospektive Kohortenstudie mit zeitlich nicht paralleler Kontrollgruppe	39 (IDS) ^b bzw. 49 (BSC) ^c	PSLI, PSEJ, ESEJ LI, EJ	Datenschnitte: ▪ Interventionsstudien zur Gentherapie: 01.11.2022 ▪ Studien/Daten zum natürlichen Verlauf (symptomatisch BSC): 01.11.2021 bzw. 01.11.2022 ^c	primär: ▪ Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung oder Tod sekundär: ▪ Gesamtüberleben ▪ grobmotorische Funktion ▪ kognitive Funktion ▪ SUEs ▪ UEs
Studien zur Gentherapie (Atidarsagen autotemcel)					
201222	prospektive 1-armige Studie	20 ^b	PSLI, PSEJ, ESEJ	2010–2025, 1. Einschluss: 09.04.2010; mindestens 8 Jahre nach Gentherapie Datenschnitt des Studienberichts: 29.03.2024	diverse Endpunkte ^d
205756	prospektive 1-armige Studie	10	PSLI, PSEJ, ESEJ	2018–2025, 1. Einschluss: 25.01.2018; mindestens 8 Jahre nach Gentherapie Datenschnitte des Studienberichts: 06.06.2022 und 01.11.2022	
CUP 206258	Härtefallprogramm	5	PSLI, PSEJ	2017–2025, 1. Einschluss: 16.01.2017; mindestens 8 Jahre nach Gentherapie Datenschnitte des kombinierten Studienberichts für HE 205029 und CUP 206258: 22.04.2022 und 01.11.2022	

Tabelle 20: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Gentherapie) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Patientenzahl N	Studienpopulation (MLD-Subtypen)	Zeitraum der Durchführung; Geplantes Follow-up	Relevante Endpunkte ^a
HE 205029	Krankenhausausnahme-genehmigung	3	PSLI	2015–2025, 1. Einschluss: 29.12.2015; mMindestens 8 Jahre nach Gentherapie Datenschnitte des kombinierten Studienberichts für HE 205029 und CUP 206258: 22.04.2022 und 01.11.2022	diverse Endpunkte ^d
CUP 207394	Härtefallprogramm	1	ESEJ	2013–2025, 1. Einschluss: 22.04.2013; mindestens 8 Jahre nach Gentherapie. Datenschnitt des Studienberichts: 29.03.2024	
Studien/Daten zum natürlichen Verlauf (Best supportive care)					
204949 (NHx)	prospektive 1-armige Studie ^e	43	LI, EJ	2004 ^e –2021, 1. Einschluss: 08.10.2004; k. A. Datenschnitt des Studienberichts: 01.11.2021	
205756	prospektive 1-armige Studie	6 ^c	LI, EJ	2018–2025 Datenschnitte des Studienberichts: 06.06.2022 und 01.11.2022	
a. Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b. 2 Patientinnen und Patienten aus der Studie 201222, die als symptomatisch spätinfantil und progressiv symptomatisch frühjuvenil klassifiziert wurden, wurden ausschließlich in den Auswertungen zu Nebenwirkungen berücksichtigt. c. Daten von Geschwistern zum natürlichen Verlauf wurden im Rahmen der Familienanamnese ihres behandelten Geschwisters in der Studie 205756 erhoben (n = 6) und gingen in die Auswertungen der Endpunkte Gesamtüberleben und grobmotorische Funktion in der Operationalisierung Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung ein. d. Für den vorliegenden Bericht sind vorrangig die Endpunkte der Studie Orchard Therapeutics 2025 (integrierter Datensatz) von Relevanz. e. Die Studie begann im Jahr 2004, aber es wurden retrospektiv Daten ab dem Jahr 2000 erhoben.					

Tabelle 20: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Gentherapie) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Patientenzahl N	Studienpopulation (MLD-Subtypen)	Zeitraum der Durchführung; Geplantes Follow-up	Relevante Endpunkte ^a
ARSA: Arylsulfatase A; BSC: Best supportive Care; CUP: Compassionate Use Program; EJ: frühjuvenil; ESEJ: frühsymptomatisch frühjuvenil; HE: Hospital Exemption; IDS: integrierter Datensatz; k. A.: keine Angabe; LI: spätinfantil; MLD: metachromatische Leukodystrophie; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; NHx: Natural History; PSEJ: präsymptomatisch frühjuvenil; PS LI: präsymptomatisch spätinfantil; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UEs: unerwünschte Ereignisse					

Tabelle 21 Charakterisierung der Interventionen der in Orchard Therapeutics 2025 eingeschlossenen Studien (Gentherapie) (mehrseitige Tabelle)

Studie	
Behandlungsregime gemäß Protokoll	
201222	frische Formulierung mit $2\text{--}20 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg
205756	kryokonservierte Formulierung mit $3\text{--}30 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg
CUP 207394	frische Formulierung mit $2\text{--}25 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg
HE 205029	frische Formulierung mit $2\text{--}20 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg
CUP 206258	frische Formulierung mit $2\text{--}30 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg
Busulfan-Konditionierung ^a	
201222	myeloablative Konditionierung: kumulativer AUC-Zielwert von $85\,000\ \mu\text{g}^*\text{h/l}$ (n = 11) sub-myeloablative Konditionierung: kumulativer AUC-Zielwert von $67\,200\ \mu\text{g}^*\text{h/l}$ (n = 9)
205756 ^b	myeloablative Konditionierung: kumulativer AUC-Zielwert von $85\,000\ \mu\text{g}^*\text{h/l}$ (n = 10) ^b
CUP 207394	sub-myeloablative Konditionierung: kumulativer AUC-Zielwert von $67\,200\ \mu\text{g}^*\text{h/l}$ (n = 1)
HE 205029	myeloablative Konditionierung: kumulativer AUC-Zielwert von $85\,000\ \mu\text{g}^*\text{h/l}$ (n = 2) sub-myeloablative Konditionierung: kumulativer AUC-Zielwert von $67\,200\ \mu\text{g}^*\text{h/l}$ (n = 1)
CUP 206258	myeloablative Konditionierung: kumulativer AUC-Zielwert von $85\,000\ \mu\text{g}^*\text{h/l}$ (n = 3) sub-myeloablative Konditionierung: kumulativer AUC-Zielwert von $67\,200\ \mu\text{g}^*\text{h/l}$ (n = 2)
Begleittherapie	
201222	▪ orale Dekontamination und Mundpflege, beginnend vor der Konditionierung bis zur Genesung von schwerer Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl $< 500/\mu\text{l}$) oder Entlassung ▪ Pentamidin als Erstlinienprophylaxe gegen Pneumocystis jirovecii vom Tag -5 bis zur vollständigen immunologischen Rekonstitution ▪ intravenöse/orale antibakterielle und antimykotische Prophylaxe ▪ Aciclovir als Herpes-simplex-Prophylaxe fortgesetzt bis zur vollständigen immunologischen Rekonstitution ▪ intravenöse Substitution von Immunglobulin zur Aufrechterhaltung eines Immunglobulin-G-Spiegels $> 5\ \text{g/l}$ ▪ Flüssigkeitszufuhr ($3\ \text{l/m}^2$) während der Konditionierungsphase (von Tag -4 bis 24 Stunden nach der letzten Busulfan-Dosis), danach fortgesetzte Flüssigkeitszufuhr nach Bedarf ▪ Wöchentliche Bestimmung der CMV-Viruslast (PCR) oder der Anzahl der CMV-pp65-positiven Zellen, EBV (PCR) und Adenovirus (PCR) bis zum Tag +90. Bei wiederholt negativen Ergebnissen kann das Testintervall nach Tag +90 verlängert werden. Bei CMV-Positivität wird eine präventive Therapie mit Ganciclovir oder Foscarnet durchgeführt. Bei EBV-Positivität wird nach einem erheblichen Anstieg der zellulären Viruslast eine präventive Therapie mit Rituximab durchgeführt zur Verringerung des Risikos einer EBV-lymphoproliferativen Erkrankung. ▪ Substitution von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten. Die Entscheidung über die Verabreichung von Erythrozyten- oder Thrombozyten-Transfusionen sollte unter Berücksichtigung der individuellen klinischen Merkmale der Patientinnen und Patienten getroffen werden. Alle Blutprodukte unterlaufen eine Leukozyten-Depletion und werden bestrahlt. ▪ Antiemetika-Prophylaxe und Schmerztherapie ▪ antikonvulsive Prophylaxe zur Vorbeugung von Krampfanfällen aufgrund der Verabreichung von Busulfan ▪ Wachstumsfaktoren (G-CSF) bei einer absoluten Zahl von Neutrophilen $< 500/\mu\text{l}$ ab Tag +45 nach einer Knochenmarkuntersuchung

Tabelle 21 Charakterisierung der Interventionen der in Orchard Therapeutics 2025 eingeschlossenen Studien (Gentherapie) (mehrseitige Tabelle)

Studie
205756 ▪ Beginn vor der Konditionierung bis zur Genesung von schwerer Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl < 500/μl) oder Entlassung: orale Dekontamination und Mundpflege ▪ antibakterielle, antivirale und antimykotische Prophylaxe ▪ Aciclovir zur Prophylaxe von Herpes simplex bis zur vollständigen immunologischen Rekonstitution ▪ intravenöse Substitution zur Aufrechterhaltung eines Immunglobulin-G-Spiegels > 5 g/l ▪ während der Konditionierungsphase (von Tag –5 bis 24 Stunden nach Busulfan-Gabe) Flüssigkeitszufuhr von 3 l/m², danach fortgesetzte Flüssigkeitszufuhr nach Bedarf ▪ präventive Therapie mit Ganciclovir oder Foscarnet bei CMV-Positivität ▪ präventive Therapie mit Rituximab bei EBV-Positivität nach der Gentherapie und es zu einem wiederholten Anstieg der EBV-Viruslast kommt ▪ Transfusion von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten. Die Entscheidung über die Verabreichung von Erythrozyten- oder Thrombozyten-Transfusionen sollte unter Berücksichtigung der individuellen klinischen Merkmale der Patientinnen und Patienten getroffen werden. Alle Blutprodukte unterlaufen eine Leukozyten-Depletion und werden bestrahlt. ▪ Antiemetika-Prophylaxe und Analgetika ▪ Verabreichung von Antiepileptika für einen kurzen Zeitraum zur Verhinderung von Krampfanfällen aufgrund der Gabe von Busulfan ▪ G-CSF mit oder ohne Plerixafor zur Mobilisierung von peripherem Blut für die Zellentnahme ▪ G-CSF allein kann bei verlängerter Neutropenie (< 500/μl am Tag +45 nach einer Knochenmarkuntersuchung) angewendet werden. ▪ parenterale Ernährung bei starkem Gewichtsverlust oder auf klinische Entscheidung hin

Tabelle 21 Charakterisierung der Interventionen der in Orchard Therapeutics 2025 eingeschlossenen Studien (Gentherapie) (mehrseitige Tabelle)

Studie
CUP 206258 ▪ orale Dekontamination und Mundpflege, beginnend vor der Konditionierung bis zur Genesung von schwerer Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl < 500/μl) oder Entlassung ▪ Pentamidin als Erstlinienprophylaxe gegen Pneumocystis jirovecii vom Tag –30 bis zur vollständigen immunologischen Rekonstitution ▪ antibakterielle und antimykotische Prophylaxe ▪ Aciclovir als Herpes-simplex-Prophylaxe bis zur vollständigen immunologischen Rekonstitution ▪ intravenöse Substitution zur Aufrechterhaltung eines Immunglobulin-G-Spiegels > 5 g/l ▪ Flüssigkeitszufuhr von 3 l/m² während der Konditionierungsphase (von Tag –4 bis 24 Stunden nach Busulfan) ▪ Wöchentliche Bestimmung der Viruslast von CMV (PCR), EBV (PCR) und Adenovirus (PCR) bis zum Tag +90. Bei wiederholt negativen Ergebnissen kann das Testintervall nach Tag +90 verlängert werden. Bei CMV-Positivität präventive Therapie mit Ganciclovir oder Foscarnet. ▪ präventive Therapie mit Rituximab bei EBV-Positivität nach der Gentherapie und wiederholtem Anstieg der EBV-Viruslast ▪ Transfusion von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten. Die Entscheidung über die Verabreichung von Erythrozyten- oder Thrombozytenkonzentraten sollte unter Berücksichtigung der individuellen klinischen Merkmale der Patientinnen und Patienten getroffen werden. Alle Blutprodukte unterlaufen eine Leukozyten-Depletion und werden bestrahlt. ▪ Antiemetika-Prophylaxe und Analgetika ▪ Verabreichung von Antiepileptika für einen kurzen Zeitraum zur Verhinderung von Krampfanfällen aufgrund der Gabe von Busulfan ▪ G-CSF bei einer absoluten Neutrophilenzahl < 500/μl am Tag +45 nach der Knochenmarkuntersuchung ▪ parenterale Ernährung bei starkem Gewichtsverlust oder auf klinische Entscheidung hin

Tabelle 21 Charakterisierung der Interventionen der in Orchard Therapeutics 2025 eingeschlossenen Studien (Gentherapie) (mehrseitige Tabelle)

Studie	
HE 205029	▪ orale Dekontamination und Mundpflege, beginnend vor der Konditionierung bis zur Genesung von schwerer Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl < 500/μl) oder Entlassung ▪ Pentamidin als Erstlinienprophylaxe gegen Pneumocystis jirovecii vom Tag –30 bis zur vollständigen immunologischen Rekonstitution ▪ antibakterielle und antimykotische Prophylaxe ▪ Aciclovir als Herpes-simplex-Prophylaxe bis zur vollständigen immunologischen Rekonstitution ▪ intravenöse Substitution zur Aufrechterhaltung eines Immunglobulin-G-Spiegels > 5 g/l ▪ Flüssigkeitszufuhr von 3 l/m² während der Konditionierungsphase (von Tag –4 bis 24 Stunden nach Busulfan) ▪ Wöchentliche Bestimmung der Viruslast von CMV (PCR), EBV (PCR) und Adenovirus (PCR) bis zum Tag +90. Bei wiederholt negativen Ergebnissen kann das Testintervall nach Tag +90 verlängert werden. Bei CMV-Positivität präventive Therapie mit Ganciclovir oder Foscarnet. ▪ präventive Therapie mit Rituximab bei EBV-Positivität nach der Gentherapie und wiederholtem Anstieg der EBV-Viruslast ▪ Substitution von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten. Die Entscheidung über die Verabreichung von Erythrozyten- oder Thrombozyten-Transfusionen sollte unter Berücksichtigung der individuellen klinischen Merkmale der Patientinnen und Patienten getroffen werden. Alle Blutprodukte unterlaufen eine Leukozyten-Depletion und werden bestrahlt. ▪ Antiemetika-Prophylaxe und Analgetika ▪ Verabreichung von Antiepileptika für einen kurzen Zeitraum zur Verhinderung von Krampfanfällen aufgrund der Gabe von Busulfan ▪ G-CSF bei einer absoluten Neutrophilenzahl < 500/μl am Tag +45 nach der Knochenmarkuntersuchung ▪ parenterale Ernährung bei starkem Gewichtsverlust oder auf klinische Entscheidung hin

Tabelle 21 Charakterisierung der Interventionen der in Orchard Therapeutics 2025 eingeschlossenen Studien (Gentherapie) (mehrseitige Tabelle)

Studie
CUP 207394 ▪ orale Dekontamination und Mundpflege, beginnend vor der Konditionierung bis zur Genesung von schwerer Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl < 500/μl) oder Entlassung ▪ Pentamidin als Erstlinienprophylaxe gegen <i>Pneumocystis jirovecii</i> nach der Konditionierung bis zur vollständigen immunologischen Rekonstitution ▪ antibakterielle und antimykotische Prophylaxe ▪ Aciclovir als Herpes-simplex-Prophylaxe bis zur vollständigen immunologischen Rekonstitution ▪ intravenöse Substitution zur Aufrechterhaltung eines Immunglobulin-G-Spiegels > 5 g/l ▪ Flüssigkeitszufuhr von 3 l/m² während der Konditionierungsphase (von Tag -4 bis 24 Stunden nach Busulfan) ▪ bei CMV-Positivität präventive Therapie mit Ganciclovir oder Foscarnet ▪ präventive Therapie mit Rituximab bei EBV-Positivität nach der Gentherapie und wiederholtem Anstieg der EBV-Viruslast ▪ Transfusion von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten. Die Entscheidung über die Verabreichung von Erythrozyten- oder Thrombozyten-Transfusionen sollte unter Berücksichtigung der individuellen klinischen Merkmale der Patientinnen und Patienten getroffen werden. Alle Blutprodukte unterlaufen eine Leukozyten-Depletion und werden bestrahlt. ▪ Antiemetika-Prophylaxe und Analgetika ▪ Verabreichung von Antiepileptika für einen kurzen Zeitraum zur Verhinderung von Krampfanfällen aufgrund der Gabe von Busulfan ▪ G-CSF bei einer absoluten Neutrophilenzahl < 500/μl am Tag +45 nach der Knochenmarkuntersuchung ▪ parenterale Ernährung bei starkem Gewichtsverlust oder auf klinische Entscheidung hin
204949 ▪ Physiotherapie und Medikamente gegen Spastik zur Erhaltung der Mobilität und zum Management von Komplikationen aufgrund von Bettlägerigkeit ▪ Atemphysiotherapie und Behandlung von Lungeninfektionen ▪ Ernährungsunterstützung und enterale Ernährung im fortgeschrittenen Krankheitsstadium ▪ Antiepileptika zur Kontrolle von Krampfanfällen ▪ Behandlungen zum Schmerzmanagement ▪ Familien-, psychologische und psychiatrische Beratung
a. Im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms gab es Überschneidungen in den Bereichen der tatsächlich erreichten kumulativen AUC-Werte von Busulfan bei der myeloablativen Konditionierung (Bereich 78 000 bis 88 310 μg*h/l; n = 26) und der sub-myeloablativen Konditionierung (Bereich 63 420 bis 84 305 μg*h/l; n = 13). Gemäß Autorengruppe wird derzeit vor der Behandlung mit Atidarsagen autotemcel ein vollständiges myeloablatives Busulfan-Schema (kumulativer AUC-Zielwert von 80 μg*h/l^c) empfohlen, um eine optimale Wirksamkeit zu erzielen und gleichzeitig das Risiko einer Überexposition zu minimieren [43]. b. Im Protokoll der Studie 205756 war eine myeloablativ Konditionierung vorgesehen; eine Regelung ermöglichte es den Studiendurchführenden jedoch, eine geringere Exposition anzuwenden (d. h. einen kumulativen AUC-Zielwert von 71 000 μg*h/l) unter Berücksichtigung bestimmter Risikofaktoren der Patientinnen und Patienten wie Leberfunktionsstörungen, Frühgeburtlichkeit, Thrombophilie oder ein sehr junges Alter. c. In der Publikation wird ein Wert von 80 μg*h/l angegeben, aufgrund der anderen Angaben zu kumulativen AUC-Zielwerten wird davon ausgegangen, dass 80 000 μg*h/l gemeint sind. AUC: Area under the Concentration-time Curve; CD: Cluster of Differentiation; CMV: Cytomegalovirus; CUP: Compassionate Use Program; EBV: Epstein-Barr Virus; G-CSF: Granulocyte-colony stimulating Factor; HE: Hospital Eemption; PCR: Polymerase Chain Reaction

Tabelle 22: Charakterisierung der Prüfintervention der Studie Orchard Therapeutics 2025 je MLD-Subtyp (Gentherapie)

MLD-Subtyp	N	Gesamtzahl der CD34+-Zellen bei der Entnahme (x 10 ⁶ Zellen) Median [Spannweite]	Körpergewicht zum Zeitpunkt der Infusion (kg) Median [Spannweite]	Anzahl der infundierten CD34+ HSPCs (x 10 ⁶ /kg) Median [Spannweite]
spätingfantil	19	261,5 [67,0; 593,0]	9,0 [7,2; 12,3]	13,1 [4,2; 30,0]
frühjuvenil	20	302,6 [141,6; 697,0]	16,9 [9,8; 25,3]	11,0 [6,0; 30,0]
CD: Cluster of Differentiation; HSPCs: hämatopoetische Stamm- und Vorläuferzellen; MLD: metachromatische Leukodystrophie; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten				

Tabelle 23: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten der in Orchard Therapeutics 2025 eingeschlossenen Studien (Gentherapie) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
201222	▪ MLD-Diagnose auf Grundlage einer unter dem Normalbereich liegenden ARSA-Enzymaktivität und der Identifizierung von 2 krankheitsverursachenden Mutationen ▪ Definition des MLD-Subtyps: ▫ bei präsymptomatischen Fällen Alter bei Auftreten des Indexfalls in der Familie und bei frühsymptomatischen Fällen Alter bei Auftreten der ersten Symptome ▫ Genotyp der Patienten und Patienten (und Indexfälle), wobei der LI-Subtyp mit dem Vorhandensein von 2 O-Allelen und der EJ-Subtyp mit dem Vorhandensein eines O- und eines R-Allels assoziiert ist ▫ dokumentierte periphere Neuropathie bei ENG-Aufzeichnungen (Nervenleitgeschwindigkeit-Index unter 2 Standardabweichungen des Normalbereichs), die typischerweise mit LI- und EJ-Subtypen assoziiert ist - spätfantil (2 von 3 Kriterien müssen erfüllt sein): Alter bei Auftreten der Symptome bei älteren Geschwistern ≤ 30 Monate und / oder 2 O-mutierten ARSA-Allelen und / oder peripherer Neuropathie bei ENG-Untersuchung - frühjuvenil (2 von 3 Kriterien müssen erfüllt sein): Alter bei Auftreten der Symptome (bei der Patientin oder beim Patienten oder bei älteren Geschwistern) zwischen 30 Monaten und 6 Jahren (d. h. vor dem 7. Geburtstag) und / oder einem O (und einem R) mutierten ARSA-Allel(n) und / oder peripherer Neuropathie bei der ENG-Untersuchung ▪ präsymptomatische Patientinnen und Patienten ohne neurologische Beeinträchtigung, die von der Familie überwiesen wurden oder die bei der neurologischen Untersuchung auffielen, mit oder ohne Anzeichen der Krankheit auf Basis instrumenteller Untersuchungen (ENG und MRT des Gehirns). Diese Patientinnen und Patienten wurden anhand einer positiven Familienanamnese identifiziert, und die Diagnose wurde biochemisch und molekular bestätigt. ▪ frühsymptomatische EJ-Patientinnen und -Patienten: ▫ IQ ≥ 70 ▫ Fähigkeit, ≥ 10 Schritte selbstständig gehen zu können	▪ Positiv für humanes Immundefizienz-Virus-RNA und / oder Hepatitis-C-Virus-RNA und / oder Hepatitis-B-Virus-DNA ▪ neoplastische Erkrankungen ▪ zytogenetische Veränderungen, die typisch für das myelodysplastische Syndrom oder für die akute myeloische Leukämie sind ▪ Endorgandysfunktionen oder jede andere schwere Erkrankung, die nach Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers die Patientin oder den Patienten für die Studienteilnahme ungeeignet machen würde ▪ Teilnahme an Studien oder Erhalt anderer therapeutischer Ansätze, die möglicherweise verfügbar werden ▪ allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation in den letzten 6 Monaten ▪ allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation mit Nachweis von Spenderzellen

Tabelle 23: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten der in Orchard Therapeutics 2025 eingeschlossenen Studien (Gentherapie) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
205756	▪ MLD-Diagnose auf Grundlage einer unter dem Normalbereich liegenden ARSA-Aktivität und der Identifizierung von 2 krankheitsverursachenden Mutationen ▪ Patientinnen und Patienten mit entweder: ▫ einem älteren an MLD erkranktem Geschwister (Indexfall), dessen Symptome im Alter von ≤ 6 Jahren auftraten (d. h. vor dem 7. Geburtstag). Klassifizierung anhand des Alters, in dem die Symptome beim Indexfall auftraten, und des ARSA-Genotyps als: - spätinfantil: Symptombeginn beim Indexfall ≤ 30 Monate, Genotyp typischerweise 0/0 - frühjuvenil: Symptombeginn beim Indexfall > 30 Monate und ≤ 6 Jahre, Genotyp typischerweise 0/R - Intermediate LI/EJ: Symptombeginn beim Indexfall ≤ 6 Jahre, aber der Indexfall kann nicht eindeutig als spätinfantil oder frühjuvenil charakterisiert werden - oder ▫ wenn bei einem präsymptomatischen Kind ohne älteres betroffenes Geschwister MLD diagnostiziert wird (z. B. zufällig oder durch Neugeborenencreening) und die Gesamtheit der zur Verfügung stehenden Daten stark darauf hindeutet, dass das Kind einen MLD-Subtyp mit frühem MLD-Krankheitsbeginn hat, der wahrscheinlich von einer Gentherapie profitieren würde, und das Kind ≤ 6 Jahre alt ist (d. h. vor dem 7. Geburtstag), kann das Kind nach Rücksprache und Genehmigung durch den Medical Monitor von Orchard Therapeutics (Europe) Ltd. als teilnahmeberechtigt angesehen werden	▪ klinische Manifestation der Erkrankung beim spätinfantilen MLD-Subtyp: ▫ Verzögerung beim erwarteten Erreichen des selbstständigen Stehens oder Gehens, zusammen mit abnormalen Befunden bei der neurologischen Untersuchung - oder ▫ dokumentierte neurologische Anzeichen und Symptome von MLD in Verbindung mit kognitiven, motorischen oder verhaltensbezogenen Funktionsstörungen oder Regression (begründet durch neurologische Untersuchungen und / oder altersgerechte neuropsychologische Tests) ▪ klinische Manifestation der Erkrankung beim frühjuvenilen MLD-Subtyp: ▫ MLD-Symptome, die zum Verlust der Fähigkeit zum selbstständigen Gehen führen, definiert durch einen GMFC-MLD-Level ≥ 2, oder Symptome, die konsistent mit einer kognitiven Beeinträchtigung sind, definiert durch einen IQ < 85 unter Verwendung altersgerechter neurokognitiver Instrumente Die folgenden Symptome sind nicht ausschlussbegründend, wenn sie allein auftreten: ▪ Krampfanfälle ▪ Anzeichen der Erkrankung, die bei instrumentellen Untersuchungen (ENG und MRT des Gehirns) festgestellt wurden

Tabelle 23: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten der in Orchard Therapeutics 2025 eingeschlossenen Studien (Gentherapie) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
CUP 206258	▪ MLD-Diagnose auf Grundlage einer unter dem Normalbereich liegenden ARSA-Aktivität und der Identifizierung von 2 krankheitsverursachenden Mutationen ▪ Patientinnen und Patienten mit entweder ▫ einem älteren an MLD erkranktem Geschwister (Indexfall), dessen Symptome im Alter von ≤ 6 Jahren auftraten (d. h. vor dem 7. Geburtstag). Klassifizierung anhand des Alters, in dem die Symptome beim Indexfall auftraten, und des ARSA-Genotyps als: - spätinfantil: Symptombeginn beim Indexfall ≤ 30 Monate, Genotyp typischerweise 0/0 - frühjuvenil: Symptombeginn beim Indexfall > 30 Monate und ≤ 6 Jahre, Genotyp typischerweise 0/R - Intermediate LI/EJ: Symptombeginn beim Indexfall ≤ 6 Jahre, aber der Indexfall kann nicht eindeutig als spätinfantil oder frühjuvenil charakterisiert werden - oder ▫ wenn bei einem präsymptomatischen Kind ohne älteres betroffenes Geschwister MLD diagnostiziert wird (z. B. zufällig oder durch Neugeborenencreening) und die Gesamtheit der zur Verfügung stehenden Daten stark darauf hindeutet, dass das Kind einen MLD-Subtyp mit frühem MLD-Krankheitsbeginn hat, der wahrscheinlich von einer Gentherapie profitieren würde, und das Kind ≤ 6 Jahre alt ist (d. h. vor dem 7. Geburtstag), kann das Kind nach Rücksprache und Genehmigung durch den zuständigen Medical Monitor als teilnahmeberechtigt angesehen werden.	▪ HIV-Infektion ▪ maligne Neoplasie (außer lokalem Hautkrebs) oder eine dokumentierte Vorgeschichte eines hereditary cancer syndrome ▪ Myelodysplasie, zytogenetische Veränderungen, die typisch für das myelodysplastische Syndrom oder für die akute myeloische Leukämie sind ▪ Teilnahme an anderen Studien ▪ allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation mit Nachweis von Spenderzellen ▪ vorherige Gentherapie ▪ symptomatischer Herpes zoster, der nicht auf eine spezifische Behandlung anspricht ▪ aktive Tuberkulose ▪ akute oder chronisch stabile Hepatitis B ▪ Vorliegen eines positiven Hepatitis-C-RNA-Testergebnisses beim Screening ▪ Endorgandysfunktionen, schwere aktive Infektion, die nicht auf eine Behandlung anspricht, oder andere schwere Erkrankungen oder klinische Zustände, die nach Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers die Patientin oder den Patienten für die Studienteilnahme ungeeignet machen würde ▪ krankheitsbezogene Symptome: Eine Patientin oder ein Patient gilt als symptomatisch, wenn er eines der folgenden Symptome aufweist: ▫ Verzögerung beim erwarteten Erreichen des selbstständigen Stehens oder Gehens, zusammen mit abnormalen Befunden bei der neurologischen Untersuchung - oder ▫ dokumentierte neurologische Anzeichen und Symptome von MLD in Verbindung mit kognitiven, motorischen oder verhaltensbezogenen Funktionsstörungen oder Regression (begründet durch neurologische Untersuchungen und / oder altersgerechte neuropsychologische Tests)

Tabelle 23: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten der in Orchard Therapeutics 2025 eingeschlossenen Studien (Gentherapie) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
CUP 206258 (Fortsetzung)		Die folgenden Symptome sind nicht ausschlussbegründend, wenn sie allein auftreten: ▪ Krampfanfälle ▪ Anzeichen der Erkrankung, die bei instrumentellen Untersuchungen (ENG und MRT des Gehirns) festgestellt wurden
HE 205029	▪ spätingfantiler MLD-Subtyp ▪ Fehlen von krankheitsbezogenen Symptomen ▪ MLD-Diagnose auf Grundlage einer unter dem Normalbereich liegenden ARSA-Aktivität und der Identifizierung von 2 krankheitsverursachenden Mutationen ▪ spätingfantil (2 von 3 Kriterien müssen erfüllt sein): ▫ Im Falle eines älteren betroffenen Geschwisters (Indexfall) das Alter bei Krankheitsausbruch beim Indexfall < 30 Monate ▫ 2 krankheitsverursachende Allele beim Patienten (UND gegebenenfalls im Indexfall), in der Variante, die mit dem Vorhandensein von 2 0-Allelen assoziiert ist ▫ dokumentierte periphere Neuropathie bei ENG-Aufzeichnungen (Nervenleitgeschwindigkeit-Index unter 2 Standardabweichungen des Normalbereichs), die typischerweise mit LI- und EJ-Subtypen assoziiert ist ▪ Präsymptomatisch ist definiert als das Fehlen einer neurologischen Beeinträchtigung, die durch die neurologische Untersuchung festgestellt wurde, mit oder ohne Anzeichen der Erkrankung, die bei instrumentellen Untersuchungen (ENG und MRT des Gehirns) festgestellt wurden.	▪ Positiv für humanes Immundefizienz-Virus- und / oder Hepatitis-C-Virus RNA und / oder Hepatitis-B-Virus-DNA und / oder Treponema Pallidum Hämagglutinations-Test ▪ neoplastische Erkrankungen ▪ zytogenetische Veränderungen, die typisch für das myelodysplastische Syndrom oder für die akute myeloische Leukämie sind ▪ Endorgandysfunktionen oder jede andere schwere Erkrankung, die nach Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers die Patientin oder den Patienten für die Studienteilnahme ungeeignet machen würde ▪ Teilnahme an anderen Studien ▪ allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
CUP 207394	▪ keine Festlegung von formalen Einschluss- oder Ausschlusskriterien; die Eignung für die Behandlung wurde von der behandelnden Ärztin oder dem behandelnden Arzt nach Abschluss der Screening-Tests bestätigt	▪ siehe Einschlusskriterien

Tabelle 23: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten der in Orchard Therapeutics 2025 eingeschlossenen Studien (Gentherapie) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
204949	▪ MLD mit frühem MLD-Krankheitsbeginn (LI, EJ oder eine intermediäre Variante zwischen LI/EJ, die dem EJ-Subtyp zugeordnet wurde) ▪ Die Studienteilnahme wurde nach der Behandlung im Falle eines nach Einschätzung der Prüferärztin oder des Prüferarztes frühen Therapieversagens gestattet, wobei die anschließende Entwicklung als mit dem natürlichen Krankheitsverlauf verbunden angesehen wurde. ▪ Allen Patientinnen und Patienten mit MLD, die an das Krankenhaus überwiesen wurden und als geeignet angesehen wurden, wurde die Studienteilnahme angeboten. Bei Patientinnen und Patienten, die sich einer Behandlung mit einer Prüfertherapie oder einer experimentellen Therapie mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation unterzogen, beschränkte sich die Studie auf Daten, die vor der Behandlungsphase erhoben wurden. ▪ Nach Beginn der Interventionsstudien wurden Patientinnen und Patienten, die möglicherweise für die Teilnahme an der Studie 204949 in Frage gekommen wären, aber eine Gentherapie erhielten, nicht aufgenommen. ▪ Klassifizierung anhand des Alters bei Auftreten der ersten Symptome: ▫ spätinfantil: Symptombeginn $\leq$ 30 Monate ▫ frühjuvenil: Symptombeginn zwischen 30 Monaten und 7 Jahren (d. h. vor dem 7. Geburtstag)	▪ spätere Gentherapie
ARSA: Arylsulfatase A; DNA: Desoxiribonukleinsäure; EJ: frühjuvenil; ENG: Elektroneurografie; GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification for MLD; HIV: humanes Immundefizienzvirus; IQ: Intelligenzquotient; LI: spätinfantil; MLD: metachromatische Leukodystrophie; MRT: Magnetresonanztomografie; RNA: Ribonukleinsäure		

Tabelle 24: Charakterisierung der Population der Studie Orchard Therapeutics 2025 (Gentherapie)

MLD-Subtyp	N	Geschlecht [w / m] %	Alter bei Diagnosestellung [Monate] Median [Spannweite]	Alter bei Symptombeginn [Monate] Median [Spannweite]	Alter zum Zeitpunkt der Gentherapie bzw. des ersten Kontaktes ^a [Monate] Median [Spannweite]	Beobachtungsdauer [Jahre] Median [Spannweite]	Alter zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes oder des Todes [Jahre] Median [Spannweite]
Gentherapie (Atidarsagen autotemcel)							
PSLI	18	28 / 72	6,6 [0,4; 12,3]	nicht zutreffend	10,3 [7,6; 17,7]	6,7 [2,4; 12,2]	7,4 [3,2; 13,4]
PSEJ	8	25 / 75	12,6 [0,0; 44,1]	nicht zutreffend	16,1 [11,3; 48,9]	3,8 [1,1; 9,6]	6,1 [2,1; 12,0]
ESEJ	11	45 / 55	64,6 [24,9; 131,7]	64 [29 ^b ; 83]	69,0 [30,5; 139,7]	7,4 [0,6; 9,4]	12,6 [5,1; 19,1]
SLI ^c	1	100 / 0	20	22	23,3	8,30	10,23
PrSEJ ^c	1	100 / 0	56	54	59,1	11,01	15,93
Natürlicher Verlauf (Best supportive care)							
LI ^d	26	54 / 46	30,5 [18,6; 44,0]	15 [9; 26]	18,8 [14,5; 27,9]	4,4 [0,6; 18,8]	6,2 [2,7; 20,4]
EJ ^d	17	53 / 47	53,2 [30,9; 91,3]	47 [18 ^b ; 75]	52,6 [19,2; 74,1]	5,6 [0,4; 20,7]	10,3 [2,8; 25,3]
LI Geschwister ^e	2	100 / 0	28 [22; 34]	14 [13; 15]	18,0 [18,0; 18,0]	3,25 [2,08; 4,42]	4,75 [3,58; 5,92]
EJ Geschwister ^e	4	25 / 75	69 [54; 70]	59 [45; 60]	63,0 [51,0; 75,0]	3,21 [2,88; 5,04]	8,90 [7,65; 9,88]
a. Das mediane Alter zum Zeitpunkt des ersten Kontaktes bezeichnet das Alter bei der frühesten Erhebung (einschließlich retrospektiver Erhebung) bei Patientinnen und Patienten mit natürlichem Verlauf. b. Der frühjuvenile MLD-Subtyp ist durch einen Symptombeginn im Lebensalter von 2,5 Jahren (30 Monaten) bis < 7 Jahren (84 Monaten) definiert. Einzelne Patientinnen und Patienten unterlagen einer nachträglichen Reklassifizierung des MLD-Subtyps durch ein unabhängiges Prüfungskomitee (vgl. Abschnitt A3.3.1.2), dadurch ergibt sich in Einzelfällen ein Alter bei Symptombeginn unterhalb von 30 Monaten. c. 2 Patientinnen und Patienten aus der Studie 201222, die als SLI oder PrSEJ klassifiziert wurden, wurden ausschließlich in den Auswertungen zu Nebenwirkungen berücksichtigt. d. Patientinnen und Patienten aus der Studie 204949, darunter 21 Geschwister. e. Daten von Geschwistern zum natürlichen Verlauf wurden im Rahmen der Familienanamnese ihres behandelten Geschwisters in der Studie 205756 erhoben (n = 6) und gingen in die Auswertungen der Endpunkte Gesamtüberleben und grobmotorische Funktion in der Operationalisierung Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung ein. EJ: frühjuvenile; ESEJ: frühsymptomatisch frühjuvenile; LI: spätinfantile; m: männlich; MLD: metachromatische Leukodystrophie; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; PrSEJ: progressiv symptomatisch frühjuvenile; PSEJ: präsymptomatisch frühjuvenile; PSLI: präsymptomatisch spätinfantile; SLI: symptomatisch spätinfantile; w: weiblich							

A3.3.1.2 (Re-)Klassifizierung des MLD-Subtyps

Bei 5 mit der Gentherapie behandelten Patientinnen und Patienten wies die IRC-Klassifizierung einen anderen MLD-Subtyp oder zum Zeitpunkt der Behandlung einen anderen Symptomstatus auf als ursprünglich gemäß den Protokollen der Studien sowie in früheren Veröffentlichungen zugeordnet.

1 von 19 mit der Gentherapie behandelten Kindern (5,3 %) und 2 von 28 symptomatischen Kindern mit BSC (7,1 %) mit jeweils ursprünglich spätinfantilem MLD-Subtyp gemäß Studienklassifikation wurden vom IRC als frühjuvener MLD-Subtyp reklassifiziert; das behandelte Kind wurde dabei weiterhin als präsymptomatisch eingeschätzt. Diese 3 Patientinnen und Patienten wiesen gemäß IRC einen Phänotyp auf, der weniger schwerwiegend war als bei einem Kind mit typisch spätinfantilem MLD-Subtyp, aber schwerwiegender als bei einem Kind mit typisch frühjuvenilem MLD-Subtyp, und wurden gemäß der in der IRC-Satzung vereinbarten Leitlinien als frühjuvener MLD-Subtyp klassifiziert. Die Entscheidungen basierten auf dem klinischen Verlauf, der eher mit dem frühjuvenilem MLD-Subtyp übereinstimmte, dem *ARSA*-Genotyp und dem Status der Geschwister [16].

4 von 11 mit der Gentherapie behandelte, ursprünglich als präsymptomatisch mit frühjuvenilem MLD-Subtyp klassifizierte Patientinnen und Patienten wurden vom IRC als frühsymptomatisch mit frühjuvenilem MLD-Subtyp reklassifiziert (36,4 %). Dies lag daran, dass das IRC abnormale neurologische Untersuchungsbefunde bei Patientinnen und Patienten mit frühjuvenilem MLD-Subtyp (z. B. Ataxie, Klonus und abnormale tiefe Sehnenreflexe) als Hinweis auf das Auftreten von Symptomen betrachtete, obwohl keine funktionelle Beeinträchtigung vorlag. Im Gegensatz dazu sahen die Einschlusskriterien der klinischen Studien vor, dass Patientinnen und Patienten aufgrund ihrer MLD-Symptome eine funktionelle Beeinträchtigung aufweisen müssen, um als frühsymptomatisch zu gelten [16].

Das Alter bei Symptombeginn eines als frühsymptomatisch frühjuvener reklassifizierten Kindes konnte dadurch also definitionsabhängig vor dem Lebensalter von 2,5 Jahren (30 Monaten) liegen, und somit in einem Bereich, der eigentlich den spätinfantilen MLD-Subtyp definiert (siehe Tabelle 24).

Von insgesamt 39 behandelten Patientinnen und Patienten aus 5 Interventionsstudien klassifizierte das IRC 18 als präsymptomatisch spätinfantil, 8 als präsymptomatisch frühjuvener und 11 als frühsymptomatisch frühjuvener. 2 behandelte Patientinnen und Patienten der Studie 201222 wurden vom IRC – wie in Abschnitt 4.3.1 beschrieben – als symptomatisch spätinfantil bzw. progressiv symptomatisch frühjuvener klassifiziert und wurden ausschließlich in den Auswertungen zu Nebenwirkungen berücksichtigt.

Von insgesamt 49 symptomatisch erkrankten Patientinnen und Patienten mit BSC klassifizierte das IRC 27 als spätinfantil und 21 als frühjuvenil. 1 Geschwister eines in der Studie 205756 behandelten Kindes wurde nach der Entscheidung des IRC in die Analyse aufgenommen und dem gleichen MLD-Subtyp wie sein behandeltes Geschwister zugeordnet, sodass letztendlich 28 Patientinnen und Patienten mit spätinfantilem MLD-Subtyp eingeschlossen wurden.

A3.3.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Das Verzerrungspotenzial wurde in beiden Vergleichen (präsymptomatischer Therapiebeginn versus symptomatisch BSC, prä- versus frühsymptomatischer Therapiebeginn) endpunktübergreifend für die Studie Orchard Therapeutics 2025 mit verwertbaren Daten zur Behandlung mit der Gentherapie als hoch eingestuft. Dies lag am retrospektiven Studiendesign (mit zeitlich paralleler oder mit nicht zeitlich paralleler Kontrollgruppe).

A3.3.3 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wurde für die Studie Orchard Therapeutics 2025 mit verwertbaren Daten zur Behandlung mit der Gentherapie als hoch eingestuft (siehe Abschnitt A3.3.2). Da sich das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene direkt auf die Endpunktebene niederschlägt, ist das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial sämtlicher Endpunkte ebenfalls als hoch zu bewerten. Es erfolgte daher keine weitergehende endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials. Die qualitative Ergebnissicherheit ist somit für alle Endpunkte als gering zu bewerten.

A3.3.4 Patientenrelevante Endpunkte

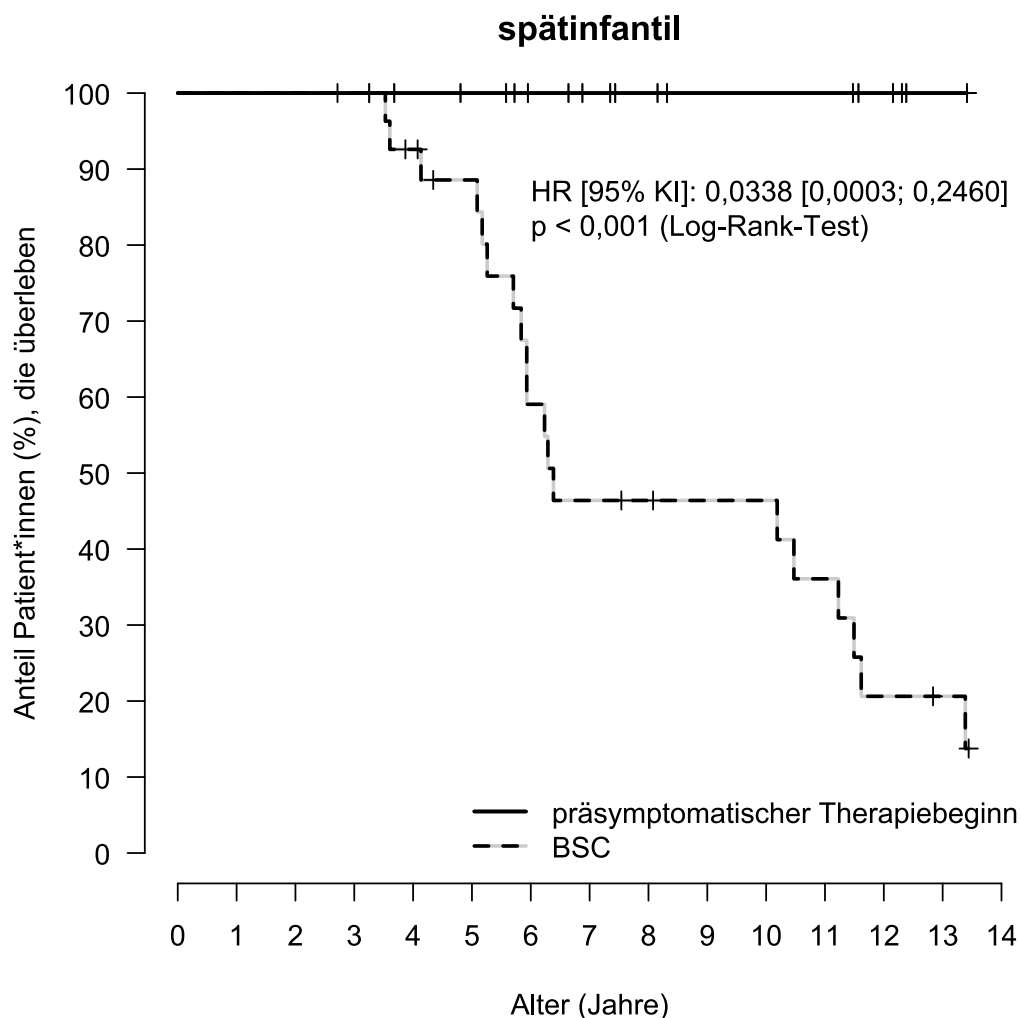
A3.3.4.1 Spätingfantiler MLD-Subtyp

A3.3.4.1.1 Präsymptomatischer Therapiebeginn versus symptomatisch BSC

Tabelle 25: Gentherapie, spätingfantiler MLD-Subtyp, präsymptomatischer Therapiebeginn versus symptomatisch BSC, Ergebnisse – Endpunkte Gesamtüberleben und grobmotorische Funktion

Endpunkt Operationalisierung Zeitpunkt	Gentherapie		BSC		Gentherapie versus BSC HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Jahren [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Jahren [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	
Gesamtüberleben					
Gesamter Zeitraum	18	n. e. 0 (0)	28 ^d	6,39 [5,93; 11,60] 19 ^e (67,9)	0,03 [0,0003; 0,25]; p < 0,001
Grobmotorische Funktion					
Motorische Beeinträch- tigung (GMFC-MLD-Level ≥ 3) oder Tod					
Gesamter Zeitraum	18	n. e. 1 (5,6)	26	2,48 [2,35; 2,71] 26 (100)	0,01 [0,002; 0,11]; p < 0,001
Schwere motorische Beeinträchtigung (GMFC- MLD-Level ≥ 5) oder Tod					
Gesamter Zeitraum	18	n. e. 1 (5,6)	28 ^d	2,66 [2,57; 2,91] 28 (100)	0,01 [0,0001; 0,06]; p < 0,001
a. eigene Berechnung aus [16], Abbildung 1 b. eigene Berechnung, Cox-Proportionale-Hazards-Modell; falls nötig, wurde die Firth-Korrektur angewendet c. eigene Berechnung, Log Rank Test d. Daten von 2 Geschwistern zum natürlichen Verlauf mit spätingfantilem MLD-Subtyp wurden im Rahmen der Familienanamnese ihres behandelten Geschwisters in der Studie 205756 erhoben und gingen in die Auswertungen der Endpunkte Gesamtüberleben und grobmotorische Funktion in der Operationalisierung Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung ein. e. 1 weiterer Todesfall außerhalb der Altersspannweite der Kaplan-Meier-Kurven in Fumagalli 2025 im Alter von 20 Jahren BSC: Best supportive Care; GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification for MLD; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MLD: metachromatische Leukodystrophie; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht					

A3.3.4.1.1.1 Gesamtüberleben



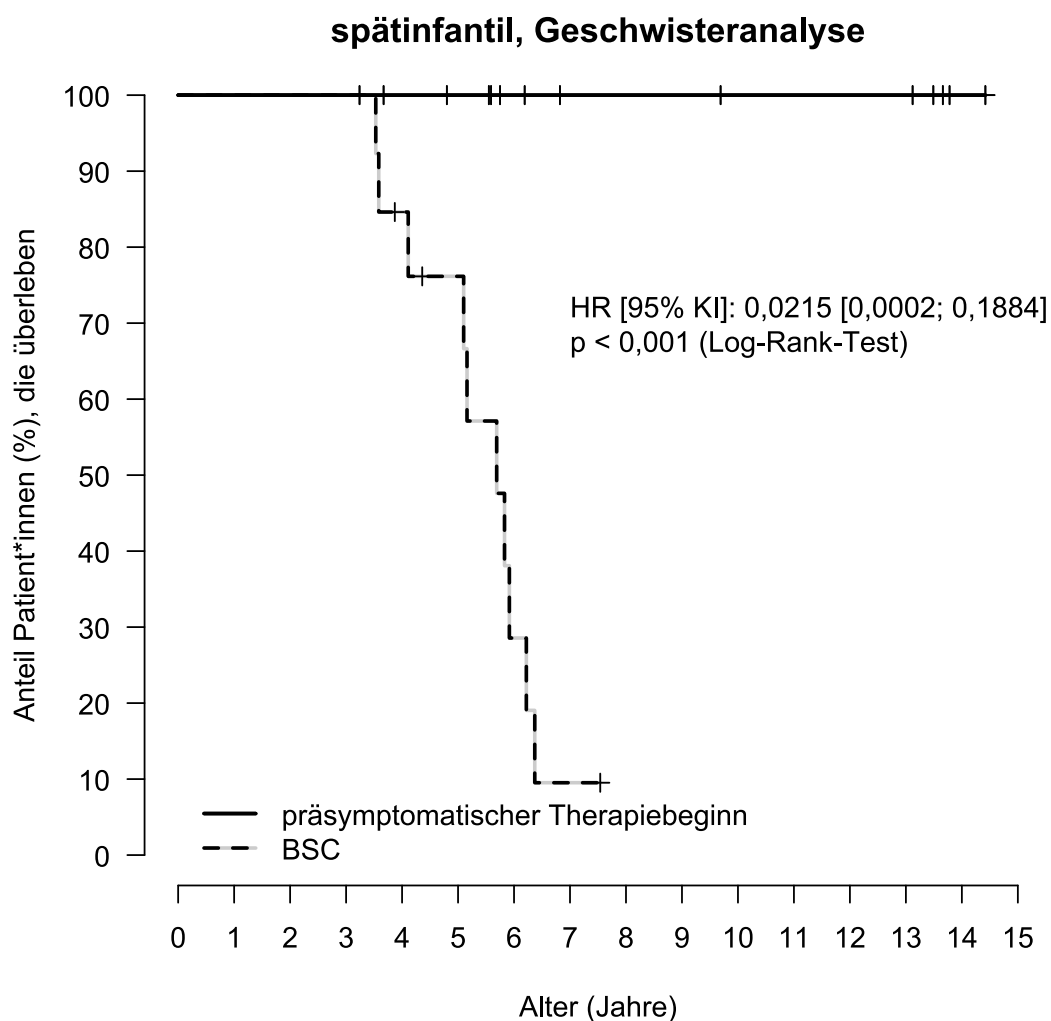
Anzahl unter Risiko

präsymptomatischer Therapiebeginn	18	18	18	18	16	15	12	10	8	6	6	6	4	1	0
BSC	28	28	28	27	24	21	14	11	10	9	9	7	4	3	0

BSC: Best supportive Care; MLD: metachromatische Leukodystrophie; HR: Hazard Ratio

HR < 1 entspricht einem Effekt zugunsten eines präsymptomatischen Therapiebeginns mit der Gentherapie.

Abbildung 6: Gentherapie, spätinfantiler MLD-Subtyp, präsymptomatischer Therapiebeginn versus symptomatisch BSC, Endpunkt Gesamtüberleben



Anzahl unter Risiko

präsymptomatischer Therapiebeginn	15	15	15	15	13	12	9	6	6	6	5	5	5	5	1	0
BSC	13	13	13	13	10	8	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0

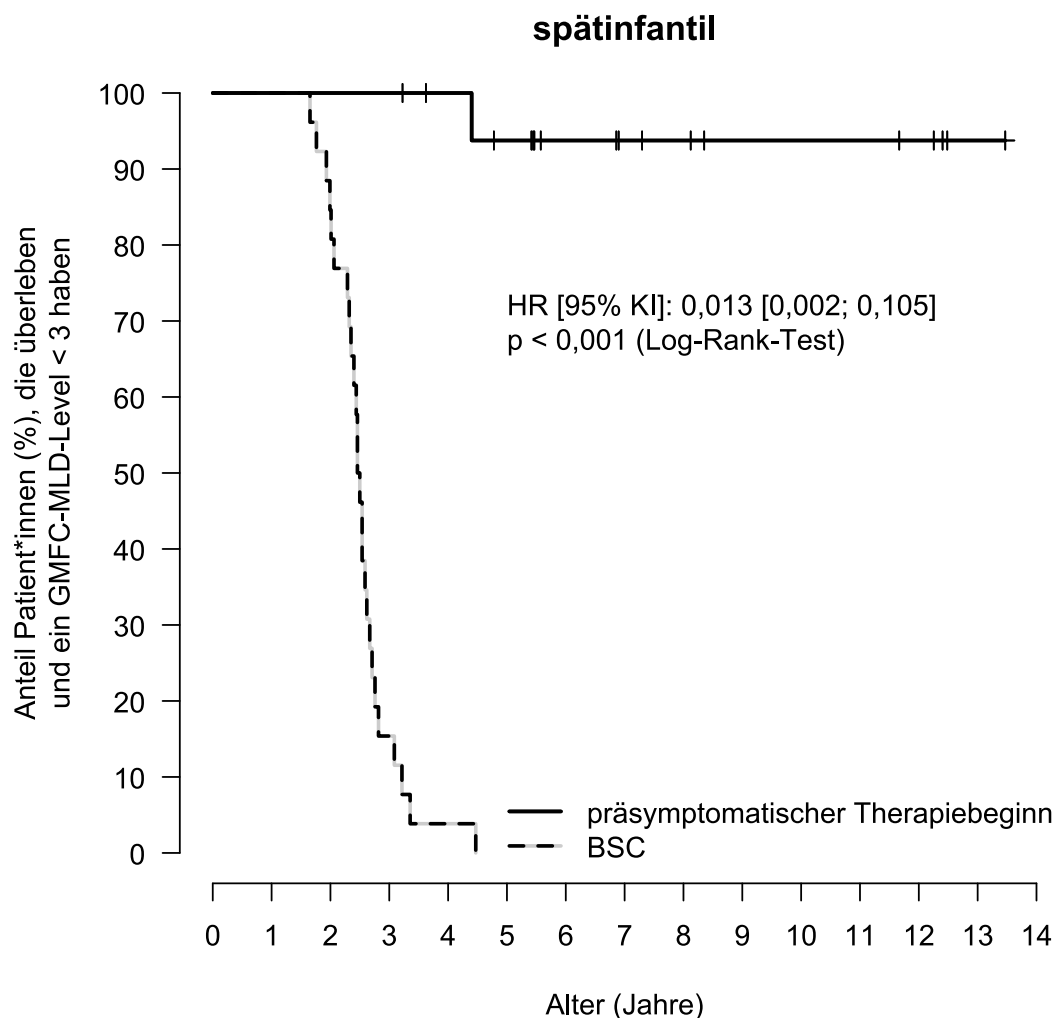
BSC: Best supportive Care; MLD: metachromatische Leukodystrophie; HR: Hazard Ratio

HR < 1 entspricht einem Effekt zugunsten eines präsymptomatischen Therapiebeginns mit der Gentherapie.

Abbildung 7: Gentherapie, spätingfantiler MLD-Subtyp, präsymptomatischer Therapiebeginn versus symptomatisch BSC, Endpunkt Gesamtüberleben – Geschwisteranalyse

A3.3.4.1.1.2 Grobmotorische Funktion

Für eine tabellarische Übersicht der Ergebnisse siehe Tabelle 25.



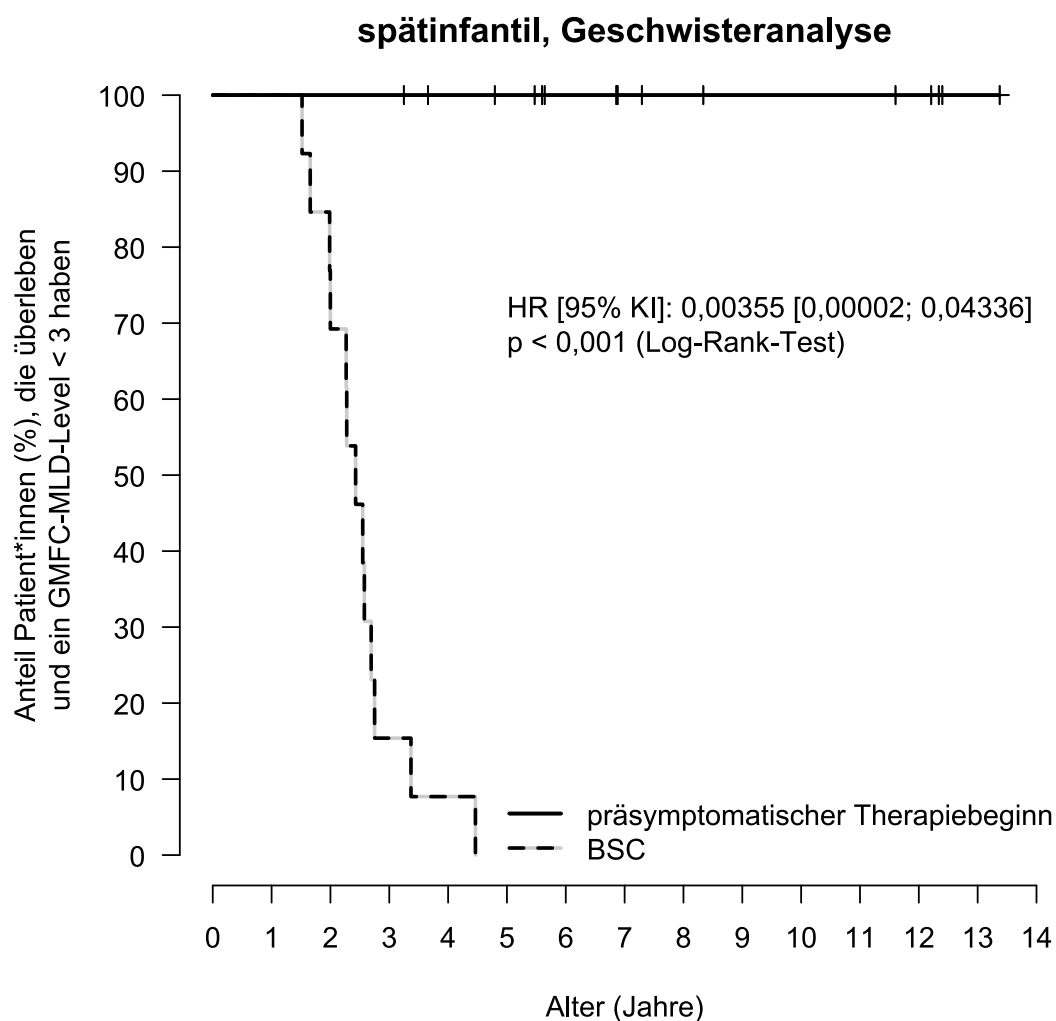
Anzahl unter Risiko

präsymptomatischer Therapiebeginn	18	18	18	18	16	14	10	8	7	5	5	5	4	1	0
BSC	26	26	22	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

BSC: Best supportive Care; GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification for metachromatic Leukodystrophy; HR: Hazard Ratio

HR < 1 entspricht einem Effekt zugunsten eines präsymptomatischen Therapiebeginns mit der Gentherapie.

Abbildung 8: Gentherapie, spätingfantiler MLD-Subtyp, präsymptomatischer Therapiebeginn versus symptomatisch BSC, Endpunkt grobmotorische Funktion – Überleben ohne motorische Beeinträchtigung (GMFC-MLD ≥ 3 oder Tod)



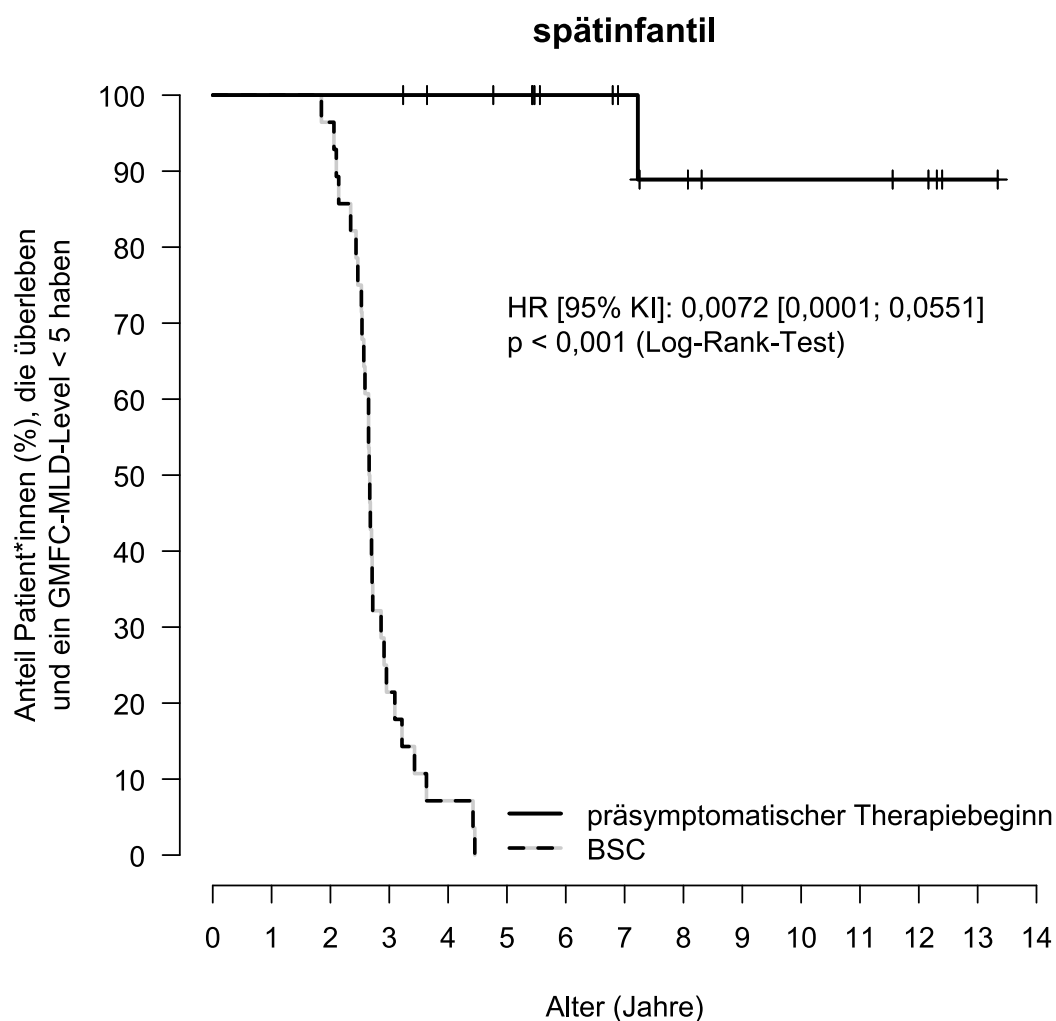
Anzahl unter Risiko

präsymptomatischer Therapiebeginn	15	15	15	15	13	12	9	7	6	5	5	5	4	1	0
BSC	13	13	9	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

BSC: Best supportive Care; GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification for metachromatic Leukodystrophy; HR: Hazard Ratio

HR < 1 entspricht einem Effekt zugunsten eines präsymptomatischen Therapiebeginns mit der Gentherapie.

Abbildung 9: Gentherapie, spätingfantiler MLD-Subtyp, präsymptomatischer Therapiebeginn versus symptomatisch BSC, Endpunkt grobmotorische Funktion – Überleben ohne motorische Beeinträchtigung (GMFC-MLD ≥ 3 oder Tod), Geschwisteranalyse



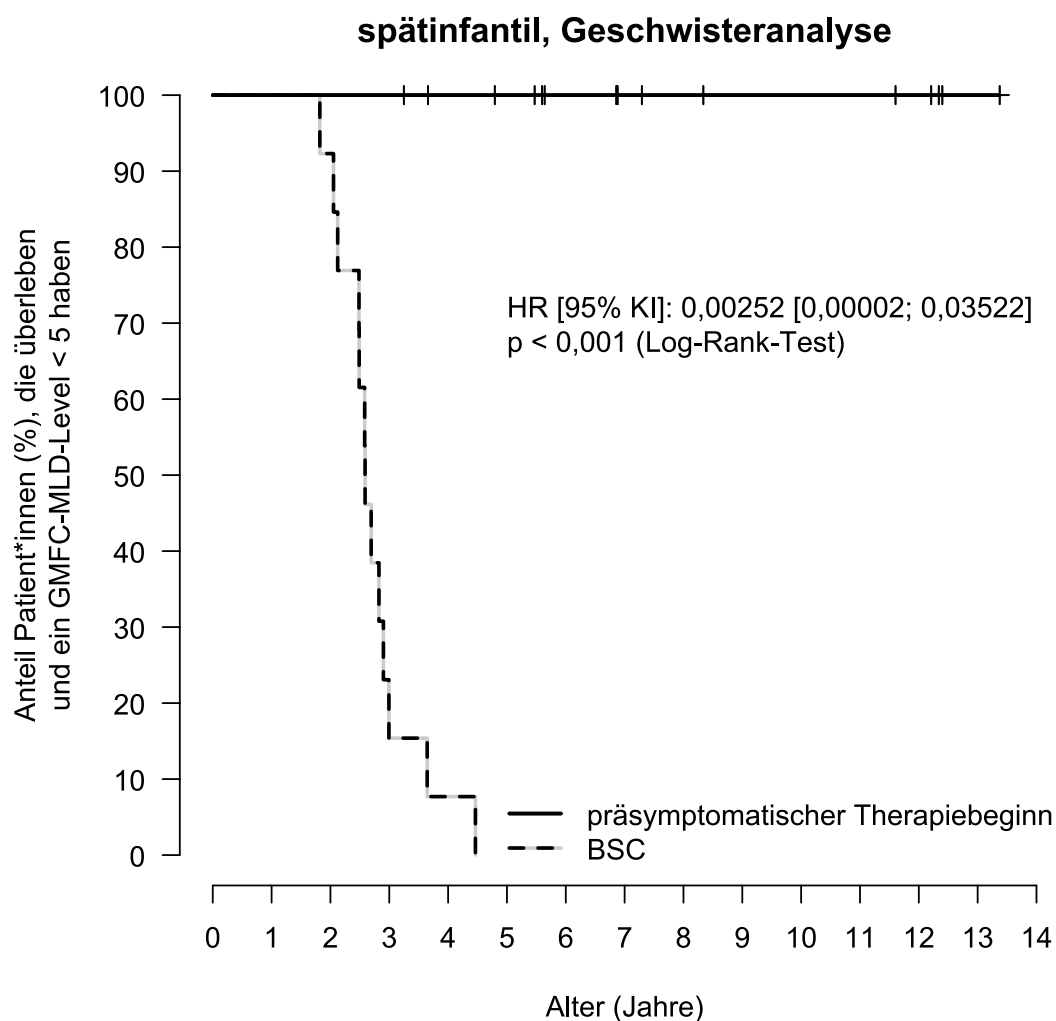
Anzahl unter Risiko

präsymptomatischer Therapiebeginn	18	18	18	18	16	15	11	9	7	5	5	5	4	1	0
BSC	28	28	27	6	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

BSC: Best supportive Care; GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification for metachromatic Leukodystrophy; HR: Hazard Ratio

HR < 1 entspricht einem Effekt zugunsten eines präsymptomatischen Therapiebeginns mit der Gentherapie.

Abbildung 10: Gentherapie, spätinfantiler MLD-Subtyp, präsymptomatischer Therapiebeginn versus symptomatisch BSC, Endpunkt grobmotorische Funktion – Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (GMFC-MLD $\geq$ 5 oder Tod)



Anzahl unter Risiko

präsymptomatischer Therapiebeginn	15	15	15	15	13	12	9	7	6	5	5	5	4	1	0
BSC	13	13	12	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

BSC: Best supportive Care; GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification for metachromatic Leukodystrophy; HR: Hazard Ratio

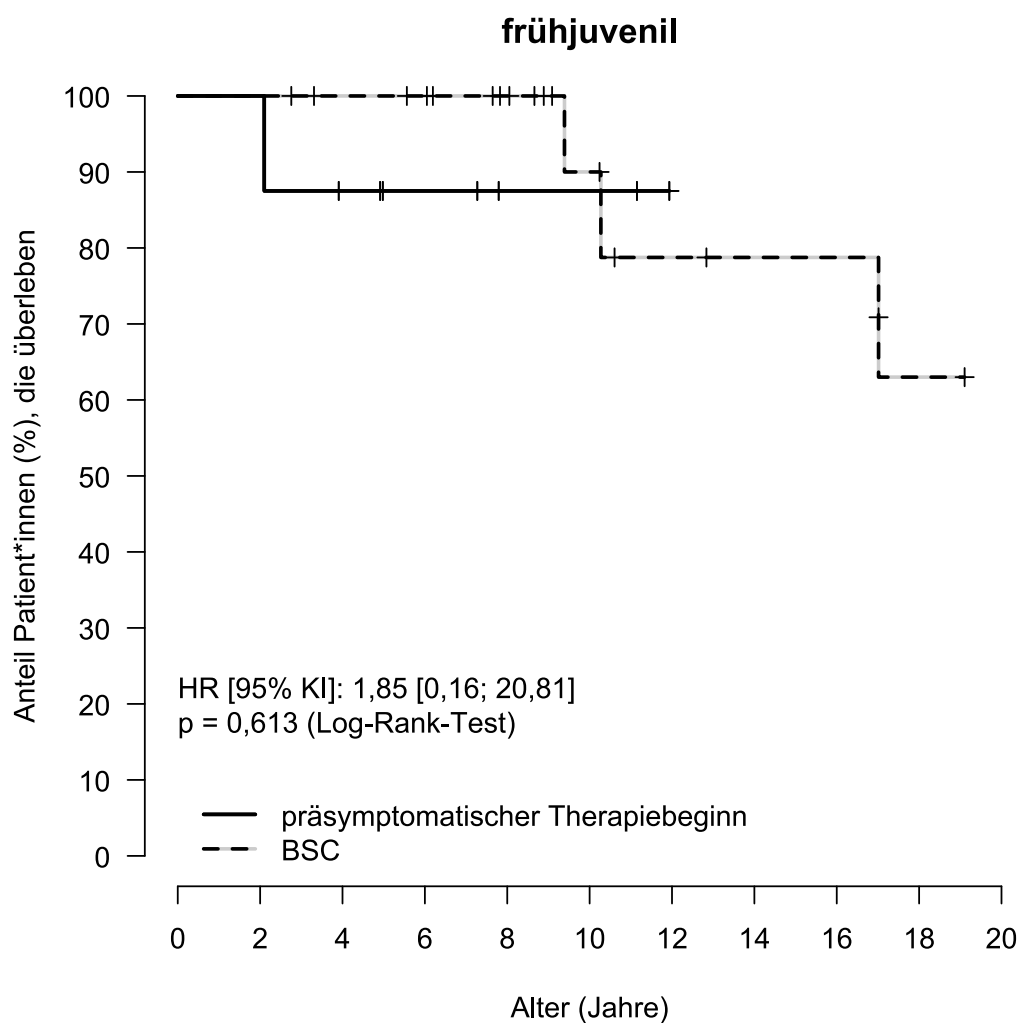
HR < 1 entspricht einem Effekt zugunsten eines präsymptomatischen Therapiebeginns mit der Gentherapie.

Abbildung 11: Gentherapie, spätinfantiler MLD-Subtyp, präsymptomatischer Therapiebeginn versus symptomatisch BSC, Endpunkt grobmotorische Funktion – Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (GMFC-MLD $\geq$ 5 oder Tod), Geschwisteranalyse

A3.3.4.2 Frühjuvener MLD-Subtyp

A3.3.4.2.1 Präsymptomatischer Therapiebeginn versus symptomatisch BSC

A3.3.4.2.1.1 Gesamtüberleben



Anzahl unter Risiko

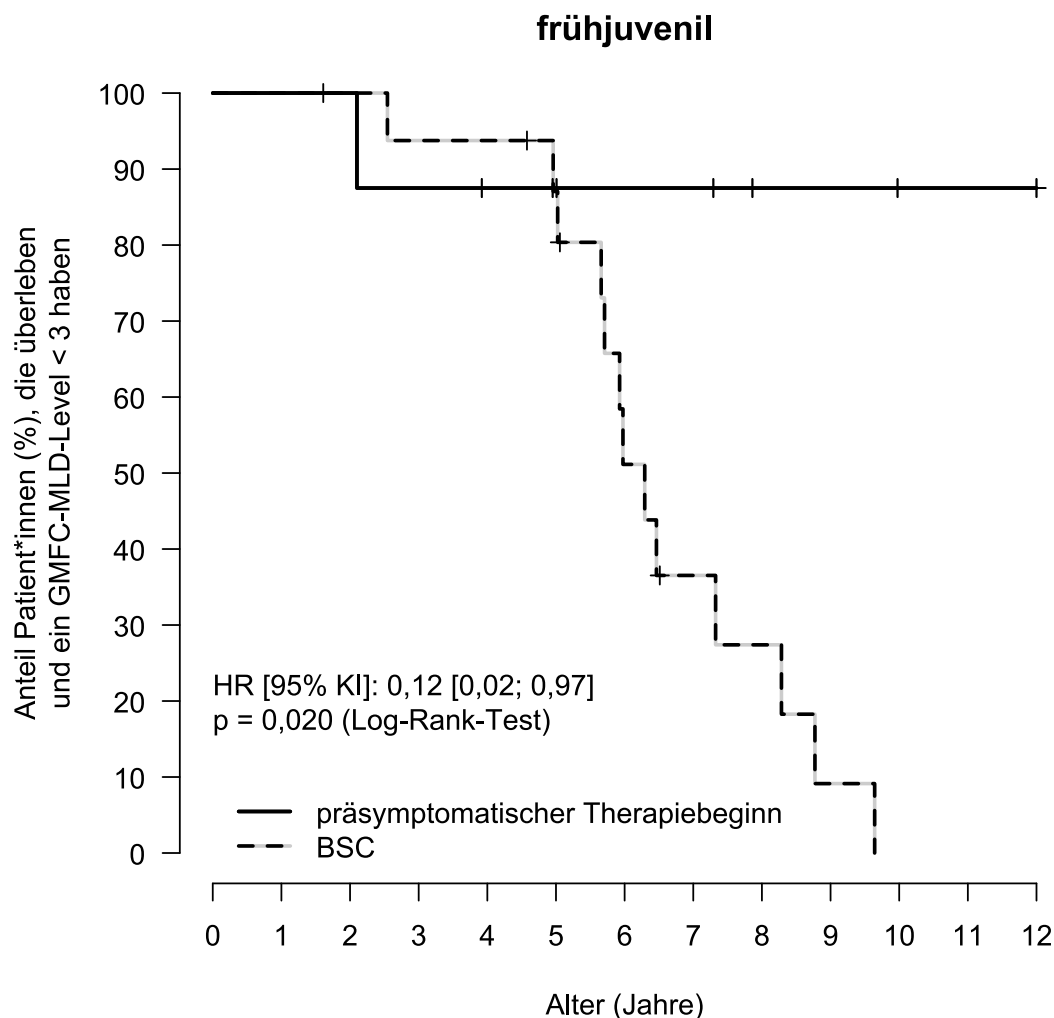
präsymptomatischer Therapiebeginn	8	8	6	4	2	2	0	0	0	0
BSC	21	21	19	18	14	9	6	5	5	3

BSC: Best supportive Care; MLD: metachromatische Leukodystrophie; HR: Hazard Ratio

HR < 1 entspricht einem Effekt zugunsten eines präsymptomatischen Therapiebeginns mit der Gentherapie.

Abbildung 12: Gentherapie, frühjuvener MLD-Subtyp, präsymptomatischer Therapiebeginn versus symptomatisch BSC, Endpunkt Gesamtüberleben

A3.3.4.2.1.2 Grobmotorische Funktion



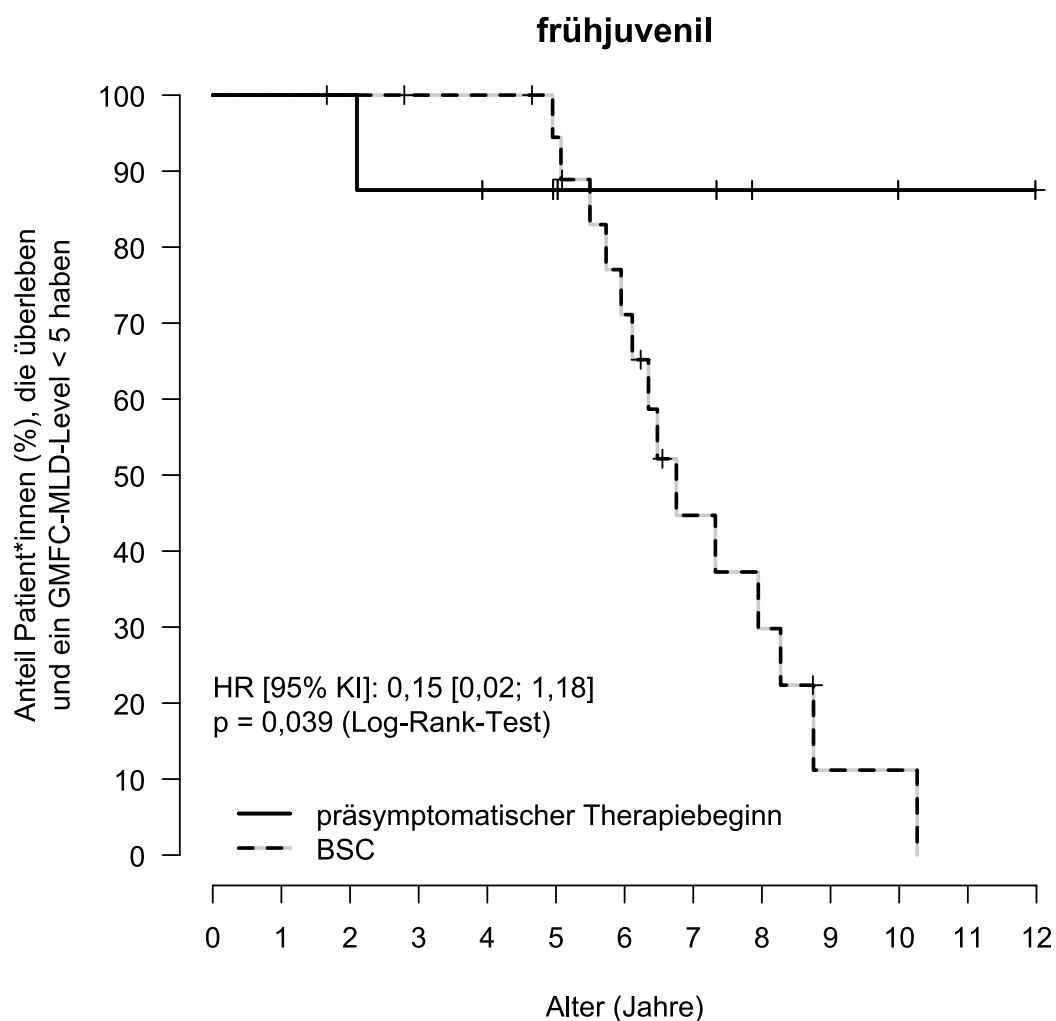
Anzahl unter Risiko

präsymptomatischer Therapiebeginn	8	8	8	7	6	5	4	4	2	2	1	1	1
BSC	17	17	16	15	15	13	7	4	3	1	0	0	0

BSC: Best supportive Care; GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification for metachromatic Leukodystrophy; HR: Hazard Ratio

HR < 1 entspricht einem Effekt zugunsten eines präsymptomatischen Therapiebeginns mit der Gentherapie.

Abbildung 13: Gentherapie, frühjuveniler MLD-Subtyp, präsymptomatischer Therapiebeginn versus symptomatisch BSC, Endpunkt grobmotorische Funktion – Überleben ohne motorische Beeinträchtigung (GMFC-MLD $\geq$ 3 oder Tod)



Anzahl unter Risiko

präsymptomatischer Therapiebeginn	8	8	8	7	6	5	4	4	2	2	1	1	0
BSC	21	21	20	19	19	17	12	6	4	1	1	0	0

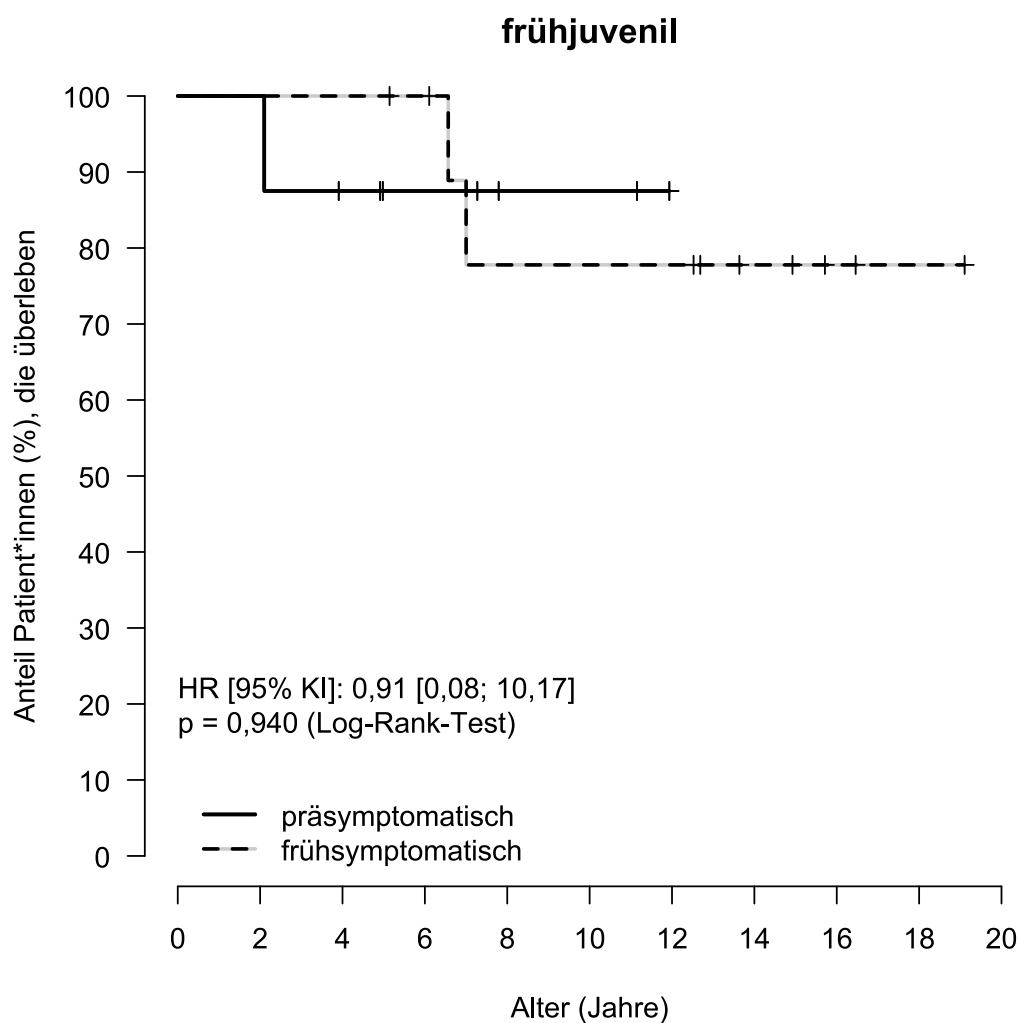
BSC: Best supportive Care; GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification for metachromatic Leukodystrophy; HR: Hazard Ratio

HR < 1 entspricht einem Effekt zugunsten eines präsymptomatischen Therapiebeginns mit der Gentherapie.

Abbildung 14: Gentherapie, frühjuveniler MLD-Subtyp, präsymptomatischer Therapiebeginn versus symptomatisch BSC, Endpunkt grobmotorische Funktion – Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (GMFC-MLD $\geq$ 5 oder Tod)

A3.3.4.2.2 Präsymptomatischer versus fröhsymptomatischer Therapiebeginn

A3.3.4.2.2.1 Gesamtüberleben



Anzahl unter Risiko

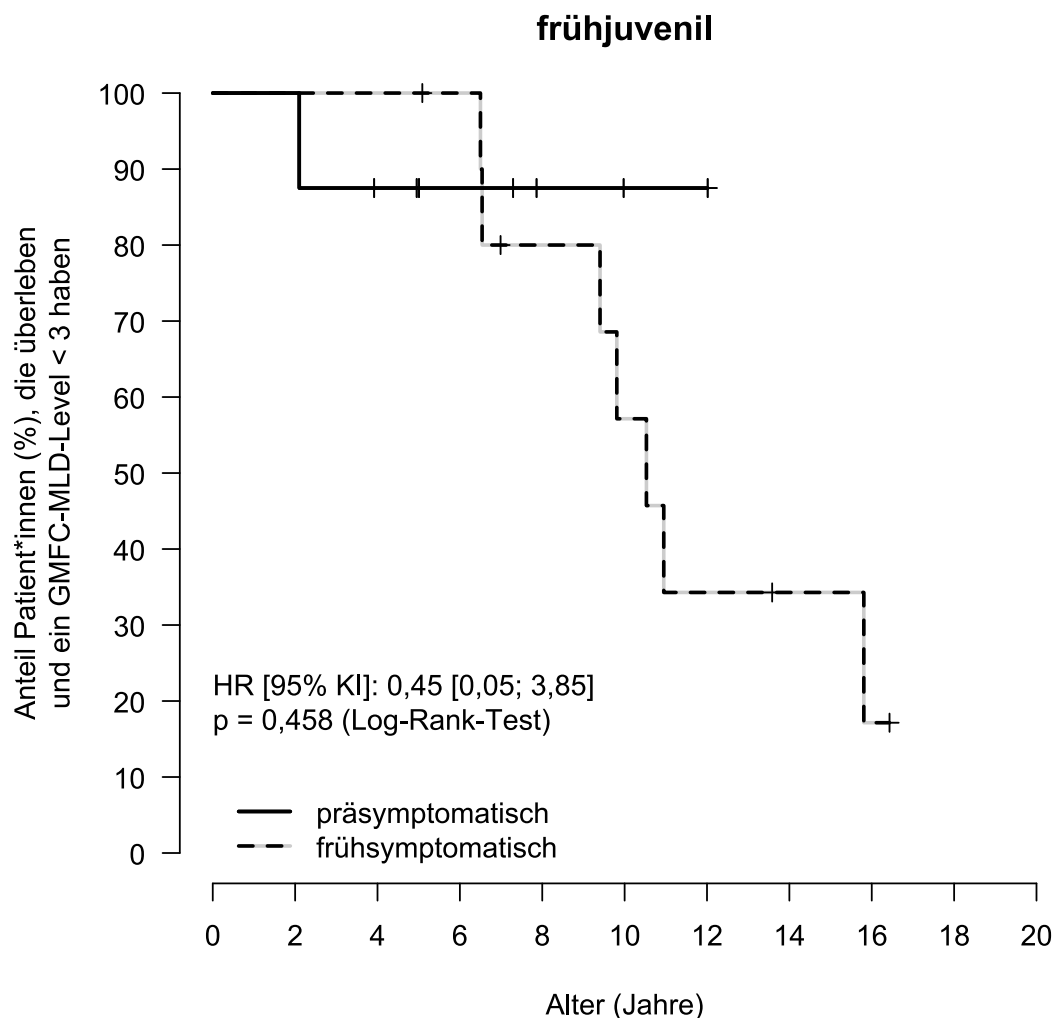
präsymptomatisch	8	8	6	4	2	2	0	0	0	0	0
frühsymptomatisch	11	11	11	10	7	7	7	4	2	1	0

MLD: metachromatische Leukodystrophie; HR: Hazard Ratio

HR < 1 entspricht einem Effekt zugunsten eines präsymptomatischen Therapiebeginns mit der Gentherapie.

Abbildung 15: Gentherapie, fröhjuveniler MLD-Subtyp, prä- versus fröhsymptomatischer Therapiebeginn, Endpunkt Gesamtüberleben

A3.3.4.2.2 Grobmotorische Funktion

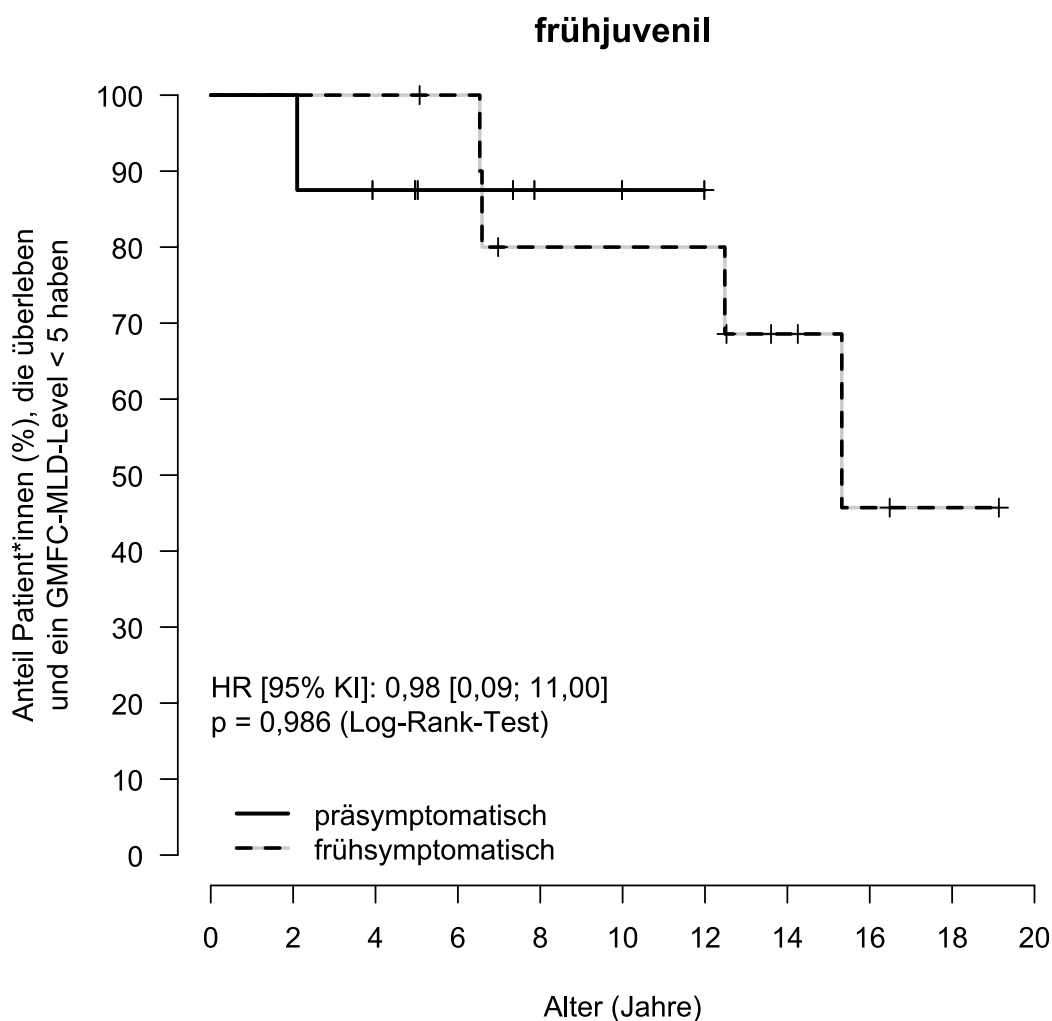


Anzahl unter Risiko

präsymptomatisch	8	8	6	4	2	1	1	0	0	0	0
frühsymptomatisch	11	11	11	10	7	5	3	2	1	0	0

GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification for metachromatic Leukodystrophy; HR: Hazard Ratio
HR < 1 entspricht einem Effekt zugunsten eines präsymptomatischen Therapiebeginns mit der Gentherapie.

Abbildung 16: Gentherapie, frühjuveniler MLD-Subtyp, prä- versus frühsymptomatischer Therapiebeginn, Endpunkt grobmotorische Funktion – Überleben ohne motorische Beeinträchtigung (GMFC-MLD ≥ 3 oder Tod)



Anzahl unter Risiko

präsymptomatisch	8	8	6	4	2	1	0	0	0	0
frühsymptomatisch	11	11	11	10	7	7	7	4	2	1

GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification for metachromatic Leukodystrophy; HR: Hazard Ratio
HR < 1 entspricht einem Effekt zugunsten eines präsymptomatischen Therapiebeginns mit der Gentherapie.

Abbildung 17: Gentherapie, frühjuveniler MLD-Subtyp, prä- versus frühsymptomatischer Therapiebeginn, Endpunkt grobmotorische Funktion – Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (GMFC-MLD $\geq$ 5 oder Tod)

A3.3.4.3 Relevanz der Reklassifizierungen des MLD-Subtyps

Keines der 5 mit der Gentherapie behandelten und durch das IRC reklassifizierten Kinder (siehe Abschnitt A3.3.1.2) war zum Zeitpunkt des Datenschnitts verstorben.

Das präsymptomatisch mit der Gentherapie behandelte Kind, das durch das IRC vom spätinfantilen MLD-Subtyp zum frühjuvenilen MLD-Subtyp reklassifiziert wurde, wies zum Zeitpunkt des Datenschnitts einen GMFC-MLD-Level von 0 auf. Beim spätinfantilen MLD-

Subtyp ergeben sich durch die Reklassifizierungen somit keine Auswirkungen auf die Ergebnisse.

Von den 4 mit der Gentherapie behandelten Patientinnen und Patienten mit frühjuvenilem MLD-Subtyp, die durch das IRC hinsichtlich des Symptomstatus reklassifiziert wurden von präsymptomatisch zu frühsymptomatisch (siehe Abschnitt A3.3.1.2), zeigte 1 Kind hinsichtlich der grobmotorischen Funktion zum Zeitpunkt des Datenschnitts einen GMFC-MLD-Level von 4, der sich nach dem herangezogenen Datenschnitt auf einen Level von 5 verschlechterte (siehe Abschnitt 4.3.4.2.2.2). Die anderen 3 Patientinnen und Patienten hatten zu diesem Zeitpunkt einen GMFC-MLD-Level von 0 (n = 1) oder von 1 (n = 2). Dabei ist einschränkend anzumerken, dass eines der beiden Kinder mit einem GMFC-MLD-Level von 1 noch keine Nachbeobachtung von 84 Monaten erreicht hatte. Mit der ursprünglichen Klassifizierung des Symptomstatus durch das Studienzentrum wäre also 1 Ereignis beim kombinierten Endpunkt Überleben ohne motorische Beeinträchtigung (GMFC-MLD ≥ 3 oder Tod) in der Gruppe mit präsymptomatisch frühjuvenilem MLD-Subtyp eingetreten. Dieses Ereignis wird nach der Reklassifizierung durch das IRC in der Gruppe mit frühsymptomatisch frühjuvenilem MLD-Subtyp gezählt, wodurch die Gruppe mit präsymptomatisch frühjuvenilem MLD-Subtyp ohne Ereignis bleibt. Somit ergab sich lediglich bei 1 der 4 reklassifizierten Patientinnen und Patienten mit frühjuvenilem MLD-Subtyp (ursprünglich präsymptomatisch, gemäß IRC frühsymptomatisch) eine potenzielle Auswirkung auf die Ergebnisse zur grobmotorischen Funktion, in beiden Vergleichen (präsymptomatisch versus BSC und prä- versus frühsymptomatisch).

Die 2 reklassifizierten Kinder aus der Gruppe mit BSC (ursprünglich spätinfantiler MLD-Subtyp, gemäß IRC frühjuvener MLD-Subtyp) ließen sich auf Basis der Herstellerdokumente nicht zuordnen, sodass keine Aussagen zu den individuellen Verläufen dieser Fälle getroffen werden können. Da es sich jedoch nur um 2 Fälle handelt ist insbesondere nicht davon auszugehen, dass sich die Ergebnisse beim spätinfantilen MLD-Subtyp ändern würden.

Gemäß den Angaben in der Publikation Fumagalli 2025 unterschied sich darüber hinaus die IRC-Klassifizierung in 3 Fällen von der Klassifizierung des MLD-Subtyps durch die US-amerikanische Zulassungsbehörde in den Verschreibungsinformationen für die USA. Darin wurden 2 Patientinnen und Patienten von der IRC-Klassifizierung als präsymptomatisch frühjuvenil zu präsymptomatisch spätinfantil reklassifiziert, davon 1 Kind entsprechend der ursprünglichen Studienklassifizierung und 1 Kind weder zur IRC- noch zur ursprünglichen Studienklassifizierung. 1 weiteres Kind wurde von der IRC-Klassifizierung als frühsymptomatisch frühjuvenil zu präsymptomatisch frühjuvenil und somit zur ursprünglichen Klassifizierung reklassifiziert [16].

A3.3.5 Ergänzend dargestellte patientenrelevante Endpunkte

A3.3.5.1 Nebenwirkungen (MLD-Subtyp übergreifend)

Für die Studie Orchard Therapeutics 2025 lagen keine vergleichenden Daten zu Nebenwirkungen gegenüber BSC (natürlicher Verlauf) vor. Für die Auswertung der Nebenwirkungen bei den behandelten Patientinnen und Patienten wurden die Ergebnisse zu UEs und SUEs aus den vom Hersteller übermittelten Dokumenten zu den zugrundeliegenden einzelnen Studien des IDS herangezogen. Diese basieren auf der ursprünglichen Klassifizierung des MLD-Subtyps bzw. Symptomstatus durch das Studienzentrum und weichen somit von der in Fumagalli 2025 berichteten Klassifizierung ab. Für die natürliche Verlaufskohorte (Studie 204949) wurden keine Daten zu (S)UEs erhoben. Da somit jeweils keine vergleichenden Daten zum Vergleich des präsymptomatischen Therapiebeginns versus symptomatisch BSC vorliegen, erfolgt eine ausschließlich deskriptive Darstellung ausgewählter Endpunkte zu Nebenwirkungen für die im Rahmen der 5 Interventionsstudien des IDS mit der Gentherapie behandelten Patientinnen und Patienten.

Für den Vergleich eines prä- versus eines frühsymptomatischen Therapiebeginns beim frühjuvenilen MLD-Subtyp wurden überdies mangels Konsequenz keine eigenen Berechnungen zu Nebenwirkungen durchgeführt, die über die Erstellung der SUE-Gesamtrate (je Interventionsstudie) hinausgehen.

Abbrüche wegen UEs

Sowohl in der Behandlungsphase (Konditionierung und Gentherapie) als auch in der gesamten Nachbeobachtung nach der Gentherapie traten keine Abbrüche wegen UEs auf. Da die Gentherapie gemäß Fachinformation nur 1-mal verabreicht werden darf [11], ist ein Abbruch der Studienmedikation nach der Infusion nicht möglich.

UE von besonderem Interesse: Malignitäten, Leukämien

UEs, die potenziell mit Malignität in Zusammenhang stehen, wurden mit der Standardised MedDRA Query (SMQ) „Malignitäten“ erhoben. In der Studie 205756 wurde bei 1 Kind mit spätingentilem MLD-Subtyp 1 Ereignis in der Systemorganklasse (SOC) Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen), PT Dysplastischer Nävus (Verbatim Text: atypische Nävi) identifiziert. Dieses als Grad 1 UE berichtete Ereignis wurde von den Prüfarztinnen und -ärzten oder vom Sponsor als nicht in Zusammenhang mit der Behandlung stehend und nicht als Malignität eingeschätzt. Gemäß Studienbericht basiert der Einschluss in die Listings des Studienberichts allein auf der medDRA-Codierungskonvention (Version 24.1).

In den anderen Studien traten gemäß der Studienberichte keine UEs auf, die potenziell mit Malignität in Zusammenhang stehen.

In den Studienberichten der Studien 201222 und 205756 wird berichtet, dass keine Leukämien auftraten. Darüber hinaus wird für die Studien 201222, 205756, HE 205029 und CUP 206258 berichtet, dass keine Insertionsonkogenesen auftraten.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

SUE-Gesamtrate

Die Berechnung einer SUE-Gesamtrate je MLD-Subtyp und Symptomstatus über alle Studien hinweg wurde aufgrund der unterschiedlichen Nachbeobachtungsdauern der Studien nicht als sinnvoll erachtet.

In Tabelle 26 sind die SUE-Gesamtraten für den spätinfantilen MLD-Subtyp je Interventionsstudie dargestellt.

Tabelle 26: Gentherapie, spätinfantiler MLD-Subtyp, präsymptomatischer Therapiebeginn, Ergebnisse – Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ergänzende Darstellung)

Studie	Gentherapie			BSC			Gentherapie versus BSC		
	N	n	(%)	N	n	(%)	Effektmaß	[95 %-KI]	p-Wert
201222 ^a	9 ^b	7	78	–	–	–	–	–	–
205756 ^c	4	2	50	–	–	–	–	–	–
HE 205029 und CUP 206258 ^d	7 ^e	5 ^e	71,4 ^e	–	–	–	–	–	–
CUP 207394	0	0	0	–	–	–	–	–	–
Gesamt ^f	–	–	–	–	–	–	–	–	–
a. Zum Datenschnitt am 29.03.2024 war die mediane Nachbeobachtungsdauer 11,8 Jahre (Spanne: [8,9; 13,2]). b. inklusive 1 Kind, das als symptomatisch spätinfantil klassifiziert wurde c. Zum Datenschnitt am 06.06.2022 war die mediane Nachbeobachtungsdauer 3,1 Jahre (Spanne: [2,4; 3,9]). d. Zum Datenschnitt am 22.04.2022 war die mediane Nachbeobachtungsdauer 5,0 Jahre (Spanne: [4,5; 6,2]). e. eigene Berechnung f. Die Berechnung einer SUE-Gesamtrate für die Studie Orchard Therapeutics 2025 ist aufgrund der unterschiedlichen Nachbeobachtungsdauern in den einzelnen Studien nicht sinnvoll. BSC: Best supportive Care; KI: Konfidenzintervall; MLD: metachromatische Leukodystrophie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis									

Für den frühjuvenilen MLD-Subtyp wird von einer tabellarischen Darstellung des Vergleichs präsymptomatischer Therapiebeginn versus BSC abgesehen, da für die symptomatische Vergleichsgruppe mit BSC keine entsprechenden Daten vorlagen (nicht erhoben in der natürlichen Verlaufskohorte).

In Tabelle 27 sind die SUE-Gesamtraten für den frühjuvenilen MLD-Subtyp für den Vergleich prä- versus frühsymptomatisch behandelt je Interventionsstudie dargestellt.

Tabelle 27: Gentherapie, frühjuveniler MLD-Subtyp, prä- versus frühsymptomatischer Therapiebeginn, Ergebnisse – Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ergänzende Darstellung)

Studie	Gentherapie präsymptomatisch			Gentherapie frühsymptomatisch			Gentherapie präsymptomatisch versus Gentherapie frühsymptomatisch		
	N	n	(%)	N	n	(%)	Effektmaß	[95 %-KI]	p-Wert
201222 ^a	4	4	100	7 ^b	7	100	–	–	–
205756 ^c	6	0	0	0	0	0	–	–	–
HE 205029 und CUP 206258 ^d	1	1	100	0	0	0	–	–	–
CUP 207394 ^e	0	0	0	1	1	100	–	–	–
Gesamt ^f	–	–	–	–	–	–	–	–	–
a. Zum Datenschnitt am 29.03.2024 war die mediane Nachbeobachtungsdauer 9,2 Jahre (Spanne: [0,6; 12,6]). b. inklusive 1 Kind, das als progressiv symptomatisch frühjuvenil klassifiziert wurde c. Zum Datenschnitt am 06.06.2022 war die mediane Nachbeobachtungsdauer 2,4 Jahre (Spanne: [2,0; 3,5]). d. Zum Datenschnitt am 22.04.2022 war die Nachbeobachtungsdauer des Kindes 1,1 Jahre. e. Zum Datenschnitt am 29.03.2024 war die Nachbeobachtungsdauer des Kindes 10,8 Jahre. f. Die Berechnung einer SUE-Gesamtrate für die Studie Orchard Therapeutics 2025 ist aufgrund der unterschiedlichen Nachbeobachtungsdauern in den einzelnen Studien nicht sinnvoll. KI: Konfidenzintervall; MLD: metachromatische Leukodystrophie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis									

Häufige SUEs

In keiner der 5 Studien traten SUEs in der Behandlungsphase (Konditionierung und Gentherapie) auf.

Im Folgenden werden die SOC und PTs, in denen während der gesamten Nachbeobachtung nach der Gentherapie die meisten SUEs auftraten (bei ≥ 20 % der Patientinnen und Patienten), jeweils auf Studienebene beschrieben. Entsprechend der Darstellung in den zugrundeliegenden Studienberichten, wird nicht nach dem MLD-Subtyp differenziert.

Studie 201222

Zum Datenschnitt am 29.03.2024 war die mediane Nachbeobachtungsdauer 11,8 Jahre (Spanne: [8,9; 13,2]) bei den 9 Patientinnen und Patienten mit spätingfantilem MLD-Subtyp und 9,2 Jahre (Spanne: [0,6; 12,6]) bei den 11 Patientinnen und Patienten mit frühjuvenilem MLD-Subtyp. Für diesen Datenschnitt wurde die MedDRA-Version 27.0 verwendet.

- Bei 45 % der Patientinnen und Patienten traten SUEs im SOC Erkrankungen des Nervensystems auf, darunter am häufigsten die PTs Motorische Funktionsstörung, Aphasie und Kognitive Störung.
- Bei 40 % der Patientinnen und Patienten traten SUEs im SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf, darunter am häufigsten die PTs Gastroenteritis, Pneumonie, Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt und Atemwegsinfektion.
- Bei 40 % der Patientinnen und Patienten traten SUEs im SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts auf, darunter am häufigsten der PT Dysphagie.
- Bei 40 % der Patientinnen und Patienten traten SUEs im SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen auf, darunter am häufigsten der PT Deformität des Fußes.
- Bei 30 % der Patientinnen und Patienten traten im SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, darin ausschließlich in der PT Nachlassen der ovariellen Funktion auf.

Gemäß Studienbericht waren die beobachteten SUEs konsistent mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Busulfan [59] oder mit Symptomen von MLD.

Studie 205756

Zum Datenschnitt am 06.06.2022 war die mediane Nachbeobachtungsdauer 3,1 Jahre (Spanne: [2,4; 3,9]) bei den 4 Patientinnen und Patienten mit spätingfantilem MLD-Subtyp und 2,4 Jahre (Spanne: [2,0; 3,5]) bei den 6 Patientinnen und Patienten mit frühjuvenilem MLD-Subtyp. Für diesen Datenschnitt wurde die MedDRA-Version 24.1 verwendet.

- Bei 20 % der Patientinnen und Patienten traten im SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen die PTs Nasopharyngitis und Sepsis auf.

Studien HE 205029 und CUP 206258

Zum Datenschnitt am 22.04.2022 war die mediane Nachbeobachtungsdauer 5 Jahre (Spanne: [4,5; 6,2]) bei den 7 Patientinnen und Patienten mit spätingfantilem MLD-Subtyp und 1,1 Jahre bei dem einzigen Kind mit frühjuvenilem MLD-Subtyp, das früh verstarb. Für diesen Datenschnitt wurde die MedDRA-Version 24.1 verwendet.

- Bei 38 % der Patientinnen und Patienten trat im SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, ausschließlich in der PT Erbrechen auf.
- Bei 25 % der Patientinnen und Patienten traten im SOC Erkrankungen des Nervensystems die PTs Fieberkrampf und Ischämischer Zerebralinfarkt auf.

- Bei 25 % der Patientinnen und Patienten traten im SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen die PTs Gastroenteritis durch Rotavirus und Virusinfektion auf.

Studie CUP 207394

Zum Zeitpunkt des letzten Kontakts vor dem Datenschnitt am 29.03.2024 hatte das 1 fröhsymptomatisch behandelte Kind mit frühjuvenilem MLD-Subtyp eine Beobachtungszeit von 10,8 Jahren erreicht. Für diesen Datenschnitt wurde die MedDRA-Version 27.0 verwendet.

- Bei dem Kind traten SUEs in den SOCs Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (PT Muskuloskelettale Deformierung) und Leber- und Gallenerkrankungen (PT Gallenblasenpolyp) auf.

A3.3.5.2 Kognitive Funktion

Für den Endpunkt kognitive Funktion werden Ergebnisse von 1 Operationalisierung dargestellt, die als Post-hoc-Analyse des in Fumagalli 2025 berichteten IDS ausgewertet wurde.

Die Operationalisierung Überleben ohne bestätigte schwere kognitive Beeinträchtigung wurde definiert als der Zeitraum zwischen der Geburt und dem ersten Auftreten einer bestätigten schweren kognitiven Beeinträchtigung (Performance Standard Score ≤ 55 bei mindestens 2 aufeinanderfolgenden Untersuchungen, ohne dass bei späteren Untersuchungen ein Performance Standard Score > 55 auftrat) oder dem Tod jeglicher Ursache. Wenn keines dieser Ereignisse eintrat, wurden die Daten zum Zeitpunkt der letzten neuropsychologischen Erhebung zensiert.

Es war die Verwendung von altersgerechten neuropsychologischen Fragebögen zur Erfassung der kognitiven Funktion einschließlich nonverbalen, visuell-motorischen und Problemlösungsfähigkeiten eines Kindes vorgesehen (Bayley Scale of Infant and Toddler Development, Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence und Wechsler Intelligence Scale for Children). Sofern für Patientinnen und Patienten bei der Erhebung auf Skalen zurückgegriffen werden musste, die für ein geringeres Alter als das des Kindes vorgesehen sind, galt dies ebenfalls als Ereignis [16].

A3.3.5.2.1 spätinfantiler MLD-Subtyp

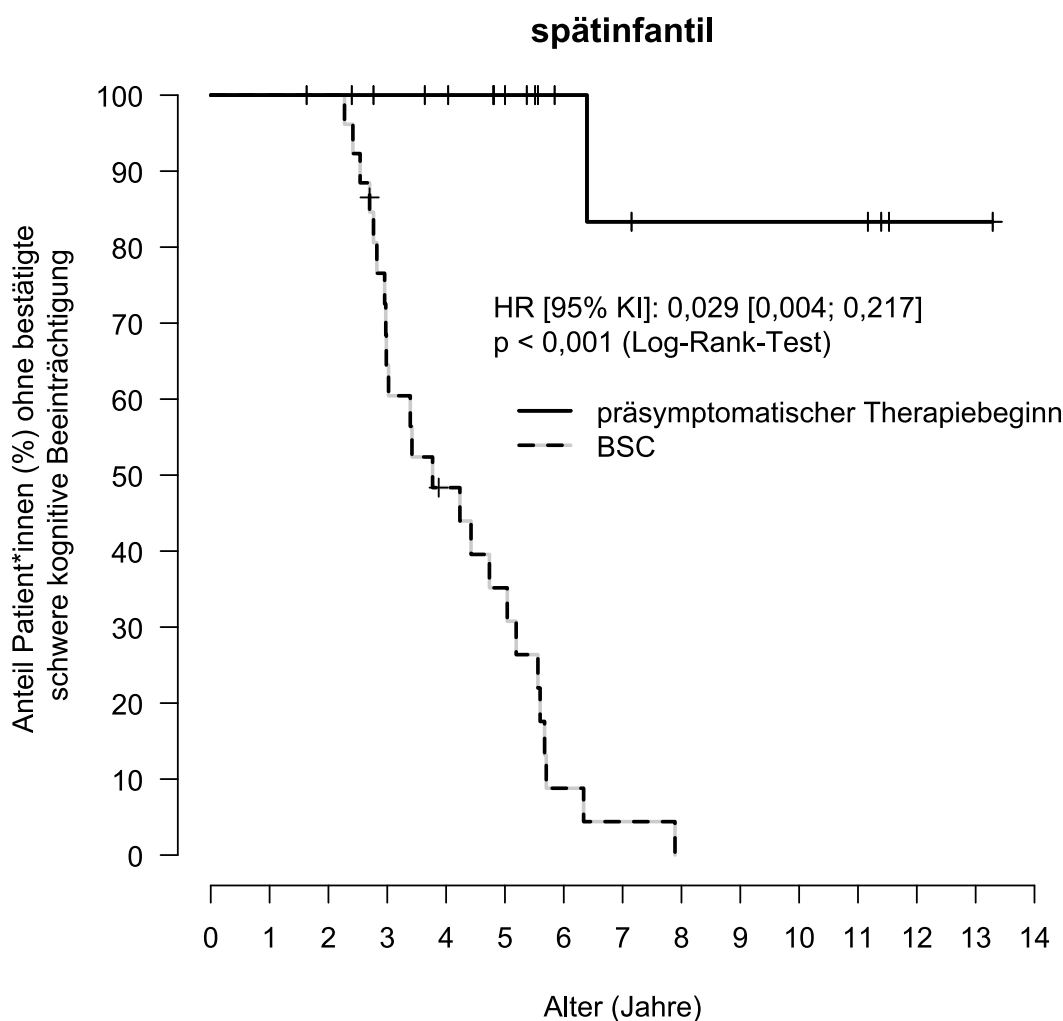
Zum Zeitpunkt des herangezogenen Datenschnitts entwickelte 1 von 18 (5,6 %) präsymptomatisch mit der Genterapie behandelten Patientinnen und Patienten eine bestätigte schwere kognitive Beeinträchtigung in einem Alter von 6,4 Jahren; dabei handelt es sich um dasselbe Kind, dass auch die schwere motorische Beeinträchtigung entwickelte (siehe Abschnitt 4.3.4.1.1.2). In der symptomatischen Vergleichsgruppe mit BSC war im

Beobachtungszeitraum bei 24 von 26 (92,3 %) ausgewerteten Patientinnen und Patienten eine bestätigte schwere kognitive Beeinträchtigung (Performance Standard Score ≤ 55) oder der Tod eingetreten. Auf eine Darstellung der Einzelkomponente kognitive Beeinträchtigung wird verzichtet.

Hinsichtlich des **Überlebens ohne bestätigte schwere kognitive Beeinträchtigung** (Performance Standard Score ≤ 55 bei mindestens 2 aufeinanderfolgenden Untersuchungen, ohne dass bei späteren Untersuchungen ein Performance Standard Score > 55 auftrat oder Tod) zeigt sich beim spätinfantilen MLD-Subtyp für den Vergleich eines früheren (präsymptomatischen) Therapiebeginns versus eines späteren Therapiebeginns (mit symptomatisch BSC) ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten des präsymptomatischen Therapiebeginns (HR: 0,03; 95 %-KI: [0,004; 0,22]; $p < 0,001$) (siehe Tabelle 28 und Abbildung 18).

Tabelle 28: Gentherapie, spätinfantiler MLD-Subtyp, präsymptomatischer Therapiebeginn versus symptomatisch BSC, Ergebnisse – Endpunkt kognitive Funktion (ergänzende Darstellung)

Operationalisierung Zeitpunkt	Gentherapie		BSC		Gentherapie versus BSC HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Jahren [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Jahren [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	
Bestätigte schwere kognitive Beeinträchtigung (Performance Standard Score ^d ≤ 55) oder Tod					
Gesamter Zeitraum	18	n. e. 1 (5,6)	26	3,77 [2,98; 5,56] 24 (92,3)	0,03 [0,004; 0,22]; p < 0,001
a. eigene Berechnung aus [16], Abbildung 1 b. eigene Berechnung, Cox-Proportionale-Hazards-Modell; falls nötig, wurde die Firth-Korrektur angewendet c. eigene Berechnung, Log-Rank-Test d. Die Operationalisierung Überleben ohne bestätigte schwere kognitive Beeinträchtigung (insbesondere die Score-Berechnung) ist nicht ausreichend nachvollziehbar; weitere diesbezügliche Erläuterungen siehe Abschnitt A4.3.1. BSC: Best supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MLD: metachromatische Leukodystrophie; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht					



Anzahl unter Risiko

präsymptomatischer Therapiebeginn	18	18	17	15	14	11	6	5	4	4	4	4	1	1	0
BSC	26	26	26	16	11	8	2	1	0	0	0	0	0	0	0

BSC: Best supportive Care; HR: Hazard Ratio; MLD: metachromatische Leukodystrophie

HR < 1 entspricht einem Effekt zugunsten eines präsymptomatischen Therapiebeginns mit der Gentherapie.

Abbildung 18: Gentherapie, spätinfantiler MLD-Subtyp, präsymptomatischer Therapiebeginn versus symptomatisch BSC, Endpunkt kognitive Funktion – Überleben ohne bestätigte schwere kognitive Beeinträchtigung (Performance Standard Score ≤ 55)

A3.3.5.2.2 frühjuvener MLD-Subtyp

Die Ergebnisdarstellung erfolgt rein deskriptiv (siehe Abschnitt 4.3.4.2).

Präsymptomatischer Therapiebeginn versus symptomatisch BSC

Zum Zeitpunkt des herangezogenen Datenschnitts trat bei 1 der 8 (12,5 %) präsymptomatisch mit der Gentherapie behandelten Patientinnen und Patienten ein Ereignis des kombinierten

Endpunkts ein; das Kind verstarb im Alter von 2,1 Jahren (siehe Abschnitt 4.3.4.2.1.1). In der symptomatischen Vergleichsgruppe mit BSC war im Beobachtungszeitraum bei 14 von 17 (82,4 %) ausgewerteten Patientinnen und Patienten eine bestätigte schwere kognitive Beeinträchtigung (Performance Standard Score ≤ 55) oder der Tod eingetreten.

Präsymptomatischer Therapiebeginn versus frühsymptomatischer Therapiebeginn

Zum Zeitpunkt des herangezogenen Datenschnitts trat bei 1 der 8 (12,5 %) präsymptomatisch mit der Gentherapie behandelten Patientinnen und Patienten ein Ereignis des kombinierten Endpunkts ein; das Kind verstarb im Alter von 2,1 Jahren (siehe Abschnitt 4.3.4.2.1.1). Dagegen war bei 3 von 11 (27,3 %) frühsymptomatisch mit der Gentherapie behandelten Patientinnen und Patienten eine bestätigte schwere kognitive Beeinträchtigung (Performance Standard Score ≤ 55) (n = 1) oder der Tod (n = 2) eingetreten.

A3.4 Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn – (prognostizierter) früher MLD-Krankheitsbeginn – allo-SZT

A3.4.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A3.4.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 29: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien mit verwertbaren Daten (allo-SZT) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Patientenzahl gesamt ▪ relevante Teilpopulation (später MLD- Krankheitsbeginn) ^a	Prüfintervention versus Vergleichsintervention	Zentren Ort Zeitraum der Durchführung	Alter zum letzten Kontakt der relevanten Teilpopu- lation [Jahre] MW [Spanne] ^b	Relevante Endpunkte
Beschle 2020	retrospektive vergleichende Kohortenstudie	Gesamtpopulation N = 47 ▪ spätjuvenil (allo-SZT) n = 4	▪ präsymptomatisch allo-SZT (n = 0) vs. symptomatisch BSC (n = 35) ▪ präsymptomatisch (n = 0) vs. frühsymptomatisch allo-SZT (n = 4)	▪ 1 Zentrum Tübingen ▪ Deutschland ▪ 2001–2015	▪ keine verwertbaren Daten zu diesem Vergleich ▪ präsymptomatisch n. d.; frühsymptomatisch allo- SZT: 16,0 [13,8; 16,9]	▪ Gesamtüberleben ▪ transplantationsassoziierte Mortalität ▪ grobmotorische Funktion ▪ kognitive Funktion ▪ Krankheitsverlauf ▪ GvHD ▪ Komplikationen

Tabelle 29: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien mit verwertbaren Daten (allo-SZT) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Patientenzahl gesamt ▪ relevante Teilpopulation (später MLD- Krankheitsbeginn) ^a	Prüfintervention versus Vergleichsintervention	Zentren Ort Zeitraum der Durchführung	Alter zum letzten Kontakt der relevanten Teilpopu- lation [Jahre] MW [Spanne] ^b	Relevante Endpunkte
Boucher 2015	retrospektive nicht vergleichende 1-armige Kohortenstudie	Gesamtpopulation N = 43 ▪ spätjuvenil (allo-SZT) n = 14 ▪ adult (allo-SZT) n = 9	▪ spätjuvenil: präsymptomatisch (n = 2) vs. früh- symptomatisch allo- SZT (n = 12) ▪ adult: präsymptomatisch (n = 1) vs. früh- symptomatisch allo-SZT (n = 8)	▪ 1 Zentrum: Minnesota ▪ USA ▪ 06/1984– 04/2013	spätjuvenil: ▪ präsymptomatisch: 12,3 [2,9; 21,7] ▪ frühsymptomatisch: 20,3 [8,9; 45,8] adult: ▪ präsymptomatisch: 20,2 ▪ frühsymptomatisch: 41,9 [27,3; 49,9]	▪ Gesamtüberleben ▪ transplantationsassoziierte Mortalität ▪ adaptives Verhalten ▪ kognitive Funktion ▪ grobmotorische Funktion ▪ Probleme beim Sprachausdruck (expressive Sprachstörung) ▪ Aktivitäten des täglichen Lebens ▪ LQ ▪ GvHD ▪ Komplikationen
Groeschel 2016	retrospektive vergleichende Kohortenstudie	Gesamtpopulation N = 65 ▪ spätjuvenil (allo-SZT) n = 11	▪ präsymptomatisch: allo-SZT (n = 6) vs. symptomatisch BSC (n = 41) ▪ präsymptomatisch: (n = 6) vs. frühsymptomatisch allo-SZT (n = 5)	▪ 3 Zentren: Berlin, Hamburg, Tübingen ▪ Deutschland ▪ 1991–2012	▪ keine verwertbaren Daten zu diesem Vergleich ▪ präsymptomatisch: 19,0 [16,2; 23,2] ▪ frühsymptomatisch: 20,3 [16,1; 35,6]	▪ Gesamtüberleben ▪ transplantationsassoziierte Mortalität ▪ kognitive Funktion ▪ Krankheitsverlauf ▪ grobmotorische Funktion ▪ Verlust der Sprachfunktion ▪ GvHD ▪ Komplikationen
a. Es wurde nur der spätjuvenile und adulte MLD-Subtyp bei den gelisteten Studien betrachtet. Ist der adulte MLD-Subtyp nicht bei der jeweiligen Studie aufgeführt, wurde dieser in der Studie auch nicht berichtet. Die relevante Teilpopulation je Studie ergibt sich aus den Angaben in Abschnitt A3.4.1.1.1. b. eigene Berechnung allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; BSC: Best supportive Care; GvHD: Graft versus Host Disease; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; MLD: metachromatische Leukodystrophie; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; n. d.: nicht definiert; vs.: versus						

Tabelle 30: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (allo-SZT) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Konditionierung	Transplantation	GvHD-Prophylaxe
Beschle 2020	▪ Fludarabin, Treosulfan, Antithymoglobulin Fresenius, Thiotepa ▪ Fludarabin, Treosulfan, Thymoglobulin, Thiotepa	Spendermaterial: ▪ Knochenmark: nicht verwandt (n = 2), verwandt (n = 1) ▪ peripheres Blut: nicht verwandt (n = 1) HLA ▪ HLA-abgestimmte unverwandte Spender (n = 3) ▪ HLA-abgestimmte Familienspender (n = 1) Chimärismus: ▪ Spender-Chimärismus > 95 % Begleitmedikation: ▪ k. A. Jahr der Transplantation: ▪ MW: 2015^a; Spanne: [2014; 2015] Krankenhausaufenthalt: ▪ k. A.	▪ Methotrexat, Cyclosporin A ▪ Methotrexat, Cyclosporin A, Mycophenolat Mofetil ▪ Cyclosporin A, Tacrolimus

Tabelle 30: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (allo-SZT) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Konditionierung	Transplantation	GvHD-Prophylaxe
Boucher 2015	▪ präsymptomatisch: ▫ spätjuvenil und adult: Busulfan, Cyclophosphamid ▪ frühsymptomatisch: ▫ spätjuvenil und adult: Busulfan, Cyclophosphamid; Cyclophosphamid, niedrig dosierte Ganzkörperbestrahlung, reduzierte Konditionierung	Spendermaterial: ▪ präsymptomatisch.: ▫ spätjuvenil: Nabelschnurblut, nicht verwandt (n = 1), Knochenmark, nicht verwandt (n = 1) ▫ adult: Knochenmark, nicht verwandt (n = 1) ▪ frühsymptomatisch: ▫ spätjuvenil: Knochenmark, nicht verwandt (n = 3), Nabelschnurblut, nicht verwandt (n = 5), Knochenmark verwandt (n = 5) ▫ adult: Knochenmark, nicht verwandt (n = 2), Nabelschnurblut, nicht verwandt (n = 5), Knochenmark, verwandt (n = 1) HLA: ▪ prä- und frühsymptomatisch: ▫ allel- oder antigenbasierte Methoden Chimärismus: ▪ prä- und frühsymptomatisch: ▫ k. A. Begleitmedikation: ▪ prä- und frühsymptomatisch: ▫ k. A. Jahr der Transplantation: ▪ präsymptomatisch: ▫ spätjuvenil: 2004 ▫ adult: 1995 ▪ frühsymptomatisch: ▫ spätjuvenil: MW: 1999^a; Spanne: [1989; 2013] ▫ adult: MW: 2003^a; Spanne: [1999; 2007] Krankenhausaufenthalt: ▪ prä- und frühsymptomatisch: ▫ k. A.	▪ prä- und frühsymptomatisch: ▫ gemäß bestehendem Protokoll; Prophylaxe von Infektionskrankheiten, die Verabreichung von Wachstumsfaktoren und die Unterstützung durch Blutprodukte entsprachen Standardrichtlinien des Blut- und Knochenmarktransplantationsprogramms der Universität von Minnesota

Tabelle 30: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (allo-SZT) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Konditionierung	Transplantation	GvHD-Prophylaxe
Groeschel 2016	▪ präsymptomatisch: ▫ Busulfan, Cyclophosphamid, Thymoglobulin ▫ Busulfan, Cyclophosphamid, Antithymoglobulin Fresenius ▫ Fludarabin, Treosulfan, Thiotepa, Thymoglobulin ▪ frühsymptomatisch: ▫ Busulfan, Cyclophosphamid ▫ Busulfan, Cyclophosphamid, Antithymoglobulin Fresenius ▫ Fludarabin, Treosulfan, Thiotepa, Thymoglobulin	Spendermaterial: ▪ präsymptomatisch: ▫ Knochenmark: nicht verwandt (n = 6) ▪ frühsymptomatisch: ▫ Knochenmark: nicht verwandt (n = 1), verwandt (n = 4) HLA: ▪ prä- und frühsymptomatisch: ▫ k. A. Chimärismus: ▪ präsymptomatisch: ▫ Spender-Chimärismus > 90 % (n = 1), > 95 %; (n = 5) ▪ frühsymptomatisch: ▫ Spender-Chimärismus > 95 %; (n = 4), k. A. (n = 1) Begleitmedikation: ▪ prä- und frühsymptomatisch: ▫ k. A. Jahr der Transplantation: ▪ präsymptomatisch: ▫ MW: 2006^a; Spanne: [2002; 2012] ▪ frühsymptomatisch: ▫ MW: 2005^a; Spanne: [1991; 2011] Krankenhausaufenthalt: ▪ prä- und frühsymptomatisch: ▫ k. A.	▪ präsymptomatisch: ▫ Methotrexat, Cyclosporin A, Cyclosporin A ▪ frühsymptomatisch: ▫ Mycophenolat Mofetil ▫ Methotrexat, Cyclosporin A
a. eigene Berechnung allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; GvHD: Graft versus Host Disease; HLA: humanes Leukozytenantigen; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis			

Tabelle 31: Charakterisierung der Studienpopulationen (allo-SZT)

Studie	MLD-Subtyp	Symptomstatus		Geschlecht [w / m]; % ^a	Alter bei Symptombeginn [Jahre]; MW [Spanne] ^a	Alter bei Diagnose [Jahre]; MW [Spanne] ^a	Alter bei Therapie [Jahre]; MW [Spanne] ^a	Alter bei letztem Kontakt [Jahre]; MW [Spanne] ^a
Inter- vention			n					
Beschle 2020								
allo-SZT	LJ	frühsymptomatisch	4	50 / 50	10,4 [7,3; 13,1]	k. A.	12,7 [11,6; 13,9]	16,0 [13,8; 16,9]
Boucher 2015								
allo-SZT	LJ	präsymptomatisch	2	100 / 0	k. A. ^b	k. A.	6,9 [2,7; 11,1]	12,3 [2,9; 21,7]
allo-SZT	LJ	frühsymptomatisch	12	50 / 50	11,0 [7,5; 14,8]	k. A.	15,1 [8,3; 27,6]	20,3 [8,9; 45,8]
allo-SZT	A	präsymptomatisch	1	100 / 0	k. A.	k. A.	20,1	20,2
allo-SZT	A	frühsymptomatisch	8	62,5 / 37,5	32,1 [18,0; 41,0]	k. A.	37,3 [27,1; 44,2]	41,9 [27,3; 49,9]
Groeschel 2016								
allo-SZT	LJ	präsymptomatisch	6	66,7 / 33,3 ^c	10,9 [9,4; 13,8] ^d	k. A.	10,7 [7,0; 15,2]	19,0 [16,2; 23,2]
allo-SZT	LJ	frühsymptomatisch	5	100 / 0 ^e	10,4 [8,1; 14,0]	k. A.	14,1 [10,1; 18,2]	20,3 [16,1; 35,6]
Gesamt								
allo-SZT	LJ	präsymptomatisch	8	80 / 20 ^f	10,9 [9,4; 13,8] ^g	k. A.	9,7 [2,7; 15,2]	17,3 [2,9; 23,2]
allo-SZT	LJ	frühsymptomatisch	21	55,6 / 44,4 ^h	10,7 [7,3; 14,8]	k. A.	14,4 [8,3; 27,6]	19,5 [8,9; 45,8]
a. eigene Berechnung b. 1 Geschwister hatte einen Symptombeginn im Alter von 11 Jahren. 1 Geschwister war symptomatisch, bevor es 8 Jahre alt war. c. In der Studie Groeschel 2016 liegen keine Angaben zum Geschlecht vor. Die Angaben zum Geschlecht zu 2 Patientinnen und 1 Patienten aus der Studie Beschle 2020 wurden auf die gleichen Personen in der Studie Groeschel 2016 übertragen. Die Angaben beziehen sich daher auf n = 3. d. Die Angaben beziehen sich auf n = 3. e. In der Studie Groeschel 2016 liegen keine Angaben zum Geschlecht vor. Die Angaben zum Geschlecht zu 2 Patientinnen aus der Studie Beschle 2020 wurden auf die gleichen Personen in der Studie Groeschel 2016 übertragen. Die Angaben beziehen sich daher auf n = 2. f. Angaben beziehen sich auf n = 5 Patientinnen und Patienten g. Die Angaben beziehen sich auf 3 der insgesamt 8 Patientinnen und Patienten. Zusätzlich liegen für 2 Patientinnen Informationen über den Symptombeginn des Geschwisters vor (vor dem 8. Lebensjahr bzw. mit 11 Jahren) h. Angaben beziehen sich auf n = 18 Patientinnen und Patienten A: adult; allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; k. A.: keine Angabe; LJ: spätjuvenil; m: männlich; MLD: metachromatische Leukodystrophie; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; SD: Standardabweichung; w: weiblich								

Tabelle 32: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (allo-SZT) (mehreseitige Tabelle)

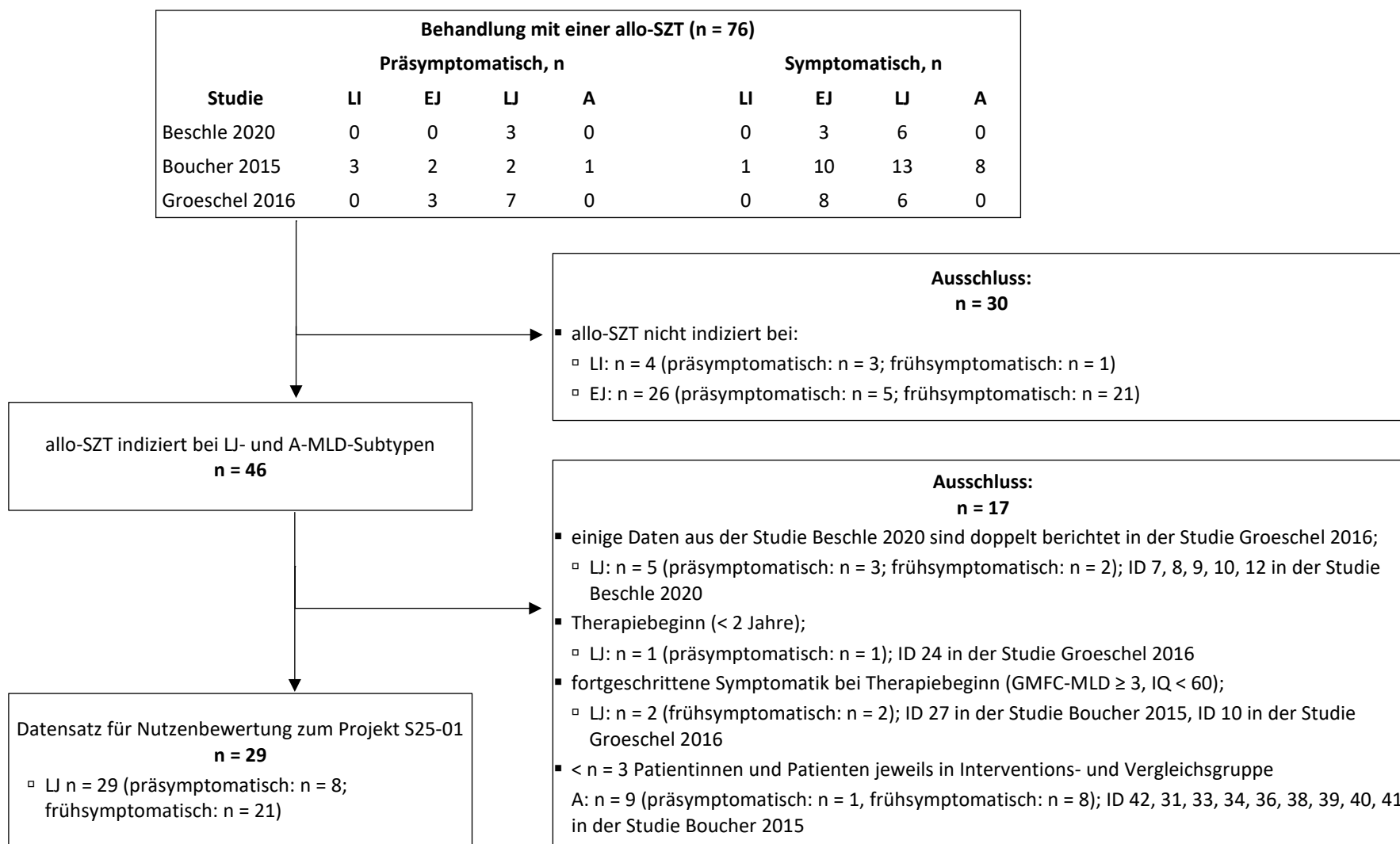
Studie	Diagnosestellung der Grunderkrankung	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Beschle 2020	▪ Diagnose: ARSA-Enzymaktivität in Leukozyten kombiniert mit Ausscheidung von Sulfatiden im Urin ▪ Bestätigung: ARSA-Gensequenzierung (Mutation Analysis) ▪ Symptombeginn: 1. klinische Symptome zwischen 2,5 und 16 Jahren ▪ Symptomstatus: präsymptomatisch erfasst über Geschwister mit juvenilem Verlauf oder ein mit juveniler Form kompatibler Genotyp zur Diagnose, sowie entweder MRT-Veränderungen und / oder verminderte Nervenleitgeschwindigkeit	▪ MLD-Verlaufsform: juvenile MLD	▪ k. A.
Boucher 2015	▪ Diagnose: entnommen aus prospektiv geführter Blut- und Knochenmark-transplantationsdatenbank der Universität von Minnesota ▪ Bestätigung: retrospektiv; niedrige ARSA-Enzymaktivität mit erhöhten Sulfatiden im Urin (n = 39); oder niedrige ARSA-Enzymaktivität und radiologische und klinische Hinweise auf Leukodystrophie und betroffenes Geschwister mit niedriger ARSA-Enzymaktivität und erhöhten Sulfatiden im Urin (n = 1) ▫ Überprüfung verfügbarer klinischer Unterlagen zusätzlich zur Diagnosestellung durch Blut- und Knochenmarktransplantierende Ärztin / -transplantierenden Arzt und Neurologin / Neurologe ▪ Symptombeginn: Die Zuordnung zum MLD-Subtyp erfolgte retrospektiv nach dem Alter, in dem die Krankheit bei 1 Patientin / Patienten oder Geschwister gemäß der Krankenakte klinisch offensichtlich wurde. klinische Symptome (spätingfantil < 30 Monate; juvenil 30 Monate bis 15 Jahre; adult ≥ 16 Jahre) ▪ Symptomstatus: klinischer Hinweis auf MLD zum Zeitpunkt der Transplantation wurde als symptomatisch definiert	▪ MLD-Verlaufsform: spätingfantile, juvenile oder erwachsene MLD	▪ k. A.
Groeschel 2016	▪ Diagnose: ARSA-Enzymaktivität in Leukozyten kombiniert mit Ausscheidung von Sulfatiden im Urin ▪ Bestätigung: ARSA-Gensequenzierung (Mutation Analysis) ▪ Symptombeginn: 1. klinische Symptome zwischen 2,5 und 16 Jahren ▪ Symptomstatus: präsymptomatisch: klinisch erfasst über MRT Veränderungen oder verringerte Nervenleitgeschwindigkeit und Bestätigung über juvenilen Krankheitsverlauf bei Geschwister und Genotyp musste mit juvenilen Krankheitsverlauf kompatibel sein	▪ MLD-Verlaufsform: juvenile MLD ▪ Follow-up: mindestens 2 Jahre ▪ geboren zwischen 1975 und 2009 ▪ allo-SZT erhalten im Median im Alter von 7 Jahren (Spanne: [1,5; 18,2]) ▪ zwischen 1991 and 2012 (Median 2007) allo-SZT erhalten	▪ k. A.

Tabelle 32: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (allo-SZT) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Diagnosestellung der Grunderkrankung	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; ARSA: Arylsulfatase A; k. A.: keine Angabe; MLD: metachromatische Leukodystrophie; MRT: Magnetresonanztomografie; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis			

A3.4.1.1.1 Patientenfluss der Analyse aus eingeschlossenen Studien

Insgesamt gingen Daten zu 29 Patientinnen und Patienten mit spätjuvenilem MLD-Subtyp zum Vergleich eines früheren (präsymptomatischen) versus späteren (frühsymptomatischen) Therapiebeginns in die Analysen der vorliegenden Nutzenbewertung ein: Studien Beschle 2020 (ID: 1, 3, 4, 11), Boucher 2015 (ID: 7, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 30, 32, 43) und Groeschel 2016 (ID: 3, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 17, 20, 21). Der Patientenfluss zum Datensatz allo-SZT basierend auf den einzelnen Studien ist in Abbildung 19 dargestellt.



A: adult; allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; EJ: frühjuvenil; GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification for MLD; ID: Identifikationsnummer der Patientin oder des Patienten in der Studie; IQ: Intelligenzquotient; LI: spätinfantil; LJ: spätjuvenil; n: Anzahl der Patientinnen und Patienten

Abbildung 19: allo-SZT; Flowchart Verwertbarkeit von Daten

Für diesen Vergleich standen Daten aus 3 Studien (Beschle 2020, Boucher 2015 und Groeschel 2016) von 46 Patientinnen und Patienten mit spätjuvenilem oder adultem MLD-Subtyp zur Verfügung.

Bei den Studien Beschle 2020 und Groeschel 2016 gab es Überschneidungen der Patientenkollektive (siehe Tabelle 33). Die Studie Groeschel 2016 berichtete überwiegend längere Nachbeobachtungszeiträume, berücksichtige mehr Personen und untersuchte die gesamte Interventionsgruppe (Patientinnen und Patienten mit präsymptomatischem Therapiebeginn) aus der Studie Beschle 2020. Es wurden daher primär die Daten aus der Studie Groeschel 2016 für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen – darunter 5 Patientinnen und Patienten aus der Studie Beschle 2020.

Tabelle 33: Überschneidungen der Patientenkollektive (allo-SZT)

Beschle 2020		Groeschel 2016
ID 7	entspricht	ID 5
ID 8	entspricht	ID 6
ID 9	entspricht	ID 7
ID 10	entspricht	ID 8
ID 12	entspricht	ID 3
allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; ID: Identifikationsnummer der Patientin oder des Patienten in der Studie		

Es wurden 3 Patientinnen und Patienten mit spätjuvenilem MLD-Subtyp aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen (Details siehe Abschnitt A4.3.2).

Die in der Spezifizierung der Methodik festgelegte Mindestgruppengröße von 3 Personen in der Interventions- und Vergleichsgruppe, war in der Interventionsgruppe der Studie Boucher 2015 für Patientinnen und Patienten mit adultem MLD-Subtyp und präsymptomatischen Therapiebeginn nicht erfüllt. Somit wurden Daten zu insgesamt 9 Personen mit adultem MLD-Subtyp nicht herangezogen. Daher lagen für den Vergleich eines früheren (präsymptomatischen) versus späteren (frühsymptomatischen) Therapiebeginns bei Patientinnen und Patienten mit adultem MLD-Subtyp letztendlich keine verwertbaren Daten vor.

A3.4.1.2 Ergänzende Darstellung zu Studien ohne verwertbare Daten

Tabelle 34: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien ohne verwertbare Daten (allo-SZT) – ergänzende Darstellung (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Patientenanzahl gesamt ▪ relevante Teilpopulation ^a (später MLD- Krankheitsbeginn) ^b	Prüfintervention versus Vergleichsintervention	Zentren Ort Zeitraum der Durchführung	Alter zum letzten Kontakt der rele- vanten Teilpopu- lation [Jahre] MW [Spanne]	Relevante Endpunkte
Martin 2013	retrospektive nicht vergleichende 1-armige Kohor- tenstudie	Gesamtpopulation N = 27 ▪ spätjuvenil (allo-SZT) n = k. A.	▪ präsymptomatisch (n = k. A.) vs. frühsymptomatisch allo-SZT (n = 4)	▪ 1 Zentrum: Chapel Hill ▪ USA ▪ 1997-2011	▪ präsympto- matisch: k. A. ▪ frühsympto- matisch: 18,8 ^c [8,2; 31,2] ^c	▪ Gesamtüberleben ▪ adaptives Verhalten ▪ kognitive Funktion ▪ grobmotorische Funktion ▪ Probleme beim Sprachausdruck (expressive Sprachstörung) ▪ Probleme beim Sprachverständnis (rezeptive Sprachstörung) ▪ GvHD ▪ therapieassoziierte Toxizität
van den Broek 2018	retrospektive nicht vergleichende 1-armige Kohorten- studie	Gesamtpopulation N = 169 ^d ▪ spätjuvenil (allo-SZT) n = 19 ▪ adult (allo-SZT) n = 6	spätjuvenil: ▪ präsymptomatisch (n = k. A.) vs. frühsymptomatisch allo- SZT (n = k. A.) adult: ▪ präsymptomatisch (n = k. A.) vs. frühsymptomatisch allo-SZT (n = k. A.)	▪ Durham: mehrere Zentren ▪ USA, Europa ▪ 09/1996– 08/2013	▪ keine verwert- baren Daten zu diesem Vergleich ▪ keine verwert- baren Daten zu diesem Vergleich	▪ Gesamtüberleben ▪ allgemeiner Erkrankungsstatus ▪ Gehör ▪ Inkontinenz ▪ Krampfanfälle ▪ mentale Entwicklung ▪ Sehkraft ▪ Unabhängigkeit im täglichen Leben ▪ Gallenblasenerkrankung ▪ GvHD ▪ Komplikationen ▪ Retransplantation

Tabelle 34: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien ohne verwertbare Daten (allo-SZT) – ergänzende Darstellung (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Patientenanzahl gesamt ▪ relevante Teilpopulation ^a (später MLD- Krankheitsbeginn) ^b	Prüfintervention versus Vergleichsintervention	Zentren Ort Zeitraum der Durchführung	Alter zum letzten Kontakt der rele- vanten Teilpopu- lation [Jahre] MW [Spanne]	Relevante Endpunkte
van Rappard 2016	retrospektive vergleichende Kohorten- studie	Gesamtpopulation N = 35 ▪ juvenil n = 18 ▪ adult n = 9	spätjuvenil: ▪ präsymptomatisch (n = k. A.) ^e vs. symptomatisch BSC (n = k. A.) spätjuvenil: ▪ präsymptomatisch (n = k. A.) ^e vs. frühsymptomatisch allo-SZT (n = k. A.) adult: ▪ präsymptomatisch allo-SZT (n = k. A.) ^e vs. symptomatisch BSC (n = 3) adult: ▪ präsymptomatisch (n = k. A.) ^e vs. frühsymptomatisch allo-SZT (n = k. A.)	▪ 1 Zentrum: Utrecht ▪ Niederlande ▪ im Zentrum vorgestellt 2004–2015	▪ keine verwert- baren Daten zu diesem Vergleich ▪ keine verwert- baren Daten zu diesem Vergleich ▪ keine verwert- baren Daten zu diesem Vergleich ▪ keine verwertbaren Daten zu diesem Vergleich	▪ Gesamtüberleben ▪ transplantations-assoziierte Mortalität ▪ Ataxie ▪ Epilepsie ▪ Ernährung über Gastrostomie ▪ kognitive Funktion ▪ grobmotorische Funktion ▪ Spastizität ▪ GvHD
a. Die relevante Teilpopulation je Studie ergibt sich aus den Angaben in Abschnitt A3.4.1.1.1. b. Es wurde nur der spätjuvenile und adulte MLD-Subtyp bei den gelisteten Studien betrachtet. Ist der adulte MLD-Subtyp nicht bei der jeweiligen Studie aufgeführt, wurde dieser in der Studie auch nicht berichtet. c. eigene Berechnung d. Diese Angabe bezieht sich auf eine Kohorte von 169 Patientinnen bzw. Patienten (MLD: n = 66 [39,1 %]; GLD: n = 47 [27,8 %]; X-ALD: n = 56 [33,1 %]).						

Tabelle 34: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien ohne verwertbare Daten (allo-SZT) – ergänzende Darstellung (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Patientenanzahl gesamt ▪ relevante Teilpopulation ^a (später MLD- Krankheitsbeginn) ^b	Prüfintervention versus Vergleichsintervention	Zentren Ort Zeitraum der Durchführung	Alter zum letzten Kontakt der rele- vanten Teilpopu- lation [Jahre] MW [Spanne]	Relevante Endpunkte
e. In der Publikation wurde angegeben, dass 6 der transplantierten Patientinnen und Patienten präsymptomatisch und 7 der transplantierten Patientinnen und Patienten symptomatisch waren. Eine zusätzliche Angabe zum MLD-Subtyp wurde nicht berichtet.						
allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; BSC: Best supportive Care; GLD: Morbus Krabbe; GvHD: Graft versus Host Disease; k. A.: keine Angabe; MLD: metachromatische Leukodystrophie; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; vs.: versus; X-ALD: Adrenoleukodystrophie						

Martin 2013

In der monozentrischen Studie Martin 2013 [92] aus den USA wurden Daten von insgesamt 17 Patientinnen und Patienten mit einem juvenilen MLD-Verlauf analysiert, die im Zeitraum von 1997 bis 2011 mit einer allo-SZT mit aus Nabelschnurblut gewonnenen Stammzellen behandelt wurden. Aus den Angaben in der Publikation konnte nicht entnommen werden, für wie viele der 4 präsymptomatisch behandelten Patientinnen und Patienten ein früh- oder spätjuvener MLD-Subtyp prognostiziert war. Zudem wurde keines dieser Kinder bis zum Ende des Zeitraums nachbeobachtet, in dem im natürlichen Verlauf unbehandelt Symptome auftreten würden (bis zum 16. Geburtstag). Darüber hinaus war auch bei den symptomatisch behandelten Patientinnen und Patienten eine Zuordnung des früh- oder spätjuvener MLD-Subtyps nicht sicher möglich, da in Form von IPD nur Angaben zum Alter bei Diagnose, nicht zum Alter bei Symptombeginn vorlagen. In der Studie Martin 2013 erhielten die Patientinnen und Patienten fast ausschließlich eine myeloablative Konditionierung (96,3 %). Ein dosisreduziertes Konditionierungsregime wurde nur bei 1 Person verabreicht (3,7 %). Die Patientinnen und Patienten erhielten zusätzlich eine GvHD-Prophylaxe. Eine Autorenanfrage zur Klärung der Einteilung der Patientinnen und Patienten in frühjuvener oder spätjuvener MLD-Subtyp blieb bis zum Redaktionsschluss des Vorberichts unbeantwortet.

Insgesamt liegen somit derzeit keine verwertbaren Ergebnisse aus der Studie vor. Die Ergebnisse dieser Studie werden daher im Bericht nicht dargestellt.

van den Broek 2018

In der multizentrischen Studie van den Broek 2018 [93] aus den USA und Europa wurden Daten von insgesamt 169 Patientinnen und Patienten mit Leukodystrophien ausgewertet, die im Zeitraum von 1996 bis 2013 mit einer allo-SZT behandelt wurden, darunter 66 Patientinnen und Patienten mit MLD (19 davon als spätjuvener und 6 als adulter MLD-Subtyp ausgewiesen). Spätjuvenile MLD wurde definiert als erste klinische Symptome im Alter zwischen 6 und 16 Jahren, adulte MLD als erste klinische Symptome ab 16 Jahren. Präsymptomatisch wurden die Patientinnen und Patienten nach dem Alter bei Symptombeginn eines symptomatischen Indexfalls in der Familie eingeteilt. Die Stammzelltransplantate wurden ausschließlich aus Nabelschnurblut gewonnen. In der Studie van den Broek 2018 erhielten die Patientinnen und Patienten fast ausschließlich eine myeloablative Konditionierung (97 % der insgesamt 169 behandelten Personen). 97 % der insgesamt 169 der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielt eine GvHD-Prophylaxe.

Der Publikation konnte nicht entnommen werden, welche bzw. wieviel Patientinnen und Patienten mit spätjuvenilem oder adultem MLD-Subtyp jeweils präsymptomatisch oder frühsymptomatisch transplantiert wurden. Aus Angaben in der Publikation und zugehörigen Supplements ist jedoch ersichtlich, dass es präsymptomatisch behandelte MLD-Fälle gab. Eine

Antwort auf die Autorenanfrage zur Einteilung der Patientinnen und Patienten nach dem Symptomstatus sowie angefragte Subgruppenanalysen wurden mit undefiniertem Zeitraum in Aussicht gestellt und lagen bis zum Redaktionsschluss des Vorberichts noch nicht vor.

Insgesamt liegen daher derzeit keine verwertbaren Ergebnisse aus der Studie vor. Die Ergebnisse dieser Studie werden daher im Bericht nicht dargestellt.

van Rappard 2016

In der monozentrischen Studie van Rappard 2016 [91] aus den Niederlanden wurden Daten von insgesamt 35 konsekutiven Patientinnen und Patienten mit MLD ausgewertet, die im Zeitraum von 2004 bis 2015 im Studienzentrum vorstellig wurden. 13 dieser Patientinnen und Patienten (2 spätinfantiler, 5 juveniler, 6 adulter MLD-Subtyp) wurden mit einer allo-SZT behandelt, die übrigen bildeten eine unbehandelte Vergleichsgruppe.

Juvenile MLD wurde definiert als erste klinische Symptome im Alter zwischen 2,5 und 16 Jahren, adulte MLD als erste klinische Symptome ab ≥ 16 Jahren. Präsymptomatisch wurden die Patientinnen und Patienten aufgrund eines symptomatischen Geschwisters identifiziert. Die Stammzelltransplantate wurden von Geschwistern oder aus Nabelschnurblut gewonnen. In der Studie van Rappard 2016 erhielten alle Patientinnen und Patienten eine myeloablative Konditionierung. Alle Patientinnen und Patienten erhielten eine GvHD-Prophylaxe.

Aus den Angaben der Publikation konnte nicht abgeleitet werden, wie viele der Patientinnen und Patienten einen frühjuvenilen oder spätjuvenilen MLD-Subtyp aufwiesen. Des Weiteren ist aus Angaben in der Publikation ersichtlich, dass insgesamt 6 Kinder präsymptomatisch und 7 symptomatisch transplantiert wurden; jedoch bleibt unklar wie viele der präsymptomatisch behandelten Patientinnen und Patienten einen spätjuvenilen oder adulten MLD-Subtyp aufwiesen. Eine Antwort auf die Autorenanfrage zur Klärung, wie viele Patientinnen und Patienten einen spätjuvenilen MLD-Subtyp aufwiesen und wie viele davon präsymptomatisch versus symptomatisch behandelt wurden sowie angefragte Subgruppenanalysen wurde für einen späteren Zeitpunkt in Aussicht gestellt, lagen bis zum Redaktionsschluss des Vorberichts jedoch nicht vor.

In der unbehandelten Kontrollkohorte befanden sich 16 Patientinnen und Patienten mit juvenilem oder adultem MLD-Subtyp, die im selben Behandlungszentrum versorgt wurden. Angaben zur Anzahl der darin enthaltenen Patientinnen und Patienten mit spätjuvenilem MLD-Subtyp lagen nicht vor. Ebenfalls war der Symptomstatus dieser Patientinnen und Patienten unklar. Zudem lagen keine bewertungsrelevanten Auswertungen für den Vergleich präsymptomatisch behandelt versus symptomatisch BSC (Vergleichsgruppe) bei Patientinnen und Patienten mit spätem MLD-Krankheitsbeginn vor. Eine Antwort auf die Autorenanfrage blieb ebenfalls offen (keine Datenlieferung bis zum Redaktionsschluss des Vorberichts).

Insgesamt liegen daher derzeit keine verwertbaren Ergebnisse aus der Studie vor. Die Ergebnisse dieser Studie werden daher im Bericht nicht dargestellt.

A3.4.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Das Verzerrungspotenzial wurde in beiden Vergleichen (präsymptomatischer Therapiebeginn versus symptomatisch BSC, prä- versus frühsymptomatischer Therapiebeginn) endpunktübergreifend für alle Studien als hoch eingestuft. Dies lag an den retrospektiven Studiendesigns der Studien (mit zeitlich paralleler oder mit nicht zeitlich paralleler Kontrollgruppe).

A3.4.3 Patientenrelevante Endpunkte

A3.4.3.1 Spätjuveniler MLD-Subtyp

A3.4.3.1.1 Präsymptomatischer versus frühsymptomatischer Therapiebeginn

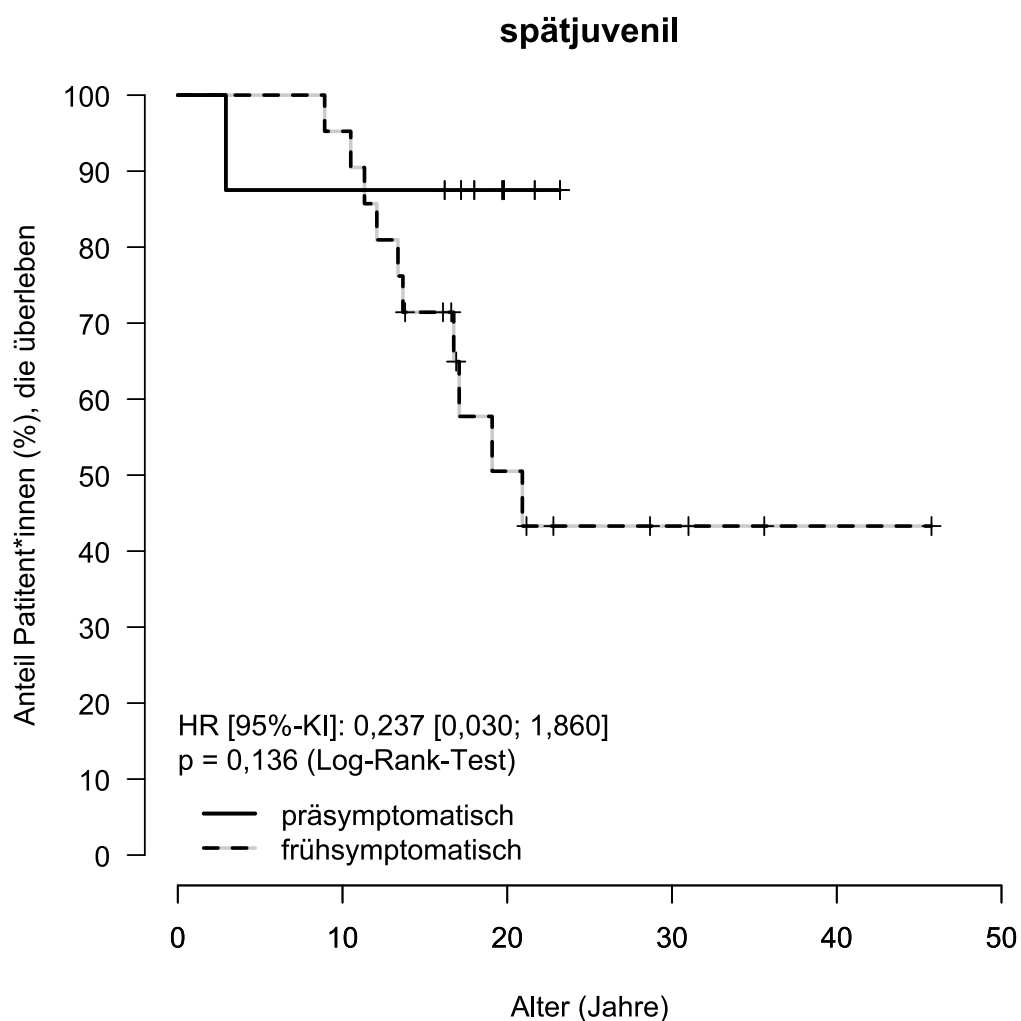
A3.4.3.1.1.1 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wurde in den eingeschlossenen Studien zur Behandlung mit einer allo-SZT als hoch bewertet (siehe Abschnitt A3.4.2). Da sich das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene direkt auf die Endpunktebene niederschlägt, ist das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial sämtlicher Endpunkte ebenfalls als hoch zu bewerten. Es erfolgte daher keine weitergehende endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials. Die qualitative Ergebnissicherheit ist somit für alle Endpunkte als gering zu bewerten.

A3.4.3.1.1.2 Gesamtüberleben

Tabelle 35: allo-SZT, spätjuveniler MLD-Subtyp, prä- versus frühsymptomatischer Therapiebeginn; Ergebnisse – Endpunkt Gesamtüberleben

Studie	Spätjuveniler MLD-Subtyp								
	Präsymptomatische allo-SZT			Frühsymptomatische allo-SZT			Prä- versus frühsymptomatische allo-SZT		
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis		N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis		HR ^b	[95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
		n ^a	% ^a		n ^a	% ^a			
Beschle 2020	0	0	–	4	0	–	–	–	–
Boucher 2015	2	1	–	12	8	–	–	–	–
Groeschel 2016	6	0	–	5	2	–	–	–	–
Datensatz allo-SZT	8	1	12,5	21	10 ^d	47,6	0,24	[0,03; 1,86]	0,136
a. eigene Berechnung b. eigene Berechnung, Cox-Proportional-Hazards-Regression mit Firth-Korrektur; Werte < 1 für das HR entsprechen einem Effekt zugunsten der präsymptomatischen Behandlung mit einer allo-SZT. c. eigene Berechnung, Log-Rank-Test d. medianes Überleben: 20,9 Jahre allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MLD: metachromatische Leukodystrophie; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten									



Anzahl unter Risiko

präsymptomatisch	8	7	2	0	0	0
fröhsymptomatisch	21	20	7	3	1	0

allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; HR: Hazard Ratio; MLD: metachromatische Leukodystrophie
HR < 1 entspricht einem Effekt zugunsten eines präsymptomatischen Therapiebeginns mit einer allo-SZT.

Abbildung 20: allo-SZT, spätjuveniler MLD-Subtyp, prä- versus fröhsymptomatischer Therapiebeginn, Endpunkt Gesamtüberleben (ab Geburt)

A3.4.3.1.1.3 Transplantationsassoziierte Mortalität

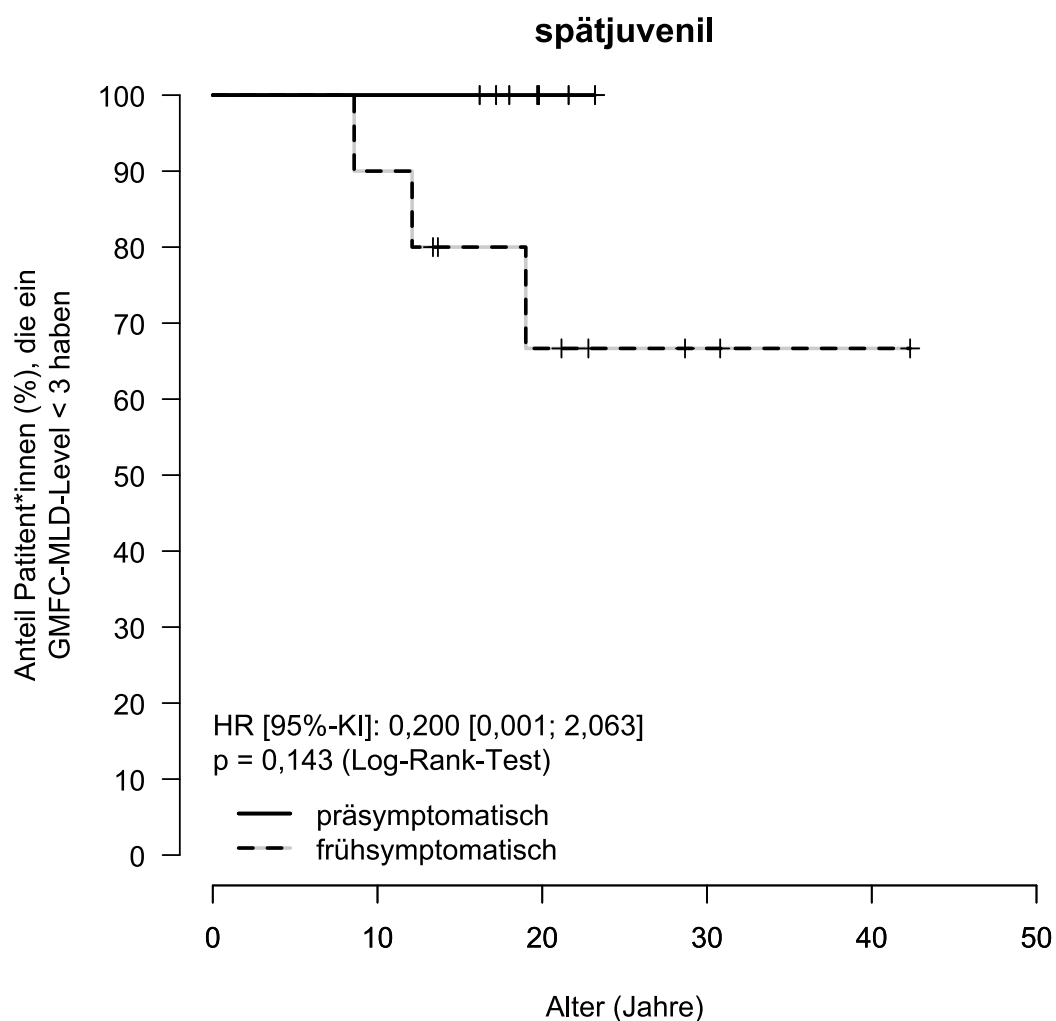
Tabelle 36: allo-SZT, spätjuvener MLD-Subtyp, prä- versus frühsymptomatischer Therapiebeginn; Ergebnisse – Endpunkt transplantationsassoziierte Mortalität

Operationalisierung Studie	Spätjuvener MLD-Subtyp								
	Präsymptomatische allo-SZT			Frühsymptomatische allo-SZT			Prä- versus frühsymptomatische allo-SZT		
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis		N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis		OR ^{a, c}	[95 %-KI] ^{b, c}	p-Wert ^d
	n ^a	% ^a		n ^a	% ^a				
therapieassoziierte Mortalität bis zu 180 Tage nach der allo-SZT									
Beschle 2020	0	0	–	4	0	–	–	–	–
Boucher 2015	2	1	–	12	3 ^e	–	–	–	–
Groeschel 2016	6	0	–	5	1 ^f	–	–	–	–
Datensatz allo-SZT	8	1	12,5	21	4	19,0	0,61	[0,06; 6,44]	0,750
a. eigene Berechnung b. eigene Berechnung, asymptotisch c. Werte < 1 für das OR entsprechen einem Effekt zugunsten der präsymptomatischen Behandlung mit einer allo-SZT. d. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés 1994 [100]) e. Es bleibt unklar, ob weitere Patientinnen oder Patienten therapieassoziiert nach Tag 180 versterben. Zwischen Tag 181 und 1 Jahr nach der allo-SZT versterben noch 4 weitere männliche Patienten. f. Zusätzlich verstirbt 1 Patientin oder Patient (ID 11 in der Studie Groeschel 2016) therapieassoziiert nach 8 Monaten. allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; ID: Identifikationsnummer der Patientin oder des Patienten in der Studie; KI: Konfidenzintervall; MLD: metachromatische Leukodystrophie; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio									

A3.4.3.1.1.4 Grobmotorische Funktion

Tabelle 37: allo-SZT, spätjuvener MLD-Subtyp, prä- versus frühsymptomatischer Therapiebeginn; Ergebnisse – Endpunkt grobmotorische Funktion

Operationa- lisierung Studie	Spätjuvener MLD-Subtyp								
	Präsymptomatische allo-SZT			Frühsymptomatische allo-SZT			Prä- versus frühsymptomatische allo-SZT		
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis		N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis		HR ^{b, c}	[95 %-KI] ^b	p-Wert ^d
		n ^a	% ^a		n ^a	% ^a			
GMFC-MLD ≥ 3									
Boucher 2015	1	0	–	5	1	–	–	–	–
Groeschel 2016	6	0	–	5	2	–	–	–	–
Datensatz allo- SZT ^e	7	0	0	10	3	30,0	0,20	[0,001; 2,06]	0,143
GMFC-MLD ≥ 5									
Boucher 2015	1	0	–	5	1	–	–	–	–
Groeschel 2016	6	0	–	5	0	–	–	–	–
Datensatz allo- SZT ^e	7	0	0	10	1	10,0	0,48	[0,003; 8,93]	0,403
a. eigene Berechnung									
b. eigene Berechnung, Cox-Proportional-Hazard-Regression									
c. Werte < 1 für das HR entsprechen einem Effekt zugunsten der präsymptomatischen Behandlung mit einer allo-SZT.									
d. eigene Berechnung, Log-Rank-Test									
e. Studie Boucher 2015 (ID: 19, 22, 24, 26, 32, 43) und Studie Groeschel 2016 (ID: 3, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 17, 20, 21)									
allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification for MLD; HR: Hazard Ratio; ID: Identifikationsnummer der Patientin oder des Patienten in der Studie; KI: Konfidenzintervall; MLD: metachromatische Leukodystrophie; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten									



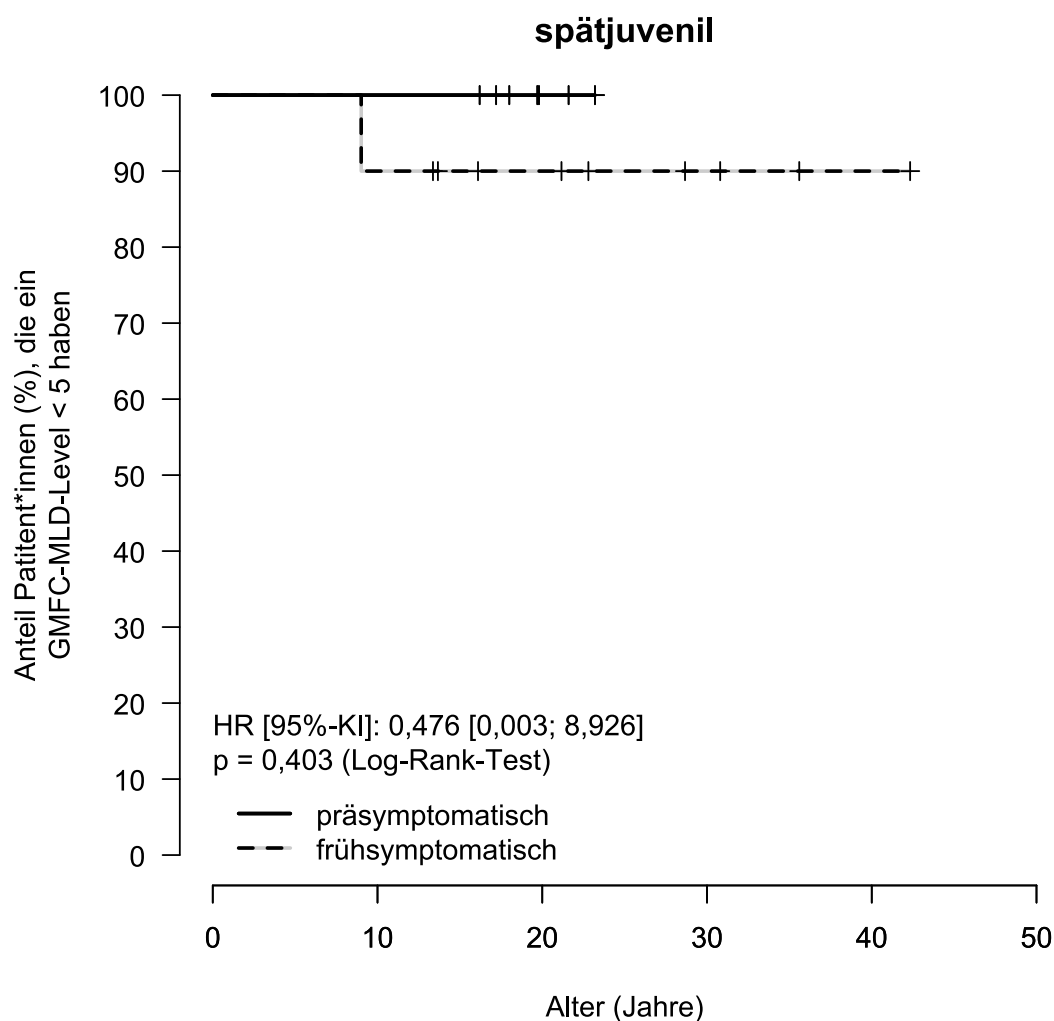
Anzahl unter Risiko

präsymptomatisch	7	7	2	0	0	0
frühsymptomatisch	10	9	5	2	1	0

allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification for metachromatic Leukodystrophy; HR: Hazard Ratio

HR < 1 entspricht einem Effekt zugunsten eines präsymptomatischen Therapiebeginns mit einer allo-SZT.

Abbildung 21: allo-SZT, spätjuveniler MLD-Subtyp, prä- versus frühsymptomatischer Therapiebeginn, Endpunkt grobmotorische Funktion (GMFC-MLD-Level < 3 ab Geburt)



Anzahl unter Risiko

präsymptomatisch	7	7	2	0	0	0
frühsymptomatisch	10	9	6	3	1	0

allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification for metachromatic Leukodystrophy; HR: Hazard Ratio

HR < 1 entspricht einem Effekt zugunsten eines präsymptomatischen Therapiebeginns mit einer allo-SZT

Abbildung 22: allo-SZT, spätjuveniler MLD-Subtyp, prä- versus frühsymptomatischer Therapiebeginn, Endpunkt grobmotorische Funktion (GMFC-MLD-Level < 5 ab Geburt)

A3.4.3.1.1.5 Krankheitsverlauf

Tabelle 38: allo-SZT, spätjuvener MLD-Subtyp, prä- versus frühsymptomatischer Therapiebeginn; Ergebnisse – Endpunkt Krankheitsverlauf

Operationalisierung		Spätjuvener MLD-Subtyp								
Studie	Präsymptomatische allo-SZT			Frühsymptomatische allo-SZT			Prä- versus frühsymptomatische allo-SZT			
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis		N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis		OR ^{a, c}	[95 %-KI] ^b	p-Wert ^d	
		n ^a	% ^a		n ^a	% ^a				
Progressiver Krankheitsverlauf 2 Jahre nach der allo-SZT ^e										
Beschle 2020	0	0	–	4	3 ^f	–	–	–	–	–
Groeschel 2016	6	0 ^g	–	3 ^h	1	–	–	–	–	–
Datensatz allo-SZT ⁱ	6	0	0	7	4	57,1	0,06	[0,002; 1,46]	0,031	
a. eigene Berechnung										
b. eigene Berechnung, asymptotisch										
c. Werte < 1 für das OR entsprechen einem Effekt zugunsten der präsymptomatischen Behandlung mit einer allo-SZT.										
d. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés 1994 [100])										
e. Operationalisierung progressiver Krankheitsverlauf: Studie Beschle 2020 (Verlust von mehr als 1 Level im GMFC-MLD oder Verlust von > 30 Punkten [2-fache SD] im FSIQ), Studie Groeschel 2016 (Verlust von mehr als 1 Level im GMFC-MLD oder Verlust von > 15 FSIQ-Punkten [1-fache SD]).										
f. Die Patientin oder der Patient mit stabilem Krankheitsverlauf ist nur bezüglich der Kriterien aus der Studie Beschle 2020 nicht progressiv. Ob sie oder er auch bezüglich der Kriterien nach der Studie Groeschel 2016 einen stabilen Krankheitsverlauf aufweist, ist unklar.										
g. 1 Patientin oder Patient hat 2,3 Jahre nach der allo-SZT einen progressiven Krankheitsverlauf.										
h. 2 der ursprünglich 5 Patientinnen oder Patienten versterben frühzeitig und gehen deshalb nicht in die Auswertung mit ein.										
i. Studie Beschle 2020 (ID: 1, 3, 4, 11) und Studie Groeschel 2016 (ID: 3, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 20, 21)										
allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; FSIQ: Full-scale Intelligence Quotient; ID: Identifikationsnummer der Patientin oder des Patienten in der Studie; KI: Konfidenzintervall; MLD: metachromatische Leukodystrophie; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; SD: Standardabweichung										

A3.4.3.1.1.6 Graft versus Host Disease

Tabelle 39: allo-SZT, spätjuvener MLD-Subtyp, prä- versus frühsymptomatischer Therapiebeginn; Ergebnisse – Endpunkt GvHD

Operationalisierung	Spätjuvener MLD-Subtyp									
Studie	Präsymptomatische allo-SZT			Frühsymptomatische allo-SZT			Prä- versus frühsymptomatische allo-SZT			
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis		N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis		OR ^{a, b}	[95 %-KI] ^c	p-Wert ^d	
	n ^a			% ^a						n ^a
aGvHD Grad I bis III										
Beschle 2020	0	0	–	4	2	–	–	–	–	
Groeschel 2016	6	1	–	5	5	–	–	–	–	
Datensatz allo-SZT ^e	6	1	16,7	9	7	77,8	0,06	[0,004; 0,82]	0,027	
cGvHD Grad I bis III										
Groeschel 2016	6	0 ^f	0	5	1 ^g	20,0	0,23	[0,01; 7,05]	0,325	
a. eigene Berechnung										
b. Werte < 1 für das OR entsprechen einem Effekt zugunsten der präsymptomatischen Behandlung mit einer allo-SZT										
c. eigene Berechnung, asymptotisch										
d. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés 1994 [100])										
e. Studie Beschle 2020 (ID: 1, 3, 4, 11) und Studie Groeschel 2016 (ID: 3, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 17, 20, 21)										
f. Zusätzlich wurde bei 1 Patientin oder Patient bei einem cGvHD „Extended“ angegeben.										
g. Zusätzlich wurde bei 1 Patientin oder Patient bei einem cGvHD „Limited disease“ angegeben.										
aGvHD: akute Graft versus Host Disease; allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; cGvHD: chronische Graft versus Host Disease; ID: Identifikationsnummer der Patientin oder des Patienten in der Studie; KI: Konfidenzintervall; MLD: metachromatische Leukodystrophie; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio										

A3.5 Studien zur diagnostischen Güte – Früherkennung von MLD

A3.5.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A3.5.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Im Folgenden werden die Studien zur diagnostischen Güte anhand der Studiencharakteristika (Tabelle 40) dargestellt. Zur Studienpopulation wurden in den eingeschlossenen Studien keine Angaben gemacht, die über die Anzahl ausgewerteter Neugeborener hinausgehen. Es wurde weder das Alter noch die Geschlechtsverteilung beschrieben. Weiterhin wurden in den eingeschlossenen Studien im jeweils angegebenen Zeitraum jeweils alle Neugeborenen berücksichtigt, sodass es keine nennenswerten Ein- und Ausschlusskriterien gibt. Eine Übersicht über Details des Indextests und des Referenzstandards gibt Tabelle 41.

Tabelle 40: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte – Früherkennung auf MLD

Studie	Studiendesign	Anzahl ausgewerteter Neugeborener	Studienziel	Ort und Zeitraum der Durchführung	Zielgrößen
Hong 2021	retrospektive ^a Querschnittsstudie, VOPT	27 335	Beschreibung der Ergebnisse eines Pilotprojekts zum MLD-Screening	USA; k. A.	richtig-positive, falsch-positive Testergebnisse, PPV ^b
Laugwitz 2024	retrospektive ^a Kohortenstudie, VOPT	109 259	Beschreibung der Ergebnisse einer Interimsanalyse eines Pilotprojekts zum MLD-Screening im Rahmen des ENS	Deutschland; 10/2021 bis 07/2023 ^c	richtig-positive, falsch-positive Testergebnisse, PPV ^b
Malvagia 2025	retrospektive ^a Kohortenstudie, VOPT	42 262	Beschreibung der Ergebnisse einer Interimsanalyse eines Pilotprojekts zum MLD-Screening	Italien; 03/2023 bis 02/2025 ^c	richtig-positive, falsch-positive Testergebnisse, PPV ^b
Wu 2024	Querschnittsstudie, VOPT	3687	Beschreibung der Ergebnisse eines Prä-Pilotprojekts zum MLD-Screening	Großbritannien; k. A.	richtig-positive, falsch-positive Testergebnisse, PPV ^b
a. Die Cut-offs der Screeningtests waren nicht prospektiv festgelegt. b. In der Publikation werden keine Zielgrößen a priori definiert, aber richtig-positive Testergebnisse angegeben oder aber es liegen Angaben vor, die eine entsprechende Einordnung erlauben. c. Studie läuft noch ENS: erweitertes Neugeborenencreening; k. A.: keine Angaben; MLD: metachromatische Leukodystrophie; PPV: positiver prädiktiver Wert; VOPT: Verification of only positive Testers					

Tabelle 41: Index- und Referenzstandard – Früherkennung auf MLD (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Indextest	Referenzstandard
Hong 2021	2-stufiges Screening in Trockenblut auf Filterpapierkarten mittels UPLC-MS/MS 1. Screeningschritt: Messung Sulfatidgehalt (positives Testergebnis: C16:0-Sulfatid $\geq 0,17 \mu\text{mol}$) bei positivem Ergebnis 2. Screeningschritt: Analyse der ARSA-Enzymaktivität (positives Testergebnis: $< 20 \%$ der durchschnittlichen Aktivität vergleichbarer Neugeborener bei gleichzeitig normaler Aktivität der Referenzenzyme I2S, GALNS, ARSB)	Sequenzierung des ARSA-Gens aus Filterpapierkarten; Klassifizierung der ARSA-Genvarianten gemäß ClinVar
Laugwitz 2024	2-stufiges Screening in Trockenblut auf Filterpapierkarten 1. Screeningschritt: Messung Sulfatidgehalt mittels UHPLC-MS/MS (positives Testergebnis: C16:0-Sulfatid $\geq 0,17 \mu\text{mol/l}^a$ und / oder C16:1-OH-Sulfatid $\geq 0,05 \mu\text{mol/l}^a$) bei positivem Ergebnis 2. Screeningschritt: Sequenzierung der Gene <i>ARSA</i> , <i>PSAP</i> und <i>SUMF1</i> (positives Testergebnis: <i>ARSA</i> Genotyp [biallelische klinisch relevante <i>ARSA</i> -Genvarianten ^b]) und parallel dazu Analyse der ARSA-Enzymaktivität mittels UPLC-MS/MS (positives Testergebnis: $\leq 0,015 \mu\text{mol/l/Stunde}$)	▪ Messung der ARSA-Aktivität in Leukozyten aus Vollblut (Cut-off: $< 2 \text{ E}/10^6$ Leukozyten) ▪ Messung des Sulfatidgehalts in Urin (Cut-off: $> 142,7 \text{ nmol/l}$) ▪ Sequenzierung des ARSA-Gens von Eltern (biologisch) und Kind nach Sanger oder NGS (k. A. zur Art der Proben); Klassifizierung der ARSA-Genvarianten mithilfe des deutschen MLD-Registers sowie gemäß ACMG-Leitlinie [101], u. a. mithilfe von ClinVar, LOVD
Malvagia 2025	2-stufiges Screening in Trockenblut auf Filterpapierkarten 1. Screeningschritt: 2-malige Messung Sulfatidgehalt mittels LC-MS/MS (positives Testergebnis: Werte oberhalb der jeweiligen Cut-offs ^c für mindestens 1 von 4 verschiedenen Sulfatiden und / oder der Summe aller 4 Sulfatide [C16:0, C16:0-OH, C16:1 sowie C16:1-OH]) bei positivem Ergebnis 2. Screeningschritt: Analyse der ARSA-Enzymaktivität (k. A. zur Nachweismethode; positives Testergebnis: $< 20 \%$ der durchschnittlichen Aktivität vergleichbarer Neugeborener)	Sequenzierung des ARSA-Gens (k. A. zur Art der Proben); k. A. zur Klassifizierung der ARSA-Genvarianten
Wu 2024	2-stufiges Screening in Trockenblut auf Filterpapierkarten mittels UPLC-MS/MS 1. Screeningschritt: Messung Sulfatidgehalt (positives Testergebnis: C16:0-Sulfatid $\geq 0,17 \mu\text{mol}$) in ersten 8 Tagen nach Probengewinn bei positivem Ergebnis Auswertung der Proben innerhalb von 8 Tagen Lagerung der Probe bei -20 Grad Celsius bis zum 2. Screeningschritt: Analyse der ARSA-Enzymaktivität (positives Testergebnis: 20% der durchschnittlichen Aktivität vergleichbarer Neugeborener bei gleichzeitig normaler Aktivität der Referenzenzyme Sulfamidase und Betagalaktosidase)	PCR-Amplifikation des ARSA-Gens aus Filterpapierkarten mit anschließender Sequenzierung nach Sanger; Klassifizierung der ARSA-Genvarianten gemäß ClinVar und gnomAD

Tabelle 41: Index- und Referenzstandard – Früherkennung auf MLD (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Indextest	Referenzstandard
a.	finaler Cut-off (Der Cut-off wurde im Studienverlauf angepasst. Es liegen keine Angaben zu den Cut-offs zu Studienbeginn vor sowie dazu, wie oft die Cut-offs geändert wurden)	
b.	ARSA-Genvarianten gemäß ACMG: pathogene (Klasse 5), wahrscheinlich pathogene (Klasse 4) und VUS (Klasse 3)	
c.	Die Cut-offs für alle 4 Sulfatide wurden im Studienverlauf angepasst. Im Zeitraum von 03/2023 bis 10/2024: C16:0 $\geq$ 0,196 $\mu\text{mol/l}$, C16:0-OH $\geq$ 0,228 $\mu\text{mol/l}$, C16:1 $\geq$ 0,041 $\mu\text{mol/l}$, C16:1-OH $\geq$ 0,060 $\mu\text{mol/l}$, Summe der 4 Sulfatide $\geq$ 0,485 $\mu\text{mol/l}$; im Zeitraum von 11/2024 bis 02/2025: C16:0 $\geq$ 0,161 $\mu\text{mol/l}$, C16:0-OH $\geq$ 0,182 $\mu\text{mol/l}$, C16:1 $\geq$ 0,033 $\mu\text{mol/l}$, C16:1-OH $\geq$ 0,050 $\mu\text{mol/l}$, Summe der 4 Sulfatide $\geq$ 0,398 $\mu\text{mol/l}$	
ACMG: American College of Medical Genetics and Genomics; ARSA: Arylsulfatase A; ARSB: Arylsulfatase B; GALNS: Galactosamin-(N-Acetyl)-6-Sulfatase; I2S: Iduronat-2-Sulfatase; k. A.: keine Angaben; LC-MS/MS: Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry; NGS: Next Generation Sequencing; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; PSAP: Prosaposin; SUMF1: Sulfatase-modifizierender Faktor 1; UHPLC-MS/MS: Ultra-high Pressure liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry; UPLC-MS/MS: Ultraperformance liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry; VUS: Varianten unklarer Signifikanz		

A3.5.1.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials

Die Details der Bewertung sind im Abschnitt 4.5.3 dargestellt.

A3.5.2 Ergebnisse zu bewertungsrelevanten Zielgrößen

A3.5.2.1 Ergebnisse zum positiven prädiktiven Wert

Die nachfolgende Tabelle 42 stellt die Ergebnisse der 4 herangezogenen Studien zur diagnostischen Güte eines Screenings auf MLD bei Neugeborenen (Früherkennung von MLD) dar. Sie zeigt den PPV für die jeweilige Studie. 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. Aus der Studie Hong 2021 wurde ausschließlich das Ergebnis des 1. Screening-Algorithmus dargestellt, da es die meisten Neugeborenen umfasst und die Reihenfolge der Screeningtests denen der 3 anderen Screeningstudien entspricht.

Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien Hong 2021 und Laugwitz 2024 erfolgte nicht, da die verwendeten Screening-Algorithmen differieren: während in der Studie Hong 2021 der Screening-Algorithmus mit dem ARSA-Enzymaktivitätstest endete und der genetische Test ausschließlich zur Verifizierung des Screeningergebnisses durchgeführt wurde, beinhaltete der Screening-Algorithmus in der Studie Laugwitz 2024 die Bestimmung des ARSA-Genotyps, also einen Teil des 3-teiligen Referenztests.

Tabelle 42: Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte

Studie	N	RP	FN	FP	RN	PPV in %	[95 %-KI]
Studie mit Screening-Algorithmus inklusive Bestimmung des ARSA-Genotyps							
Laugwitz 2024, bis 07/2023	109 259	3	k. A.	0	k. A.	100 ^a	[43,9; 100] ^b
Studien mit Screening-Algorithmen ohne die Bestimmung des ARSA-Genotyps							
Hong 2021	27 335	1	k. A.	1 ^c	k. A.	50,0 ^a	[9,5; 90,5] ^b
Malvagia 2025	42 262	0	k. A.	0	k. A.	n. b. ^d	n. b.
Wu 2024	3 687	0	k. A.	0	k. A.	n. b. ^d	n. b.
a. eigene Berechnung b. eigene Berechnung, KI nach Wilson c. Dieses Neugeborene war heterozygot für die ARSA-Genvariante c.1174C>T, für die in ClinVar divergierende Einschätzungen bezüglich der Pathogenität vorliegen. Weiter war es heterozygot für die ARSA-PD-Variante c.1178C>G sowie homozygot für die ARSA-PD-Genvariante c.1055A>G. Insgesamt wurde dieses Neugeborene als MLD-heterozygot interpretiert. Grundsätzlich wird davon ausgegangen, dass solche Personen keine MLD entwickeln. Gleichwohl weisen Hong et al. in der Diskussion darauf hin, dass nicht ausgeschlossen werden könne, dass diese Person später in ihrem Leben milde MLD-Symptome entwickelt. d. Der PPV kann nicht berechnet werden, da mittels des jeweils durchgeführten Screenings auf MLD keine Screening-positiven Neugeborenen identifiziert wurden. ARSA: Arylsulfatase A; FN: falsch-negativ; FP: falsch-positiv; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MLD: metachromatische Leukodystrophie; n. b.: nicht berechenbar; N: Zahl eingeschlossener Neugeborener; PD: Pseudomangel; PPV: positiver prädiktiver Wert; RN: richtig-negativ; RP: richtig-positiv							

A3.6 Studien zur diagnostischen Güte – Differenzierung der MLD-Verlaufsformen

A3.6.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A3.6.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 43: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte – Differenzierung der MLD-Verlaufsformen

Studie	Studien- design	Patienten- anzahl	Studienziel	Ort und Zeitraum der Durchführung	Zielgrößen
Santhanakumaran 2022	retrospektive Kohorten- studie	96	Vorgehensweise zur Vorhersage des MLD- Krankheitsbeginns sowie des Krankheitsverlaufs bei präsymptomatischen Patien- tinnen und Patienten mit MLD mittels der ARSA- Enzymaktivität und des ARSA- Genotyps zu entwickeln	Deutschland; k. A. ^a	Sensitivität und Spezifität ^b
Trinidad 2023	Review ^c	489	Vorgehensweise zur Vorhersage der Krankheitsschwere sowie des Krankheitsverlaufs bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten mit MLD mittels des ARSA- Genotyps zu entwickeln	international; k. A. ^d	Sensitivität und Spezifität ^b
a. Die MLD-Datenbank, aus dem die Patientinnen und Patienten selektiert wurden, entstand im Rahmen des LEUKONET-Projekts 2006. b. In der Publikation werden keine Zielgrößen a priori definiert, aber es liegen Angaben vor, die eine entsprechende Einordnung erlauben. c. basierend auf Publikationen, die in ClinVar – einer Datenbank für Genvarianten – in den Datensätzen pathogener ARSA-Genvarianten hinterlegt sind d. Die 49 Publikationen, auf denen der Datensatz dieses Reviews basiert, wurden zwischen 1991 und 2021 publiziert. ARSA: Arylsulfatase A; k. A.: keine Angaben; MLD: metachromatische Leukodystrophie					

Tabelle 44: Index- und Referenzstandard – Differenzierung der MLD-Verlaufsformen

Studie	Indextests	Referenzstandard
Santhanakumaran 2022	- ARSA-Enzymaktivität an archivierten Leukozyten vor einer MLD-Behandlung (Cut-off: $< 0,039 \text{ E}/10^6 \text{ Leukozyten}^a$) - ARSA-Genotyp, bestimmt mittels NGS oder Sanger-Sequenzierung (Trennkriterium: biallelisch auftretende PTVs) - ODER-Kombination aus ARSA-Enzymaktivität (Cut-off: $< 0,039 \text{ E}/10^6 \text{ Leukozyten}^a$) und ARSA-Genotyp (Trennkriterium: biallelisch auftretende PTVs)	phänotypisch diagnostizierter MLD-Krankheitsbeginn ^b
Trinidad 2023	ARSA-Genotyp (Trennkriterium: biallelisch auftretende ARSA-Genvarianten, die als schwerwiegend eingestuft wurden^c)	phänotypisch diagnostizierter MLD-Krankheitsbeginn ^d

a. Dies entspricht $< 1 \%$ der ARSA-Enzymaktivität nicht von MLD betroffener Personen.
b. Die Definition der phänotypisch manifesten MLD-Subtypen basierte auf dem Alter (spätfantil $< 2,5$ Jahre, frühjuvenil < 6 Jahre, spätjuvenil 6 bis 16 Jahre, adult > 16 Jahre).
c. ARSA-Genvarianten mit einer Loss of function-Mutation („stop-gained or a frameshift resulting in a stop-gained mutation“) sowie ARSA-Genvarianten, die in Patientinnen und Patienten mit spätfantiler MLD vorkamen; es wurden ausschließlich ARSA-Genvarianten bewertet, die bei mindestens 5 Patientinnen und Patienten des Datensatzes auftraten
d. Die Definition der phänotypisch manifesten MLD-Subtypen basierte auf dem Alter (spätfantil $< 2,5$ Jahre, juvenil 2,5 bis 16 Jahre, adult > 16 Jahre).
ARSA: Arylsulfatase A; MLD: metachromatische Leukodystrophie; NGS: Next generation sequencing; PPV: positiver prädiktiver Wert; PTV: proteintrunkierende ARSA-Genvariante

Tabelle 45: Charakterisierung der Studienpopulationen – Differenzierung der MLD-Verlaufsformen

Studie	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	LI-MLD n (%)	EJ-MLD n (%)	LJ-MLD n (%)	adulte MLD n (%)
Santhanakumaran 2022	84 ^a	k. A.	51 / 49	38 ^a (45)	15 ^a (18)	20 ^a (24)	11 ^a (13)
Trinidad 2023	486 ^b	k. A.	k. A.	265 (55)	166 (34)		55 (11)

a. Eingeschlossen wurden 96 Patientinnen und Patienten. Relevant sind jedoch ausschließlich die 84 Patientinnen und Patienten, bei denen der MLD-Krankheitsbeginn phänotypisch (symptomatisch) diagnostiziert wurde. 12 Patientinnen und Patienten wurden vor dem Auftreten von MLD-Symptomen (präsymptomatisch) über Geschwister identifiziert und gemäß dem MLD-Krankheitsbeginn ihrer Geschwister den MLD-Subtypen zugeordnet. Dies betraf 3 Fälle mit LI-MLD, 4 Fälle mit EJ-MLD und 5 Fälle mit LJ-MLD.
b. Eingeschlossen wurden 489 Patientinnen und Patienten. 3 Patientinnen und Patienten wurden aus der Analyse ausgeschlossen, da für diese weder der MLD-Subtyp noch der MLD-Krankheitsbeginn vorlagen.
EJ: frühjuvenil; k. A.: keine Angaben; LI: spätfantil; LJ: spätjuvenil; m: männlich; MLD: metachromatische Leukodystrophie; MW: Mittelwert; N: Anzahl relevanter eingeschlossener Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Merkmal; SD: Standardabweichung; w: weiblich

A3.6.1.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials

Die Details der Bewertung sind im Abschnitt 4.6.3 dargestellt.

A3.6.2 Ergebnisse zu bewertungsrelevanten Zielgrößen

A3.6.2.1 Ergebnisse zu Sensitivität und Spezifität

Tabelle 46: Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte – Differenzierung zwischen spätinfantilem MLD-Subtyp und nicht spätinfantilem MLD-Subtyp (frühjuveniler, spätjuveniler und adulter MLD-Subtyp) (mehrseitige Tabelle)

Studie	N	n	RP LI als LI erkannt	FN LI als nicht LI bewertet	FP nicht LI als LI bewertet	RN nicht LI als nicht LI erkannt	Sensitivität in % ^a	[95 %-KI] ^b	Spezifität in % ^a	[95 %-KI] ^b
ARSA-Enzymaktivität (Cut-off: < 0,039 E/10⁶ Leukozyten)										
Santhanakumaran 2022	84 ^c	62 ^d	21	3	4	34	87,5	[69,0; 95,7]	89,5	[75,9; 95,8]
ARSA-Genotyp (Trennkriterium: biallelisch auftretende PTVs)										
Santhanakumaran 2022	84 ^c	63 ^e	13	17	0	33	43,3 ^f	[27,4; 60,8]	100	[89,6; 100]
Santhanakumaran 2022	84 ^c	72 ^g	14 ^h	19	0	39	42,4	[27,2; 59,2]	100	[91,0; 100]
ARSA-Genotyp (Trennkriterium: biallelisch auftretende ARSA-Genvarianten, die als schwerwiegend eingestuft wurden)										
Trinidad 2023	486	446 ⁱ	102 ^j	145	8	191	41,3	[35,3; 47,5]	96,0	[92,3; 97,9]
ODER-Kombination aus ARSA-Enzymaktivität und ARSA-Genotyp										
Santhanakumaran 2022	84 ^c	61 ^k	28	2	4	27	93,3	[78,7; 98,2]	87,1	[71,1; 94,9]
a. eigene Berechnung b. eigene Berechnung, KI nach Wilson c. Patientinnen und Patienten, bei denen der MLD-Krankheitsbeginn phänotypisch diagnostiziert wurde. d. Patientinnen und Patienten mit Angaben zur ARSA-Enzymaktivität, bei denen der MLD-Krankheitsbeginn phänotypisch diagnostiziert wurde. e. Abgelesen aus Abbildung 4B in Santhanakumaran 2022; unklar ist, wie die Patientinnen und Patienten selektiert wurden und ob ausschließlich Patientinnen und Patienten enthalten sind, bei denen der MLD-Krankheitsbeginn phänotypisch diagnostiziert wurde. f. Dagegen ist in Santhanakumaran 2022 festgehalten, dass 38 % der Patientinnen und Patienten mit LI-MLD biallelisch auftretende PTVs aufwiesen. g. Patientinnen und Patienten mit Angaben zum ARSA-Genotyp, bei denen der MLD-Krankheitsbeginn phänotypisch diagnostiziert wurde. h. 11 Patientinnen und Patienten wiesen den ARSA-Genotyp c.465+1G>A/c.465+1G>A auf, 3 Patientinnen und Patienten den ARSA-Genotyp c.465+1G>A/andere PTV. i. Patientinnen und Patienten mit vollständigen Angaben zum ARSA-Genotyp und Angaben zur MLD-Verlaufsform j. 32 Patientinnen und Patienten wiesen den ARSA-Genotyp c.465+1G>A/c.465+1G>A auf. k. Patientinnen und Patienten mit 1) Angaben zur ARSA-Enzymaktivität und zum ARSA-Genotyp (n = 50), 2) Angaben zur ARSA-Enzymaktivität, mit einem positiven Ergebnis (n = 4) und 3) Angaben zum ARSA-Genotyp, mit einem positiven Ergebnis (n = 7)										

Tabelle 46: Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte – Differenzierung zwischen spätinfantilem MLD-Subtyp und nicht spätinfantilem MLD-Subtyp (frühjuvener, spätjuvener und adulter MLD-Subtyp) (mehrseitige Tabelle)

Studie	N	n	RP LI als LI erkannt	FN LI als nicht LI bewertet	FP nicht LI als LI bewertet	RN nicht LI als nicht LI erkannt	Sensitivität in % ^a	[95 %-KI] ^b	Spezifität in % ^a	[95 %-KI] ^b
ARSA: Arylsulfatase A; FN: falsch-negativ; FP: falsch-positiv; KI: Konfidenzintervall; LI: spätinfantil; MLD: metachromatische Leukodystrophie; n: Zahl ausgewerteter Personen; N: Zahl herangezogener eingeschlossener Personen; PTV: proteintrunkierende Variante; RN: richtig-negativ; RP: richtig-positiv										

Tabelle 47: Ergebnisse der Studie zur diagnostischen Güte – Differenzierung zwischen frühem MLD-Krankheitsbeginn (spätinfantiler und frühjuvener MLD-Subtyp) und spätem MLD-Krankheitsbeginn (spätjuvener und adulter MLD-Subtyp)

Studie	N	n	RP früh als früh erkannt	FN früh als spät bewertet	FP spät als früh bewertet	RN spät als spät erkannt	Sensitivität in % ^a	[95 %-KI] ^b	Spezifität in % ^a	[95 %-KI] ^b
ARSA-Enzymaktivität (Cut-off: < 0,039 E/10⁶ Leukozyten)										
Santhanakumaran 2022	84 ^c	62 ^d	25	10	0	27	71,4	[54,9; 83,7]	100	[87,5; 100]
ARSA-Genotyp (Trennkriterium: biallelisch auftretende PTVs)										
Santhanakumaran 2022	84 ^c	63 ^e	13	29	0	21	31,0	[19,1; 46,0]	100	[84,5; 100]
Santhanakumaran 2022	84 ^c	72 ^f	14 ^g	34	0	24	29,2	[18,2; 43,2]	100	[86,2; 100]
ODER-Kombination aus ARSA-Enzymaktivität und ARSA-Genotyp										
Santhanakumaran 2022	84 ^c	61 ^h	32	9	0	20	78,0	[63,3; 88,0]	100	[83,9; 100]
a. eigene Berechnung b. eigene Berechnung, KI nach Wilson c. Patientinnen und Patienten, bei denen der MLD-Krankheitsbeginn phänotypisch diagnostiziert wurde. d. Patientinnen und Patienten mit Angaben zur ARSA-Enzymaktivität, bei denen der MLD-Krankheitsbeginn phänotypisch diagnostiziert wurde. e. Abgelesen aus Abbildung 4B in Santhanakumaran 2022; unklar ist, wie die Patientinnen und Patienten selektiert wurden und ob ausschließlich Patientinnen und Patienten enthalten sind, bei denen der MLD-Krankheitsbeginn phänotypisch diagnostiziert wurde. f. Patientinnen und Patienten mit Angaben zum ARSA-Genotyp, bei denen der MLD-Krankheitsbeginn phänotypisch diagnostiziert wurde. g. 11 Patientinnen und Patienten wiesen den ARSA-Genotyp c.465+1G>A/c.465+1G>A auf, 3 Patientinnen und Patienten den ARSA-Genotyp c.465+1G>A/andere PTV. h. Patientinnen und Patienten mit 1) Angaben zur ARSA-Enzymaktivität und zum ARSA-Genotyp (n = 50), 2) Angaben zur ARSA-Enzymaktivität, mit einem positiven Ergebnis (n = 4) und 3) Angaben zum ARSA-Genotyp, mit einem positiven Ergebnis (n = 7) ARSA: Arylsulfatase A; FN: falsch-negativ; FP: falsch-positiv; KI: Konfidenzintervall; LI: spätinfantil; MLD: metachromatische Leukodystrophie; n: Zahl ausgewerteter Personen; N: Zahl herangezogener eingeschlossener Personen; PTV: proteintrunkierende Variante; RN: richtig-negativ; RP: richtig-positiv										

A4 Kommentare

A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurde 1 SÜ aufgrund ihrer hohen Übereinstimmung mit den Einschlusskriterien einer Teilfragestellung (vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn) eingeschlossen. Darüber hinaus wurden 2 wissenschaftliche Bewertungen eines Neugeborenencreenings auf MLD anderer HTA-Organisationen, die den Kriterien einer SÜ genügen, identifiziert (schwedischer HTA-Bericht [102] und britischer HTA-Bericht [103]).

Das Ziel der SÜ Armstrong 2023 [104] war es, aktuelle Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit der Gentherapie und der allo-SZT im Vergleich zu BSC bei Patientinnen und Patienten mit MLD (≤ 17 Jahre) zusammenzutragen. Die SÜ wurde auf weitere relevante Primärstudien gesichtet, wobei keine solchen identifiziert wurden. In der vorliegenden Nutzenbewertung waren im Gegensatz zu Armstrong 2023 die zu untersuchenden Populationen bezüglich des Alters nicht begrenzt. Aufgrund des abweichenden Fokus der vorliegenden Nutzenbewertung (Therapievorverlegung) und der SÜ (Bewertung des Nutzens und Schadens der Therapie an sich) wird von einem detaillierten Vergleich der Ergebnisse abgesehen. Zusammengefasst decken sich die Ergebnisse zur allo-SZT dahin gehend, dass für den spätjuvenilen MLD-Subtyp spärliche Daten zur Verfügung stehen und diese keine eindeutigen Vor- oder Nachteile der Therapie erkennen lassen. Zur Gentherapie decken sich die gezeigten Vorteile hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der grobmotorischen Funktion bei spätinfantilem MLD-Subtyp verglichen mit dem natürlichen Verlauf, wobei die Ergebnisse in der vorliegenden Nutzenbewertung auf einem aktuelleren und umfangreicherem Datensatz basieren.

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. Die zentrale Studie zur Gentherapie der beiden HTA-Berichte beruht nicht auf den aktuellen Datenschnitten gemäß der vorliegenden Nutzenbewertung, sodass von einem weiteren Vergleich abgesehen wird.

A4.2 Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien

Die derzeit aktuelle Leitlinie des NICE zu Atidarsagen autotemcel für die Behandlung von metachromatischer Leukodystrophie (HST18) aus dem Jahr 2022 [64] umfasst im Wesentlichen 2 Behandlungsempfehlungen: die Gentherapie als Behandlung für die zugelassenen Indikationen und eine Verabreichung ausschließlich in hochspezialisierten Einrichtungen durch ein multidisziplinäres Spezialistenteam. Die Empfehlungen zur Behandlung mit der Gentherapie stützen sich auf Daten aus den auch in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigen klinischen Studien, jedoch zu früheren Datenschnitten,

sowie auf die Einschätzung, dass BSC die relevante Vergleichsintervention darstellt, nicht die allo-SZT. Letztere würde von Expertinnen und Experten aufgrund schlechter Behandlungsergebnisse nicht mehr empfohlen und verwendet. Das NICE weist in der Begründung für die Empfehlungen darauf hin, dass die Langzeitwirkung der Gentherapie ungewiss ist. Laut Homepage ist das nächste Review der NICE-Leitlinie im Jahr 2025 geplant.

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) zu Leukodystrophien und hereditären Leukenzephalopathien im Erwachsenenalter aus dem Jahr 2022 [105] enthält nur wenige Informationen zur MLD und ist zudem aufgrund ihrer Ausrichtung auf erwachsene Patientinnen und Patienten nur bedingt geeignet zum Vergleich mit dem vorliegenden Bericht. Die allo-SZT wird als Therapieoption bei juvenilen Verlaufsformen genannt, beim adulten MLD-Subtyp bestehe hingegen nur geringe Erfahrung mit der allo-SZT. Des Weiteren wird darauf hingewiesen, dass keine Erfahrungen zur Anwendung der Gentherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit MLD bestehen.

A4.3 Kritische Reflexion des Vorgehens

Aufgrund der seltenen Erkrankung wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung mangels höherwertiger Daten nicht adjustierte Vergleiche akzeptiert bzw. angestellt, um einen dramatischen Effekt im Sinne des Überlebens oder der MLD-Symptomatik nicht zu übersehen. Um die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Populationen und den Einfluss wichtiger Störgrößen und Verzerrungen abschätzen zu können, mussten für einen Studieneinschluss Daten zu wesentlichen Basischarakteristika beider Gruppen verfügbar sein. Da das Alter für die Definition der MLD-Subtypen maßgeblich ist, wurden die Analysen zu den zentralen patientenrelevanten Endpunkten jeweils am Alter verankert. So war einerseits eine bessere Vergleichbarkeit von prä- versus frühsymptomatisch behandelten Patientinnen und Patienten gegeben. Andererseits war so ersichtlich, ob überhaupt ein Vergleich sinnvoll möglich war, oder ob sich die Beobachtungszeiträume dieser Gruppen (noch) nicht ausreichend lange überschneiden, um daraus Aussagen zu Vor- oder Nachteilen ableiten zu können. Letztlich waren Nutzenaussagen nur dann möglich, wenn Effekte bzw. Unterschiede vorlagen, die so groß waren, dass sie nicht allein durch die Einwirkung von Störgrößen zu erklären sind (dramatischer Effekt).

A4.3.1 Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn – (prognostizierter) früher MLD-Krankheitsbeginn – Gentherapie

Ergänzende Darstellung von Endpunkten

Die Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Endpunkte UEs und SUEs) waren mangels vergleichender Daten (versus symptomatisch BSC) nicht für die Nutzenbewertung verwertbar. Angesichts der gezeigten großen Effekte beim Gesamtüberleben sowie der grobmotorischen Funktion

zugunsten des präsymptomatischen Therapiebeginns versus symptomatisch BSC bei den Patientinnen und Patienten mit spätinfantilem MLD-Subtyp, wurden Nebenwirkungen jedoch als nachrangig erachtet. Um eine grobe Einschätzung von insbesondere schwerwiegenden Nebenwirkungen für die Nutzen-Schaden-Abwägung vornehmen zu können, wurden ausgewählte Ergebnisse zu Nebenwirkungen der Gentherapie im vorliegenden Bericht ergänzend dargestellt (siehe Abschnitt A3.3.5). Weitere diesbezügliche Erläuterungen finden sich in Abschnitt 5.3.

Die Ergebnisse zum Endpunkt kognitive Funktion waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar, sodass sie im vorliegenden Bericht ausschließlich ergänzend dargestellt wurden (siehe Abschnitt A3.3.5). Die post-hoc-Erhebung der Operationalisierung Überleben ohne bestätigte schwere kognitive Beeinträchtigung (insbesondere die Score-Berechnung) ist nicht ausreichend nachvollziehbar, auch wenn die verwendeten Skalen an sich als valide einzuschätzen sind. Mangels Konsequenz für das Fazit des vorliegenden Berichtes wurde die Operationalisierung nicht weiter im Detail geprüft. Beim spätinfantilen MLD-Subtyp zeigen die Ergebnisse zur kognitiven Funktion in dieselbe Richtung wie die zur grobmotorischen Funktion; die in der Publikation Fumagalli 2025 [16] berichteten Unterschiede sind ferner von einer Größe, mit der sich ein Schaden der präsymptomatischen Behandlung durch fehlerhafte Endpunkterfassung und -auswertung der kognitiven Funktion beim spätinfantilen MLD-Subtyp mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen lässt (siehe Abbildung 18).

A4.3.2 Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn – (prognostizierter) später MLD-Krankheitsbeginn – allo-SZT

Poolen von Daten einzelner Patientinnen und Patienten aus Studien

Um der seltenen Erkrankung gerecht zu werden, wurden im vorliegenden Bericht individuelle Patientendaten aus vergleichenden Kohortenstudien extrahiert, um zumindest rein deskriptiv verfügbare Ergebnisse darstellen zu können.

Die Ergebnisse unterliegen mehreren Einschränkungen und Annahmen. Zunächst musste eine Auswahl der Fälle mit (prognostiziertem) spätjuvenilem MLD-Subtyp erfolgen, da einige Studien juvenile MLD nicht weiter unterteilten (in früh- versus spätjuvenil) bzw. publizierte Analysen häufig über unterschiedliche MLD-Subtypen hinweg durchgeführt wurden. Zur Selektion bewertungsrelevanter Fälle wurden maßgeblich publizierte Angaben zum Alter bei Symptombeginn der Patientinnen und Patienten bzw. ihrer Geschwister (bei präsymptomatischen Therapiebeginn) herangezogen. Des Weiteren musste definiert werden, ab wann nach heutigem Versorgungsstandard in Deutschland der Zeitpunkt der allo-SZT zu früh erfolgte bzw. zu spät (wenn eine bereits zu fortgeschrittene Symptomatik der Patientinnen und Patienten bei Therapiebeginn vorlag). Schoenmakers 2024 [106] berichten aus ihrer Onlinebefragung von Ärztinnen und Ärzten in Europa, dass in Deutschland folgende Kriterien als Indikation für eine allo-SZT als Orientierung gelten: IQ > 70 und GMFC-MLD-Level

≤ 2. Gemäß dem vorgeschlagenen Screening-Algorithmus des deutschen Neugeborenencreening-Pilotprojekts (Laugwitz 2024 [29]) ist geplant, die allo-SZT im Alter von 2 bis 5 Jahren (bei Patientinnen und Patienten mit prognostiziertem späten MLD-Krankheitsbeginn) durchzuführen. Im Gegensatz dazu wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung ein breiterer Behandlungszeitraum für die obere Altersgrenze akzeptiert: es galt allein der Umstand, dass die Patientinnen und Patienten präsymptomatisch behandelt wurden.

Insgesamt liegen kaum evidenzbasierte verbindliche Kriterien für die Behandlung mit einer allo-SZT in Deutschland vor; Folgende 3 Extremfälle aus dem Datensatz allo-SZT wurden nicht berücksichtigt:

- Eine symptomatische Patientin mit spätjuvenilem MLD-Subtyp (Studie Boucher 2015: ID 27) hatte mit einem GMFC-MLD Level von 5 in einem Alter von 16,0 Jahren eine (gemäß dem aktuellen Versorgungsstandard) zu fortgeschrittene Symptomatik für eine allo-SZT.
- Eine weitere symptomatische Person mit spätjuvenilem MLD-Subtyp (Studie Groeschel 2016: ID 10) hatte zu Therapiebeginn einen GMFC-MLD-Level von 3 und einen FSIQ von 49. Diese Symptome konnten ebenfalls nicht mehr als frühsymptomatisch eingestuft werden.
- Eine präsymptomatische Person (Studie Groeschel: ID 24) wurde durch die untere Altersgrenze aus dem Datensatz ausgeschlossen (3 Behandlungen mit allo-SZT innerhalb der ersten 2 Lebensjahre).

Fehlende Adjustierung von Confoundern

Bei den Analysen vom allo-SZT-Datensatz konnte aufgrund der geringen Fallzahl keine Adjustierung und Confounderkontrolle durchgeführt werden (für jeden Confounder hätten ca. 10 Ereignisse berichtet sein müssen). Prä- und frühsymptomatische Patientinnen und Patienten unterscheiden sich hinsichtlich ihres Alters bei der Behandlung, was eine Adjustierung sehr erschwert. Neben dem Alter bei Therapiebeginn wären mindestens die abweichenden Konditionierungsregime, die GvHD-Prophylaxen, das Jahr der Transplantation und bei den präsymptomatischen Fällen der ARSA-Genotyp als mögliche Confounder zu berücksichtigen. Präsymptomatisch wurden Patientinnen und Patienten überwiegend über erkrankte Geschwister identifiziert. Bei fehlenden Angaben zu Geschwistern wurde der juvenile MLD-Subtyp in den Studien mittels des ARSA-Genotyps festgelegt. Bei 3 Patientinnen und Patienten lagen keine Angaben zu Geschwistern vor (Studie Groeschel 2016: IDs 5, 6 und 12). Die Studienautoren Beschle 2020 und Groeschel 2016 haben nach eigenen Angaben eine juvenile Kohorte untersucht. Daher wurde bei diesen 3 präsymptomatisch behandelten Patientinnen und Patienten (ohne jegliche Angaben zum MLD-Krankheitsbeginn) mit dem Genotyp c.1283C>T biallelisch („P426L-P426L“ [28]) entsprechend ein spätjuveniler MLD-

Subtyp angenommen, auch wenn dieser Genotyp nach neueren Erkenntnissen von Santhanakumaran 2022 und Trinidad 2023 ebenso auf einen adulten MLD-Subtyp hinweisen kann [10,33]. Zudem ist bekannt, dass bei Patientinnen und Patienten mit spätem MLD-Krankheitsbeginn der Zeitpunkt des Auftretens erster Symptome unter Geschwistern stark variieren kann [13]. Allein aus der damit verbundenen Unsicherheit konnten aus den vorliegenden deskriptiv dargestellten Ergebnissen keine weiteren Schlüsse zu Vor- oder Nachteilen durch einen präsymptomatischen Therapiebeginn geschlossen werden.

Endpunkte ohne verwertbare Daten

In der Studie Boucher 2015 sind zu den Endpunkten GvHD und Komplikationen nur die Ereignisse aufgeführt, welche zum Tode führen. Da unklar bleibt, ob die noch lebenden Patientinnen und Patienten eine GvHD oder Komplikationen entwickelten, können die Daten nicht herangezogen werden. Die Todesursachen, welche von der Studiengruppe als sicher therapierassoziiert eingestuft wurden (< 180 Tage nach der allo-SZT), wurden jedoch im Endpunkt transplantationsassoziierte Mortalität berücksichtigt.

Die kognitive Funktion stellt bei spätem MLD-Krankheitsbeginn einen wichtigen Endpunkt dar, da diese Patientinnen und Patienten typischerweise kognitive Beeinträchtigungen und Beschwerden entwickeln. Für einige Patientinnen und Patienten mit spätjuvenilem MLD-Subtyp wurden in den Studien Ergebnisse zum Endpunkt kognitive berichtet. Da die Kurvenverläufe in der Publikation Beschle 2020 nicht eindeutig den individuellen Patientinnen und Patienten zugeordnet werden konnten, wurde auf eine Darstellung verzichtet.

A4.3.3 Studien zur diagnostischen Güte – Differenzierung der MLD-Verlaufsformen

Überlappung der eingeschlossenen Studien

Wie in Abschnitt 4.6.1 beschrieben, überlappen die eingeschlossenen Studien Santhanakumaran 2022 und Trinidad 2023 um maximal 40 Patientinnen und Patienten. Trotz dieser Überlappung wurden beide Studien herangezogen, weil sie unterschiedliche Tests zur Differenzierung der MLD-Verlaufsformen verwendeten.

Ausschluss von Studien mit Angaben zur ARSA-Enzymaktivität bzw. zu ARSA-Genotypen, aber ohne Angabe eines Trennkriteriums

Wie im Berichtsplan festgehalten, wurden ausschließlich Studien eingeschlossen, die einen Indextest für die Differenzierung der MLD-Verlaufsformen (früher versus später MLD-Krankheitsbeginn oder die 4 MLD-Subtypen) untersuchten. Dabei war für die vollständige Beschreibung eines Indextests sowohl die Angabe des Tests als auch die Angabe eines Trennkriteriums erforderlich. Studien ohne die Angabe eines Trennkriteriums wurden mit der Begründung „nicht D2b“ ausgeschlossen. Dadurch gingen Studien an anderen MLD-Kohorten

mit ähnlichen Untersuchungszielen, aber unzureichenden Analysen, nicht in die vorliegende Bewertung ein.

Keine dieser Studien untersuchte dabei die ARSA-Enzymaktivität mit der Methode, die in Santhanakumaran 2022 beschrieben wurde. Zudem wurde die ARSA-Enzymaktivität in den anderen Studien jeweils in einer anderen Einheit angegeben, sodass der Cut-off von Santhanakumaran 2022 nicht angewendet werden konnte (z. B. Beerepoot 2020 [55], Hong 2020 [53], Lugowska 2009 [37]). In mehreren Studien lagen für fast alle Patientinnen und Patienten mit MLD Angaben zum ARSA-Genotyp vor. Nahezu alle dieser Studien waren allerdings auch in der Studie Trinidad 2023 berücksichtigt (z. B. Biffi 2008 [54], Cesani 2016 [107], Chen 2018 [108], Hettiarachchi 2019 [109], Hong 2020 [53], Narayanan 2019 [110]) oder deren Studienpopulationen überlappen mit den in Trinidad 2023 berücksichtigten Studien (z. B. Beerepoot 2020 [55], Lugowska 2013 [111]). Eine Verifizierung der Trennkriterien zum ARSA-Genotyp war dadurch erschwert, dass die ARSA-Genvarianten mit unterschiedlichen Nomenklaturen angegeben wurden, teilweise sogar innerhalb von Studien, wie u. a. auch aus der Tabelle S1 im Supplement von Trinidad 2023 hervorgeht.

A5 Literatur

1. Chang SC, Bergamasco A, Bonnin M et al. A systematic review on the birth prevalence of metachromatic leukodystrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2024; 19(1): 80.
<https://doi.org/10.1186/s13023-024-03044-w>.
2. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. ICD-10-GM Version 2025; Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; Kapitel IV: Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten (E00-E90); 10. Revision; German Modification [online]. 2025 [Zugriff: 23.01.2026]. URL: <https://klassifikationen.bfarm.de/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2025/block-e70-e90.htm>.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atidarsagen autotemcel / OTL-200 (metachromatische Leukodystrophie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g21-16_atidarsagen-autotemcel-otl-200_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.
4. Laugwitz L, Schoenmakers DH, Adang LA et al. Newborn screening in metachromatic leukodystrophy - European consensus-based recommendations on clinical management. *Eur J Paediatr Neurol* 2024; 49: 141-154. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2024.03.003>.
5. Adang LA, Bonkowsky JL, Boelens JJ et al. Consensus guidelines for the monitoring and management of metachromatic leukodystrophy in the United States. *Cytotherapy* 2024; 26(7): 739-748. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2024.03.487>.
6. Antwerpes F, Reh F, Güven FD. Arylsulfatase A [online]. 2024 [Zugriff: 25.02.2025]. URL: https://flexikon.doccheck.com/de/Arylsulfatase_A.
7. Chang SC, Eichinger CS, Field P. The natural history and burden of illness of metachromatic leukodystrophy: a systematic literature review. *Eur J Med Res* 2024; 29(1): 181.
<https://doi.org/10.1186/s40001-024-01771-1>.
8. Richards S, Aziz N, Bale S et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; 17(5): 405-424. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>.
9. Rivas MA, Pirinen M, Conrad DF et al. Human genomics. Effect of predicted protein-truncating genetic variants on the human transcriptome. *Science* 2015; 348(6235): 666-669.
<https://doi.org/10.1126/science.1261877>.
10. Santhanakumaran V, Groeschel S, Harzer K et al. Predicting clinical phenotypes of metachromatic leukodystrophy based on the arylsulfatase A activity and the ARSA genotype? - Chances and challenges. *Mol Genet Metab* 2022; 137(3): 273-282.
<https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.09.009>.

11. Orchard Therapeutics. Libmeldy : EPAR - Product information [online]. 2025 [Zugriff: 29.07.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/libmeldy-epar-product-information_de.pdf.
12. Beschle J, Döring M, Kehrer C et al. Early clinical course after hematopoietic stem cell transplantation in children with juvenile metachromatic leukodystrophy. Mol Cell Pediatr 2020; 7(1): 12. <https://doi.org/10.1186/s40348-020-00103-7>.
13. Elgün S, Waibel J, Kehrer C et al. Phenotypic variation between siblings with Metachromatic Leukodystrophy. Orphanet J Rare Dis 2019; 14(1): 136. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1113-6>.
14. Hong X, Daiker J, Sadilek M et al. Toward newborn screening of metachromatic leukodystrophy: results from analysis of over 27,000 newborn dried blood spots. Genet Med 2021; 23(3): 555-561. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-01017-5>.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie) [online]. 2024 [Zugriff: 08.04.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3691/Kinder-RL_2024-03-21_iK-2024-07-13.pdf.
16. Fumagalli F, Calbi V, Gallo V et al. Long-Term Effects of Atidarsagene Autotemcel for Metachromatic Leukodystrophy. N Engl J Med 2025; 392(16): 1609-1620. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2405727>.
17. Orchard Therapeutics. A Phase I/II Clinical Trial of Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy for the Treatment of Metachromatic Leukodystrophy; study 201222; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2025.
18. Orchard Therapeutics. Study information (only clinical trials on Atidarsagen autotemcel (Libmeldy) in patients with MLD) [unveröffentlicht]. 2025.
19. Orchard Therapeutics. Gene Therapy for Metachromatic Leukodystrophy (MLD) [online]. 2023 [Zugriff: 30.05.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01560182>.
20. Orchard Therapeutics (Europe). A Phase I/II clinical trial of hematopoietic stem cell gene therapy for the treatment of Metachromatic Leukodystrophy [online]. 2024 [Zugriff: 28.05.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515253-25-00>.
21. Orchard Therapeutics. Single Arm, Open Label Clinical Study of Cryopreserved Autologous CD34+ Cells Transduced with Lentiviral Vector Containing Human ARSA cDNA (OTL-200), for the Treatment of Early Onset Metachromatic Leukodystrophy (MLD); study 205756; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2023.

22. Orchard Therapeutics. A Safety and Efficacy Study of Cryopreserved OTL-200 for Treatment of Metachromatic Leukodystrophy (MLD) [online]. 2025 [Zugriff: 30.05.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03392987>.
23. Orchard Therapeutics Limited. A single arm, open label, clinical study of cryopreserved autologous CD34+ cells transduced with lentiviral vector containing human ARSA cDNA, for the treatment of early onset Metachromatic Leukodystrophy (MLD) [online]. 2024 [Zugriff: 28.05.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511970-66-00>.
24. Orchard Therapeutics. Expanded Access Program (EAP) for Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy OTL-200 in Subjects With Early-Onset Metachromatic Leukodystrophy (MLD); Hospital Exemption (HE) Protocols 205029 and Compassionate Use Program (CUP) 206258; Clinical Program Report [unveröffentlicht]. 2023.
25. Orchard Therapeutics (Europe) Ltd. Gene Therapy Protocol Using Autologous Hematopoietic Stem Cells for MLD- C02, a Patient with Metachromatic Leukodystrophy (MLD) Compassionate Use Program (CUP) 207394; Compassionate Use Program 207394; Interim Clinical Report [unveröffentlicht]. 2025.
26. Orchard Therapeutics. Natural History Study in Subjects with Late Infantile and Early Juvenile Metachromatic Leukodystrophy; Studied Under Protocol LDM1; study 204949; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2023.
27. Boucher AA, Miller W, Shanley R et al. Long-term outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for metachromatic leukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 94. <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0313-y>.
28. Groeschel S, Kuhl JS, Bley AE et al. Long-term Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients With Juvenile Metachromatic Leukodystrophy Compared With Nontransplanted Control Patients. *JAMA Neurology* 2016; 73(9): 1133-1140. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.2067>.
29. Laugwitz L, Mechtler TP, Janzen N et al. Newborn Screening and Presymptomatic Treatment of Metachromatic Leukodystrophy. *N Engl J Med* 2024; 391(13): 1256-1258. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2407165>.
30. Malvagia S, Bettiol A, Porcaro M et al. Newborn Screening for Metachromatic Leukodystrophy in Tuscany: The Paradigm of a Successful Preventive Medicine Program. *Int J Neonatal Screen* 2025; 11(2). <https://doi.org/10.3390/ijns11020030>.

31. Wu THY, Brown HA, Church HJ 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): 108349. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2024.108349>.
32. Santhanakumaran V, Groeschel S, Harzer K et al. Corrigendum to "Predicting clinical phenotypes of metachromatic leukodystrophy based on the arylsulfatase A activity and the ARSA genotype? - Chances and challenges" *Mol Genet Metab*/Vol 137/Issue 3/2022/ 273-282. *Mol Genet Metab* 2023; 138(3): 107372. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2023.107372>.
33. Trinidad M, Hong X, Froelich S et al. Predicting disease severity in metachromatic leukodystrophy using protein activity and a patient phenotype matrix. *Genome Biol* 2023; 24(1): 172. <https://doi.org/10.1186/s13059-023-03001-z>.
34. Bohringer J, Santer R, Schumacher N et al. Enzymatic characterization of novel arylsulfatase A variants using human arylsulfatase A-deficient immortalized mesenchymal stromal cells. *Hum Mutat* 2017; 38(11): 1511-1520. <https://doi.org/10.1002/humu.23306>.
35. Landrum MJ, Chitipiralla S, Brown GR et al. ClinVar: improvements to accessing data. *Nucleic Acids Res* 2020; 48(D1): D835-D844. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz972>.
36. Lugowska A, Amaral O, Berger J et al. Mutations c.459+1G>A and p.P426L in the ARSA gene: prevalence in metachromatic leukodystrophy patients from European countries. *Mol Genet Metab* 2005; 86(3): 353-359. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2005.07.010>.
37. Lugowska A, Wlodarski P, Ploski R et al. Molecular and clinical consequences of novel mutations in the arylsulfatase A gene. *Clin Genet* 2009; 75(1): 57-64. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2008.01108.x>.
38. National Center for Research Resources. Stem Cell Transplantation (SCT) for Genetic Diseases [online]. 2005 [Zugriff: 30.05.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00004378>.
39. Centre Hospitalier Universitaire de Liege. Baby Detect : Genomic Newborn Screening (BabyDetect) [online]. 2025 [Zugriff: 28.05.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05687474>.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2021 [Zugriff: 25.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7994/2021-11-04_AM-RL-XII_Atidarsagen-autotemcel_D-678_TrG.pdf.

41. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Atidarsagen autotemcel (Metachromatische Leukodystrophie mit biallelischer Mutation im ARSA-Gen) [online]. 2024 [Zugriff: 25.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10571/2024-06-20_AM-RL-XII_Atidarsagen-autotemcel_D-678_TrG.pdf.
42. Biffi A, Montini E, Lorioli L et al. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy. Science 2013; 341(6148): 1233158. <https://doi.org/10.1126/science.1233158>.
43. Fumagalli F, Calbi V, Natali Sora MG et al. Lentiviral haematopoietic stem-cell gene therapy for early-onset metachromatic leukodystrophy: long-term results from a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial and expanded access. Lancet 2022; 399(10322): 372-383. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)02017-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02017-1).
44. Fumagalli F, Zambon AA, Rancoita PMV et al. Metachromatic leukodystrophy: A single-center longitudinal study of 45 patients. J Inherit Metab Dis 2021; 44(5): 1151-1164. <https://doi.org/10.1002/jimd.12388>.
45. Sessa M, Lorioli L, Fumagalli F et al. Lentiviral haemopoietic stem-cell gene therapy in early-onset metachromatic leukodystrophy: an ad-hoc analysis of a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial. Lancet 2016; 388(10043): 476-487. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30374-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30374-9).
46. European Medicines Agency. Libmeldy; CHMP assessment report [online]. 2020 [Zugriff: 19.12.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/libmeldy-epar-public-assessment-report_en.pdf.
47. Gemeinsamer Bundesausschuss. Atidarsagen autotemcel/OTL-200; Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo [online]. 2021 [Zugriff: 17.12.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4677/2021-08-01_Nutzenbewertung_G-BA_D-678.pdf.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss. Atidarsagen autotemcel/OTL-200; Amendment zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo; Datum des Amendments: 27. September 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 25.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5005/2021-11-04_Amendment-G-BA_Atidarsagen-autotemcel_D-678.pdf.

49. Gemeinsamer Bundesausschuss. Atidarsagen autotemcel/OTL-200; Amendment zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Datum des Amendments: 14. Oktober 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 25.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5004/2021-11-04_Amendment-2-G-BA_Atidarsagen-autotemcel_D-678.pdf.
50. RTI International. Early Check: Expanded Screening in Newborns [online]. 2025 [Zugriff: 28.05.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03655223>.
51. Laugwitz L, Shenker A, Sluys EF et al. Newborn Screening for Metachromatic Leukodystrophy: A Systematic Literature Review. International Journal of Neonatal Screening 2025; 11(4): 103. <https://doi.org/10.3390/ijns11040103>.
52. Eva Luise und Horst Köhler Stiftung. Neugeborenencreening auf MLD: Eva Luise Köhler Anerkennungspreis für Dr. Lucia Laugwitz und Team [online]. 2026 [Zugriff: 03.03.2026]. URL: <https://elhks.de/fp2026-anerennungspreis-neugeborenencreening/>.
53. Hong X, Kumar AB, Daiker J et al. Leukocyte and Dried Blood Spot Arylsulfatase A Assay by Tandem Mass Spectrometry. Anal Chem 2020; 92(9): 6341-6348. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.9b05274>.
54. Biffi A, Cesani M, Fumagalli F et al. Metachromatic leukodystrophy - mutation analysis provides further evidence of genotype-phenotype correlation. Clin Genet 2008; 74(4): 349-357. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2008.01058.x>.
55. Beerepoot S, van Dooren SJM, Salomons GS et al. Metachromatic leukodystrophy genotypes in The Netherlands reveal novel pathogenic ARSA variants in non-Caucasian patients. Neurogenetics 2020; 21(4): 289-299. <https://doi.org/10.1007/s10048-020-00621-6>.
56. Liang X, Xu W, Chen L et al. Quality assessment from biobank plasma and serum specimens: a systematic review. PeerJ 2025; 13: e20122. <https://doi.org/10.7717/peerj.20122>.
57. Kehrer C, Blumenstock G, Gieselmann V et al. The natural course of gross motor deterioration in metachromatic leukodystrophy. Dev Med Child Neurol 2011; 53(9): 850-855. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2011.04028.x>.
58. Kehrer C, Elgün S, Raabe C et al. Association of Age at Onset and First Symptoms With Disease Progression in Patients With Metachromatic Leukodystrophy. Neurology 2021; 96(2): e255-e266. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000011047>.
59. Fresenius Kabi Deutschland. Busulfan Fresenius Kabi : EPAR - Product Information [online]. 2025 [Zugriff: 17.12.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/busulfan-fresenius-kabi-epar-product-information_de.pdf.

60. Orchard Therapeutics. Long-term efficacy and safety follow-up of MLD patients treated with atidarsagene autotemcel (LongTERM-MLD) [online]. 2022 [Zugriff: 14.10.2025]. URL: <https://catalogues.ema.europa.eu/node/3265/administrative-details>.
61. Mandia D, Dufour J, Fenu S et al. Natural history of adult-onset metachromatic leukodystrophy. J Neurol 2025; 272(4): 303. <https://doi.org/10.1007/s00415-025-12997-2>.
62. Canada's Drug Agency. Newborn Screening for Metachromatic Leukodystrophy; Draft [online]. 2025 [Zugriff: 02.02.2026]. URL: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/hta-he/HC0079/Newborn_Screening_for_Metachromatic_Leukodystrophy_Evidence_Report.pdf.
63. Bean K, Jones SA, Chakrapani A et al. Exploring the Cost-Effectiveness of Newborn Screening for Metachromatic Leukodystrophy (MLD) in the UK. Int J Neonatal Screen 2024; 10(3). <https://doi.org/10.3390/ijns10030045>.
64. National Institute for Health and Care Excellence. Atidarsagene autotemcel for treating metachromatic leukodystrophy [online]. 2022 [Zugriff: 17.12.2025]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst18/resources/atidarsagene-autotemcel-for-treating-metachromatic-leukodystrophy-pdf-50216265566917>.
65. Horgan C, Watts K, Ram D et al. A retrospective cohort study of Libmeldy (atidarsagene autotemcel) for MLD: What we have accomplished and what opportunities lie ahead. JIMD Rep 2023; 64(5): 346-352. <https://doi.org/10.1002/jmd2.12378>.
66. Schoenmakers DH, Asbreuk M, Martin T et al. Key lessons from the first international treatment eligibility committee: the case of metachromatic leukodystrophy. Eur J Paediatr Neurol 2025; 57: 72-81. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2025.05.012>.
67. Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen [online]. 2021 [Zugriff: 27.01.2026]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/gendg/index.html>.
68. Orchard Therapeutics. OTL-200 in Patients With Late Juvenile Metachromatic Leukodystrophy (MLD) [online]. 2025 [Zugriff: 27.01.2026]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04283227>.
69. Morton G, Thomas S, Roberts P et al. The importance of early diagnosis and views on newborn screening in metachromatic leukodystrophy: results of a Caregiver Survey in the UK and Republic of Ireland. Orphanet J Rare Dis 2022; 17(1): 403. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02550-z>.
70. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 21.09.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

71. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
72. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c869. <https://doi.org/10.1136/bmj.c869>.
73. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N et al. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Public Health 2004; 94(3): 361-366. <https://doi.org/10.2105/aiph.94.3.361>.
74. Von Elm E, Altman DG, Egger M et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010>.
75. Pepe MS, Alonzo TA. Comparing disease screening tests when true disease status is ascertained only for screen positives. Biostatistics 2001; 2(3): 249-260. <https://doi.org/10.1093/biostatistics/2.3.249>.
76. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: The STARD Initiative. Ann Intern Med 2003; 138(1): 40-44. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-138-1-200301070-00010>.
77. Waffenschmidt S, Navarro-Ruan T, Hobson N et al. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. Res Synth Methods 2020; 11(5): 617-626. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1425>.
78. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. Ann Intern Med 2011; 155(8): 529-536. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>.
79. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. Methods for meta-analysis in medical research. Chichester: Wiley; 2000.
80. Schulz A, Schurmann C, Skipka G et al. Performing Meta-analyses with Very Few Studies. Methods Mol Biol 2022; 2345: 91-102. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1566-9_5.
81. Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. Res Syn Meth 2024; 15(2): 275-287. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1685>.
82. Veroniki AA, Jackson D, Bender R et al. Methods to calculate uncertainty in the estimated overall effect size from a random-effects meta-analysis. Res Synth Methods 2019; 10(1): 23-43. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1319>.

83. Leemis LM, Trivedi KS. A Comparison of Approximate Interval Estimators for the Bernoulli Parameter. *The American Statistician* 1996; 50(1): 63-68.
<https://doi.org/10.1080/00031305.1996.10473544>.
84. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW et al. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol* 2005; 58(10): 982-990. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2005.02.022>.
85. Chu H, Cole SR. Bivariate meta-analysis of sensitivity and specificity with sparse data: a generalized linear mixed model approach. *J Clin Epidemiol* 2006; 59(12): 1331-1332; author reply 1332-1333. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2006.06.011>.
86. Menke J. Bivariate random-effects meta-analysis of sensitivity and specificity with SAS PROC GLIMMIX. *Methods Inf Med* 2010; 49(1): 54-62, 62-54. <https://doi.org/10.3414/ME09-01-0001>.
87. Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates [online]. 2013 [Zugriff: 28.12.2022]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24404633>.
88. Fondazione Centro S. Raffaele del Monte Tabor. A Phase I/II clinical trial of hematopoietic stem cell gene therapy for the treatment of Metachromatic Leukodystrophy [online]. [Zugriff: 30.05.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017349-77.
89. Orchard Therapeutics (Europe). A single arm, open label, clinical study of cryopreserved autologous CD34+ cells transduced with lentiviral vector containing human ARSA cDNA OTL-200, for the treatment of early onset Metachromatic Leukodystrophy (MLD) [online]. [Zugriff: 28.05.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001730-26.
90. Zambon AA, Rancoita PMV, Quattrini A et al. Effects of atidarsagene autotemcel gene therapy on peripheral nerves in late-infantile metachromatic leukodystrophy. *Brain* 2025. <https://doi.org/10.1093/brain/awaf157>.
91. van Rappard DF, Boelens JJ, van Egmond ME et al. Efficacy of hematopoietic cell transplantation in metachromatic leukodystrophy: the Dutch experience. *Blood* 2016; 127(24): 3098-3101. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-708479>.
92. Martin HR, Poe MD, Provenzale JM et al. Neurodevelopmental outcomes of umbilical cord blood transplantation in metachromatic leukodystrophy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19(4): 616-624. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.01.010>.
93. van den Broek BTA, Page K, Paviglianiti A et al. Early and late outcomes after cord blood transplantation for pediatric patients with inherited leukodystrophies. *Blood Advances* 2018; 2(1): 49-60. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017010645>.

94. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atidarsagen autotemcel OTL-200 (Metachromatische Leukodystrophie mit biallelischer Mutation im ARSA-Gen) [online]. 2021 [Zugriff: 17.12.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/684/>.
95. Orchard Therapeutics. Long-term Efficacy and Safety Follow-up of MLD Patients Treated with atidarsagene autotemcel, study OTL-200-10; Protocol [unveröffentlicht]. 2024.
96. Orchard Therapeutics. Long-Term Efficacy and Safety Follow-Up of MLD Patients Treated with Atidarsagene Autotemcel (LongTERM-MLD); study OTL-200-10; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2025.
97. University of Pittsburgh. Longitudinal Study of Neurodegenerative Disorders [online]. 2025 [Zugriff: 30.05.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03333200>.
98. Children's Hospital of Philadelphia. The Myelin Disorders Biorepository Project (MDBP) [online]. 2024 [Zugriff: 28.05.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03047369>.
99. Albert Einstein College of Medicine. ScreenPlus: A Comprehensive, Flexible, Multi-disorder Newborn Screening Program (ScreenPlus) [online]. 2024 [Zugriff: 28.05.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05368038>.
100. Martín Andrés AM, Silva Mato AM. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Comput Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
101. !!! INVALID CITATION !!! [8].
102. Swedish Agency for Health Technology Assessment, Assessment of Social Services. Newborn screening for Metachromatic Leukodystrophy [online]. 2025 [Zugriff: 19.12.2025]. URL: <https://www.sbu.se/en/publications/sbu-bereder/newborn-screening-for-metachromatic-leukodystrophy/>.
103. Westwood ME, Richmond Mynett Z, Chen J et al. Newborn screening for metachromatic leukodystrophy (MLD): A rapid evidence review [online]. 2025 [Zugriff: 19.12.2025]. URL: https://view-health-screening-recommendations.service.gov.uk/review/metachromatic-leukodystrophy-2025-evidence-summary/download-documents/external_review/.
104. Armstrong N, Olaye A, Noake C et al. A systematic review of clinical effectiveness and safety for historical and current treatment options for metachromatic leukodystrophy in children, including atidarsagene autotemcel. Orphanet J Rare Dis 2023; 18(1): 248. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02814-2>.

105. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leukodystrophien und hereditäre Leukencephalopathie im Erwachsenenalter; S1-Leitlinie [online]. 2022 [Zugriff: 17.12.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-118l_S1_Leukodystrophien-hereditaere-Leukencephalopathien-Erwachsene_2023-01-verlaengert.pdf.
106. Schoenmakers DH, Mochel F, Adang LA et al. Inventory of current practices regarding hematopoietic stem cell transplantation in metachromatic leukodystrophy in Europe and neighboring countries. Orphanet J Rare Dis 2024; 19(1): 46. <https://doi.org/10.1186/s13023-024-03075-3>.
107. Cesani M, Lorioli L, Grossi S et al. Mutation Update of ARSA and PSAP Genes Causing Metachromatic Leukodystrophy. Hum Mutat 2016; 37(1): 16-27. <https://doi.org/10.1002/humu.22919>.
108. Chen L, Yan H, Cao B et al. Identification of Novel ARSA Mutations in Chinese Patients with Metachromatic Leukodystrophy. Int J Genomics 2018; 2018: 2361068. <https://doi.org/10.1155/2018/2361068>.
109. Hettiarachchi D, Dissanayake VHW. Three novel variants in the arylsulfatase A (ARSA) gene in patients with metachromatic leukodystrophy (MLD). BMC Res Notes 2019; 12(1): 726. <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4773-3>.
110. Narayanan DL, Matta D, Gupta N et al. Spectrum of ARSA variations in Asian Indian patients with Arylsulfatase A deficient metachromatic leukodystrophy. J Hum Genet 2019; 64(4): 323-331. <https://doi.org/10.1038/s10038-019-0560-1>.
111. Lugowska A, Musielak M, Jamroz E et al. Apolipoprotein E genotype and LRP1 polymorphisms in patients with different clinical types of metachromatic leukodystrophy. Gene 2013; 526(2): 176-181. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.05.009>.
112. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.
113. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.5; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 29.10.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/chapter04-tech-supplonlinepdfv65270924>.

A6 Studienlisten

A6.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Armstrong N, Olaye A, Noake C et al. A systematic review of clinical effectiveness and safety for historical and current treatment options for metachromatic leukodystrophy in children, including atidarsagene autotemcel. Orphanet J Rare Dis 2023; 18(1): 248. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02814-2>.

A6.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche

A6.2.1 Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette

Nicht INS1

1. Adang LA, Groeschel S, Grzyb C et al. Developmental delay can precede neurologic regression in early onset metachromatic leukodystrophy. Mol Genet Metab 2024; 142(4): 108521. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2024.108521>.
2. Berger J, Gmach M, Mayr U et al. Coincidence of two novel arylsulfatase A alleles and mutation 459+1G>A within a family with metachromatic leukodystrophy: molecular basis of phenotypic heterogeneity. Hum Mutat 1999; 13(1): 61-68. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1098-1004\(1999\)13:1<61::Aid-humu7>3.0.Co;2-h](https://doi.org/10.1002/(sici)1098-1004(1999)13:1<61::Aid-humu7>3.0.Co;2-h).
3. Bhatt C, Misra Z, Goyal N. Detection of inherited metabolic diseases in children with mental handicap. Indian J Clin Biochem 2008; 23(1): 10-16. <https://doi.org/10.1007/s12291-008-0004-8>.
4. Bonkowsky JL, Wilkes J, Bardsley T et al. Association of Diagnosis of Leukodystrophy With Race and Ethnicity Among Pediatric and Adolescent Patients. JAMA Network Open 2018; 1(7): e185031. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.5031>.
5. Darba J, Marsa A. Current status and use of resources of lysosomal storage diseases: Analysis of a Spanish claims database. Endocrine, Metabolic and Immune Disorders - Drug Targets 2020; 20(2): 263-270. <https://doi.org/10.2174/1871530319666190807162344>.
6. Gort L, Coll MJ, Chabas A. Identification of 12 novel mutations and two new polymorphisms in the arylsulfatase A gene: haplotype and genotype-phenotype correlation studies in Spanish metachromatic leukodystrophy patients. Hum Mutat 1999; 14(3): 240-248. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1098-1004\(1999\)14:3<240::Aid-humu7>3.0.Co;2-l](https://doi.org/10.1002/(sici)1098-1004(1999)14:3<240::Aid-humu7>3.0.Co;2-l).
7. Kasapkara CS, Civelek Urey B, Bilginer Gurbuz B et al. Clinical and Radiological Profile of Nine Patients with Metachromatic Leukodystrophy. Mol Syndromol 2024. <https://doi.org/10.1159/000540925>.
8. Kubaski F, Herbst ZM, Burin MG et al. Measurement of sulfatides in the amniotic fluid supernatant: A useful tool in the prenatal diagnosis of metachromatic leukodystrophy. Jimd Reports 2022; 63(2): 162-167. <https://doi.org/10.1002/jimd2.12270>.

9. Kuchar L, Asfaw B, Poupetova H et al. Direct tandem mass spectrometric profiling of sulfatides in dry urinary samples for screening of metachromatic leukodystrophy. *Clin Chim Acta* 2013; 425: 153-159. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.06.027>.
10. Orf AA, Waheed KB, Ali EM et al. Inherited paediatric neurometabolic disorders, can brain magnetic resonance imaging predict? *Neurosciences* 2020; 25(5): 392-398. <https://doi.org/10.17712/nsj.2020.5.20200072>.
11. Santhanakumaran V, Groeschel S, Harzer K et al. Predicting clinical phenotypes of metachromatic leukodystrophy based on the arylsulfatase A activity and the ARSA genotype? - Chances and challenges. *Mol Genet Metab* 2022; 137(3): 273-282. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.09.009>.
12. Sheth J, Patel P, Sheth F et al. Lysosomal storage disorders. *Indian Pediatr* 2004; 41(3): 260-265.
13. Tan MA, Fuller M, Zabidi-Hussin ZA et al. Biochemical profiling to predict disease severity in metachromatic leukodystrophy. *Mol Genet Metab* 2010; 99(2): 142-148. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.09.006>.
14. Zlotogora J, Bach G, Barak Y et al. Metachromatic leukodystrophy in the habbanite Jews: high frequency in a genetic isolate and screening for heterozygotes. *Am J Hum Genet* 1980; 32(5): 663-669.
15. Zlotogora J, Gieselmann V, von Figura K et al. Late infantile metachromatic leukodystrophy in Israel. *Biomed Pharmacother* 1994; 48(8-9): 347-350. [https://doi.org/10.1016/0753-3322\(94\)90049-3](https://doi.org/10.1016/0753-3322(94)90049-3).

Nicht INS2

1. Barcenas M, Suhr TR, Scott CR et al. Quantification of sulfatides in dried blood and urine spots from metachromatic leukodystrophy patients by liquid chromatography/electrospray tandem mass spectrometry. *Clin Chim Acta* 2014; 433: 39-43. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.12.016>.
2. Barczykowski AL, Foss AH, Duffner PK et al. Death rates in the U.S. due to Krabbe disease and related leukodystrophy and lysosomal storage diseases. *Am J Med Genet A* 2012; 158A(11): 2835-2842. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35624>.
3. Beerepoot S, van Dooren SJM, Salomons GS et al. Metachromatic leukodystrophy genotypes in The Netherlands reveal novel pathogenic ARSA variants in non-Caucasian patients. *Neurogenetics* 2020; 21(4): 289-299. <https://doi.org/10.1007/s10048-020-00621-6>.
4. Bekri S, Bley A, Brown HA et al. Higher precision, first tier newborn screening for metachromatic leukodystrophy using 16:1-OH-sulfatide. *Mol Genet Metab* 2024; 142(1): 108436. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2024.108436>.

5. Draghia R, Letourneur F, Drugan C et al. Metachromatic leukodystrophy: identification of the first deletion in exon 1 and of nine novel point mutations in the arylsulfatase A gene. *Hum Mutat* 1997; 9(3): 234-242. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1098-1004\(1997\)9:3<234::Aid-humu4>3.0.Co;2-7](https://doi.org/10.1002/(sici)1098-1004(1997)9:3<234::Aid-humu4>3.0.Co;2-7).
6. Duarte AJ, Ribeiro D, Oliveira P et al. Mutation Frequency of Three Neurodegenerative Lysosomal Storage Diseases: From Screening to Treatment? *Arch Med Res* 2017; 48(3): 263-269. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2017.04.001>.
7. Fateen EM, Gouda AS, Ibrahim MM et al. Fifteen years experience: Egyptian metabolic lab. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics* 2014; 15(4): 379-385. <https://doi.org/10.1016/j.ejmhg.2014.07.002>.
8. Fuller M, Tucker JN, Lang DL et al. Screening patients referred to a metabolic clinic for lysosomal storage disorders. *J Med Genet* 2011; 48(6): 422-425. <https://doi.org/10.1136/jmg.2010.088096>.
9. Goyal M, Gupta A. Lysosomal storage disorders: Clinical, biochemical and molecular profile from rare disease centre, India. *Annals of Indian Academy of Neurology* 2021; 24(5): 686-692. https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_1009_20.
10. Hettiarachchi D, Dissanayake VHW. Three novel variants in the arylsulfatase A (ARSA) gene in patients with metachromatic leukodystrophy (MLD). *BMC Res Notes* 2019; 12(1): 726. <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4773-3>.
11. Hong X, Daiker J, Sadilek M et al. Toward newborn screening of metachromatic leukodystrophy: results from analysis of over 27,000 newborn dried blood spots. *Genet Med* 2021; 23(3): 555-561. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-01017-5>.
12. Hong X, Kumar AB, Daiker J et al. Leukocyte and Dried Blood Spot Arylsulfatase A Assay by Tandem Mass Spectrometry. *Anal Chem* 2020; 92(9): 6341-6348. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.9b05274>.
13. Laugwitz L, Mechtler TP, Janzen N et al. Newborn Screening and Presymptomatic Treatment of Metachromatic Leukodystrophy. *N Engl J Med* 2024; 391(13): 1256-1258. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2407165>.
14. Laugwitz L, Santhanakumaran V, Spieker M et al. Extremely low arylsulfatase A enzyme activity does not necessarily cause symptoms: A long-term follow-up and review of the literature. *Jimd Reports* 2022; 63(4): 292-302. <https://doi.org/10.1002/jmd2.12293>.
15. Lugowska A, Berger J, Tylki-Szymanska A et al. Molecular and phenotypic characteristics of metachromatic leukodystrophy patients from Poland. *Clin Genet* 2005; 68(1): 48-54. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2005.00451.x>.

16. Mahdiah N, Sharifi A, Rabbani A et al. Novel disease-causing variants in a cohort of Iranian patients with metachromatic leukodystrophy and in silico analysis of their pathogenicity. Clin Neurol Neurosurg 2021; 201: 106448.
<https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.106448>.
17. Meikle PJ, Grasby DJ, Dean CJ et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders. Mol Genet Metab 2006; 88(4): 307-314. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2006.02.013>.
18. Morena F, Argentati C, Acquati S et al. Toward Reference Intervals of ARSA Activity in the Cerebrospinal Fluid: Implication for the Clinical Practice of Metachromatic Leukodystrophy. The Journal of Applied Laboratory Medicine 2021; 6(2): 354-366.
<https://doi.org/10.1093/jalm/jfaa108>.
19. Morton G, Thomas S, Roberts P et al. The importance of early diagnosis and views on newborn screening in metachromatic leukodystrophy: results of a Caregiver Survey in the UK and Republic of Ireland. Orphanet J Rare Dis 2022; 17(1): 403.
<https://doi.org/10.1186/s13023-022-02550-z>.
20. Mutua S, Sevagamoorthy A, Woidill S et al. Characterization of gallbladder disease in metachromatic leukodystrophy across the lifespan. Mol Genet Metab 2025; 144(1): 109003.
<https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2024.109003>.
21. Ozkara HA, Topcu M. Sphingolipidoses in Turkey. Brain Dev 2004; 26(6): 363-366.
<https://doi.org/10.1016/j.braindev.2003.09.006>.
22. Ruiz-Schultz N, Sant D, Norcross S et al. Methods and feasibility study for exome sequencing as a universal second-tier test in newborn screening. Genet Med 2021; 23(4): 767-776. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-01058-w>.
23. Saville JT, Smith NJ, Fletcher JM et al. Quantification of plasma sulfatides by mass spectrometry: Utility for metachromatic leukodystrophy. Anal Chim Acta 2017; 955: 79-85.
<https://doi.org/10.1016/j.aca.2016.12.002>.
24. Sheth JJ, Sheth FJ, Za NJ et al. Plasma chitotriosidase activity in children with lysosomal storage disorders. Indian J Pediatr 2010; 77(2): 203-205. <https://doi.org/10.1007/s12098-009-0249-0>.
25. Shukla P, Vasisht S, Srivastava R et al. Molecular and structural analysis of metachromatic leukodystrophy patients in Indian population. J Neurol Sci 2011; 301(1-2): 38-45.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.11.007>.
26. Spacil Z, Babu Kumar A, Liao HC et al. Sulfatide Analysis by Mass Spectrometry for Screening of Metachromatic Leukodystrophy in Dried Blood and Urine Samples. Clin Chem 2016; 62(1): 279-286. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.245159>.

27. Trinidad M, Hong X, Froelich S et al. Predicting disease severity in metachromatic leukodystrophy using protein activity and a patient phenotype matrix. *Genome Biol* 2023; 24(1): 172. <https://doi.org/10.1186/s13059-023-03001-z>.

28. Wu THY, Brown HA, Church HJ 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): 108349. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2024.108349>.

Nicht INS3

1. Horgan C, Watts K, Ram D et al. A retrospective cohort study of Libmeldy (atidarsagene autotemcel) for MLD: What we have accomplished and what opportunities lie ahead. *Jimd Reports* 2023; 64(5): 346-352. <https://doi.org/10.1002/jimd2.12378>.

Nicht INS5

1. Bean K, Jones SA, Chakrapani A et al. Exploring the Cost-Effectiveness of Newborn Screening for Metachromatic Leukodystrophy (MLD) in the UK. *International Journal of Neonatal Screening* 2024; 10(3). <https://doi.org/10.3390/ijns10030045>.

2. Fluharty AL, Fluharty CB, Bohne W et al. Two new arylsulfatase A (ARSA) mutations in a juvenile metachromatic leukodystrophy (MLD) patient. *Am J Hum Genet* 1991; 49(6): 1340-1350.

3. Jones SA, Cheillan D, Chakrapani A et al. Application of a Novel Algorithm for Expanding Newborn Screening for Inherited Metabolic Disorders across Europe. *International Journal of Neonatal Screening* 2022; 8(1): 20. <https://doi.org/10.3390/ijns8010020>.

4. Rabin R, Hirsch Y, Booth KTA et al. ARSA Variant Associated With Late Infantile Metachromatic Leukodystrophy and Carrier Rate in Individuals of Ashkenazi Jewish Ancestry. *Am J Med Genet A* 2025; 197(3): e63919. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.63919>.

5. Ruzhnikov MRZ, Brimble E, Hickey RE. Early signs and symptoms of leukodystrophies: A case-based guide. *Pediatr Rev* 2021; 42(3): 133-144. <https://doi.org/10.1542/pir.2019-0184>.

6. Waggoner DJ, Tan CA. Expanding newborn screening for lysosomal disorders: Opportunities and challenges. *Developmental Disabilities Research Reviews* 2011; 17(1): 9-14. <https://doi.org/10.1002/ddrr.132>.

A6.2.2 Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn

Nicht INT1

1. Al-Saady ML, Galabova H, Schoenmakers DH et al. Longitudinal volumetric analysis of gray matter atrophy in metachromatic leukodystrophy. *J Inherit Metab Dis* 2024; 47(4): 792-804. <https://doi.org/10.1002/jimd.12725>.

2. Bergner CG, van der Meer F, Winkler A et al. Microglia damage precedes major myelin breakdown in X-linked adrenoleukodystrophy and metachromatic leukodystrophy. *Glia* 2019; 67(6): 1196-1209. <https://doi.org/10.1002/glia.23598>.
3. Corti P, Peters C, Balduzzi A et al. Reconstitution of lymphocyte subpopulations in children with inherited metabolic storage diseases after haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol* 2005; 130(2): 249-255. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05585.x>.
4. Mallhi KK, Smith AR, DeFor TE et al. Allele-Level HLA Matching Impacts Key Outcomes Following Umbilical Cord Blood Transplantation for Inherited Metabolic Disorders. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; 23(1): 119-125. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.10.019>.
5. Solders M, Martin DA, Andersson C et al. Hematopoietic SCT: a useful treatment for late metachromatic leukodystrophy. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49(8): 1046-1051. <https://doi.org/10.1038/bmt.2014.93>.
6. Wolf NI, Breur M, Plug B et al. Metachromatic leukodystrophy and transplantation: remyelination, no cross-correction. *Annals of Clinical & Translational Neurology* 2020; 7(2): 169-180. <https://doi.org/10.1002/acn3.50975>.
7. Zhang Z, Jiang H, Huang L et al. Lentivirus-modified hematopoietic stem cell gene therapy for advanced symptomatic juvenile metachromatic leukodystrophy: a long-term follow-up pilot study. *Protein & Cell* 2025; 16(1): 16-27. <https://doi.org/10.1093/procel/pwae037>.

Nicht INT2

1. Biffi A, Cesani M, Fumagalli F et al. Metachromatic leukodystrophy - mutation analysis provides further evidence of genotype-phenotype correlation. *Clin Genet* 2008; 74(4): 349-357. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2008.01058.x>.
2. Cabanillas Stanchi KM, Bohringer J, Strolin M et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Mesenchymal Stromal Cells in Children with Metachromatic Leukodystrophy. *Stem Cells Dev* 2022; 31(7-8): 163-175. <https://doi.org/10.1089/scd.2021.0352>.
3. Í Dali C, Sevin C, Krageloh-Mann I et al. Safety of intrathecal delivery of recombinant human arylsulfatase A in children with metachromatic leukodystrophy: Results from a phase 1/2 clinical trial. *Mol Genet Metab* 2020; 131(1-2): 235-244. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.07.002>.
4. Kim J, Sun Z, Ezekian B et al. Gallbladder abnormalities in children with metachromatic leukodystrophy. *J Surg Res* 2017; 208: 187-191. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2016.08.081>.
5. Koc ON, Day J, Nieder M et al. Allogeneic mesenchymal stem cell infusion for treatment of metachromatic leukodystrophy (MLD) and Hurler syndrome (MPS-IH). *Bone Marrow Transplant* 2002; 30(4): 215-222. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703650>.

6. Laugwitz L, Zismare L, Santhanakumaran V et al. Identification of neurodegeneration indicators and disease progression in metachromatic leukodystrophy using quantitative NMR-based urinary metabolomics. *Jimd Reports* 2022; 63(2): 168-180. <https://doi.org/10.1002/jmd2.12273>.
7. Lum SH, Will A, Church HJ et al. A decade of excellent transplant survival in children with inherited metabolic diseases: A report from a single metabolic transplant centre in Europe. *Blood Cell Therapy* 2019; 2(2): 31-35. <https://doi.org/10.31547/bct-2018-012>.
8. van Rappard DF, Klauser A, Steenweg ME et al. Quantitative MR spectroscopic imaging in metachromatic leukodystrophy: value for prognosis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89(1): 105-111. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316364>.
9. van Rappard DF, Konigs M, Steenweg ME et al. Diffusion tensor imaging in metachromatic leukodystrophy. *J Neurol* 2018; 265(3): 659-668. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8765-3>.

Nicht INT3

1. Calabria A, Spinozzi G, Cesana D et al. Long-term lineage commitment in haematopoietic stem cell gene therapy. *Nature* 2024; 636(8041): 162-171. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08250-x>.
2. Horgan C, Watts K, Ram D et al. A retrospective cohort study of Libmeldy (atidarsagene autotemcel) for MLD: What we have accomplished and what opportunities lie ahead. *Jimd Reports* 2023; 64(5): 346-352. <https://doi.org/10.1002/jmd2.12378>.
3. Martin PL, Carter SL, Kernan NA et al. Results of the cord blood transplantation study (COBLT): outcomes of unrelated donor umbilical cord blood transplantation in pediatric patients with lysosomal and peroxisomal storage diseases. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12(2): 184-194. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2005.09.016>.
4. Mitchell R, Nivison-Smith I, Anazodo A et al. Outcomes of haematopoietic stem cell transplantation for inherited metabolic disorders: a report from the Australian and New Zealand Children's Haematology Oncology Group and the Australasian Bone Marrow Transplant Recipient Registry. *Pediatr Transplant* 2013; 17(6): 582-588. <https://doi.org/10.1111/petr.12109>.
5. Swaminathan VV, Meena S, Varla H et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Children With Inborn Errors of Metabolism: Single Center Experience Over Two Decades. *Indian Pediatr* 2022; 59(9): 699-702.
6. Tucci F, Frittoli M, Barzaghi F et al. Bone marrow harvesting from paediatric patients undergoing haematopoietic stem cell gene therapy. *Bone Marrow Transplant* 2019; 54(12): 1995-2003. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0573-6>.

7. Wadhwa A, Chen Y, Holmqvist A et al. Late Mortality after Allogeneic Blood or Marrow Transplantation for Inborn Errors of Metabolism: A Report from the Blood or Marrow Transplant Survivor Study-2 (BMTSS-2). *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25(2): 328-334. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.09.035>.

8. Wu THY, Brown HA, Church HJ 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): 108349. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2024.108349>.

Nicht INT4

1. Morena F, Argentati C, Acquati S et al. Toward Reference Intervals of ARSA Activity in the Cerebrospinal Fluid: Implication for the Clinical Practice of Metachromatic Leukodystrophy. *The Journal of Applied Laboratory Medicine* 2021; 6(2): 354-366. <https://doi.org/10.1093/jalm/jfaa108>.

Nicht INT5

1. Ding XQ, Bley A, Kohlschütter A et al. Long-term neuroimaging follow-up on an asymptomatic juvenile metachromatic leukodystrophy patient after hematopoietic stem cell transplantation: evidence of myelin recovery and ongoing brain maturation. *Am J Med Genet A* 2012; 158A(1): 257-260. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.34389>.

2. Morton G, Thomas S, Roberts P et al. The importance of early diagnosis and views on newborn screening in metachromatic leukodystrophy: results of a Caregiver Survey in the UK and Republic of Ireland. *Orphanet J Rare Dis* 2022; 17(1): 403. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02550-z>.

3. Riedel A, Faul C, Reuss K et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult metachromatic leukodystrophy: a case series. *Blood Advances* 2024; 8(6): 1504-1508. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023011836>.

4. Yabe H, Koike T, Yamamoto S et al. Allogeneic stem cell transplantation for inherited metabolic disorders: 35 years' experience at a single institution. *Int J Hematol* 2024; 120(3): 365-374. <https://doi.org/10.1007/s12185-024-03810-3>.

A6.2.3 Studien zur diagnostischen Güte

Nicht D1b

1. Al-Hassnan ZN, Al Dhalaan H, Patay Z et al. Sphingolipid activator protein B deficiency: Report of 9 Saudi patients and review of the literature. *J Child Neurol* 2009; 24(12): 1513-1519. <https://doi.org/10.1177/0883073809341269>.

2. Alessandri MG, De Vito G, Fornai F. Increased prevalence of pervasive developmental disorders in children with slight arylsulfatase A deficiency. *Brain Dev* 2002; 24(7): 688-692. [https://doi.org/10.1016/s0387-7604\(02\)00082-7](https://doi.org/10.1016/s0387-7604(02)00082-7).

3. Alsmadi O, John SE, Thareja G et al. Genome at juncture of early human migration: a systematic analysis of two whole genomes and thirteen exomes from Kuwaiti population subgroup of inferred Saudi Arabian tribe ancestry. *PLoS One* 2014; 9(6): e99069. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099069>.
4. Barcenas M, Suhr TR, Scott CR et al. Quantification of sulfatides in dried blood and urine spots from metachromatic leukodystrophy patients by liquid chromatography/electrospray tandem mass spectrometry. *Clin Chim Acta* 2014; 433: 39-43. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.12.016>.
5. Baumann N, Turpin JC, Lefevre M et al. Motor and psycho-cognitive clinical types in adult metachromatic leukodystrophy: genotype/phenotype relationships? *J Physiol Paris* 2002; 96(3-4): 301-306. [https://doi.org/10.1016/s0928-4257\(02\)00019-0](https://doi.org/10.1016/s0928-4257(02)00019-0).
6. Berna L, Asfaw B, Conzelmann E et al. Determination of urinary sulfatides and other lipids by combination of reversed-phase and thin-layer chromatographies. *Anal Biochem* 1999; 269(2): 304-311. <https://doi.org/10.1006/abio.1999.4002>.
7. Bischel M, Austin J, Kemeny M. Metachromatic leukodystrophy (MLD). VII. Elevated sulfated acid polysaccharide levels in urine and postmortem tissues. *Arch Neurol* 1966; 15(1): 13-28. <https://doi.org/10.1001/archneur.1966.00470130017002>.
8. Bogнар SK, Foretic B, Furac I et al. Kinetics and activity of arylsulfatase A in leukocytes derived from patients with cerebral palsy. *Acta Pharmaceutica* 2006; 56(1): 95-104.
9. Cao KH, Zhang G, Jacobsen L et al. LC-MS/MS assays to quantify sulfatides and lysosulfatide in cerebrospinal fluid of metachromatic leukodystrophy patients. *Bioanalysis* 2020; 12(22): 1621-1633. <https://doi.org/10.4155/bio-2020-0200>.
10. Colsch B, Afonso C, Turpin JC et al. Sulfogalactosylceramides in motor and psycho-cognitive adult metachromatic leukodystrophy: relations between clinical, biochemical analysis and molecular aspects. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1780(3): 434-440. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2007.10.004>.
11. Cui Y, Colsch B, Afonso C et al. Synthetic sulfogalactosylceramide (sulfatide) and its use for the mass spectrometric quantitative urinary determination in metachromatic leukodystrophies. *Glycoconj J* 2008; 25(2): 147-155. <https://doi.org/10.1007/s10719-007-9067-7>.
12. Dali CI, Barton NW, Farah MH et al. Sulfatide levels correlate with severity of neuropathy in metachromatic leukodystrophy. *Annals of Clinical & Translational Neurology* 2015; 2(5): 518-533. <https://doi.org/10.1002/acn3.193>.
13. Darba J, Marsa A. Current status and use of resources of lysosomal storage diseases: Analysis of a Spanish claims database. *Endocrine, Metabolic and Immune Disorders - Drug Targets* 2020; 20(2): 263-270. <https://doi.org/10.2174/1871530319666190807162344>.

14. El Khateeb IM, Gumaa KA, Moosa A. Sulphatide lipidosis: Problems in diagnosis. *Pediatric Reviews and Communications* 1989; 3(2): 115-127.
15. Eto Y, Rampini S, Wiesmann U et al. Enzymic studies of sulphatases in tissues of the normal human and in metachromatic leukodystrophy with multiple sulphatase deficiencies: arylsulphatases A, B and C, cerebroside sulphatase, psychosine sulphatase and steroid sulphatases. *J Neurochem* 1974; 23(6): 1161-1170. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1974.tb12213.x>.
16. Fateen E, Abdallah ZY. Relative Frequency of Metachromatic Leukodystrophy in Egypt: A Reference Laboratory Report. *Front Biosci* 2024; 16(4): 20. <https://doi.org/10.31083/j.fbs1604020>.
17. Fateen EM, Gouda AS, Ibrahim MM et al. Fifteen years experience: Egyptian metabolic lab. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics* 2014; 15(4): 379-385. <https://doi.org/10.1016/j.ejmhg.2014.07.002>.
18. Georgeson GD, Szony BJ, Streitman K et al. Arylsulfatase-A in umbilical cord blood: gestational age and mode of delivery do not influence enzyme activity. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29(6): 487-490. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703405>.
19. Giugliani R, Federhen A, Michelin-Tirelli K et al. Relative frequency and estimated minimal frequency of lysosomal storage diseases in Brazil: Report from a reference laboratory. *Genet Mol Biol* 2017; 40(1): 31-39. <https://doi.org/10.1590/1678-4685-gmb-2016-0268>.
20. Hageman AT, Gabreels FJ, de Jong JG et al. Clinical symptoms of adult metachromatic leukodystrophy and arylsulfatase A pseudodeficiency. *Arch Neurol* 1995; 52(4): 408-413. <https://doi.org/10.1001/archneur.1995.00540280098023>.
21. Hammoud M, Rodrigues AMS, Assiri I et al. Sphingolipidoses in Morocco: Chemical profiling for an affordable and rapid diagnosis strategy. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2023; 168(no pagination): 106751. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2023.106751>.
22. Han M, Jun SH, Song SH et al. Ultra-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry for determination of sulfatides in dried blood spots from patients with metachromatic leukodystrophy. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2014; 28(6): 587-594. <https://doi.org/10.1002/rcm.6823>.
23. Harvey JS, Carey WF, Nelson PV et al. Metachromatic leukodystrophy: a nonsense mutation (Q486X) in the arylsulphatase A (ARSA) gene. *Hum Mol Genet* 1994; 3(1): 207. <https://doi.org/10.1093/hmg/3.1.207>.

24. Harzer K, Benz HU. [Quantitative metachromasia with pseudoisocyanin: a new method for the determination of sulphatides, and for use in the diagnosis of metachromatic leucodystrophy (sulphatide lipidosis) (author's transl)]. *Z Klin Chem Klin Biochem* 1973; 11(11): 471-475.
25. Harzer K, Benz HU. Deficiency of lactosyl sulfatide sulfatase in metachromatic leucodystrophy (sulfatidosis). *Hoppe Seylers Z Physiol Chem* 1974; 355(6): 744-748.
26. Harzer K, Gussmann KI. Problems in the diagnosis of metachromatic leukodystrophy by arylsulfatase-A assay in white blood cells. Genetic study of normal enzyme values in 64 mother and child pairs. [German]. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1981; 229(4): 291-304.
<https://doi.org/10.1007/bf01833158>.
27. Herska M, Moscovich DG, Kallian M et al. Aryl sulfatase A deficiency in psychiatric and neurologic patients. *Am J Med Genet* 1987; 26(3): 629-635.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.1320260318>.
28. Herz B, Bach G. Arylsulfatase A in pseudodeficiency. *Hum Genet* 1984; 66(2-3): 147-150.
<https://doi.org/10.1007/bf00286589>.
29. Iwamori M, Moser HW, McCluer RH et al. 3-Ketosphingolipids: application to the determination of sphingolipids which contain 4-sphingenine. *Biochim Biophys Acta* 1975; 380(2): 308-319. [https://doi.org/10.1016/0005-2760\(75\)90017-x](https://doi.org/10.1016/0005-2760(75)90017-x).
30. Jatzkewitz H, Mehl E. Cerebroside-sulphatase and arylsulphatase A deficiency in metachromatic leukodystrophy (ML). *J Neurochem* 1969; 16(1): 19-28.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1969.tb10339.x>.
31. Lin N, Zhang H, Qiu W et al. Determination of 7-ketocholesterol in plasma by LC-MS for rapid diagnosis of acid SMase-deficient Niemann-Pick disease. *J Lipid Res* 2014; 55(2): 338-343. <https://doi.org/10.1194/jlr.D044024>.
32. Louis AI, Widen KE, Tsay KK et al. Synthesis and characterization of NBD-PS: a fluorescent analog of cerebroside arylsulfatase A deficiency disorders. *Mol Chem Neuropathol* 1991; 14(2): 113-130. <https://doi.org/10.1007/bf03159931>.
33. Lugowska A, Tylki-Szymanska A, Berger J et al. Elevated sulfatide excretion in compound heterozygotes of metachromatic leukodystrophy and ASA-pseudodeficiency allele. *Clin Biochem* 1997; 30(4): 325-331. [https://doi.org/10.1016/s0009-9120\(97\)00033-7](https://doi.org/10.1016/s0009-9120(97)00033-7).
34. Madhana Priya N, Sidharth Kumar N, Udhaya Kumar S et al. Exploring the effect of disease causing mutations in metal binding sites of human ARSA in metachromatic leukodystrophy. *Adv Protein Chem Struct Biol* 2024; 141: 203-221.
<https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2023.12.016>.

35. Morena F, Argentati C, Acquati S et al. Toward Reference Intervals of ARSA Activity in the Cerebrospinal Fluid: Implication for the Clinical Practice of Metachromatic Leukodystrophy. *The Journal of Applied Laboratory Medicine* 2021; 6(2): 354-366.
<https://doi.org/10.1093/jalm/jfaa108>.
36. Morena F, di Girolamo I, Emiliani C et al. A new analytical bench assay for the determination of arylsulfatase a activity toward galactosyl-3-sulfate ceramide: implication for metachromatic leukodystrophy diagnosis. *Anal Chem* 2014; 86(1): 473-481.
<https://doi.org/10.1021/ac4023555>.
37. Natowicz MR, Prenc EM, Chaturvedi P et al. Urine sulfatides and the diagnosis of metachromatic leukodystrophy. *Clin Chem* 1996; 42(2): 232-238.
38. Norris AJ, Whitelegge JP, Yaghoubian A et al. A novel mass spectrometric assay for the cerebroside sulfate activator protein (saposin B) and arylsulfatase a. *J Lipid Res* 2005; 46(10): 2254-2264. <https://doi.org/10.1194/jlr.M500188-JLR200>.
39. Pajarola S, Weisenberg C, Baysal F et al. Measurement of recombinant human arylsulfatase A and leukocyte sulfatase activities by analytical isotachopheresis. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical & Life Sciences* 2019; 1124: 109-113. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2019.05.035>.
40. Pastor-Soler NM, Schertz EM, Rafi MA et al. Metachromatic leukodystrophy among southern Alaskan Eskimos: molecular and genetic studies. *J Inher Metab Dis* 1995; 18(3): 326-332. <https://doi.org/10.1007/bf00710424>.
41. Perusi C, Gomez-Lira M, Mottes M et al. A novel mutation which represents the fifth non-pathogenic polymorphism in the coding sequence of the arylsulfatase A gene. *Mol Cell Probes* 1997; 11(6): 449-451. <https://doi.org/10.1006/mcpr.1997.0138>.
42. Raghavan SS, Gajewski A, Kolodny EH. Leukocyte sulfatidase for the reliable diagnosis of metachromatic leukodystrophy. *J Neurochem* 1981; 36(2): 724-731.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1981.tb01648.x>.
43. Rus CM, Di Bucchianico S, Cozma C et al. Dbs methodology study for biomarker discovery in lsd. *Metabolites* 2021; 11(6): 382. <https://doi.org/10.3390/metabo11060382>.
44. Saville JT, Smith NJ, Fletcher JM et al. Quantification of plasma sulfatides by mass spectrometry: Utility for metachromatic leukodystrophy. *Anal Chim Acta* 2017; 955: 79-85.
<https://doi.org/10.1016/j.aca.2016.12.002>.
45. Schlotawa L, Steinfeld R, von Figura K et al. Molecular analysis of SUMF1 mutations: stability and residual activity of mutant formylglycine-generating enzyme determine disease severity in multiple sulfatase deficiency. *Hum Mutat* 2008; 29(1): 205.
<https://doi.org/10.1002/humu.9515>.

46. Shah SN, Johnson RC, Stone RK et al. Prevalence of partial cerebroside sulfate sulfatase (arylsulfatase A) defect in adult psychiatric patients. *Biol Psychiatry* 1985; 20(1): 50-57. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(85\)90134-9](https://doi.org/10.1016/0006-3223(85)90134-9).
47. Sheth J, Mistri M, Bhavsar R et al. Lysosomal storage disorders in Indian children with neuroregression attending a genetic center. *Indian Pediatr* 2015; 52(12): 1029-1033. <https://doi.org/10.1007/s13312-015-0768-x>.
48. Simsek L, Ozden S, Ak M et al. Adult-onset metachromatic leukodystrophy: a novel genotype with a distinct phenotype. *Psychiatr Genet* 2025. <https://doi.org/10.1097/ypg.0000000000000387>.
49. Sinha A, Dinakarkumar Y, Al-Qahtani WH et al. In-silico profiling of deleterious non-synonymous single nucleotide polymorphisms of ARSA (arylsulphatase A) for enhanced diagnosis of metachromatic leukodystrophy. *Human Gene* 2022; 34(no pagination): 201079. <https://doi.org/10.1016/j.humgen.2022.201079>.
50. Strasberg PM, Warren I, Skomorowski MA et al. HPLC analysis of urinary sulfatide: an aid in the diagnosis of metachromatic leukodystrophy. *Clin Biochem* 1985; 18(2): 92-97. [https://doi.org/10.1016/s0009-9120\(85\)80088-6](https://doi.org/10.1016/s0009-9120(85)80088-6).
51. Tan MA, Dean CJ, Hopwood JJ et al. Diagnosis of metachromatic leukodystrophy by immune quantification of arylsulphatase A protein and activity in dried blood spots. *Clin Chem* 2008; 54(11): 1925-1927. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.108456>.
52. Tan MA, Fuller M, Zabidi-Hussin ZA et al. Biochemical profiling to predict disease severity in metachromatic leukodystrophy. *Mol Genet Metab* 2010; 99(2): 142-148. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.09.006>.
53. Tylki-Szymanska A, Lugowska A, Chmielik J et al. Investigations of micro-organic brain damage (MOBD) in heterozygotes of metachromatic leukodystrophy. *Am J Med Genet* 2002; 110(4): 315-319. <https://doi.org/10.1002/ajmg.10369>.
54. Tylki-Szymanska AT, Czartoryska B, Lugowska A. Practical suggestions in diagnosing metachromatic leukodystrophy in probands and in testing family members. *Eur Neurol* 1998; 40(2): 67-70. <https://doi.org/10.1159/000007960>.
55. Virgens MY, Pol-Fachin L, Verli H et al. Effects of glycosylation and pH conditions in the dynamics of human arylsulfatase A. *J Biomol Struct Dyn* 2014; 32(4): 567-579. <https://doi.org/10.1080/07391102.2013.780982>.
56. von Bulow R, Schmidt B, Dierks T et al. Defective oligomerization of arylsulfatase a as a cause of its instability in lysosomes and metachromatic leukodystrophy. *J Biol Chem* 2002; 277(11): 9455-9461. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111993200>.
57. Wenger DA, Louie E. Pseudodeficiencies of arylsulfatase A and galactocerebrosidase activities. *Dev Neurosci* 1991; 13(4-5): 216-221. <https://doi.org/10.1159/000112163>.

58. Zlotogora J, Bach G, Bosenberg C et al. Molecular basis of late infantile metachromatic leukodystrophy in the Habbanite Jews. *Hum Mutat* 1995; 5(2): 137-143.

<https://doi.org/10.1002/humu.1380050207>.

59. Zlotogora J, Gieselmann V, von Figura K et al. Late infantile metachromatic leukodystrophy in Israel. *Biomed Pharmacother* 1994; 48(8-9): 347-350. [https://doi.org/10.1016/0753-3322\(94\)90049-3](https://doi.org/10.1016/0753-3322(94)90049-3).

Nicht D2a

1. Bekri S, Bley A, Brown HA et al. Higher precision, first tier newborn screening for metachromatic leukodystrophy using 16:1-OH-sulfatide. *Mol Genet Metab* 2024; 142(1): 108436. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2024.108436>.

2. Duarte AJ, Ribeiro D, Oliveira P et al. Mutation Frequency of Three Neurodegenerative Lysosomal Storage Diseases: From Screening to Treatment? *Arch Med Res* 2017; 48(3): 263-269. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2017.04.001>.

3. Voorink-Moret M, Goorden SMI, van Kuilenburg ABP et al. Rapid screening for lipid storage disorders using biochemical markers. Expert center data and review of the literature. *Mol Genet Metab* 2018; 123(2): 76-84. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.12.431>.

Nicht D2b

1. Abzalimov RR, Bobst CE, Salinas PA et al. Studies of pH-dependent self-association of a recombinant form of arylsulfatase A with electrospray ionization mass spectrometry and size-exclusion chromatography. *Anal Chem* 2013; 85(3): 1591-1596. <https://doi.org/10.1021/ac302829k>.

2. Al-Saady ML, Galabova H, Schoenmakers DH et al. Longitudinal volumetric analysis of gray matter atrophy in metachromatic leukodystrophy. *J Inherit Metab Dis* 2024; 47(4): 792-804. <https://doi.org/10.1002/jimd.12725>.

3. Amr K, Fateen E, Mansour L et al. Clinical, Biochemical, and Molecular Characterization of Metachromatic Leukodystrophy Among Egyptian Pediatric Patients: Expansion of the ARSA Mutational Spectrum. *J Mol Neurosci* 2021; 71(5): 1112-1130. <https://doi.org/10.1007/s12031-020-01734-1>.

4. Artigalas O, Lagranha VL, Saraiva-Pereira ML et al. Clinical and biochemical study of 29 Brazilian patients with metachromatic leukodystrophy. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33 Suppl 3: S257-262. <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9140-4>.

5. Ashrafi M, Kameli R, Hosseinpour S et al. High genetic heterogeneity of leukodystrophies in Iranian children: the first report of Iranian Leukodystrophy Registry. *Neurogenetics* 2023; 24(4): 279-289. <https://doi.org/10.1007/s10048-023-00730-y>.

6. Beerepoot S, van Dooren SJM, Salomons GS et al. Metachromatic leukodystrophy genotypes in The Netherlands reveal novel pathogenic ARSA variants in non-Caucasian patients. *Neurogenetics* 2020; 21(4): 289-299. <https://doi.org/10.1007/s10048-020-00621-6>.
7. Berna L, Gieselmann V, Poupetova H et al. Novel mutations associated with metachromatic leukodystrophy: phenotype and expression studies in nine Czech and Slovak patients. *Am J Med Genet A* 2004; 129A(3): 277-281. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30118>.
8. Bertelli M, Gallo S, Buda A et al. Novel mutations in the arylsulfatase A gene in eight Italian families with metachromatic leukodystrophy. *J Clin Neurosci* 2006; 13(4): 443-448. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2005.03.039>.
9. Biffi A, Cesani M, Fumagalli F et al. Metachromatic leukodystrophy - mutation analysis provides further evidence of genotype-phenotype correlation. *Clin Genet* 2008; 74(4): 349-357. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2008.01058.x>.
10. Bohringer J, Santer R, Schumacher N et al. Enzymatic characterization of novel arylsulfatase A variants using human arylsulfatase A-deficient immortalized mesenchymal stromal cells. *Hum Mutat* 2017; 38(11): 1511-1520. <https://doi.org/10.1002/humu.23306>.
11. Catchpole Z, Hartanto A, Kataura T et al. Inflammation and autophagy dysfunction in metachromatic leukodystrophy: a central role for mTOR? *bioRxiv* 2023. <https://doi.org/10.1101/2023.09.14.557720>.
12. Cesani M, Capotondo A, Plati T et al. Characterization of new arylsulfatase A gene mutations reinforces genotype-phenotype correlation in metachromatic leukodystrophy. *Hum Mutat* 2009; 30(10): E936-945. <https://doi.org/10.1002/humu.21093>.
13. Chouery E, Delague V, Jalkh N et al. A whole-genome scan in a large family with leukodystrophy and oligodontia reveals linkage to 10q22. *Neurogenetics* 2011; 12(1): 73-78. <https://doi.org/10.1007/s10048-010-0256-3>.
14. Coelho JC, Wajner M, Burin MG et al. Selective screening of 10,000 high-risk Brazilian patients for the detection of inborn errors of metabolism. *Eur J Pediatr* 1997; 156(8): 650-654. <https://doi.org/10.1007/s004310050685>.
15. Dehghan Manshadi M, Kamalidehghan B, Aryani O et al. Four novel ARSA gene mutations with pathogenic impacts on metachromatic leukodystrophy: a bioinformatics approach to predict pathogenic mutations. *Ther Clin Risk Manag* 2017; 13: 725-731. <https://doi.org/10.2147/tcrm.S119967>.
16. Elgun S, Waibel J, Kehrer C et al. Phenotypic variation between siblings with Metachromatic Leukodystrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14(1): 136. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1113-6>.

17. Eng B, Nakamura LN, O'Reilly N et al. Identification of nine novel arylsulfatase a (ARSA) gene mutations in patients with metachromatic leukodystrophy (MLD). *Hum Mutat* 2003; 22(5): 418-419. <https://doi.org/10.1002/humu.9190>.
18. Eto Y, Kawame H, Hasegawa Y et al. Molecular characteristics in Japanese patients with lipidosis: novel mutations in metachromatic leukodystrophy and Gaucher disease. *Mol Cell Biochem* 1993; 119(1-2): 179-184. <https://doi.org/10.1007/bf00926869>.
19. Farah MH, Dali CI, Groeschel S et al. Effects of sulfatide on peripheral nerves in metachromatic leukodystrophy. *Annals of Clinical & Translational Neurology* 2024; 11(2): 328-341. <https://doi.org/10.1002/acn3.51954>.
20. Fuller M, Tucker JN, Lang DL et al. Screening patients referred to a metabolic clinic for lysosomal storage disorders. *J Med Genet* 2011; 48(6): 422-425. <https://doi.org/10.1136/jmg.2010.088096>.
21. Fullerton PM. Peripheral Nerve Conduction in Metachromatic Leukodystrophy (Sulphatide Lipidosis). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1964; 27: 100-105.
22. Galla D, de Gemmis P, Anesi L et al. An Italian cohort study identifies four new pathologic mutations in the ARSA gene. *J Mol Neurosci* 2013; 50(2): 284-290. <https://doi.org/10.1007/s12031-013-0006-8>.
23. Gowda VK, Suryanarayana SG, Srinivasan VM et al. Clinical and Laboratory Profile of Pediatric Metachromatic Leukodystrophies in a Tertiary Care Center from Southern Part of India. *J Pediatr Neurosci* 2022; 17(4): 285-291. https://doi.org/10.4103/jpn.JPN_331_20.
24. Grossi S, Regis S, Rosano C et al. Molecular analysis of ARSA and PSAP genes in twenty-one Italian patients with metachromatic leukodystrophy: identification and functional characterization of 11 novel ARSA alleles. *Hum Mutat* 2008; 29(11): E220-230. <https://doi.org/10.1002/humu.20851>.
25. Haltia T, Palo J, Haltia M et al. Juvenile metachromatic leukodystrophy. Clinical, biochemical, and neuropathologic studies in nine new cases. *Arch Neurol* 1980; 37(1): 42-46. <https://doi.org/10.1001/archneur.1980.00500500072011>.
26. Hammoud M, Dominguez-Ruiz M, Assiri I et al. Metachromatic Leukodystrophy in Morocco: Identification of Causative Variants by Next-Generation Sequencing (NGS). *Genes (Basel)* 2024; 15(12). <https://doi.org/10.3390/genes15121515>.
27. Harvey JS, Nelson PV, Carey WF et al. An arylsulfatase A (ARSA) missense mutation (T274M) causing late-infantile metachromatic leukodystrophy. *Hum Mutat* 1993; 2(4): 261-267. <https://doi.org/10.1002/humu.1380020405>.
28. Hettiarachchi D, Dissanayake VHW. Three novel variants in the arylsulfatase A (ARSA) gene in patients with metachromatic leukodystrophy (MLD). *BMC Res Notes* 2019; 12(1): 726. <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4773-3>.

29. Hettiarachchi D, Dissanayake VHW. Correction to: Three novel variants in the arylsulfatase A (ARSA) gene in patients with metachromatic leukodystrophy (MLD). BMC Res Notes 2020; 13(1): 40. <https://doi.org/10.1186/s13104-020-4908-6>.
30. Hong X, Kumar AB, Daiker J et al. Leukocyte and Dried Blood Spot Arylsulfatase A Assay by Tandem Mass Spectrometry. Anal Chem 2020; 92(9): 6341-6348. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.9b05274>.
31. Horgan C, Watts K, Ram D et al. A retrospective cohort study of Libmeldy (atidarsagene autotemcel) for MLD: What we have accomplished and what opportunities lie ahead. Jmd Reports 2023; 64(5): 346-352. <https://doi.org/10.1002/jmd2.12378>.
32. Hultberg B. Fluorometric assay of the arylsulphatases in human urine. J Clin Chem Clin Biochem 1979; 17(12): 795-797. <https://doi.org/10.1515/ccbm.1979.17.12.795>.
33. Juarez-Osuna JA, Mendoza-Ruvalcaba SC, Porras-Dorantes A et al. Arylsulfatase A pseudodeficiency in Mexico: Enzymatic activity and haplotype analysis. Molecular Genetics & Genomic Medicine 2020; 8(8): e1305. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1305>.
34. Kappler J, Leinekugel P, Conzelmann E et al. Genotype-phenotype relationship in various degrees of arylsulfatase A deficiency. Hum Genet 1991; 86(5): 463-470. <https://doi.org/10.1007/bf00194634>.
35. Kasapkara CS, Civelek Urey B, Bilginer Gurbuz B et al. Clinical and Radiological Profile of Nine Patients with Metachromatic Leukodystrophy. Mol Syndromol 2024. <https://doi.org/10.1159/000540925>.
36. Kolodny EH, Mumford RA. Arylsulfatases A and B in metachromatic leukodystrophy and Maroteaux-Lamy syndrome: studies with 4-methylumbelliferyl sulfate. Adv Exp Med Biol 1976; 68: 239-251. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-7735-1_16.
37. Kuchar L, Asfaw B, Poupetova H et al. Direct tandem mass spectrometric profiling of sulfatides in dry urinary samples for screening of metachromatic leukodystrophy. Clin Chim Acta 2013; 425: 153-159. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.06.027>.
38. Laugwitz L, Zizmare L, Santhanakumaran V et al. Identification of neurodegeneration indicators and disease progression in metachromatic leukodystrophy using quantitative NMR-based urinary metabolomics. Jmd Reports 2022; 63(2): 168-180. <https://doi.org/10.1002/jmd2.12273>.
39. Li T, Huang Y, Tao C et al. Biochemical and molecular analysis of pediatric patients with metachromatic leukodystrophy in South China: functional characterization of five novel ARSA variants. Metab Brain Dis 2024; 39(5): 753-762. <https://doi.org/10.1007/s11011-024-01348-1>.
40. Li ZG, Wayne JS, Chang PL. Diagnosis of arylsulfatase A deficiency. Am J Med Genet 1992; 43(6): 976-982. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320430614>.

41. Lorioli L, Cicalese MP, Silvani P et al. Abnormalities of acid-base balance and predisposition to metabolic acidosis in Metachromatic Leukodystrophy patients. *Mol Genet Metab* 2015; 115(1): 48-52. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.02.009>.
42. Lugowska A, Amaral O, Berger J et al. Mutations c.459+1G>A and p.P426L in the ARSA gene: prevalence in metachromatic leukodystrophy patients from European countries. *Mol Genet Metab* 2005; 86(3): 353-359. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2005.07.010>.
43. Lugowska A, Berger J, Tylki-Szymanska A et al. Molecular and phenotypic characteristics of metachromatic leukodystrophy patients from Poland. *Clin Genet* 2005; 68(1): 48-54. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2005.00451.x>.
44. Lugowska A, Musielak M, Jamroz E et al. Apolipoprotein E genotype and LRP1 polymorphisms in patients with different clinical types of metachromatic leukodystrophy. *Gene* 2013; 526(2): 176-181. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.05.009>.
45. Lugowska A, Ploski R, Wlodarski P et al. Molecular bases of metachromatic leukodystrophy in Polish patients. *J Hum Genet* 2010; 55(6): 394-396. <https://doi.org/10.1038/jhg.2010.25>.
46. Lugowska A, Poninska J, Krajewski P et al. Population carrier rates of pathogenic ARSA gene mutations: is metachromatic leukodystrophy underdiagnosed? *PLoS One* 2011; 6(6): e20218. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020218>.
47. Lugowska A, Wlodarski P, Ploski R et al. Molecular and clinical consequences of novel mutations in the arylsulfatase A gene. *Clin Genet* 2009; 75(1): 57-64. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2008.01108.x>.
48. Luzi P, Rafi MA, Rao HZ et al. Sixteen novel mutations in the arylsulfatase A gene causing metachromatic leukodystrophy. *Gene* 2013; 530(2): 323-328. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.08.065>.
49. Mahdih N, Sharifi A, Rabbani A et al. Novel disease-causing variants in a cohort of Iranian patients with metachromatic leukodystrophy and in silico analysis of their pathogenicity. *Clin Neurol Neurosurg* 2021; 201: 106448. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.106448>.
50. Manowitz P, Shapiro SS, Goldstein L. Ascorbate 2 sulfate levels in metachromatic leukodystrophy patients. *Biochem Med* 1977; 18(3): 274-282.
51. Martineau T, Maranda B, Auray-Blais C. UPLC-MS/MS High-Risk Screening for Sphingolipidoses Using Dried Urine Spots. *Biomolecules* 2024; 14(12): 1612. <https://doi.org/10.3390/biom14121612>.
52. Mirzaian M, Kramer G, Poorthuis BJ. Quantification of sulfatides and lysosulfatides in tissues and body fluids by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Lipid Res* 2015; 56(4): 936-943. <https://doi.org/10.1194/jlr.M057232>.

53. Molzer B, Sundt-Heller R, Kainz-Korschinsky M et al. Elevated sulfatide excretion in heterozygotes of metachromatic leukodystrophy: dependence on reduction of arylsulfatase A activity. *Am J Med Genet* 1992; 44(4): 523-526.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.1320440429>.
54. Mutua S, Sevagamoorthy A, Woidill S et al. Characterization of gallbladder disease in metachromatic leukodystrophy across the lifespan. *Mol Genet Metab* 2025; 144(1): 109003.
<https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2024.109003>.
55. Nalini A, Christopher R. Cerebral glycolipidoses: clinical characteristics of 41 pediatric patients. *J Child Neurol* 2004; 19(6): 447-452.
<https://doi.org/10.1177/088307380401900610>.
56. Narayanan DL, Matta D, Gupta N et al. Spectrum of ARSA variations in Asian Indian patients with Arylsulfatase A deficient metachromatic leukodystrophy. *J Hum Genet* 2019; 64(4): 323-331. <https://doi.org/10.1038/s10038-019-0560-1>.
57. Onder E, Sinici I, Mujgan Sonmez F et al. Identification of two novel arylsulfatase A mutations with a polymorphism as a cause of metachromatic leukodystrophy. *Neurol Res* 2009; 31(1): 60-66. <https://doi.org/10.1179/016164108x323762>.
58. Pekgul F, Eroglu-Ertugrul NG, Bekircan-Kurt CE et al. Comprehensive clinical, biochemical, radiological and genetic analysis of 28 Turkish cases with suspected metachromatic leukodystrophy and their relatives. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 2020; 25: 100688. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100688>.
59. Penzien JM, Kappler J, Herschkowitz N et al. Compound heterozygosity for metachromatic leukodystrophy and arylsulfatase A pseudodeficiency alleles is not associated with progressive neurological disease. *Am J Hum Genet* 1993; 52(3): 557-564.
60. Percy AK, Brady RO. Metachromatic leukodystrophy: diagnosis with samples of venous blood. *Science* 1968; 161(3841): 594-595. <https://doi.org/10.1126/science.161.3841.594>.
61. Philippart M, Sarlieve L, Meurant C et al. Human urinary sulfatides in patients with sulfatidosis (metachromatic leukodystrophy). *J Lipid Res* 1971; 12(4): 434-441.
62. Pilz H, Heipertz R. [Differential diagnosis of congenital lipidoses by lipid analyses of body fluids, biopsy and autopsy tissue]. *Fortschr Neurol Psychiatr Grenzgeb* 1975; 43(11): 602-617.
63. Polten A, Fluharty AL, Fluharty CB et al. Molecular basis of different forms of metachromatic leukodystrophy. *N Engl J Med* 1991; 324(1): 18-22.
<https://doi.org/10.1056/nejm199101033240104>.

64. Rafi MA, Coppola S, Liu SL et al. Disease-causing mutations in cis with the common arylsulfatase A pseudodeficiency allele compound the difficulties in accurately identifying patients and carriers of metachromatic leukodystrophy. *Mol Genet Metab* 2003; 79(2): 83-90. [https://doi.org/10.1016/s1096-7192\(03\)00076-3](https://doi.org/10.1016/s1096-7192(03)00076-3).
65. Sangiorgi S, Ferlini A, Zanetti A et al. Reduced activity of arylsulfatase A and predisposition to neurological disorders: analysis of 140 pediatric patients. *Am J Med Genet* 1991; 40(3): 365-369. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320400324>.
66. Shukla P, Vasisht S, Srivastava R et al. Molecular and structural analysis of metachromatic leukodystrophy patients in Indian population. *J Neurol Sci* 2011; 301(1-2): 38-45. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.11.007>.
67. Spacil Z, Babu Kumar A, Liao HC et al. Sulfatide Analysis by Mass Spectrometry for Screening of Metachromatic Leukodystrophy in Dried Blood and Urine Samples. *Clin Chem* 2016; 62(1): 279-286. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.245159>.
68. Tempesta MC, Levade T, Salvayre R. Arylsulfatases A and B in EBV-transformed lymphoid cell lines: studies on their molecular forms in cells from patients with inborn sulfatase deficiencies. Comparative diagnostic value of enzymatic assays. *Clin Chim Acta* 1991; 202(3): 149-165. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(91\)90046-f](https://doi.org/10.1016/0009-8981(91)90046-f).
69. Thomas GH, Howell RR. Arylsulfatase A activity in human urine: quantitative studies on patients with lysosomal disorders including metachromatic leukodystrophy. *Clin Chim Acta* 1972; 36(1): 99-103. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(72\)90163-5](https://doi.org/10.1016/0009-8981(72)90163-5).
70. van der Ham M, Hoytema van Konijnenburg E, van Rossum W et al. Profiling and semi-quantitation of urine sulfatides by UHPLC-Orbitrap-HRMS. *Anal Chim Acta* 2025; 1350: 343824. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2025.343824>.
71. Vernet Machado Bressan Wilke M, Iop GD, Faqueti L et al. A Brazilian Rare-Disease Center's Experience with Glucosylsphingosine (lyso-Gb1) in Patients with Gaucher Disease: Exploring a Novel Correlation with IgG Levels in Plasma and a Biomarker Measurement in CSF. *Int J Mol Sci* 2024; 25(5). <https://doi.org/10.3390/ijms25052870>.
72. Wang J, Zhang W, Pan H et al. ARSA gene mutations in five Chinese metachromatic leukodystrophy patients. *Pediatr Neurol* 2007; 36(6): 397-401. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2007.02.011>.
73. Wang PJ, Wang TZ, Shen YZ. A study of genetic leukodystrophies in Chinese children. *Chung-Hua Min Kuo Hsiao Erh Ko i Hsueh Hui Tsa Chih* 1992; 33(1): 44-58.
74. Whitfield PD, Sharp PC, Johnson DW et al. Characterization of urinary sulfatides in metachromatic leukodystrophy using electrospray ionization-tandem mass spectrometry. *Mol Genet Metab* 2001; 73(1): 30-37. <https://doi.org/10.1006/mgme.2001.3165>.

Nicht D3b

1. Fathi M, Khalilian S, Miryounesi M et al. Spectrum of ARSA mutations in Iranian patients with metachromatic leukodystrophy. *Biochem Genet* 2025. <https://doi.org/10.1007/s10528-025-11025-2>.
2. Fulleeton PM. Peripheral Nerve Conduction in Metachromatic Leucodystrophy (Sulphatide Lipidosis). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1964; 27: 100-105.

Nicht D5b

1. Barboura I, Hadded S, Chebel S et al. Brain MRI and biological diagnosis in five Tunisians MLD patients. *Diagn Pathol* 2012; 7: 11. <https://doi.org/10.1186/1746-1596-7-11>.
2. Beck-Wodl S, Kehrer C, Harzer K et al. Long-term disease course of two patients with multiple sulfatase deficiency differs from metachromatic leukodystrophy in a broad cohort. *Jimd Reports* 2021; 58(1): 80-88. <https://doi.org/10.1002/jmd2.12189>.
3. Berger J, Gmach M, Fae I et al. A new polymorphism of arylsulfatase A within the coding region. *Hum Genet* 1996; 98(3): 348-350. <https://doi.org/10.1007/s004390050221>.
4. Fluharty AL, Fluharty CB, Bohne W et al. Two new arylsulfatase A (ARSA) mutations in a juvenile metachromatic leukodystrophy (MLD) patient. *Am J Hum Genet* 1991; 49(6): 1340-1350.
5. Hagberg B, Svennerholm L. Metachromatic leucodystrophy-a generalized lipidosis. Determination of sulfatides in urine, blood plasma and cerebrospinal fluid. *Acta Paediatr* 1960; 49: 690-694. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1960.tb16074.x>.
6. Han M, Jun SH, Lee YJ et al. Biochemical and Genetic Analysis of Seven Korean Individuals With Suspected Metachromatic Leukodystrophy. *Ann Lab Med* 2015; 35(4): 458-462. <https://doi.org/10.3343/alm.2015.35.4.458>.
7. Hashimoto T, Minato H, Kuroda Y et al. Monozygotic twins with presumed metachromatic leukodystrophy. Activity of arylsulfatase A in serum of patients and family. *Arch Neurol* 1978; 35(10): 689-691. <https://doi.org/10.1001/archneur.1978.00500340065013>.
8. Jungalwala FB, Natowicz MR, Chaturvedi P et al. Analysis of sulfatide and enzymes of sulfatide metabolism. *Methods Enzymol* 2000; 311: 94-105. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(00\)11070-5](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(00)11070-5).
9. Laugwitz L, Santhanakumaran V, Spieker M et al. Extremely low arylsulfatase A enzyme activity does not necessarily cause symptoms: A long-term follow-up and review of the literature. *Jimd Reports* 2022; 63(4): 292-302. <https://doi.org/10.1002/jmd2.12293>.
10. Liaw HR, Lee HF, Chi CS et al. Late infantile metachromatic leukodystrophy: Clinical manifestations of five Taiwanese patients and Genetic features in Asia. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 144. <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0363-1>.

11. Luo H, Zhou SX, Li X et al. Genetic analysis of a family with metachromatic leukodystrophy. *Gene Reports* 2021; 24(no pagination): 101282. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2021.101282>.
12. Malone M, Stoffyn P. Structural Studies on Sulfatides in Metachromatic Leukodystrophy. *Biochim Biophys Acta* 1965; 98: 218-219. [https://doi.org/10.1016/0005-2760\(65\)90029-9](https://doi.org/10.1016/0005-2760(65)90029-9).
13. Olkhovich NV, Takamura N, Pichkur NA et al. Novel mutations in arylsulfatase A gene in three Ukrainian families with metachromatic leukodystrophy. *Mol Genet Metab* 2003; 80(3): 360-363. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2003.08.004>.
14. Rabin R, Hirsch Y, Booth KTA et al. ARSA Variant Associated With Late Infantile Metachromatic Leukodystrophy and Carrier Rate in Individuals of Ashkenazi Jewish Ancestry. *Am J Med Genet A* 2025; 197(3): e63919. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.63919>.
15. Suzuki Y, Mizuno Y. Juvenile metachromatic leukodystrophy: deficiency of an arylsulfatase A component. *J Pediatr* 1974; 85(6): 823-825. <https://doi.org/10.1016/s0022-3476%2874%2980352-5>.

A6.3 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten

Nicht INS1, INT2, D1a, D2b

1. Kehrer C, Elgün S, Raabe C et al. Association of Age at Onset and First Symptoms With Disease Progression in Patients With Metachromatic Leukodystrophy. *Neurology* 2021; 96(2): e255-e266. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000011047>.

A7 Suchstrategien

A7.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach systematischen Übersichten

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to December 11, 2024

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [112] – High specificity strategy (adaptiert)

#	Searches
1	exp Hereditary Central Nervous System Demyelinating Diseases/
2	(metachromatic adj1 leukodystroph*).ti,ab.
3	((arylsulfatase or (cerebroside adj1 sulfatase)) adj3 deficienc*).ti,ab.
4	or/1-3
5	Cochrane database of systematic reviews.jn.
6	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
7	(meta analysis or systematic review).pt.
8	or/5-7
9	8 not (exp animals/ not humans.sh.)
10	and/4,9
11	10 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.

2. International HTA Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	"Hereditary Central Nervous System Demyelinating Diseases"[mhe]
2	metachromatic AND leukodystroph*
3	(arylsulfatase OR cerebroside) AND deficienc*
4	#3 OR #2 OR #1

A7.1.1 Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette

Suche nach Primärstudien: vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to March 18, 2025

#	Searches
1	exp Hereditary Central Nervous System Demyelinating Diseases/
2	(metachromatic adj1 leukodystroph*).ti,ab.
3	((arylsulfatase or (cerebroside adj1 sulfatase)) adj3 deficien*).ti,ab.
4	or/1-3
5	exp Infant/
6	(newborn* or neonat* or pediatric* or infant*).ti,ab.
7	or/5-6
8	Neonatal Screening/
9	and/4,8
10	*Mass Screening/
11	screen*.ti,ab.
12	or/10-11
13	and/4,7,12
14	or/9,13
15	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
16	hi.fs. or case report.mp.
17	or/15-16
18	14 not 17
19	18 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2025 March 18

#	Searches
1	exp metachromatic leukodystrophy/
2	(metachromatic adj1 leukodystroph*).ti,ab.
3	((arylsulfatase or (cerebroside adj1 sulfatase)) adj3 deficient*).ti,ab.
4	or/1-3
5	exp Infant/
6	(newborn* or neonat* or pediatric* or infant*).ti,ab.
7	or/5-6
8	newborn screening/
9	and/4,8
10	screen*.ti,ab.
11	and/4,7,10
12	or/9,11
13	12 not medline.cr.
14	13 not (exp animal/ not exp human/)
15	14 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
16	15 not ((afrikaans or albanian or arabic or armenian or azerbaijani or basque or belorussian or bosnian or bulgarian or catalan or chinese or croatian or czech or danish or dutch or english or esperanto or estonian or finnish or french or gallegan or georgian or german or greek or hebrew or hindi or hungarian or icelandic or indonesian or irish gaelic or italian or japanese or korean or latvian or lithuanian or macedonian or malay or norwegian or persian or polish or polyglot or portuguese or pushto or romanian or russian or scottish gaelic or serbian or slovak or slovene or spanish or swedish or thai or turkish or ukrainian or urdu or uzbek or vietnamese) not (english or german)).lg.

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 2 of 12, February 2025

#	Searches
1	[mh "Hereditary Central Nervous System Demyelinating Diseases"]
2	(metachromatic NEAR/1 leukodystroph*):ti,ab
3	((arylsulfatase OR (cerebroside NEAR/1 sulfatase)) NEAR/3 deficien*):ti,ab
4	#1 OR #2 OR #3
5	[mh Infant]
6	(newborn* OR neonat* OR pediatric* OR infant*):ti,ab
7	#5 OR #6
8	[mh ^"Neonatal Screening"]
9	#4 AND #8
10	[mh ^"Mass Screening"]
11	screen*:ti,ab
12	#10 OR #11
13	#4 AND #7 AND #12
14	#9 OR #13
15	#14 not (*clinicaltrial*gov* or *trialsearch*who* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
16	#15 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown))) in Trials

A7.1.2 Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn

Suche nach Primärstudien: vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to March 21, 2025

Es wurden folgende Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [113] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2023 revision)
- Non-RCT: Search filter with best sensitivity for controlled NRS (Ovid MEDLINE, adapted from PubMed) [77]

#	Searches
1	exp Hereditary Central Nervous System Demyelinating Diseases/
2	(metachromatic adj1 leukodystroph*).ti,ab.
3	((arylsulfatase or (cerebroside adj1 sulfatase)) adj3 deficient*).ti,ab.
4	or/1-3
5	exp Stem Cell Transplantation/
6	Genetic Therapy/
7	((stem or cell* or (cord adj1 blood)) adj3 transplant*).ti,ab.
8	(gene adj1 therap*).ti,ab.
9	atidarsagen*.mp.
10	or/5-9
11	exp Randomized controlled Trial/
12	controlled clinical trial.pt.
13	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
14	drug therapy.fs.
15	or/11-14
16	15 not (exp animals/ not humans.sh.)
17	and/4,10,16
18	exp cohort studies/ or exp epidemiologic studies/ or exp clinical trial/ or exp evaluation studies as topic/ or exp statistics as topic/
19	((control and (group* or study)) or (time and factors) or program or survey* or ci or cohort or comparative stud* or evaluation studies or follow-up*).mp.
20	or/18-19
21	and/4,10,20
22	or/17,21
23	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
24	hi.fs. or case report.mp.
25	or/23-24
26	22 not 25
27	26 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2025 March 21

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Wong [112] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	exp metachromatic leukodystrophy/
2	(metachromatic adj1 leukodystroph*).ti,ab.
3	((arylsulfatase or (cerebroside adj1 sulfatase)) adj3 deficien*).ti,ab.
4	or/1-3
5	exp stem cell transplantation/
6	exp gene therapy/
7	((stem or cell* or (cord adj1 blood)) adj3 transplant*).ti,ab.
8	(gene adj1 therap*).ti,ab.
9	atidarsagen*.mp.
10	or/5-9
11	(random* or double-blind*).tw.
12	placebo*.mp.
13	or/11-12
14	and/4,10,13
15	14 not medline.cr.
16	15 not (exp animal/ not exp human/)
17	16 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
18	17 not ((afrikaans or albanian or arabic or armenian or azerbaijani or basque or belorussian or bosnian or bulgarian or catalan or chinese or croatian or czech or danish or dutch or english or esperanto or estonian or finnish or french or gallegan or georgian or german or greek or hebrew or hindi or hungarian or icelandic or indonesian or irish gaelic or italian or japanese or korean or latvian or lithuanian or macedonian or malay or norwegian or persian or polish or polyglot or portuguese or pushto or romanian or russian or scottish gaelic or serbian or slovak or slovene or spanish or swedish or thai or turkish or ukrainian or urdu or uzbek or vietnamese) not (english or german)).lg.

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 2 of 12, February 2025

#	Searches
1	[mh "Hereditary Central Nervous System Demyelinating Diseases"]
2	(metachromatic NEAR/1 leukodystroph*):ti,ab
3	((arylsulfatase OR (cerebroside NEAR/1 sulfatase)) NEAR/3 deficien*):ti,ab
4	#1 OR #2 OR #3
5	[mh "Stem Cell Transplantation"]
6	[mh ^"genetic therapy"]
7	((stem OR cell* OR (cord NEAR/1 blood)) NEAR/3 transplant*):ti,ab
8	(gene NEAR/1 therap*):ti,ab
9	atidarsagen*:ti,ab,kw
10	#5 OR #6 OR #7 #8 OR #9
11	#4 AND #10
12	#11 not (*clinicaltrial*gov* or *trialsearch*who* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
13	#12 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown))) in Trials

A7.1.3 Studien zur diagnostischen Güte

Suche nach Primärstudien: Studien zur diagnostischen Güte

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to April 02, 2025

#	Searches
1	exp Hereditary Central Nervous System Demyelinating Diseases/
2	(metachromatic adj1 leukodystroph*).ti,ab.
3	((arylsulfatase or (cerebroside adj1 sulfatase)) adj3 deficien*).ti,ab.
4	or/1-3
5	exp Chromatography, Liquid/
6	exp Mass Spectrometry/
7	Dried Blood Spot Testing/
8	(liquid adj1 chromatograph*).ti,ab.
9	(mass adj1 spectometr*).ti,ab.
10	(dried adj3 spot*).ti,ab.
11	(sul??atide* or ((arylsulfatase A or ARSA) adj2 activit*).ti,ab.
12	((ARSA* or PSAP* or SUMF1*) adj1 gene*).ti,ab.
13	or/5-12
14	and/4,13
15	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
16	hi.fs. or case report.mp.
17	or/15-16
18	14 not 17
19	18 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2025 April 02

#	Searches
1	exp metachromatic leukodystrophy/
2	(metachromatic adj1 leukodystroph*).ti,ab.
3	((arylsulfatase or (cerebroside adj1 sulfatase)) adj3 deficien*).ti,ab.
4	or/1-3
5	exp liquid chromatography/
6	exp mass spectrometry/
7	dried blood spot testing/
8	(liquid adj1 chromatograph*).ti,ab.
9	(mass adj1 spectometr*).ti,ab.
10	(dried adj3 spot*).ti,ab.
11	(sul??atide* or ((arylsulfatase A or ARSA) adj2 activit*).ti,ab.
12	((ARSA* or PSAP* or SUMF1*) adj1 gene*).ti,ab.
13	or/5-12
14	and/4,13
15	14 not medline.cr.
16	15 not (exp animal/ not exp human/)
17	16 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
18	17 not ((afrikaans or albanian or arabic or armenian or azerbaijani or basque or belorussian or bosnian or bulgarian or catalan or chinese or croatian or czech or danish or dutch or english or esperanto or estonian or finnish or french or gallegan or georgian or german or greek or hebrew or hindi or hungarian or icelandic or indonesian or irish gaelic or italian or japanese or korean or latvian or lithuanian or macedonian or malay or norwegian or persian or polish or polyglot or portuguese or pushto or romanian or russian or scottish gaelic or serbian or slovak or slovene or spanish or swedish or thai or turkish or ukrainian or urdu or uzbek or vietnamese) not (english or german)).lg.

A7.2 Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
metachromatic leukodystrophy OR (arylsulfatase AND deficiency)[Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(metachromatic leukodystrophy) OR (arylsulfatase AND deficien*)

3. Clinical Trials Information System

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain all of these terms)

Suchstrategie
metachromatic, leukodystrophy
arylsulfatase, deficiency

4. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
metachromatic leukodystrophy OR (arylsulfatase AND deficiency)

A7.3 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Zulassungsbehörden

EMA

URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

Suchbegriffe
Libmeldy
Atidarsagene autotemcel

FDA

URL: <https://www.fda.gov>

Suchbegriffe
Libmeldy

G-BA-Website und IQWiG-Website

G-BA

URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>

Suchbegriffe
Metachromatische Leukodystrophie

IQWiG

URL: <https://www.iqwig.de/projekte/projekte-und-ergebnisse/>

Suchbegriffe
Metachromatische Leukodystrophie