

Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB)
Antrag der Patientenvertretung nach
§ 140f SGB V auf Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf
Metachromatische Leukodystrophie (MLD)
gemäß § 135 Abs. 1 i. V. m. § 26 SGB V

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	2
2. Beschreibung der Zielkrankheit MLD	2
3. Therapie der MLD	3
4. Zielsetzung des Antrags und Beschreibung der Methode.....	5
5. Neugeborenen-Screeningprogramme auf MLD	6
6. Ablauf des Neugeborenen-Screenings auf MLD.....	8
7. Schaden-Nutzen Abwägung	9
8. Kosten-Nutzen Bewertung	9
9. Literaturverzeichnis	10

1. Einleitung

Das Erweiterte Neugeborenen-Screening (ENS) dient der frühzeitigen Erkennung und unverzüglichen Therapieeinleitung von Erkrankungen des Hormon-, Stoffwechsel- und Immunsystems sowie des neuromuskulären Systems. Derzeit werden Neugeborene auf 16 Zielerkrankungen im Rahmen des ENS gescreent. Unentdeckt können diese Krankheiten zu Organschäden, körperlicher oder geistiger Behinderung oder sogar zum Tod führen.

Die Erkenntnisse zum Erkrankungsbild, zur Diagnostik sowie vorhandene Therapien – gerade auch bei präsymptomatischer Detektion – machen die Metachromatische Leukodystrophie (MLD) zu einem Kandidaten für das bestehende ENS. Es existieren eine zugelassene Gentherapie sowie die Möglichkeit einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation für sowohl prä- als auch frühsymptomatische Formen der MLD, die eine enorme therapeutische Chance für Betroffene bedeuten. Somit stehen für alle MLD-Verlaufsformen Behandlungsoptionen zur Verfügung.

2. Beschreibung der Zielkrankheit MLD

Die metachromatische Leukodystrophie (MLD) ist eine seltene, autosomal-rezessiv vererbte lysosomale Speicherkrankheit, die durch eine Mutation im ARSA-Gen verursacht wird und zu einem Mangel des Enzyms Arylsulfatase A (ARSA) und der daraus resultierenden Anhäufung von toxischen Substanzen, den sog. Sulfatiden, im zentralen und peripheren Nervensystem sowie in Geweben und Organen führt (Fumagalli 2021). Die Geburtsprävalenz liegt in Europa bei 1:40.000 bis 100.000 (Laugwitz et al. 2024a).

Die MLD wird nach dem Alter des Auftretens der Symptome in vier klinische Subtypen eingeteilt: spätinfantil (LI, Ausbruch der Erkrankung vor dem Alter von 30 Monaten), früh-juvenil (EJ, Ausbruch zwischen 30 Monaten und dem 7. Lebensjahr), spät-juvenil (LJ, Ausbruch zwischen dem 7. und 16. Lebensjahr) und adult (Ausbruch ab dem Alter von 16 Jahren) (Kehrer 2021, Fumagalli 2021).

Die spätinfantile Form betrifft ca. 50-60 % der MLD-Patientinnen und Patienten. Die juvenile Form liegt bei etwa 20-40 % vor. 10-20% weisen die adulte Form auf (Gomez-Opsina 2024).

Die Diagnose wird mittels laborchemischer (enzymatischer) und genetischer Analyse gestellt. Es erfolgt die Messung des Enzyms Arylsulfatase A im Blut und die Bestimmung von Sulfatiden im Urin. Die genetische Bestätigung erfolgt über den Nachweis pathogener Varianten im ARSA-Gen. Die Art der pathogenen Variante im ARSA-Gen bestimmt die Schwere des Enzymdefekts, die unmittelbar Auswirkungen auf den Erkrankungsbeginn und den Erkrankungsverlauf hat (ELA 2024, Laugwitz et al. 2024a).

Patienten mit früh einsetzender Erkrankung zeigen in der Regel Hypotonie, Gangstörungen, Tetraplegie, Dysarthrie, Hör- und Sehstörungen und Inkontinenz. Es kommt zu einem rapiden Verlust der Willkürmotorik, der Sprache sowie der Kau- und Schluckfähigkeit. Bei Patienten mit einem späten Ausbruch der Krankheit treten typischerweise betont kognitive Symptome auf. Die Lebenserwartung von Betroffenen ist verkürzt. Unbehandelt führt die Erkrankung frühzeitig zum Tod. Insbesondere Kinder mit der spätinfantilen Verlaufsform erreichen nicht das Erwachsenenalter und versterben häufig im Alter zwischen 4 und 10 Jahren (ELA 2024, Harrington et al. 2019).

3. Therapie der MLD

Für die Behandlung der MLD liegt das Gentherapeutikum Atidarsagen autotemcel (Handelsname: Libmeldy®) vor. Mit Beschluss vom 04. November 2021 wurde der Zusatznutzen durch den G-BA für Kinder mit im späten Säuglingsalter (Late Infantile (LI)) oder frühen Kindesalter (Early Juvenile (EJ)) auftretenden Formen der metachromatischen Leukodystrophie (MLD) ohne klinische Manifestation der Erkrankung als erheblich bewertet.

Das Ausmaß des Zusatznutzen begründet sich in zum Teil dramatischen Effekten in patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere für die Endpunktkategorie Morbidität (Gemeinsamer Bundesausschuss 2024). Eine frühe Identifikation der Kinder im präsymptomatischen Zustand ist entscheidend und damit von maßgeblicher Bedeutung für den therapeutischen Erfolg.

Neben der Gentherapie gibt es für die spätjuvenile sowie für die adulte Verlaufsform die Möglichkeit der hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT). Auch hier

zeigen Daten, dass Betroffene von einer frühen, präsymptomatischen Therapie am meisten profitieren (Boucher et al. 2015).

Von der Arbeitsgruppe von Laugwitz et al. (2024a) liegen konsentierten Empfehlungen zum klinischen Management von Patientinnen und Patienten vor, die im Rahmen eines Neugeborenen-Screenings identifiziert werden. Nachfolgende Abbildung stellt den Behandlungs- und Monitoring-Algorithmus dar. Leitend für den Behandlungspfad ist die Bestimmung der vorliegenden MLD-Verlaufsform (Laugwitz et al. (2024a), Seite 148).

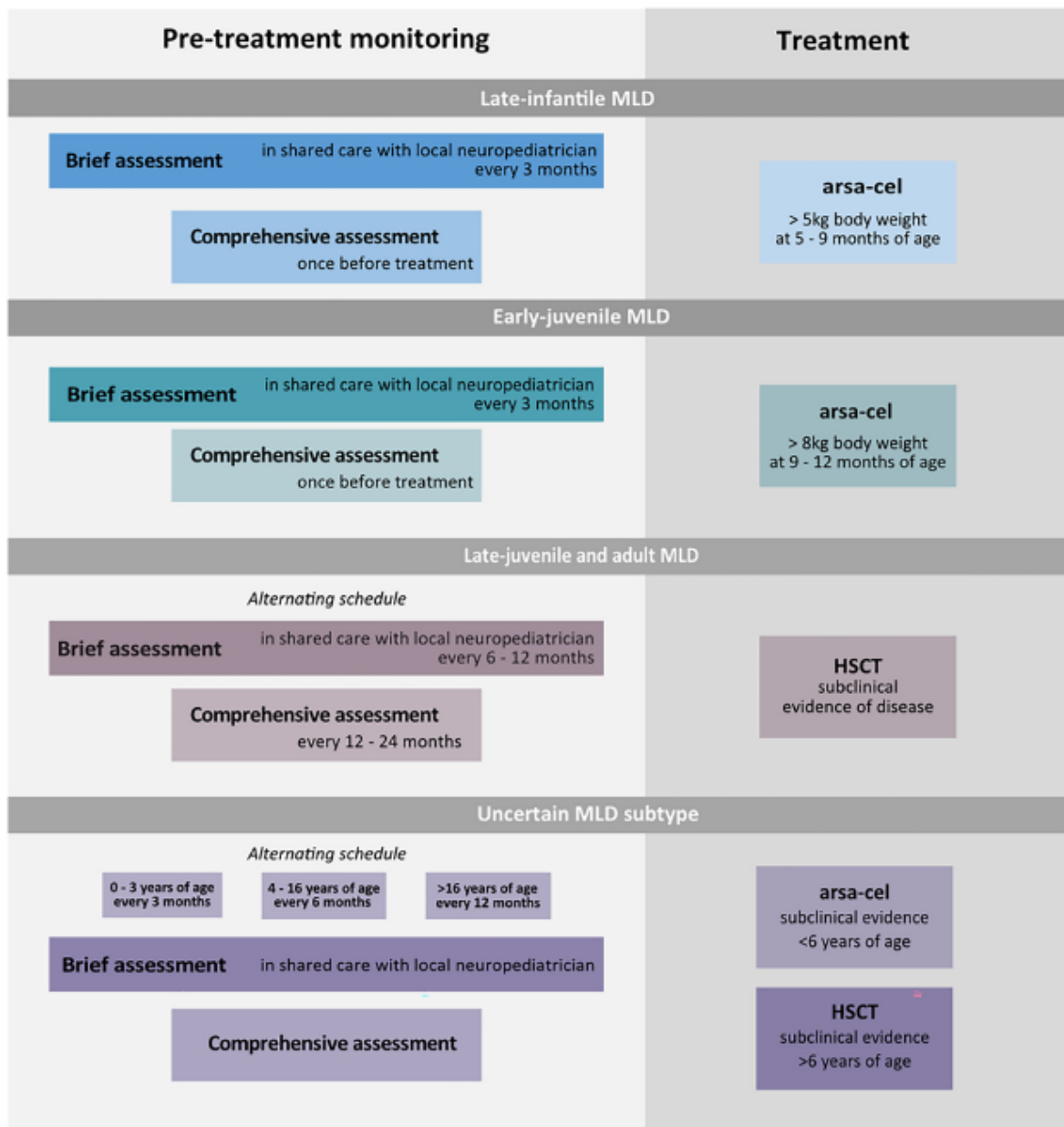


Fig. 1. Monitoring and management algorithm for individuals identified by newborn screening for metachromatic leukodystrophy. The monitoring and management recommendations are designed for four scenarios: 1) predicted late-infantile onset 2) predicted early-juvenile onset 3) predicted late onset (including late-juvenile and adult) and 4) predicted uncertain onset. Monitoring includes brief assessments and comprehensive assessments in alternating schedules (Table 2). This allows for collaborative care with local neuropsychiatricians and neurologists. Periodic post-treatment assessments are required according to the local standards of each MLD treatment center.

Abbildung 1: Monitoring- und Behandlungs-Algorithmus bei Detektion durch das Neugeborenen-Screening (aus Laugwitz et al. (2024a, S. 148)

4. Zielsetzung des Antrags und Beschreibung der Methode

Durch die Einführung einer systematischen Reihenuntersuchung von Neugeborenen auf MLD soll sichergestellt werden, dass Betroffene präsymptomatisch erkannt und einer spezialisierten Behandlung zugeführt werden. Die frühe Mortalität und Morbidität von Kleinkindern mit unerkannter MLD soll so vermieden bzw. reduziert und die

Lebensqualität der Betroffenen verbessert werden. Ziel des Antrags ist die Einführung eines Neugeborenen-Screenings auf MLD in Deutschland.

5. Neugeborenen-Screeningprogramme auf MLD

Daten zum Screening-Algorithmus zeigen, dass der Nachweis von MLD im Rahmen des Neugeborenen-Screenings präzise möglich ist mit nahezu keiner falsch-negativen Befundung.

Hong et al. (2021) zeigen anhand der Analyse retrospektiver Proben von 27.335 Trockenblutkarten, dass mittels eines two-tier-Algorithmus gute Ergebnisse hinsichtlich der Detektion von MLD-Patientinnen und Patienten im Rahmen eines Neugeborenen-Screenings möglich sind. Im first-tier wurden C16:0-Sulfatidwerte bestimmt, im second-tier die ARSA-Aktivität. Im Ergebnis zeigte sich eine falsch-positive Rate von 0,0037%.

Bekri et al. (2024) liefern Daten zum Screening-Algorithmus mit C16:1 Sulfatid als first-tier-Biomarker. Sie konnten zeigen, dass im Vergleich zwischen C16:1 versus C16:0 als first-tier-Biomarker die Rate an second-tier-Analysen mittels ARSA-Aktivität um das 20fache gesenkt werden konnte. Die Rate an falsch-negativen Befunden wird mit nahezu 0% angenommen. Unter Anwendung des von Bekri et al. (2024) dargelegten Algorithmus konnten 40 von 40 bestätigten MLD-Diagnosen identifiziert werden.

Laugwitz et al. (2024b) konnten jüngst Daten einer prospektiven Studie aus dem Zeitraum von Oktober 2021 bis Juli 2023 präsentieren. 109.259 Neugeborene wurden im Screeninglabor Hannover parallel zum bestehenden Erweiterten Neugeborenen-Screening (ENS) nach Kinder-Richtlinie des G-BA zusätzlich auf MLD gescreent. Die Screeningmethode bestand aus einer „three-tiered-screening-strategy“: C16:0 und C16:1-OH wurden als first-tier bestimmt. Bei erhöhten Werten erfolgte als second-tier die Bestimmung der ARSA-Aktivität. Im third-tier erfolgte eine genetische Analyse. Das Screening wurde als positiv gewertet, wenn erhöhte Sulfatid-Werte in Kombination mit geringer ARSA-Aktivität und einem homozygoten oder zwei heterozygoten klinisch relevanten Varianten im ARSA-Gen vorlagen. Die Analyse der Screening-Trockenblutkarten erfolgte mittels Ultrahoch-Flüssigchromatographie gekoppelt mit Massenspektrometrie (UHPLC-MS/MS). Nachfolgendes Schaubild stellt

den Screening-Algorithmus von Laugwitz et al. (2024b) sowie die anschließende Abklärungsdiagnostik und Behandlung dar:

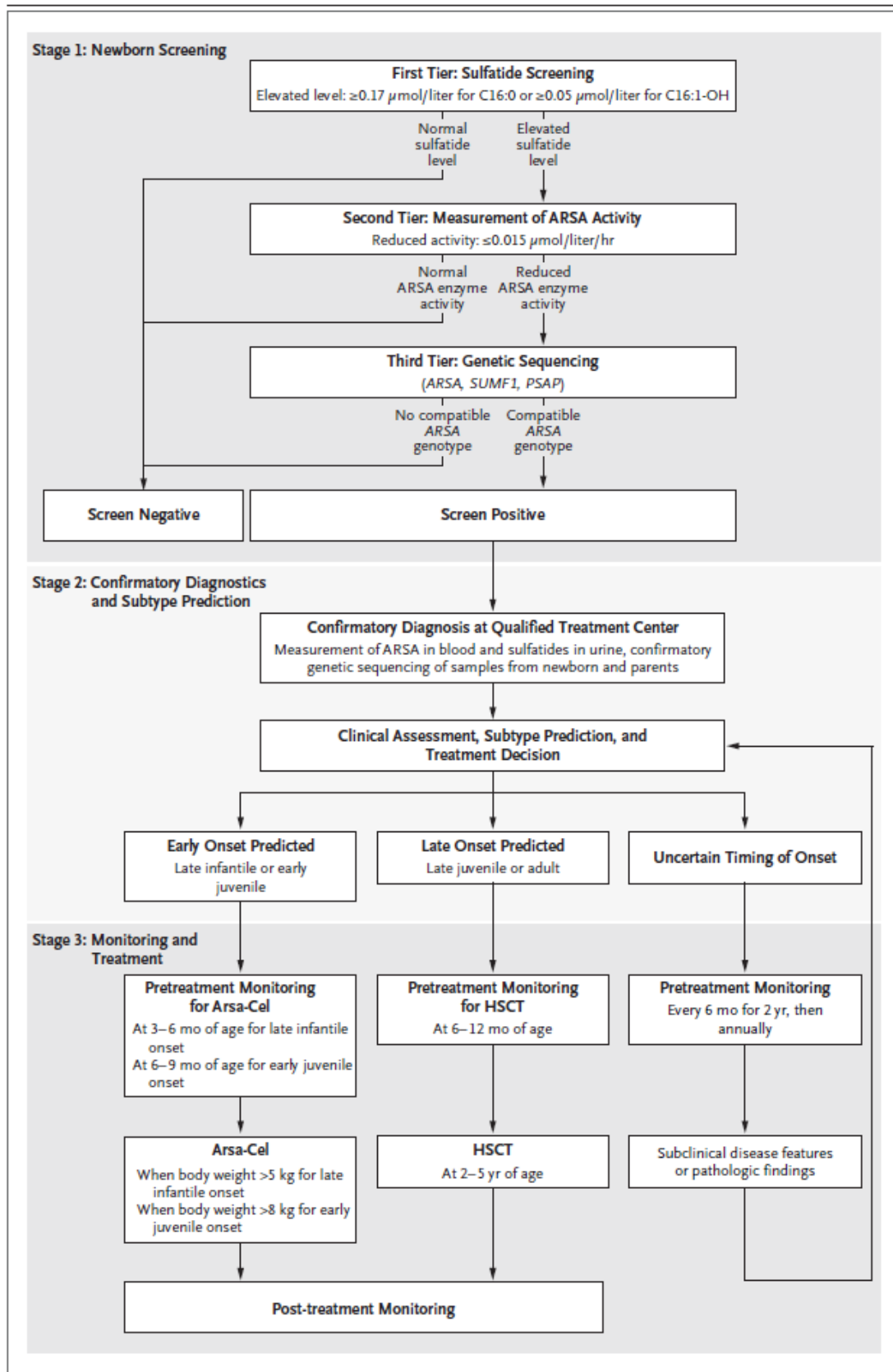


Abbildung 2: Screening-Algorithmus, Abklärungspfad und Behandlung (aus Laugwitz et al. 2024b, S. 2)

Erhöhte Sulfatidwerte lagen bei 381 Neugeborenen vor. Darunter konnten drei Kinder durch die second- und third-tier-Analyse als Screening positiv gewertet werden. Bei ihnen wurde die Diagnose einer MLD bestätigt.

Die Studie von Laugwitz et al. (2024b) zeigt, dass mittels des vorgelegten Screening-Algorithmus Neugeborene im asymptomatischen Zustand mit MLD identifiziert werden können und damit für die Betroffenen sich frühzeitige, therapeutische Möglichkeiten ergeben. Sowohl nach den Daten von Laugwitz et al. (2024b) als auch mit Verweis auf die obige Arbeit von Bekri et al. (2024) zeigt sich, dass eine Sensitivität von 100% und eine falsch-positiv Rate von nahezu 0% besteht.

6. Ablauf des Neugeborenen-Screenings auf MLD

Die MLD ist bisher keine Zielkrankheit im Rahmen des in Deutschland seit 2002 etablierten Erweiterten Neugeborenen-Screenings (ENS). Das ENS ist Bestandteil der Kinder-Richtlinie des G-BA. Das ENS dient der Früherkennung von angeborenen Stoffwechseldefekten, endokrinen Störungen und Defekten des Blutsystems, Immunsystems und neuromuskulären Systems bei Neugeborenen, die die körperliche und geistige Entwicklung der Kinder in nicht geringfügigem Maße gefährden. Durch das Screening soll eine unverzügliche Therapieeinleitung bei Diagnosestellung ermöglicht werden.

Die Untersuchung auf die derzeit im ENS nach der Kinder-Richtlinie des G-BA verankerten Zielkrankheiten erfolgt in den meisten Fällen mittels Tandem-Massenspektrometrie. Die Zielerkrankung Nr. 15 Sichelzellerkrankung wird mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie detektiert.

Die Voraussetzung zur Etablierung der MLD als weitere Zielerkrankung in das bestehende Neugeborenen-Screening sind gegeben. Die dargelegte Studie von Laugwitz (2024b) zeigt sowohl die sichere, zuverlässige Identifikation von betroffenen Neugeborenen durch den dargelegten Screening-Algorithmus als auch die Machbarkeit und Umsetzbarkeit dieser weiteren Zielerkrankung im bestehenden ENS.

Als Suchtest dient der Nachweis von erhöhten Sulfatidwerten, Messung des Enzyms Arylsulfatase A (ARSA-Aktivität) mittels Ultrahoch-Flüssigchromatographie gekoppelt mit Massenspektrometrie (UHPLC-MS/MS) und anschließender genetischer Analyse

zum ARSA-Gen. Die Bestimmung der genannten Marker ist mittels Trockenblutkarte möglich.

7. Schaden-Nutzen Abwägung

Ziel des Screenings ist eine frühzeitige Behandlung der Erkrankung um das Gesamtüberleben zu verbessern sowie schwerste klinische Symptome zu vermeiden. Der Test auf MLD wäre ein zusätzliches Ergebnis innerhalb des Neugeborenen-Screenings aus Trockenblut mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie. Diese geschieht nur mit Einwilligung der Eltern. Kurzfristige psychische Belastungen der Eltern können jedoch nicht in Gänze ausgeschlossen werden. Der Nutzen des Screenings überwiegt aber mögliche Verunsicherungen der Eltern. Notwendig sind auch hier die gute Aufklärung, standardisierte Durchführung und Schulung des medizinischen Personals.

8. Kosten-Nutzen Bewertung

Bei der Literaturrecherche wurden keine Angaben zur Kosteneinschätzung des Screenings bzw. Studien zur Kosten-Nutzen-Bewertung in Deutschland gefunden. Daher sind dazu keine validen Aussagen möglich.

9. Literaturverzeichnis

Bekri S, Bley A, Brown HA, Chanson C, Church HJ, Gelb MH, Hong X, Janzen N, Kasper DC, Mechtler T, Morton G, Murko S, Oliva P, Tebani A, Wu THY (2024). Higher precision, first tier newborn screening for metachromatic leukodystrophy using 16:1-OH-sulfatide. *Mol Genet Metab.* 142(1):108436.

Boucher AA, Miller W, Shanley R, Ziegler R, Lund T, Raymond G, Orchard PJ (2015). Long-term outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for metachromatic leukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Orphanet J Rare Dis.* 7;10:94.

ELA (2024). Europäische Vereinigung gegen Leukodystrophien. Metachromatische Leukodystrophie (MLD). verfügbar unter: <https://elaev.de/leukodystrophien/arten/mlid/> (letzter Zugriff: 08.10.2024).

Fumagalli F, Zambon AA, Rancoita PMV, Baldoli C, Canale S, Spiga I, Medaglini S, Penati R, Facchini M, Ciotti F, Sarzana M, Lorioli L, Cesani M, Natali Sora MG, Del Carro U, Cugnata F, Antonioli G, Recupero S, Calbi V, Di Serio C, Aiuti A, Biffi A, Sessa M. (2021). Metachromatic leukodystrophy: A single-center longitudinal study of 45 patients. *J Inherit Metab Dis.*;44(5):1151-1164.

Gomez-Ospina N. (2024). Arylsulfatase A Deficiency. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024.

Gemeinsamer Bundesausschuss. (2024). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atidarsagen autotemcel OTL-200 (Metachromatische Leukodystrophie mit biallelischer Mutation im ARSA-Gen). verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/684/#beschluesse> (letzter Zugriff: 08.10.2024).

Harrington M, Whalley D, Twiss J, Rushton R, Martin S, Huynh L, Yang H. (2019). Insights into the natural history of metachromatic leukodystrophy from interviews with caregivers. *Orphanet J Rare Dis.* 29;14(1):89.

Hong X, Daiker J, Sadilek M, Ruiz-Schultz N, Kumar AB, Norcross S, Dansithong W, Suhr T, Escolar ML, Ronald Scott C, Rohrwasser A, Gelb MH. (2021). Toward newborn screening of metachromatic leukodystrophy: results from analysis of over 27,000 newborn dried blood spots. *Genet Med.* 23(3):555-561.

Kehrer C, Elgün S, Raabe C, Böhringer J, Beck-Wödl S, Bevot A, Kaiser N, Schöls L, Krägeloh-Mann I, Groeschel S. (2021). Association of Age at Onset and First Symptoms With Disease Progression in Patients With Metachromatic Leukodystrophy. *Neurology.* 12;96(2):e255-e266.

Laugwitz L, Schoenmakers DH, Adang LA, Beck-Woedl S, Bergner C, Bernard G, Bley A, Boyer A, Calbi V, Dekker H, Eichler F, Eklund E, Fumagalli F, Gavazzi F, Grønborg SW, van Hasselt P, Langeveld M, Lindemans C, Mochel F, Oberg A, Ram D, Saunier-Vivar E, Schöls L, Scholz M, Sevin C, Zerem A, Wolf NI, Groeschel S. (2024a). Newborn screening in metachromatic leukodystrophy - European consensus-based recommendations on clinical management. *Eur J Paediatr Neurol.* 49:141-154.

Laugwitz L, Mechtler TP, Janzen N, Oliva P, Kasper AR, Teunissen CE, Bürger F, Janda J, Döring M, Weitz M, Lang P, Martin P, Beck-Woedl S, Chanson C, Essing MM, Shenker A, Haack TB, Schulte JH, Rosewich H, Streubel B, Kasper DC, Groeschel S. (2024b). Newborn Screening and Presymptomatic Treatment of Metachromatic Leukodystrophy. *N Engl J Med.* 391:1256-1258.