



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Eladocagene Exuparvovec

Vom 2. Februar 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	4
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	15
4.	Verfahrensablauf.....	15
5.	Beschluss	17
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	27
B.	Bewertungsverfahren	34
1.	Bewertungsgrundlagen	34
2.	Bewertungsentscheidung.....	34
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	35
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	36
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	40
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	41
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	41
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	42
5.1	Stellungnahme der PTC Therapeutics International Limited.....	42
5.2	Stellungnahme von Prof. Dr. Karl Kiening, Universitätsklinikum Heidelberg	81
5.3	Stellungnahme von Prof. Dr. Thomas Opladen, Universitätsklinikum Heidelberg..	87
5.4	Stellungnahme der Bayer Vital GmbH	95

5.5	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	99
D.	Anlagen	103
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	103
2.	Abbildungen und Anhang der Stellungnahme von PTC Therapeutics International Limited.....	118

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für zugelassene Arzneimittel für neuartige Therapien im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes besteht gemäß § 35a Abs. 1b SGB V die Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V. Die ärztliche Behandlung mit einem solchen Arzneimittel unterliegt nicht der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach den §§ 135, 137c oder 137h.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor

festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Eladocagene Exuparvovec am 15. August 2022 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 15. August 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Eladocagene Exuparvovec zur Behandlung „[...] von Patienten im Alter ab 18 Monaten mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangels mit einem schweren Phänotyp“ ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen. Bei Eladocagene Exuparvovec handelt es sich um eine Gentherapie im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. November 2022 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G12-01) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Eladocagene Exuparvovec nicht abgestellt.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Eladocagene Exuparvovec (Upstaza) gemäß Fachinformation

Upstaza ist indiziert für die Behandlung von Patienten im Alter ab 18 Monaten mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangels mit einem schweren Phänotyp.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. Februar 2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Eladocagene Exuparvovec wie folgt bewertet:

Patientinnen und Patienten im Alter ab 18 Monate mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangels mit einem schweren Phänotyp

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung von Eladocagene Exuparvovec die einarmigen Studien AADC-010, AADC-011, AADC-CU/1601 sowie die Langzeitnachbeobachtungsstudie AADC-1602 vor. Darüber hinaus reicht der pharmazeutische Unternehmer eine natürliche Verlaufskohorte (NHDB) aus publizierten Fällen ein.

Studie AADC-010: Bei der Studie AADC-010 handelt es sich um eine offene, einarmige, monozentrische, prospektive Phase-I/II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Eladocagene Exuparvovec bei Kindern > 2 Jahre mit bestätigter Diagnose eines AADC-Mangels. Es wurden 10 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten erhielten eine einmalige Injektion von Eladocagene Exuparvovec ins Gehirn und wurden zunächst bis zu 5 Jahre nachbeobachtet. Die Studie endete am 31. Dezember 2021.

Studie AADC-011: Es handelt sich um eine offene, einarmige, monozentrische, prospektive Phase-IIb-Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Eladocagene Exuparvovec bei Kindern zwischen 2 und 6 Jahren mit bestätigter Diagnose eines AADC-Mangels. Der Wirkstoff wurde in zwei Dosierungen angewendet ($1,8 \times 10^{11}$ Vg; $2,4 \times 10^{11}$ Vg), wobei für die Nutzenbewertung ausschließlich die mit der zugelassenen Dosierung von $1,8 \times 10^{11}$ Vg behandelten Patientinnen und Patienten ($n = 3$) relevant sind. Nach der Verabreichung von Eladocagene Exuparvovec ins Gehirn wurden die Kinder bis zu 12 Monate nachbeobachtet. Zu Monat 13 erfolgte eine telefonische Abschlussvisite zur Monitorisierung der Sicherheit. Das Studienende war für Januar 2022 vorgesehen.

Primärer Endpunkt der Studien AADC-010 und AADC-011 war jeweils die Messung der motorischen Funktion mittels der Peabody Developmental Motor Scales – Second Edition (PDMS-2). Dabei wurde der Anteil der Personen bestimmt, die den Kopf vollständig kontrollieren konnten, die ohne Hilfe sitzen konnten, die mit Unterstützung stehen konnten und die mit Unterstützung gehen konnten. Sekundäre Endpunkte waren u. a. Erhebungen mittels Alberta Infant Motor Scale (AIMS) und Bayley Scales of Infant Development – Third Edition (BSID-III), Veränderungen des Körpergewichts, AADC-bezogene Symptome, Muskelkraft und tiefe Sehnenreflexe.

Studie AADC-CU/1601: Die Studie AADC-CU ist eine prospektive, einarmige, monozentrische Studie zur Verabreichung von Eladocagene Exuparvovec im Rahmen eines Härtefallprogramms. Kinder zwischen 2 und 6 Jahren mit einer bestätigten Diagnose eines AADC-Mangels erhielten Eladocagene Exuparvovec. Die Studie AADC-1601 ist eine retrospektive, einarmige, monozentrische Studie zur Nachbeobachtung der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Eladocagene Exuparvovec bei Patientinnen und Patienten mit AADC-Mangel aus der Studie AADC-CU. Die Datensammlung hat auf Basis der Krankenakten stattgefunden. Es wurden 8 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und bis zu Monat 60 nachbeobachtet. Primärer Endpunkte waren Veränderungen der motorischen und geistigen Entwicklung sowie Veränderungen der Neurotransmitter-Metaboliten HVA oder 5-HIAA im Liquor. Sekundäre Endpunkte beinhalteten u. a. Veränderungen des Körpergewichts.

Studie AADC-1602: In die Langzeitbeobachtungsstudie AADC-1602 wurden Patientinnen und Patienten mit entsprechendem Einverständnis aus den Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601 eingeschlossen und nachbeobachtet. Der pharmazeutische Unternehmer hat einen Datenschnitt vom 15. Juli 2022 eingereicht. Dieser bildet nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers die Basis für die Zulassung bei der FDA (U.S. Food and Drug Administration).

Indirekte Vergleiche

Der pharmazeutische Unternehmer reicht im Rahmen der Nutzenbewertung indirekte Vergleiche ohne Brückenkomparator für die Endpunkte Mortalität und motorische Funktion ein. Dazu vergleicht der pharmazeutische Unternehmer die Daten der Langzeitbeobachtungsstudie AADC-1602 (Datenschnitt 15. Juli 2022) mit einer natürlichen Verlaufskohorte (NHDB).

Zur Bildung der NHDB führt der pharmazeutische Unternehmer eine systematische Recherche nach publizierten AADC-Fällen durch.

Im Rahmen der Konsensusleitlinie² von 2017 wurde eine natürliche Verlaufskohorte aus 117 bestätigten AADC-Fällen identifiziert und veröffentlicht, von denen 103 ausreichend Informationen zur Schweregradeinteilung aufwiesen. Als „schwer“ wurden 82 Kinder eingestuft, die „keine oder sehr eingeschränkte Entwicklungsmeilensteine (vollständig abhängig)“ vorwiesen. Diese Kohorte bildet die Grundlage des von der EMA für die Zulassung von Eladocagene Exuparvovec herangezogenen indirekten Vergleichs („Wassenberg“-Kohorte). Die „Wassenberg“-Kohorte wurde aufgrund der limitierten Quelldaten und fehlender Aktualität vorliegend nicht herangezogen.

Der pharmazeutische Unternehmer führte eine erneute Recherche (bis Juli 2022) durch. Dabei wurden 185 AADC-Fälle mit ausreichenden Patientendaten identifiziert, von denen 163 nicht am Entwicklungsprogramm von Eladocagene Exuparvovec beteiligt waren. Des Weiteren mussten die Patientinnen und Patienten das für die klinischen Studien definierte früheste Studieneinschlussalter von mindestens 24 Monaten lebend und gleichzeitig ohne vollständige Kopfkontrolle erreicht haben. Es konnten 46 Kinder identifiziert werden, die diesen Anforderungen entsprachen. Diese Vergleichskohorte wurde ebenfalls im Rahmen des Zulassungsprozesses eingereicht, jedoch aufgrund des geringen Stichprobenumfangs von der EMA nicht herangezogen.

Zusätzlich reicht der pharmazeutische Unternehmer Ereigniszeitanalysen für das Erreichen der motorischen Meilensteine der Patientinnen und Patienten aus der Studie AADC-1602 im Vergleich zur NHDB mit bekanntem genetischem AADC-Defekt (n = 35) ein.

² Wassenberg T, Molero-Luis M, Jeltsch K, Hoffmann GF, Assmann B, Blau N, et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):12.

Die vorgelegten indirekten Vergleiche für Mortalität und Morbidität sind mit erheblichen methodischen Limitationen behaftet.

Aufgrund des fehlenden Nachweises der Strukturgleichheit wird der indirekte Vergleich als unsicher eingeschätzt. Es liegen keine Informationen zu bekannten krankheitsmodifizierenden Faktoren vor, die als mögliche Effektmodifikatoren in Betracht gezogen werden könnten. Darüber hinaus liegen nur für wenige Merkmale Patientencharakteristika vor. Für die NHDB-Population stehen keine Informationen zu symptomorientierten Therapien zur Verfügung.

Des Weiteren ist zu beachten, dass die Kinder der AADC-Studien zu Baseline im Median 51 Monate alt waren. Damit lag das mediane Alter deutlich über 24 Monaten, wobei für die NHDB lediglich die fehlende Kopfkontrolle zu Monat 24 ausschlaggebend war für einen Einschluss. Kinder, die frühzeitig verstarben, konnten somit nicht in die AADC-Studien eingeschlossen werden. Sofern diese Kinder jedoch in wissenschaftlichen Publikationen erfasst wurden, konnten sie in die NHDB eingehen. Demzufolge liegt ein Immortal time bias zugunsten von Eladocagene Exuparvovec vor, da frühzeitig auftretende Ereignisse in der Intervention nicht auftreten konnten. Außerdem kann nicht ausgeschlossen werden, dass aufgrund des unterschiedlichen Alters zu Baseline Patientinnen und Patienten mit besonders schwerem Krankheitsverlauf und frühzeitigem Versterben überwiegend in der NHDB erfasst sind.

Darüber hinaus weichen die Beobachtungszeiten der NHDB und AADC-Population sehr stark voneinander ab. Das mediane Alter zum letzten Beobachtungszeitpunkt lag für die AADC-Population bei 117 Monaten (Min; Max: 41,1; 206,8) gegenüber einem medianen Alter von 63 Monaten (Min; Max: 24; 228) bei der NHDB. Es liegen keine Informationen zu den Regeln oder Gründen von Zensierungen vor, die insbesondere in der NHDB-Kohorte mit 93,5% mit einer sehr hohen Rate vorlagen.

Des Weiteren zeigt sich hinsichtlich des Zeitpunkts der Diagnosestellung, dass die Kinder der NHDB im Median 28 Monate alt waren. Damit waren die Kinder der NHDB zu diesem Zeitpunkt älter als die Kinder der Studien AADC-010 (10,5 Monate), AADC-011 (9 Monate) und AADC-1601 (15 Monate). Unklar ist, inwieweit die spätere Diagnose in der NHDB den Zugang zu symptomorientierten Therapien beeinflusste und ob diese Therapien unabhängig vom Versorgungskontext gleichermaßen verfügbar waren.

Vor dem Hintergrund der nicht ausreichend belegten Strukturgleichheit der beiden Studienpopulationen wird der indirekte Vergleich nicht als ausreichend valide eingestuft und kann nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Die NHDB dokumentiert jedoch einen deterministisch verlaufenden natürlichen Krankheitsverlauf bei Kindern mit AADC-Mangel, in dem die motorischen Meilensteine von der weit überwiegenden Mehrheit der Patientinnen und Patienten nicht erreicht werden. Daher können die dramatischen Effekte von Eladocagene Exuparvovec in den Meilensteinanalysen im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Mortalität

Es traten 6 Todesfälle in der Langzeitbeobachtungsstudie AADC-1602 zum Datenschnitt 15. Juli 2022 auf.

Morbidität

Peabody Developmental Motor Scales – Second Edition (PDMS-2)

Der Peabody Developmental Motor Scales – Second Edition (PDMS-2) wurde zur Bestimmung der motorischen Fähigkeiten eingesetzt. Der PDMS-2 ist ein standardisierter Test der bei Säuglingen und Kindern von der Geburt bis zum Alter von 5 Jahren die Grob- und Feinmotorik misst. Jedes der 249 Items entspricht einer bestimmten motorischen Fähigkeit, die durch eine Untersuchungsperson auf einer 3-Punkt-Skala von 0 bis 2 eingeschätzt wird. Dabei stellt „2“ die maximale Punktzahl dar, d.h. die festgelegten Kriterien werden vollständig erfüllt. Bei

einer „1“ zeigt die Leistung des Kindes zwar eine deutliche Ähnlichkeit mit den Kriterien für die Bewältigung der Aufgabe, die Kriterien werden aber nicht vollständig erfüllt. Höhere Werte stehen für eine bessere Funktion. In den AADC-Studien wurde die Testbewertung zur Vereinfachung geändert, sodass nur „0“ für „Fähigkeit nicht vorhanden“ und „2“ für „Fähigkeit vorhanden“ erfasst wurden. Der pharmazeutische Unternehmer führt in seiner schriftlichen Stellungnahme aus, dass Zwischenwerte („1“) als nicht erreicht („0“) gewertet wurden. Die Auswertung fand als Rohwerte und nicht gegenüber der Normpopulation statt. Auf der Grundlage dieser Erhebung leitet der pharmazeutische Unternehmer in den Studien AADC-010, AADC-011, AADC-CU/1601 sowie der daran anschließenden Langzeitnachbeobachtungsstudie AADC-1602 die motorischen Meilensteine „vollständige Kopfkontrolle“, „Sitzen ohne Unterstützung“, „Stehen mit Unterstützung“ und „Gehen mit Unterstützung“ ab.

Die Veränderung im PDMS-2 Gesamtwert zwischen Baseline und Monat 60 betrug für die Langzeitnachbeobachtungsstudie AADC-1602 115 Punkte. Die Veränderungen deuten darauf hin, dass die Kinder im Vergleich zu Baseline eine bessere Funktion aufwiesen. Es wurden keine Angaben identifiziert, welches Maximum der PDMS-2 Gesamtwert annehmen kann. Daher ist eine weitergehende Interpretation dieser Veränderungen nicht möglich.

Für einen indirekten Vergleich der Endpunkte „Erreichen der motorischen Meilensteine“ wird der Datenschnitt vom 15. Juli 2022 der Langzeitnachbeobachtungsstudie AADC-1602 mit der natürlichen Verlaufskohorte vorgelegt. Die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen zu den Meilensteinen „Vollständige Kopfkontrolle“ und „Sitzen ohne Unterstützung“ zeigen sehr große Effekte zugunsten von Eladocagene Exuparvovec, die im Bereich von „dramatischen Effekten“ liegen. Eine Auswertung für den nächsten definierten Meilenstein („Stehen mit Unterstützung“) wurde nicht vorgelegt. Der Gruppenunterschied im folgenden Meilenstein „Gehen mit Unterstützung“ erreichte keine statistische Signifikanz.

Bayley Scales of Infant Development – Third Edition (BSID-III), Sprachskala und kognitive Skala

Die Bayley Scales of Infant Development – Third Edition (BSID-III) ist eine standardisierte, normenbezogene Beurteilung von Entwicklungsfunktionen bei Säuglingen und Kleinkindern bis 42 Monate. Das Instrument ist unterteilt in 5 Bereiche: kognitives, sprachliches, motorisches, sozial-emotionales und adaptives Verhalten. In den Studien AADC-010 und AADC-011 sowie der daran anschließenden Langzeitnachbeobachtungsstudie AADC-1602 kamen lediglich die Subskalen „Kognitives Verhalten“ und „Sprachliches Verhalten“ zum Einsatz.

Im Vergleich zu Baseline wurde für die gepoolte AADC-Population in der kognitiven Skala zu Monat 60 eine Veränderung um 22 Punkte erzielt. Geringere Veränderungen zeigten sich in den Sprachskalen; für die Skala expressive Kommunikation zeigte sich zwischen Baseline und Monat 60 eine Veränderung um 6 Punkte und für die Skala rezeptive Kommunikation zu Monat 60 eine Veränderung um 8 Punkte.

Da Angaben zu möglichen Maximalwerten der Skalen fehlen, können neben der positiven Richtung der Veränderungen für eine Verbesserung der Funktion keine weiteren Aussagen getroffen werden.

Alberta Infant Motor Scale (AIMS)

Die Alberta Infant Motor Scale (AIMS) ist ein Beobachtungsinstrument zur Identifizierung einer verzögerten motorischen Entwicklung von der Geburt bis zum selbstständigen Gehen. Das Beobachtungsinstrument wurde in den Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601 sowie der daran anschließenden Langzeitnachbeobachtungsstudie AADC-1602 eingesetzt.

Die Veränderungen im AIMS-Gesamtwert für die Studie AADC-1602 betrug zwischen Baseline und Monat 36 25 Punkte.

Bei einem maximalen Gesamtwert von 58 Punkten und den sehr niedrigen Ausgangswerten in den AADC-Studien kann daher von einer besseren motorischen Funktion zu diesem Zeitpunkt bei den Studienteilnehmenden im Vergleich zu Baseline ausgegangen werden.

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse wurden bei Patientinnen und Patienten der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601 im Rahmen der Langzeitnachbeobachtungsstudie AADC-1602 erhoben.

Es traten bei allen Patientinnen und Patienten unerwünschte Ereignisse bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei nahezu allen Studienteilnehmenden beobachtet.

Gesamtbewertung

Für Eladocagene Exuparvovec zur Behandlung von Patientinnen und Patienten im Alter ab 18 Monate mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangels mit einem schweren Phänotyp liegen Ergebnisse der einarmigen Langzeitnachbeobachtungsstudie AADC-1602 zu den Endpunkten Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor. Darüber hinaus wurde ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator für die Endpunkte Mortalität sowie dem Morbiditätspunkt „Erreichen der motorischen Meilensteine“ vorgelegt. Dazu vergleicht der pharmazeutische Unternehmer die Daten der Langzeitbeobachtungsstudie AADC-1602 (Datenschnitt 15. Juli 2022) mit einer natürlichen Verlaufskohorte (NHDB).

Der vorgelegte indirekte Vergleich kann aufgrund der beschriebenen Limitationen nicht berücksichtigt werden.

Auch wenn der indirekte Vergleich nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann, dokumentiert die NHDB einen deterministisch verlaufenden natürlichen Krankheitsverlauf bei Kindern mit AADC-Mangel, in dem die motorischen Meilensteine von der weit überwiegenden Mehrheit der Patientinnen und Patienten nicht erreicht werden. Daher können die in der Langzeitnachbeobachtungsstudie AADC-1602 gezeigten dramatischen Effekte in den Meilenstein-Analysen für die Nutzenbewertung berücksichtigt und mit hinreichender Sicherheit Vorteile von Eladocagene Exuparvovec für die Endpunkte „Erreichen der vollständigen Kopfkontrolle“ und „Sitzen ohne Unterstützung“ im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf abgeleitet werden.

Da keine robusten Daten für eine vergleichende Bewertung vorliegen, ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

Darüber hinaus bestehen aufgrund fehlender Daten zur Lebensqualität und fehlender vergleichender Daten zur Mortalität und zum Sicherheitsprofil von Eladocagene Exuparvovec relevante Unsicherheiten, die eine Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht ermöglichen.

Insgesamt wird für Eladocagene Exuparvovec ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Für die Nutzenbewertung konnten nur einarmige Daten berücksichtigt werden.

Das Verzerrungspotenzial der einarmigen Studiendaten wird auf Studien- und Endpunktebene als hoch eingeschätzt.

Die Aussagekraft der Nachweise wird entsprechend als „Anhaltspunkt“ eingestuft.

2.1.3 Befristung und Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Eladocagene Exuparvovec findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Diese ergeben sich aus den mit der Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen verbundenen Auflagen: ein Register für Patientinnen und Patienten mit AADC-Mangel, die entweder mit Eladocagene Exuparvovec behandelt wurden oder nicht (PTC-AADC-MA-406 (AADCAchieve)). Dabei sollen unter anderem Daten zur Langzeitwirksamkeit sowie Sicherheit von Eladocagene Exuparvovec gesammelt werden. Neben jährlichen Interimsberichten werden die finalen Daten für das Jahr 2036 erwartet. Des Weiteren werden finale Daten für die Langzeitbeobachtungsstudie AADC-1602 im Jahr 2030 erwartet, auch hier gibt es jährliche Interimsberichte. Diese erwarteten zusätzlichen Daten werden als relevant für die Nutzenbewertung eingestuft und sollen nach Ablauf der Befristung eingereicht werden.

Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses von 5 Jahren bis zum 15. Februar 2028 als angemessen erachtet.

Auch wenn zu diesem Zeitpunkt noch nicht die finalen Daten vorgelegt werden können, wird es als sachgerecht erachtet zu diesem Zeitpunkt eine erneute Bewertung der neuen Daten durchzuführen.

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse aus den jeweiligen Interimsanalysen zu allen patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere auch zu den motorischen Meilensteinen „Stehen mit Unterstützung“ und „Gehen mit Unterstützung“, die für den Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden, aus den Studien AADC-MA-406 und AADC-1602 vorgelegt werden.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Eladocagene Exuparvovec erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier für den Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Eladocagene Exuparvovec einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Abs. 1 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vorliegt, weil die erforderlichen Nachweise nicht vollständig sind.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Eladocagene Exuparvovec aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Upstaza“ mit dem Wirkstoff Eladocagene Exuparvovec. Upstaza wurde als Orphan Drug und unter besonderen Bedingungen für die Behandlung von Patienten im Alter ab 18 Monaten mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangels mit einem schweren

Phänotyp zugelassen. Für Eladocagene Exuparvovec zur Behandlung von Patientinnen und Patienten im Alter ab 18 Monate mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangels mit einem schweren Phänotyp liegen Ergebnisse der einarmigen Langzeitnachbeobachtungsstudie AADC-1602 zu den Endpunkten Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor. Darüber hinaus wurde ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich ohne Brückenkompator für die Endpunkte Mortalität sowie dem Morbiditätsendpunkt „Erreichen der motorischen Meilensteine“ vorgelegt. Dazu vergleicht der pharmazeutische Unternehmer die Daten der Langzeitbeobachtungsstudie AADC-1602 (Datenschnitt 15. Juli 2022) mit einer natürlichen Verlaufskohorte (NHDB).

Der vorgelegte indirekte Vergleich kann aufgrund der beschriebenen Limitationen nicht berücksichtigt werden.

Auch wenn der indirekte Vergleich nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann, dokumentiert die NHDB einen deterministisch verlaufenden natürlichen Krankheitsverlauf bei Kindern mit AADC-Mangel, in dem die motorischen Meilensteine von der weit überwiegenden Mehrheit der Patientinnen und Patienten nicht erreicht werden. Daher können die in der Langzeitnachbeobachtungsstudie AADC-1602 gezeigten dramatischen Effekte in den Meilenstein-Analysen für die Nutzenbewertung berücksichtigt und mit hinreichender Sicherheit Vorteile von Eladocagene Exuparvovec für die Endpunkte „Erreichen der vollständigen Kopfkontrolle“ und „Sitzen ohne Unterstützung“ im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf abgeleitet werden.

Da keine robusten Daten für eine vergleichende Bewertung vorliegen, ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

Darüber hinaus bestehen aufgrund fehlender Daten zur Lebensqualität und fehlender vergleichender Daten zur Mortalität und zum Sicherheitsprofil von Eladocagene Exuparvovec relevante Unsicherheiten, die eine Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht ermöglichen. Das Verzerrungspotenzial der einarmigen Studiendaten wird auf Studien- und Endpunktebene als hoch eingeschätzt.

Insgesamt wird für Eladocagene Exuparvovec ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen. Der pharmazeutische Unternehmer geht bei der Berechnung der Untergrenze der Spanne implizit von einer vollständigen Erfassung des Krankheitsbildes in Deutschland aus. Dies ist nicht nachvollziehbar. Daher ist bei der Untergrenze von einer Unterschätzung auszugehen. Die Obergrenze der Spanne ist plausibel.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Upstaza (Wirkstoff: Eladocagene Exuparvovec) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 14. Dezember 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/upstaza-epar-product-information_de.pdf

Mit Beschluss vom 20. Oktober 2022 wurde die Erforderlichkeit eines Beschlusses nach § 136a Absatz 5 SGB V gemäß 9. Kapitel § 5 Satz 2 VerFO für die Anwendung von Eladocagene Exuparvovec im Anwendungsgebiet „Behandlung eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangels“ festgestellt. Sobald entsprechende Regelungen zu Maßnahmen zur Qualitätssicherung gemäß ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie in Kraft treten, sind sie außerdem zu beachten.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Eladocagene Exuparvovec muss in einer Behandlungseinrichtung, das auf stereotaktische Neurochirurgie spezialisiert ist, von einem qualifizierten Neurochirurgen bzw. einer qualifizierten Neurochirurgin unter kontrollierten aseptischen Bedingungen durchgeführt werden.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial (d. h. die chirurgische Anleitung und das Apothekenhandbuch) für medizinisches Fachpersonal (d. h. Neurologinnen bzw. Neurologen, Neurochirurginnen bzw. Neurochirurgen und Pharmazeutinnen bzw. Pharmazeuten) und ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zur Vorbereitung und Durchführung der stereotaktischen Verabreichung von Eladocagene Exuparvovec. Die chirurgische Anleitung für Eladocagene Exuparvovec dient der Sicherstellung der korrekten Anwendung des Produkts zur Minimierung der Risiken in Zusammenhang mit der Verabreichung, einschließlich des Austretens von zerebrospinaler Flüssigkeit. Der Risikomanagement-Plan sieht im Detail vor, dass das Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal relevante Informationen für die sichere Handhabung und Entsorgung der betroffenen Materialien 14 Tage nach der Verabreichung des Produkts enthält, zusammen mit Informationen bezüglich des Ausschlusses vom Spenden von Blut, Organen, Geweben, Zellen für die Transplantation nach der Verabreichung von Eladocagene Exuparvovec. Das Apothekenhandbuch enthält Informationen zu Empfang, Lagerung, Ausgabe, Vorbereitung, Rückgabe und/oder Vernichtung und Rückverfolgbarkeit des Produkts. Vor der Planung des Eingriffs geht ein Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers die chirurgische Anleitung für Eladocagene Exuparvovec mit dem Neurochirurgen bzw. der Neurochirurgin und das Apothekenhandbuch mit dem Apotheker bzw. der Apothekerin durch.

Die Kriterien für Behandlungseinrichtungen sollten Folgendes umfassen:

- Vorhandensein von oder Zusammenarbeit mit einem Neurochirurgen bzw. einer Neurochirurgin mit Erfahrung in stereotaktischer Neurochirurgie, der bzw. die in der Lage ist, Eladocagene Exuparvovec zu verabreichen;
- Vorhandensein einer Krankenhausapotheke, die die Handhabung und Vorbereitung Adeno-assoziiertes Virusvektor-basierter Gentherapieprodukte übernehmen kann;
- Verfügbare Tiefsttemperatur-Gefriergeräte (≤ -65 °C) innerhalb der Apotheke der Behandlungseinrichtung für die Aufbewahrung der Behandlung.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2023).

Eladocagene Exuparvovec ist in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur als Klinikpackung abgegeben³. Der Wirkstoff unterliegt demnach derzeit nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach § 130 bzw. § 130a SGB V an. Der Berechnung wird - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Einkaufspreis der Klinikpackung zzgl. 19 % Mehrwertsteuer zu Grunde gelegt.

Für die Berechnung der Therapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung zzgl. Mehrwertsteuer berechnet.

Eladocagene Exuparvovec ist zur einmaligen bilateralen intraputaminale Infusion während einer chirurgischen Sitzung in zwei Bereiche pro Putamen vorgesehen. Die Patienten erhalten eine Gesamtdosis von $1,8 \times 10^{11}$ Vektorgenome (Vg) als vier (zwei pro Putamen) 0,08-ml-Infusionen ($0,45 \times 10^{11}$ Vg). Jede Durchstechflasche enthält $2,8 \times 10^{11}$ Vg Eladocagene Exuparvovec in 0,5 ml extrahierbarer Lösung.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Eladocagene Exuparvovec	Einmalgabe; 2 x Infusionen pro Putamen	1	1	1

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Eladocagene Exuparvovec	4 x $0,45 \times 10^{11}$ Vektorgenom (Vg)	4 x $0,45 \times 10^{11}$ Vg	1 x $2,8 \times 10^{11}$ Vg	1	1 x $2,8 \times 10^{11}$ Vg

³ Es wird von einer stationären Anwendung ausgegangen.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Einkaufspreis Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuer)	Mehrwertsteuer (19 %)	Kosten des Arzneimittels
Zu bewertendes Arzneimittel				
Eladocagene Exuparvec 2,8 x 10 ¹¹ Vg	1 INF	3 500 000 €	665 000 €	4 165 000 €
Abkürzungen: INF = Infusionslösung, Vg = Vektorgenom				

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Die Applikation von Eladocagene Exuparvec erfolgt stationär durch bilaterale intraputaminale Infusion in auf stereotaktische Neurochirurgie spezialisierten Zentren. Berechnungsgrundlage der stationären Kosten bildet die Bewertungsrelation der DRG B20A (8,4) multipliziert mit dem Bundesbasisfallwert 2022 (3 833,07 €). Des Weiteren wird der Pflegeerlös in den stationären Kosten berücksichtigt. Dieser berechnet sich aus der mittleren Verweildauer der DRG B20A (8,4 Tage) multipliziert mit dem Pflegeentgeltwert § 15 Abs. 2a KHEntgG (seit Juli 2022: 200 €) und der Pflegeerlösbewertungsrelation (1,6902).

Die Berechnung der Kosten der invasiven Behandlungsmethode wird im Folgenden auf Grundlage des DRG-Fallpauschalen-Katalogs 2022 und des Pflegeerlöskatalogs 2022, des Basisfallwerts des Jahres 2022 sowie des Pflegeentgeltwerts gem. § 15 Abs. 2a KHEntgG vereinheitlicht, da der Bundesbasisfallwert für das Jahr 2023 zum Zeitpunkt der Kostenberechnung noch nicht verfügbar war.

Berechnungsjahr	DRG	Mittlere Verweildauer	DRG-Bewertungsrelation (Hauptabteilung)	Bundesbasisfallwert	Pflegeerlösbewertungsrelation	Pflegeentgeltwert	Fallpauschalenerlös	Pflegeerlös	Summe Fallpauschalenerlös und Pflegeerlös
2022	B20A	8,4	2,717	3 833,07 €	1,6902	200 €	10 414,45 €	2 839,54 €	13 253,99 €

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel				
Eladocagene Exuparvovec	Intraputaminale Infusion eines Arzneimittels für neuartige Therapien mit internationaler Zulassung ^{4,5} (Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) Codes: 5-014.8) bzw. 5-936.1) + Pflegeerlös	1	ca. 13 253,99 €	ca. 13 253,99 €

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Eladocagene Exuparvovec eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 15. August 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Eladocagene Exuparvovec beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. November 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Dezember 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 19. Dezember 2022 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten wurde am 18. Januar 2023 vorgelegt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

⁴ Die Kosten der intraputaminale Infusion basieren auf einer stationären Behandlung und einer Abrechnung über DRG-Code B20A.

⁵ Abgebildet sind die Kosten für einen stationären Eingriff.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. Januar 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Februar 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. November 2022	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	14. Dezember 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	19. Dezember 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	4. Januar 2023 18. Januar 2023	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. Januar 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Februar 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Eladocagene Exuparvovec (Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangel, \geq 18 Monate)

Vom 2. Februar 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Februar 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. Dezember 2022 (BAnz AT 22.02.2023 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Eladocagene Exuparvovec wie folgt ergänzt:**

Eladocagene Exuparvovec

Beschluss vom: 2. Februar 2023

In Kraft getreten am: 2. Februar 2023

BAnz AT 06.03.2023 B4

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. Juli 2022):

Upstaza ist indiziert für die Behandlung von Patienten im Alter ab 18 Monaten mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangels mit einem schweren Phänotyp.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. Februar 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Eladocagene Exuparvovec ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Patientinnen und Patienten im Alter ab 18 Monate mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangels mit einem schweren Phänotyp

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Eladocagene Exuparvovec:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Patientinnen und Patienten im Alter ab 18 Monate mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangels mit einem schweren Phänotyp

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Morbidität	↑	Vorteil bei den motorischen Meilensteinen „Vollständige Kopfkontrolle“ und „Sitzen ohne Unterstützung“.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Die Daten sind nicht bewertbar.

Erläuterungen:
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

Studie AADC-010: prospektive, monozentrische, einarmige Phase-I/II-Studie; Kinder > 2 Jahre mit bestätigter Diagnose eines AADC-Mangels

Studie AADC-011: prospektive, monozentrische, einarmige Phase-IIb-Studie; Kinder zwischen 2 und 6 Jahren mit bestätigter Diagnose eines AADC-Mangels

Studie AADC-CU/1601: monozentrische, einarmige Studie (Härtefallprogramm) mit anschließender retrospektiver Studie zur Nachbeobachtung; Kinder zwischen 2 und 6 Jahren mit bestätigter Diagnose eines AADC-Mangels

Studie AADC-1602: Langzeitnachbeobachtung der Patientinnen und Patienten aus den Studien AADC-010, AADC-011, AADC-CU/1601; Datenschnitt 15. Juli 2022

Studie zur externen Kontrolle: „natural history data base“ (NHDB); natürliche Verlaufskohorte aus publizierten Fällen (Recherche vom Juli 2022)

Indirekter Vergleich: Eladocagene Exuparvovec (AADC-1602) vs. natürlicher Verlauf (NHDB)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. November 2022) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 18. Januar 2023, sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Studie AADC-1602 Endpunkt	Eladocagene Exuparvovec	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtmortalität	21	6 (28,6)

Morbidität

Endpunkt	Eladocagene Exuparvovec (AADC-1602)		NHDB		Eladocagene Exuparvovec vs. NHDB Hazard Ratio [95%-KI] ^a ; p-Wert ^a
	N	n (%)	N	n (%)	
Erreichen von Meilensteinen basierend auf PDMS-2					
Vollständige Kopfkontrolle ^b	21	14 (66,7)	46	3 (6,5)	8,6 [2,5; 30,1]; 0,0007
Sitzen ohne Unterstützung ^c	21	13 (61,9)	46	2 (4,3)	10,1 [2,3; 45,2]; 0,0024

Endpunkt	Eladocagene Exuparvovec (AADC-1602)		NHDB mit bekanntem genetischem Defekt		Eladocagene Exuparvovec vs. NHDB mit bekanntem genetischem Defekt Hazard Ratio [95%-KI] ^a ; p-Wert ^a
	N	n (%)	N	n (%)	
Erreichen von Meilensteinen basierend auf PDMS-2					
Vollständige Kopfkontrolle ^b	21	14 (66,7)	35	2 (5,7)	11,0 [2,5; 48,5]; 0,0015
Sitzen ohne Unterstützung ^c	21	13 (61,9)	35	2 (5,7)	8,7 [2,0; 38,6]; 0,0045

Studie AADC-1602 Endpunkt	Eladocagene Exuparvovec	
	N	n (%)
Erreichen von Meilensteinen basierend auf PDMS-2		
Gehen mit Unterstützung ^{d,e}	21	4 (19,0)
	N	n (%) LS-Mean-Differenz [95%-KI] ^f
PDMS-2 Gesamtwert^g		
Monat 60 Veränderung zu Baseline	21	15 (71) 115,0 [93,0; 136,9]
AIMS Gesamtwert^h		
Monat 60 Veränderung zu Baseline	21	13 (62) _i
	N ^j	n (%) LS-Mean-Differenz [95%-KI] ^f
BSID-III^g		
Kognitive Skala Monat 60 Veränderung zu Baseline	13	10 (77) 21,7 [17,3; 26,1]
Expressive Kommunikation Monat 60 Veränderung zu Baseline	13	10 (77) 6,4 [3,7; 9,1]
Rezeptive Kommunikation Monat 60 Veränderung zu Baseline	13	10 (77) 7,6 [6,2; 8,9]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Endpunkt	Studie AADC-010 ^k		Studie AADC-011 ^k		Studie AADC-CU/1601 ^k	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)	10	10 (100)	3	3 (100)	8	8 (100)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	10	8 (80)	3	3 (100)	8	8 (100)
SUE mit Inzidenz ≥ 20 % in einer der Studien nach MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10	8 (80,0)	3	3 (100)	8	6 (75,0)

Endpunkt	Studie AADC-010 ^k		Studie AADC-011 ^k		Studie AADC-CU/1601 ^k	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)
Gastroenteritis	10	4 (40,0)	3	2 (66,7)	8	4 (50,0)
Pneumonie	10	6 (60,0)	3	2 (66,7)	8	6 (75,0)
Pneumonie nach einem Eingriff	10	2 (20,0)	3	0 (0)	8	0 (0)
Infektion der oberen Atemwege	10	2 (20,0)	3	1 (33,3)	8	1 (12,5)
Pneumonie durch Haemophilus	10	0 (0)	3	1 (33,3)	8	0 (0)
Virale Pneumonie	10	0 (0)	3	1 (33,3)	8	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10	3 (30,0)	3	0 (0)	8	5 (62,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10	3 (30,0)	3	0 (0)	8	2 (25,0)
Fieber	10	3 (30,0)	3	0 (0)	8	1 (12,5)
Gefäßerkrankungen	10	2 (20,0)	3	0 (0)	8	4 (50,0)
Hypovolämischer Schock	10	1 (10,0)	3	0 (0)	8	2 (25,0)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	10	2 (20,0)	3	0 (0)	8	0 (0)
Entwicklungsbedingte Hüftdysplasie	10	2 (20,0)	3	0 (0)	8	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10	1 (10)	3	1 (33,3)	8	5 (62,5)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	10	0 (0)	3	0 (0)	8	2 (25,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10	1 (10,0)	3	3 (100)	8	1 (12,5)
Dehydratation	10	1 (10,0)	3	3 (100)	8	1 (12,5)
Erkrankungen des Nervensystems	10	1 (10,0)	3	0 (0)	8	2 (25,0)
Herzerkrankungen	10	1 (10,0)	3	0 (0)	8	0 (0)
Zyanose	10	0 (0)	3	0 (0)	8	2 (25,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	10	0 (0)	3	1 (33,3)	8	2 (25,0)

^a Post hoc berechnet mittels Cox-Modell. Keine Informationen zum Modellaufbau identifiziert.

Endpunkt	Studie AADC-010 ^k		Studie AADC-011 ^k		Studie AADC-CU/1601 ^k	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
<p>^b Erfüllen des PDMS-2-Items 10 der Subskala „Grobmotorik – Balance“, indem das Kind an der Hüfte gestützt sitzt und den Kopf ausrichtet, während es den Kopf dreht, um einem Spielzeug 8 Sekunden lang zu folgen.</p> <p>^c Erfüllen des PDMS-2-Items 14 der Subskala „Grobmotorik – Balance“, indem das Kind ohne Unterstützung sitzt und das Gleichgewicht 60 Sekunden lang in einer sitzenden Position hält.</p> <p>^d Daten aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers.</p> <p>^e Erreichen eines Werts von „2“ im PDMS-2-Item 34 der Subskala „Grobmotorik – Bewegung“, indem das Kind mindestens 8 Fuß (2,4 Meter) mit abwechselnden Schritten gehen musste, wobei die Prüfungsperson neben dem Kind steht und nur eine Hand des Kindes hält.</p> <p>^f Analyse mit wiederholten Messungen mit Zeitpunkt, Alter bei der Gentherapie (in Monaten) und dem Ausgangswert als feste Effekte unter Berücksichtigung der Messwertwiederholungen pro Person.</p> <p>^g Höhere Werte stehen für eine bessere Funktion. Es wurden keine Angaben identifiziert, welcher Gesamtwert maximal erreicht werden kann.</p> <p>^h Der Gesamtwert kann Werte zwischen 0 und 58 annehmen, wobei höhere Werte für eine bessere motorische Entwicklung stehen.</p> <p>ⁱ Anteil vorhandener Werte zu gering im Vergleich zu ITT-Population.</p> <p>^j Umfasst die Studien AADC-010 und AADC-011.</p> <p>^k Datenschnitt vom 15. Juli 2022.</p> <p>Abkürzungen: AIMS: Alberta Infant Motor Scale; BSID-III: Bayley Scales of Infant Development - Third Edition; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; PDMS-2: Peabody Developmental Motor Scales - Second Edition.; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.</p>						

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patientinnen und Patienten im Alter ab 18 Monate mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangels mit einem schweren Phänotyp

ca. 4 - 30 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Upstaza (Wirkstoff: Eladocagene Exuparvovec) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 14. Dezember 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/upstaza-epar-product-information_de.pdf

Mit Beschluss vom 20. Oktober 2022 wurde die Erforderlichkeit eines Beschlusses nach § 136a Absatz 5 SGB V gemäß 9. Kapitel § 5 Satz 2 VerfO für die Anwendung von Eladocagene Exuparvovec im Anwendungsgebiet „Behandlung eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangels“ festgestellt. Sobald entsprechende Regelungen zu

Maßnahmen zur Qualitätssicherung gemäß ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie in Kraft treten, sind sie außerdem zu beachten.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Eladocagene Exuparvovec muss in einer Behandlungseinrichtung, die auf stereotaktische Neurochirurgie spezialisiert ist, von einem qualifizierten Neurochirurgen bzw. einer qualifizierten Neurochirurgin unter kontrollierten aseptischen Bedingungen durchgeführt werden.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial (d. h. die chirurgische Anleitung und das Apothekenhandbuch) für medizinisches Fachpersonal (d. h. Neurologinnen bzw. Neurologen, Neurochirurginnen bzw. Neurochirurgen und Pharmazeutinnen bzw. Pharmazeuten) und ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zur Vorbereitung und Durchführung der stereotaktischen Verabreichung von Eladocagene Exuparvovec. Die chirurgische Anleitung für Eladocagene Exuparvovec dient der Sicherstellung der korrekten Anwendung des Produkts zur Minimierung der Risiken in Zusammenhang mit der Verabreichung, einschließlich des Austretens von zerebrospinaler Flüssigkeit. Der Risikomanagement-Plan sieht im Detail vor, dass das Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal relevante Informationen für die sichere Handhabung und Entsorgung der betroffenen Materialien 14 Tage nach der Verabreichung des Produkts enthält, zusammen mit Informationen bezüglich des Ausschlusses vom Spenden von Blut, Organen, Geweben, Zellen für die Transplantation nach der Verabreichung von Eladocagene Exuparvovec. Das Apothekenhandbuch enthält Informationen zu Empfang, Lagerung, Ausgabe, Vorbereitung, Rückgabe und/oder Vernichtung und Rückverfolgbarkeit des Produkts. Vor der Planung des Eingriffs geht ein Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers die chirurgische Anleitung für Eladocagene Exuparvovec mit dem Neurochirurgen bzw. der Neurochirurgin und das Apothekenhandbuch mit dem Apotheker bzw. der Apothekerin durch.

Die Kriterien für Behandlungseinrichtungen sollten Folgendes umfassen:

- Vorhandensein von oder Zusammenarbeit mit einem Neurochirurgen bzw. einer Neurochirurgin mit Erfahrung in stereotaktischer Neurochirurgie, der bzw. die in der Lage ist, Eladocagene Exuparvovec zu verabreichen;
- Vorhandensein einer Krankenhausapotheke, die die Handhabung und Vorbereitung Adeno-assoziiertes Virusvektor-basierter Gentherapieprodukte übernehmen kann;
- Verfügbare Tiefsttemperatur-Gefriergeräte (≤ -65 °C) innerhalb der Apotheke der Behandlungseinrichtung für die Aufbewahrung der Behandlung.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patientinnen und Patienten im Alter ab 18 Monate mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)- Mangels mit einem schweren Phänotyp

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Eladocagene Exuparvovec ²	4 165 000,00 €
Intrapataminale Infusion	ca. 13 253,99 € ³

Kosten der Klinikpackung zzgl. der Mehrwertsteuer von 19% (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Eladocagene Exuparvovec eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Eladocagene Exuparvovec für die Behandlung eines AADC-Mangels mit einem schweren Phänotyp eingesetzt werden können:

Patientinnen und Patienten im Alter ab 18 Monate mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)- Mangels mit einem schweren Phänotyp

Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

² Eladocagene Exuparvovec wird einmalig angewendet.

³ Abgebildet sind die Kosten für einen stationären Eingriff.

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 2. Februar 2023 in Kraft.

2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. Februar 2028 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Eladocagene Exuparvovec
(Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangel, \geq 18 Monate)

Vom 2. Februar 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Februar 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. Dezember 2022 (BAnz AT 22.02.2023 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Eladocagene Exuparvovec wie folgt ergänzt:

Eladocagene Exuparvovec

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. Juli 2022):

Upstaza ist indiziert für die Behandlung von Patienten im Alter ab 18 Monaten mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangels mit einem schweren Phänotyp.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. Februar 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Eladocagene Exuparvovec ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

PatientInnen und Patienten im Alter ab 18 Monate mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangels mit einem schweren Phänotyp



Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Eladocagene Exuparvovec:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Patientinnen und Patienten im Alter ab 18 Monate mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangels mit einem schweren Phänotyp

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effekttrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Morbidität	†	Vorteil bei den motorischen Meilensteinen „Vollständige Kopfkontrolle“ und „Sitzen ohne Unterstützung“.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.

Erläuterungen:

- †: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ‡: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ††: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ‡‡: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ++: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie AADC-010: prospektive, monozentrische, einarmige Phase-I/II-Studie; Kinder > 2 Jahre mit bestätigter Diagnose eines AADC-Mangels

Studie AADC-011: prospektive, monozentrische, einarmige Phase-IIb-Studie; Kinder zwischen zwei und sechs Jahren mit bestätigter Diagnose eines AADC-Mangels

Studie AADC-CU/1601: monozentrische, einarmige Studie (Härtefallprogramm) mit anschließender retrospektiver Studie zur Nachbeobachtung; Kinder zwischen zwei und sechs Jahren mit bestätigter Diagnose eines AADC-Mangels

Studie AADC-1602: Langzeitnachbeobachtung der Patientinnen und Patienten aus den Studien AADC-010, AADC-011, AADC-CU/1601; Datenschnitt 15. Juli 2022

Studie zur externen Kontrolle: „natural history data base“ (NHDB); natürliche Verlaufskohorte aus publizierten Fällen (Recherche vom Juli 2022)

Indirekter Vergleich: Eladocagene Exuparvovec (AADC-1602) vs. natürlicher Verlauf (NHDB)

Mortalität

Studie AADC-1602 Endpunkt	Eladocagene Exuparvovec	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtmortalität	21	6 (28,6)

Morbidität

Endpunkt	Eladocagene Exuparvovec (AADC-1602)		NHDB		Eladocagene Exuparvovec vs. NHDB Hazard Ratio [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^a
	N	n (%)	N	n (%)	
Erreichen von Meilensteinen basierend auf PDMS-2					
Vollständige Kopfkontrolle ^b	21	14 (66,7)	46	3 (6,5)	8,6 [2,5; 30,1]; 0,0007
Sitzen ohne Unterstützung ^c	21	13 (61,9)	46	2 (4,3)	10,1 [2,3; 45,2]; 0,0024

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. November 2022) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 18. Januar 2023, sofern nicht anders indiziert.



Endpunkt	Eladocagene Exuparvovec (AADC-1602)		NHDB mit bekanntem genetischem Defekt		Eladocagene Exuparvovec vs. NHDB mit bekanntem genetischem Defekt
	N	n (%)	N	n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^a
Erreichen von Meilensteinen basierend auf PDMS-2					
Vollständige Kopfkontrolle ^b	21	14 (66,7)	35	2 (5,7)	11,0 [2,5; 48,5]; 0,0015
Sitzen ohne Unterstützung ^c	21	13 (61,9)	35	2 (5,7)	8,7 [2,0; 38,6]; 0,0045

Studie AADC-1602 Endpunkt	Eladocagene Exuparvovec	
	N	n (%)
Erreichen von Meilensteinen basierend auf PDMS-2		
Gehen mit Unterstützung ^{d, e}	21	4 (19,0)
	N	n (%) LS-Mean-Differenz [95 %-KI] ^f
PDMS-2 Gesamtwert ^g		
Monat 60 Veränderung zu Baseline	21	15 (71) 115,0 [93,0; 136,9]
AIMS Gesamtwert ^h		
Monat 60 Veränderung zu Baseline	21	13 (62) _j
	N ^j	n (%) LS-Mean-Differenz [95 %-KI] ^f
BSID-III ^g		
Kognitive Skala	13	10 (77)
Monat 60 Veränderung zu Baseline		21,7 [17,3; 26,1]
Expressive Kommunikation	13	10 (77)
Monat 60 Veränderung zu Baseline		6,4 [3,7; 9,1]
Rezeptive Kommunikation	13	10 (77)
Monat 60 Veränderung zu Baseline		7,6 [6,2; 8,9]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Endpunkt	Studie AADC-010 ^k		Studie AADC-011 ^k		Studie AADC-CU/1601 ^k	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)	10	10 (100)	3	3 (100)	8	8 (100)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	10	8 (80)	3	3 (100)	8	8 (100)

SUE mit Inzidenz ≥ 20 % in einer der Studien nach MedDRA-Systemorganklasse

Preferred Term

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10	8 (80,0)	3	3 (100)	8	6 (75,0)
Gastroenteritis	10	4 (40,0)	3	2 (66,7)	8	4 (50,0)
Pneumonie	10	6 (60,0)	3	2 (66,7)	8	6 (75,0)
Pneumonie nach einem Eingriff	10	2 (20,0)	3	0 (0)	8	0 (0)



Infektion der oberen Atemwege	10	2 (20,0)	3	1 (33,3)	8	1 (12,5)
Pneumonie durch Haemophilus	10	0 (0)	3	1 (33,3)	8	0 (0)
Virale Pneumonie	10	0 (0)	3	1 (33,3)	8	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10	3 (30,0)	3	0 (0)	8	5 (62,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10	3 (30,0)	3	0 (0)	8	2 (25,0)
Fieber	10	3 (30,0)	3	0 (0)	8	1 (12,5)
Gefäßerkrankungen	10	2 (20,0)	3	0 (0)	8	4 (50,0)
Hypovolämischer Schock	10	1 (10,0)	3	0 (0)	8	2 (25,0)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	10	2 (20,0)	3	0 (0)	8	0 (0)
Entwicklungsbedingte Hüftdysplasie	10	2 (20,0)	3	0 (0)	8	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10	1 (10)	3	1 (33,3)	8	5 (62,5)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	10	0 (0)	3	0 (0)	8	2 (25,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10	1 (10,0)	3	3 (100)	8	1 (12,5)
Dehydratation	10	1 (10,0)	3	3 (100)	8	1 (12,5)
Erkrankungen des Nervensystems	10	1 (10,0)	3	0 (0)	8	2 (25,0)
Herzkrankungen	10	1 (10,0)	3	0 (0)	8	0 (0)
Zyanose	10	0 (0)	3	0 (0)	8	2 (25,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	10	0 (0)	3	1 (33,3)	8	2 (25,0)

- a Post hoc berechnet mittels Cox-Modell. Keine Informationen zum Modellaufbau identifiziert.
- b Erfüllen des PDMS-2-Items 10 der Subskala „Grobmotorik – Balance“, indem das Kind an der Hüfte gestützt sitzt und den Kopf ausrichtet, während es den Kopf dreht, um einem Spielzeug 8 Sekunden lang zu folgen.
- c Erfüllen des PDMS-2-Items 14 der Subskala „Grobmotorik – Balance“, indem das Kind ohne Unterstützung sitzt und das Gleichgewicht 60 Sekunden lang in einer sitzenden Position hält.
- d Daten aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers.
- e Erreichen eines Werts von „2“ im PDMS-2-Item 34 der Subskala „Grobmotorik – Bewegung“, indem das Kind mindestens 8 Fuß (2,4 Meter) mit abwechselnden Schritten gehen musste, wobei die Prüfungsperson neben dem Kind steht und nur eine Hand des Kindes hält.
- f Analyse mit wiederholten Messungen mit Zeitpunkt, Alter bei der Genterapie (in Monaten) und dem Ausgangswert als feste Effekte unter Berücksichtigung der Messwertwiederholungen pro Person.
- g Höhere Werte stehen für eine bessere Funktion. Es wurden keine Angaben identifiziert, welcher Gesamtwert maximal erreicht werden kann.
- h Der Gesamtwert kann Werte zwischen 0 und 58 annehmen, wobei höhere Werte für eine bessere motorische Entwicklung stehen.
- i Anteil vorhandener Werte zu gering im Vergleich zu ITT-Population.
- j Umfasst die Studien AADC-010 und AADC-011.
- k Datenschnitt vom 15. Juli 2022.

Abkürzungen:

AIMS: Alberta Infant Motor Scale; BSID-III: Bayley Scales of Infant Development – Third Edition; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; PDMS-2: Peabody Developmental Motor Scales – Second Edition.; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patientinnen und Patienten im Alter ab 18 Monate mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangels mit einem schweren Phänotyp

ca. 4 bis 30 PatientInnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Upstaza (Wirkstoff: Eladocagene Exuparovec) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 14. Dezember 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/upstaza-epar-product-information_de.pdf

Mit Beschluss vom 20. Oktober 2022 wurde die Erforderlichkeit eines Beschlusses nach § 136a Absatz 5 SGB V gemäß 9. Kapitel § 5 Satz 2 VerFO für die Anwendung von Eladocagene Exuparovec im Anwendungsgebiet



„Behandlung eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangels“ festgestellt. Sobald entsprechende Regelungen zu Maßnahmen zur Qualitätssicherung gemäß ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie in Kraft treten, sind sie außerdem zu beachten.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Eladocagene Exuparvovec muss in einer Behandlungseinrichtung, die auf stereotaktische Neurochirurgie spezialisiert ist, von einem qualifizierten Neurochirurgen bzw. einer qualifizierten Neurochirurgin unter kontrollierten aseptischen Bedingungen durchgeführt werden.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial (d. h. die chirurgische Anleitung und das Apothekenhandbuch) für medizinisches Fachpersonal (d. h. Neurologinnen bzw. Neurologen, Neurochirurginnen bzw. Neurochirurgen und Pharmazeutinnen bzw. Pharmazeuten) und ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zur Vorbereitung und Durchführung der stereotaktischen Verabreichung von Eladocagene Exuparvovec. Die chirurgische Anleitung für Eladocagene Exuparvovec dient der Sicherstellung der korrekten Anwendung des Produkts zur Minimierung der Risiken in Zusammenhang mit der Verabreichung, einschließlich des Austretens von zerebrospinaler Flüssigkeit. Der Risikomanagement-Plan sieht im Detail vor, dass das Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal relevante Informationen für die sichere Handhabung und Entsorgung der betroffenen Materialien 14 Tage nach der Verabreichung des Produkts enthält, zusammen mit Informationen bezüglich des Ausschlusses vom Spenden von Blut, Organen, Geweben, Zellen für die Transplantation nach der Verabreichung von Eladocagene Exuparvovec. Das Apothekenhandbuch enthält Informationen zu Empfang, Lagerung, Ausgabe, Vorbereitung, Rückgabe und/oder Vernichtung und Rückverfolgbarkeit des Produkts. Vor der Planung des Eingriffs geht ein Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers die chirurgische Anleitung für Eladocagene Exuparvovec mit dem Neurochirurgen bzw. der Neurochirurgin und das Apothekenhandbuch mit dem Apotheker bzw. der Apothekerin durch.

Die Kriterien für Behandlungseinrichtungen sollten Folgendes umfassen:

- Vorhandensein von oder Zusammenarbeit mit einem Neurochirurgen bzw. einer Neurochirurgin mit Erfahrung in stereotaktischer Neurochirurgie, der bzw. die in der Lage ist, Eladocagene Exuparvovec zu verabreichen;
- Vorhandensein einer Krankenhausapotheke, die die Handhabung und Vorbereitung Adeno-assoziiertes Virusvektor-basierter Gentherapieprodukte übernehmen kann;
- Verfügbare Tiefsttemperatur-Gefriergeräte (≤ -65 °C) innerhalb der Apotheke der Behandlungseinrichtung für die Aufbewahrung der Behandlung.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patientinnen und Patienten im Alter ab 18 Monate mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangels mit einem schweren Phänotyp

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Eladocagene Exuparvovec ²	4 165 000,00 €
Intrapataminale Infusion	ca. 13 253,99 € ³

Kosten der Klinikpackung zzgl. der Mehrwertsteuer von 19 % (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Eladocagene Exuparvovec eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Eladocagene Exuparvovec für die Behandlung eines AADC-Mangels mit einem schweren Phänotyp eingesetzt werden können:

Patientinnen und Patienten im Alter ab 18 Monate mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangels mit einem schweren Phänotyp

Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

² Eladocagene Exuparvovec wird einmalig angewendet.

³ Abgebildet sind die Kosten für einen stationären Eingriff.



II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 2. Februar 2023 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. Februar 2028 befristet.
Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Eladocagene Exuparvovec zur Behandlung „[...] von Patienten im Alter ab 18 Monaten mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangels mit einem schweren Phänotyp“ ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15. August 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Eladocagene Exuparvovec eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 15. November 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 18. Januar 2023 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Eladocagene Exuparvovec (Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AAC



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Eladocagene Exuparvovec (Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangel, ≥ 18 Monate)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Eladocagene Exuparvovec
- **Handelsname:** Upstaza
- **Therapeutisches Gebiet:** Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangel (Stoffwechselerkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** PTC Therapeutics International Limited
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.08.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.11.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.12.2022
- **Beschlussfassung:** Anfang Februar 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-08-15-D-856)

Modul 1

(PDF 628,54 kB)

Modul 2

(PDF 554,53 kB)

Modul 3A

(PDF 1,38 MB)

Modul 4A

(PDF 8,55 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/868/>

15.11.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Eladocagene Exuparvovec (Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AAC
Die Nutzenbewertung wurde am 15.11.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 1,47 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 366,08 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.12.2022
 - Mündliche Anhörung: 19.12.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 12.12.2022 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word**

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.12.2022** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Eladocagene Exuparvovec - 2022-08-15-D-856*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 19.12.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 12.12.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Februar 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Eladocagene Exuparvovec (Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AAC)
Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 19. Dezember 2022 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Eladocagene Exuparvovec**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
PTC Therapeutics International Limited	06.12.2022
Prof. Dr. Karl Kiening, Universitätsklinikum Heidelberg	29.11.2022
Prof. Dr. Thomas Opladen, Universitätsklinikum Heidelberg	05.12.2022
Bayer Vital GmbH	05.12.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.12.2022

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
PTC Therapeutics International Limited						
Herr Böhnke	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Grünert	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Herr Prof. Dr. Neubauer	nein	ja	ja	nein	nein	ja
Herr Dr. Schwenke	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Prof. Dr. Karl Kiening, Universitätsklinikum Heidelberg						
Herr Prof. Dr. Kiening	nein	nein	ja	ja	nein	nein
Prof. Dr. Thomas Opladen, Universitätsklinikum Heidelberg						
Herr Prof. Dr. Opladen	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Bayer Vital GmbH						
Frau Dr. Caruso	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau El Hadouchi	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der PTC Therapeutics International Limited

Datum	6. Dezember 2022
Stellungnahme zu	Eladocagene Exuparvovec (Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangel, ≥ 18 Monate) 2022-08-15-D-856
Stellungnahme von	PTC Therapeutics International Limited 5th Floor, 3 Grand Canal Plaza Grand Canal Street Upper Dublin 4 DE04 EE70 Irland

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PTC

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Eladocagene exuparvovec (Upstaza™) ist seit dem 18.07.2022 zugelassen „für die Behandlung von Patienten im Alter ab 18 Monaten mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangels mit einem schweren Phänotyp“.[1] „Diese Patienten hatten bei Baseline keine Meilensteine in der motorischen Entwicklung erreicht, einschließlich der Fähigkeit zu sitzen, stehen oder gehen, was einem schweren Phänotyp entspricht.“[1]</p> <p>Patienten mit der neuropädiatrischen Erkrankung des AADC-Mangels weisen schwere Entwicklungsverzögerungen, motorische Beeinträchtigungen und autonome Symptome auf, die bereits im Kindesalter beginnen. Daher ist auch ein möglichst frühzeitiger Behandlungsbeginn indiziert. Patienten mit AADC-Mangel mit schwerem Phänotyp benötigen regelhaft alltägliche Hilfe, z. B. Füttern, Anziehen und Toilettengang. Zusätzlich stellen Verhaltensprobleme wie Reizbarkeit, übermäßiges Weinen, Dysphorie und autistische Merkmale eine große Belastung für Patienten und Pflegekräfte dar. Pflegepersonen von Patienten mit AADC-Mangel stehen unter enormer Belastung, weil nicht nur deren Lebensqualität reduziert, sondern zusätzlich auch die physische und psychische Gesundheit beeinträchtigt wird.[2] Die mittlere Lebenserwartung der Patienten liegt unter 10 Jahren: Die Mehrheit der Kinder verstirbt vorzeitig und erreicht das Erwachsenenalter nicht, was zeigt, dass es sich um eine schwerwiegende und lebensbedrohliche Erkrankung handelt.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: PTC

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bisher bei AADC-Mangel eingesetzte Arzneimitteltherapien konnten lediglich symptomatisch ansetzen, die zugrundeliegende Ursache der Krankheit jedoch nicht behandeln (pharmakologische Interventionen beinhalten Dopaminagonisten, Monoaminoxidase (MAO)-Inhibitoren und Pyridoxintherapien). Bis zur Zulassung von Eladocagene exuparvovec bestand keine zugelassene, und insbesondere auch keine kausal ansetzende, Therapie zur Behandlung des AADC-Mangels: „The lack of effective treatment clearly indicates that therapies to treat AADC deficiency are urgently needed to provide sustained and clinically meaningful improvement of motor development and function.”[3] Die Gentherapie mit Eladocagene exuparvovec ist die erste und einzige zugelassene kausale Therapie gegen AADC-Mangel, die Patienten eine transformative Perspektive bisher nicht möglicher Ausprägung der motorischen Meilensteine bietet.</p> <p>Das Fehlen einer wirksamen Behandlung zeigt deutlich, dass eine (kausal ansetzende) Therapie zur Behandlung von AADC-Mangel dringend erforderlich war, um eine nachhaltige und klinisch bedeutsame Verbesserung der motorischen Entwicklung und Funktionen zu erreichen, die zuvor nicht möglich war.[3] Es besteht somit ein erheblicher ungedeckter medizinischer Bedarf nach einer nachhaltig wirksamen und sicheren, kausalen Therapie des AADC-Mangels, der durch die Marktzulassung von Eladocagene exuparvovec nun adressiert wird.</p> <p>PTC nimmt daher im Folgenden zu der Dossierbewertung des G-BA bzw. des IQWiG vom 15.11.2022 Stellung.</p>	

Stellungnehmer: PTC

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anmerkungen:</p> <p>Zur besseren Lesbarkeit wurde meist die männliche Form (z. B. „Arzt“, „Patient“ usw.) verwendet. Damit ist stets auch die weibliche wie diverse Form gemeint.</p> <p>Die zwei Abbildungen in der Stellungnahme sind am Ende vergrößert zu finden.</p>	
<p><u>Gesamtschau des Zusatznutzens</u></p> <p><u>Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangel, \geq 18 Monate</u></p> <p>Unter Berücksichtigung der äußersten Seltenheit und gleichzeitig Schwere der Erkrankung in dieser besonderen Fallkonstellation, sowie fehlender zugelassener kausaler Therapieoptionen, werden zur Nutzenbewertung die Wirksamkeit und Sicherheit des orphan drug Eladocagene exuparvovec zur Behandlung von Patienten ab 18 Monaten mit AADC-Mangel dargestellt: Die vorgelegten Daten bestätigen die Wirksamkeit von Eladocagene exuparvovec. Die Beobachtungsdauer in den klinischen Studien erstreckt sich im Median bereits über mehrere Jahre: Mit dieser Stellungnahme werden weitere Langzeit-Nachbeobachtungsdaten eingereicht, so dass nunmehr die Dauer der Wirksamkeit über zehn Jahre und darüber hinaus belegt ist.</p> <p>In drei einarmigen klinischen Studien – AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601 mit Eladocagene exuparvovec – wurden insgesamt 21 Patienten in der zugelassenen Dosierung untersucht, und der Zusatznutzen gegenüber einer natürlichen Kohorte auf Basis von</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Upstaza“ mit dem Wirkstoff Eladocagene Exuparvovec. Upstaza wurde als Orphan Drug und unter besonderen Bedingungen für die Behandlung von Patienten im Alter ab 18 Monaten mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangels mit einem schweren Phänotyp zugelassen. Für Eladocagene Exuparvovec zur Behandlung von Patientinnen und Patienten im Alter ab 18 Monate mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangels mit einem schweren Phänotyp liegen Ergebnisse der einarmigen Langzeitnachbeobachtungsstudie AADC-1602 zu den Endpunkten Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor. Darüber hinaus wurde ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich ohne Brückenkompator für die Endpunkte Mortalität sowie dem Morbiditätsendpunkt „Erreichen der motorischen Meilensteine“ vorgelegt. Dazu vergleicht der pharmazeutische Unternehmer die Daten der Langzeitbeobachtungsstudie AADC-1602 (Datenschnitt 15. Juli 2022) mit einer natürlichen Verlaufskohorte (NHDB).</p>

Stellungnehmer: PTC

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>publizierten Fallserien und Fallberichten in einem historischen Vergleich hergeleitet. Zur Darstellung der Evidenzgrundlage im Gesamtkontext wird auf Abbildung 2 dieser Stellungnahme verwiesen. Für rund die Hälfte der systematisch in der gesamten medizinischen Literatur identifizierten Fälle (Natural History Database - NHDB) lagen ausreichend Informationen vor, um strukturgleiche Patienten im Vergleich zu den Studienteilnehmern mit Eladocagene exuparvovec zu identifizieren. Dies ist insbesondere essentiell, um die Vergleichbarkeit mit den in die Studien von PTC eingeschlossenen Patienten zu gewährleisten. Insbesondere mussten dazu die in der Literatursammlung (NHDB) berichteten Patienten das Studienalter von mindestens 24 Monaten lebend, und zugleich ohne vollständige Kopfkontrolle erreicht haben. Zudem mussten in den zugehörigen Publikationen Daten berichtet sein, die eine Bewertung der erreichten Meilensteine erlaubten. Aufgrund dessen wurden insgesamt 46 Patienten in der letzten, den G-BA-Anforderungen entsprechenden fristgerechten Update-Suche (nicht älter als drei Monate bei Dossiereinreichung) vom Juli 2022 identifiziert, so dass die Voraussetzungen für die Verwendbarkeit des historischen Vergleichs gegeben sind. Der historische Vergleich liegt für die maßgeblichen und bedeutenden, patientenrelevanten Endpunkte (entsprechend der AM-NutzenV) vor, und zeigt in den Ergebnissen dramatische Effekte für die patientenrelevanten motorischen Meilensteine „Kopfkontrolle“ und „Sitzen ohne Unterstützung“ in dieser besonderen Fallkonstellation mit Eladocagene exuparvovec zur Behandlung des AADC-Mangels.</p> <p>Im Rahmen dieser sehr seltenen Erkrankung mit einer eingeschränkten Prävalenz von Patienten mit AADC-Mangel weltweit sind randomisierte kontrollierte Studien nicht durchführbar, um vergleichende Daten für die</p>	<p>Der vorgelegte indirekte Vergleich kann aufgrund der beschriebenen Limitationen nicht berücksichtigt werden.</p> <p>Auch wenn der indirekte Vergleich nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann, dokumentiert die NHDB einen deterministisch verlaufenden natürlichen Krankheitsverlauf bei Kindern mit AADC-Mangel, in dem die motorischen Meilensteine von der weit überwiegenden Mehrheit der Patientinnen und Patienten nicht erreicht werden. Daher können die in der Langzeitnachbeobachtungsstudie AADC-1602 gezeigten dramatischen Effekte in den Meilenstein-Analysen für die Nutzenbewertung berücksichtigt und mit hinreichender Sicherheit Vorteile von Eladocagene Exuparvovec für die Endpunkte „Erreichen der vollständigen Kopfkontrolle“ und „Sitzen ohne Unterstützung“ im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf abgeleitet werden.</p> <p>Da keine robusten Daten für eine vergleichende Bewertung vorliegen, ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p> <p>Darüber hinaus bestehen aufgrund fehlender Daten zur Lebensqualität und fehlender vergleichender Daten zur Mortalität und zum Sicherheitsprofil von Eladocagene Exuparvovec relevante Unsicherheiten, die eine Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht ermöglichen. Das Verzerrungspotenzial der einarmigen Studiendaten wird auf Studien- und Endpunktebene als hoch eingeschätzt.</p> <p>Insgesamt wird für Eladocagene Exuparvovec ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>

Stellungnehmer: PTC

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wirksamkeit und Sicherheit zu sammeln. Die drei vorliegenden einarmigen klinischen Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601 und deren Langzeitfolge-Studie AADC-1602, deren Daten in die Analysen eingeflossen sind, liefern die bestverfügbare und bestmögliche Evidenz in diesem Anwendungsgebiet, und tragen damit den Anforderungen der evidenzbasierten Medizin in bestmöglicher Weise Rechnung. Der Evidenzkörper mit insgesamt 21 Patienten mit zulassungskonformer Dosierung, zusammen mit dem historischen Vergleich der motorischen Meilensteine gegen eine natürliche Kohorte (NHDB), ergeben einen in dieser Situation großen Datenschatz zur Bewertung der Wirksamkeit im Vergleich und zum Sicherheitsprofil von Eladogagene exuparvovec. Unter Berücksichtigung der vorgelegten Evidenz, inklusive des historischen Vergleichs, wurde ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis durch die EMA bestätigt. PTC ist überzeugt, dass die vorgelegten Studien zusammen mit dem historischen Vergleich, eine für dieses Anwendungsgebiet überragende Evidenz darstellen, gerade auch wenn man berücksichtigt, dass in die drei klinischen Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601 fast 10% der weltweit aktuell berichteten Patienten eingeschlossen wurden.</p> <p>Für die Bewertung von Sicherheit und Verträglichkeit war kein historischer Vergleich möglich, da keine entsprechenden Daten für die natürliche Kohorte vorlagen. Für Eladocagene exuparvovec zeigt sich ein für die Schwere der Erkrankung und verzweifelte Situation der Patienten völlig vertretbares Sicherheitsprofil. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Eladocagene exuparvovec hinsichtlich der Entwicklung der Patienten, hier gemessen als das Erreichen der Meilensteine in der motorischen Entwicklung, ist unter Berücksichtigung der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV als nachhaltige, bisher nicht erreichbare deutliche</p>	

Stellungnehmer: PTC

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verbesserung des patientenrelevanten, therapeutischen Nutzens, also als erheblicher Zusatznutzen in den Endpunkten, anzuerkennen.</p> <p>Unter Beachtung der Schwere der Erkrankung, sowie insbesondere der erstmaligen, kausal ansetzenden zugelassenen Therapieoption mit Eladocagene exuparvovec (Upstaza™) hierbei, einhergehend mit dem dringenden Therapiebedarf von Patienten mit AADC-Mangel, wird die Feststellung eines insgesamt mindestens beträchtlichen Zusatznutzens von Eladocagene exuparvovec durch das in den Studien identifizierte Sicherheitsprofil gestärkt.</p> <p>In der Gesamtschau ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für die besondere Fallkonstellation bezüglich Eladocagene exuparvovec zur Behandlung des AADC-Mangels auf Basis geeigneter Evidenz eines historischen Vergleichs mit dramatischen Effekten in motorischen Meilensteinen.</p>	
<p>Zusammenfassung der Stellungnahme</p> <p>1. Wesentlicher vom G-BA angemerkt methodischer Punkt ist die Frage der Patientenauswahl und Definition der Vergleichsgruppe im indirekten Vergleich: „Als größter Kritikpunkt wird die Auswahl der historischen Kontrolle über das Nicht-Erreichen des Endpunkts „Erreichen der Kopfkontrolle“ zu Monat 24 gesehen, was die Aussagekraft der Analyse insgesamt erheblich einschränkt.“[4] Dass Kopfkontrolle DER essentielle, weil <u>immer erste</u> und grundlegende motorische Meilenstein, mit einer immer erst danach folgenden Sequenz der Entwicklung weiterer motorischer Meilensteine ist, wird am Beginn der Stellungnahme dargelegt. Ebenso wie die Vergleichbarkeit, die genau mit der Auswahl einer gleichen Population in der NHDB wie auch in den PTC-Studien,</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen und auf die Kommentierung unter „Stellungnahme zu spezifischen Aspekten“ verwiesen.</p>

Stellungnehmer: PTC

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nämlich jeweils keinem Vorliegen von Kopfkontrolle, besteht. Die resultierenden dramatischen Effekte von Eladocagene exuparvovec in motorischen Meilensteinen werden methodisch eingeordnet und mittels Sensitivitätsanalysen neu dargestellt. Diese belegen insbesondere die Robustheit, sowohl mit einem neuen Datenschnitt, der weitere Langzeit-Evidenz zur Effektivität von Eladocagene exuparvovec darlegt, als auch selbige an Teilpopulationen der historischen Vergleichskohorte nachweist.</p> <p>2. An dieser Stelle werden methodische Aspekte der Dossierbewertung beantwortet, insbesondere Fragen zu den Studien mit Eladocagene exuparvovec. Auch ergänzende Details zu Endpunkten und Analysen werden erläutert.</p> <p>3. Abschließend wird bzgl. der IQWiG-Bewertung das Zutreffen der Untergrenze der Patientenzahl mit vier Patienten dargelegt.</p> <p>Bitte beachten Sie: Im Anhang werden vollständig neue, jüngste Analysen mit dem letzten Datenschnitt zum 15.07.2022 präsentiert, die auch die Daten der Langzeit-Nachbeobachtungsstudie AADC-1602 beinhalten. Grund für den Datenschnitt ist die Aktualisierung der Datenbank als Basis für die Erstellung des Zulassungsdossiers für die FDA. Zusammen mit den Daten der Langzeitbeobachtung AADC-1602 werden für Gentherapien außergewöhnliche Langzeitdaten verfügbar gemacht. Diese Analysen mit noch längerer Nachbeobachtungszeit bestätigen eindrücklich die dramatischen Effekte in motorischen Endpunkten. Die Auswahl der Patienten der natürlichen Kohorte erfolgte gemäß der Definition der Fachinformation von Eladocagene exuparvovec und entspricht exakt den Einschlusskriterien der klinischen Studien: „Diese</p>	

Stellungnehmer: PTC

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten hatten bei Baseline keine Meilensteine in der motorischen Entwicklung erreicht, einschließlich der Fähigkeit zu sitzen, stehen oder gehen, was einem schweren Phänotyp entspricht.“[1] Auch die dargestellten Sensitivitätsanalysen (insbesondere nur der Patienten mit bekanntem Genotyp) belegen eindrücklich die Robustheit der dramatischen Effekte zugunsten von Eladocagene exuparvovec. Dabei hat der motorische Endpunkt „Kopfkontrolle“ eine besondere Bedeutung: Dieser ist wesentliche Voraussetzung für die Eigenständigkeit der Kinder, und v. a. für alle weiteren motorischen Meilensteine. Auf Basis der aktuellen Nachbeobachtungszeit erreichen rund 80% der mit Eladocagene exuparvovec behandelten Patienten mit AADC-Mangel eine Kopfkontrolle als DIE notwendige Voraussetzung der Entwicklung weiterer motorischer Meilensteine.</p> <p>Inhaltsverzeichnis</p> <p>1) Evidenzbasis mit historischem Vergleich NHDB</p> <ul style="list-style-type: none">1.1 Datenbasis NHDB1.2 Dramatische Effekte in motorischen Meilensteinen <p>2) Methodische Aspekte der Bewertung</p> <ul style="list-style-type: none">2.1 Studien mit Eladocagene exuparvovec2.2 Weitere Erläuterungen zu einzelnen Endpunkten und Analysen<ul style="list-style-type: none">2.2.1 Bewertung der motorischen Endpunkte im PDMS-2	

Stellungnehmer: PTC

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2.2.2 Extraktion der motorischen Endpunkte in der NHDB</p> <p>2.3 Voraussichtlicher ATC-Code A16AB26 für Eladocagene exuparvovec in der Sektion „A16AB Enzymes“</p> <p>3) Bewertung des IQWiG zur Patientenzahl</p> <p>Abbildungen</p> <p>Anhang</p> <p>Anhang 1: Ergänzende Analysen</p> <ul style="list-style-type: none">1.1 Ergänzte Ergebnistabellen des G-BA1.2 Erreichte Meilensteine nach 24-Monaten Studienpool Eladocagene exuparvovec vs. Wassenberg-Kohorte1.3 Historischer Vergleich PTC vs. NHDB (mit bekanntem Gendefekt) <p>Anhang 2: Aktualisierte Analysen mit neuem Datenschnitt zum 15.07.2022</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PTC

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>1) Evidenzbasis mit historischem Vergleich NHDB</p> <p>1.1 Datenbasis NHDB</p> <p>Insgesamt 21 mit Eladocagene exuparvovec in zulassungskonformer Dosierung behandelte Patienten aus drei einarmigen klinischen Studien – AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601 – wurden untersucht. Der Zusatznutzen wurde gegenüber einer natürlichen Kohorte auf Basis von publizierten Fallserien und Fallberichten als weltweit bestverfügbare Evidenz im Rahmen eines historischen Vergleiches unter Berücksichtigung der dort identifizierten dramatischen Effekte in motorischen Meilensteinen hergeleitet. Als Voraussetzung für die Akzeptanz des historischen Vergleichs wurde dabei ein Hauptaugenmerk auf die Strukturgleichheit der natürlichen Kohorte mit den klinischen Studien gelegt. Es wurden ausschließlich Publikationen mit ausreichender Information herangezogen: Die berichteten Patienten mussten das für die klinischen Studien definierte, früheste Studieneinschlussalter von mindestens 24 Monaten, lebend erreicht haben. Gleichzeitig durfte im Alter von 24 Monaten entsprechend den klinischen Studien noch kein Meilenstein erreicht sein und in den jeweiligen Publikationen mussten ausreichende Informationen zur Bewertung der erreichten Meilensteine vorliegen. Mit diesen Kriterien wurde sichergestellt,</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die vorgelegten indirekten Vergleiche für Mortalität und Morbidität sind mit erheblichen methodischen Limitationen behaftet.</p> <p>Aufgrund des fehlenden Nachweises der Strukturgleichheit wird der indirekte Vergleich als unsicher eingeschätzt. Es liegen keine Informationen zu bekannten krankheitsmodifizierenden Faktoren vor, die als mögliche Effektmodifikatoren in Betracht gezogen werden könnten. Darüber hinaus liegen nur für wenige Merkmale Patientencharakteristika vor. Für die NHDB-Population stehen keine Informationen zu symptomorientierten Therapien zur Verfügung.</p> <p>Des Weiteren ist zu beachten, dass die Kinder der AADC-Studien zu Baseline im Median 51 Monate alt waren. Damit lag das mediane Alter deutlich über 24 Monaten, wobei für die NHDB lediglich die fehlende Kopfkontrolle zu Monat 24 ausschlaggebend war für einen Einschluss. Kinder, die frühzeitig verstarben, konnten somit nicht in die AADC-Studien eingeschlossen werden. Sofern diese Kinder jedoch in wissenschaftlichen Publikationen erfasst wurden, konnten sie in die NHDB eingehen. Demzufolge liegt ein Immortal time bias zugunsten von Eladocagene Exuparvovec vor, da frühzeitig auftretende Ereignisse in der Intervention nicht auftreten konnten.</p>

Stellungnehmer: PTC

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA S. 12	<p>dass die natürliche Kohorte eine ausreichende Strukturgleichheit im Vergleich zu den Patienten in den klinischen Studien mit Eladocagene exuparvovec erreichen konnte. Zudem wurden die verfügbaren Patientencharakteristika der natürlichen Kohorte mit denen der Studienteilnehmer verglichen und hier keine relevanten Abweichungen festgestellt. So konnten insgesamt 46 Patienten in der letzten, nach G-BA Anforderungen fristgerechten Update-Suche vom Juli 2022, die bei Dossiereinreichung nicht älter als drei Monate war, identifiziert werden. Der SAP und das SLR-Protokoll der NHDB wurden mit dem Dossier eingereicht, weitere Details zum Extraktionsprozess sind unter Abschnitt 2.2.2 dargestellt. Die Extraktion und klinische Bewertung der Ergebnisse aus den identifizierten Publikationen wurden dabei unabhängig von zwei klinischen Experten durchgeführt. Bei Diskrepanzen der Bewertungen wurde ein Konsensus der Experten herbeigeführt. Die Qualitätssicherung der NHDB einschließlich unabhängigem Monitoring ist im Data Management Plan [5] im Detail beschrieben (siehe auch weitere Erläuterungen in Abschnitt 2.2.2 dieser Stellungnahme).</p> <p>Der G-BA merkt in der Dossierbewertung an: „Als größter Kritikpunkt wird die Auswahl der historischen Kontrolle über das Nicht-Erreichen des Endpunkts „Erreichen der Kopfkontrolle“ zu Monat 24</p>	<p>Außerdem kann nicht ausgeschlossen werden, dass aufgrund des unterschiedlichen Alters zu Baseline Patientinnen und Patienten mit besonders schwerem Krankheitsverlauf und frühzeitigem Versterben überwiegend in der NHDB erfasst sind.</p> <p>Darüber hinaus weichen die Beobachtungszeiten der NHDB und AADC-Population sehr stark voneinander ab. Das mediane Alter zum letzten Beobachtungszeitpunkt lag für die AADC-Population bei 117 Monaten (Min; Max: 41,1; 206,8) gegenüber einem medianen Alter von 63 Monaten (Min; Max: 24; 228) bei der NHDB. Es liegen keine Informationen zu den Regeln oder Gründen von Zensierungen vor, die insbesondere in der NHDB-Kohorte mit 93,5% mit einer sehr hohen Rate vorlagen.</p> <p>Des Weiteren zeigt sich hinsichtlich des Zeitpunkts der Diagnosestellung, dass die Kinder der NHDB im Median 28 Monate alt waren. Damit waren die Kinder der NHDB zu diesem Zeitpunkt älter als die Kinder der Studien AADC-010 (10,5 Monate), AADC-011 (9 Monate) und AADC-1601 (15 Monate). Unklar ist, inwieweit die spätere Diagnose in der NHDB den Zugang zu symptomorientierten Therapien beeinflusste und ob diese Therapien unabhängig vom Versorgungskontext gleichermaßen verfügbar waren.</p> <p>Vor dem Hintergrund der nicht ausreichend belegten Strukturgleichheit der beiden Studienpopulationen wird der indirekte Vergleich nicht als ausreichend valide eingestuft und kann</p>

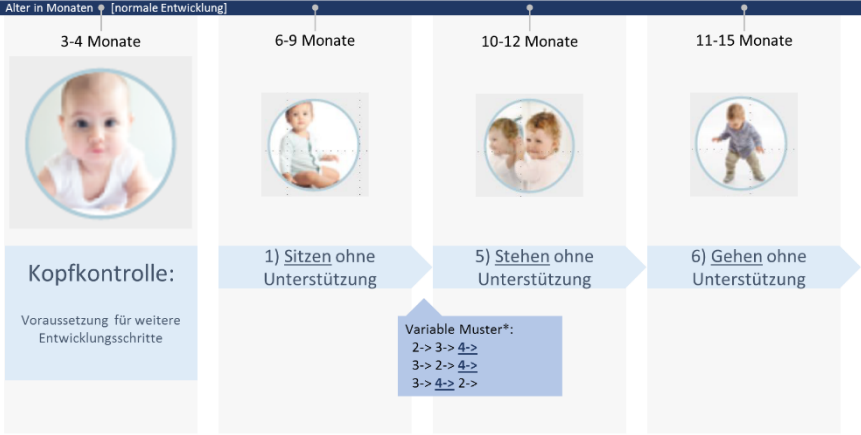
Stellungnehmer: PTC

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und S. 51</p> <p>G-BA S. 10</p> <p>G-BA S. 10</p>	<p>gesehen, was die Aussagekraft der Analyse insgesamt erheblich einschränkt.“[4] Genau dieses Vorgehen ist dabei jedoch notwendiges Kriterium, um die erforderliche Strukturgleichheit überhaupt herstellen zu können: Die Auswahl der Patienten der natürlichen Kohorte erfolgte gemäß der Definition der Fachinformation von Eladocagene exuparvovec, und entspricht den Einschlusskriterien der Studien: „Diese Patienten hatten bei Baseline keine Meilensteine in der motorischen Entwicklung erreicht, einschließlich der Fähigkeit zu sitzen, stehen oder gehen, was einem schweren Phänotyp entspricht.“[1] Exakt diese Definition wurde auch in Modul 3 des Dossiers verwendet. Die Analyse der PTC-Studienpatienten belegt, dass kein Patient zu Baseline einen der untersuchten motorischen Meilensteine erreicht hatte (siehe Modul 4 Dossier, Baseline-Werte in Abschnitt 4.3.2.3.3.2.1 PDMS-2 Motorische Meilensteine, S. 120ff, jeweils 0 von 21 gepoolten Patienten).</p> <p>Die <u>besondere und hervorgehobene Bedeutung der Kopfkontrolle</u> ergibt sich aus der <u>sequentiellen sowie bedingenden Entwicklung</u> der motorischen Meilensteine: Augen, Kopf- und Körperkontrolle sind die Grundbedingung für die weitere Entwicklung der Feinmotorik [6], wie beispielsweise Greifen [7] und damit auch alle weiteren motorischen Meilensteine des Sitzens, Stehens und Gehens ohne Unterstützung. Die besondere Bedeutung der</p>	<p>nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Die NHDB dokumentiert jedoch einen deterministisch verlaufenden natürlichen Krankheitsverlauf bei Kindern mit AADC-Mangel, in dem die motorischen Meilensteine von der weit überwiegenden Mehrheit der Patientinnen und Patienten nicht erreicht werden. Daher können die dramatischen Effekte von Eladocagene Exuparvovec in den Meilensteinanalysen im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>

Stellungnehmer: PTC

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kopfkontrolle ist seit vielen Jahrzehnten bekannt [8], im sogenannten gelben Kinderuntersuchungsheft (der „U-Untersuchungen“) findet sich in der 4.-5. Lebenswoche der Entwicklungsmeilenstein: „Grobmotorik: Kopf wird in schwebender Bauchlage für wenigstens 3 Sekunden gehalten. Kopf wird in Rumpfebene und in Rückenlage für 10 Sekunden in Mittelstellung gehalten“, bevor bei U4 im 3.-4. Lebensmonat bei der Grobmotorik folgt „Hält den Kopf in der Sitzhaltung aufrecht, mind. 30 Sekunden, [...]“. [9] Auch für grundlegende Fähigkeiten wie Nahrungsaufnahme spielt die Kopfkontrolle eine wesentlichen Rolle. [10] Die folgende Abbildung zeigt – basierend auf den von der WHO publizierten Entwicklungsschritten –, wie nacheinander (sequenziell) wichtige Meilensteine der motorischen Entwicklung durchlaufen werden. [11] Diese motorischen Meilensteine wurden als Endpunkte für die Wirksamkeit von Eladocagene exuparvovec herangezogen.</p>	

Stellungnehmer: PTC

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
 <p>Abbildung 1: Motorische Endpunkte und deren feste Reihenfolge der Entwicklung (Quelle: PTC nach [11])</p> <p>Kopfkontrolle ist die Voraussetzung für die Entwicklung weiterer motorischer Meilensteine. Die Endpunkte Sitzen (Nr. 1), -> Gehen mit Unterstützung (Nr. 4), -> Stehen ohne Unterstützung (Nr. 5), sowie -> Gehen ohne Unterstützung (Nr. 6), werden in fester Reihenfolge durchlaufen. Der Erwerb bedeutet, dass die vorangegangenen Meilensteine erreicht sind. Variable Muster [11] sind im Kasten dargestellt.</p>		

Stellungnehmer: PTC

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA S. 10 und S. 50	<p>Diese sequenzielle Entwicklung wesentlicher motorischer Meilensteine bedeutet, dass beispielsweise bei Patienten, die gehen können, <u>vorher</u> eine weitgehende Kopfkontrolle vorhanden sein muss. Zentraler motorischer Meilenstein ist damit die vollständige Kopfkontrolle; für diesen liegen Daten aus dem historischen Vergleich vor auf Basis derer ein dramatischer Effekt identifiziert wurde.</p> <p>Robustheit der Ergebnisse und Sensitivitätsanalysen</p> <p>In der Dossierbewertung schreibt der G-BA: „Laut European Public Assessment Report (EPAR) [4] entsprachen 82 Kinder dieser Beschreibung. Diese Kinder bilden die Grundlage des von der European Medicines Agency (EMA) für die Zulassung herangezogenen indirekten Vergleichs. [...] Mit seinem Dossier legt der pU ausschließlich eine Vergleichskohorte auf Grundlage der erneuten Recherche bis Juli 2022 vor.“[4] Dazu sei klargestellt: Die Analyse im Zulassungsverfahren („Wassenberg-Kohorte“) beruht auf der bis Dezember 2015 reichenden SLR in der einschlägigen</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Im Rahmen der Konsensusleitlinie¹ von 2017 wurde eine natürliche Verlaufskohorte aus 117 bestätigten AADC-Fällen identifiziert und veröffentlicht, von denen 103 ausreichend Informationen zur Schweregradeinteilung aufwiesen. Als „schwer“ wurden 82 Kinder eingestuft, die „keine oder sehr eingeschränkte Entwicklungsmeilensteine (vollständig abhängig)“ vorwiesen. Diese Kohorte bildet die Grundlage des von der EMA für die Zulassung von Eladocagene Exuparvovec herangezogenen indirekten Vergleichs</p>

¹ Wassenberg T, Molero-Luis M, Jeltsch K, Hoffmann GF, Assmann B, Blau N, et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. Orphanet J Rare Dis 2017;12(1):12.

Stellungnehmer: PTC

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Publikation von Wassenberg et al. 2017 [12]. Die hierzu berichteten Ergebnisse wurden vergleichend im Zulassungsverfahren den gepoolten klinischen Studien mit Eladocagene exuparovec gegenübergestellt. Es zeigen sich dramatische Effekte, die Analyse der motorischen Meilensteine aus 2019 ist in Anhang 1.2 (Erreichte Meilensteine nach 24-Monaten Studienpool Eladocagene exuparovec vs. Wassenberg-Kohorte) beigefügt. Wichtige Gründe, weshalb nicht diese Wassenberg-Kohorte, sondern die NHDB im Dossier herangezogen wurde, sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unklare Definition des Schweregrades. • Keine Quelldaten und keine ausreichenden Details (z. B. Definitionen) veröffentlicht, ebenso kein prädefinierter Analyseplan. • Fehlende Aktualität. <p>Um die Aktualitätsanforderungen des G-BA (nicht älter als drei Monate bei Dossiereinreichung) zu gewährleisten, wurden alle neuen Publikationen bis zum 15. Juli 2022 (dem Datenschnitt der klinischen Studien als Basis für den Zulassungsantrag bei der FDA) auf aktualisierte Informationen sowie neue Patienten in mehreren Update-Suchen analysiert. Dies führte im Verlauf dazu, dass in der finalen NHDB-Vergleichsgruppe die zu diesem Stand vollständigen</p>	<p>(„Wassenberg“-Kohorte). Die „Wassenberg“-Kohorte wurde aufgrund der limitierten Quelldaten und fehlender Aktualität vorliegend nicht herangezogen.</p>

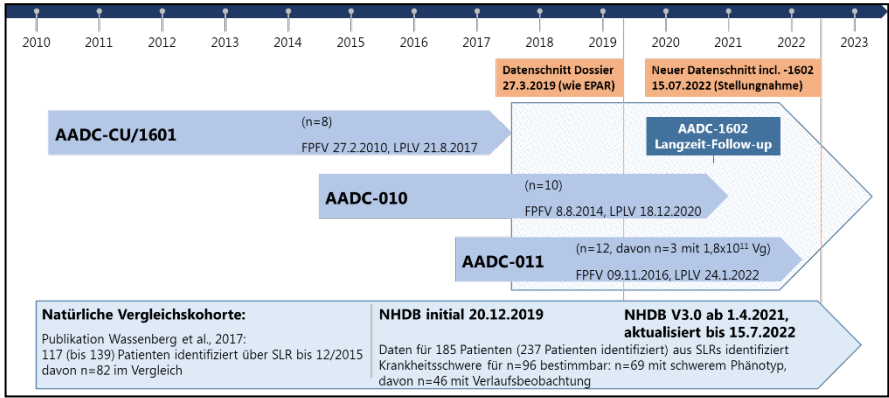
Stellungnehmer: PTC

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Informationen zu allen Patienten verwendet werden konnten. Natürlich wurden dabei auch alle in der Wassenberg-Publikation herangezogenen Publikationen berücksichtigt (siehe SAP und SLR-Protokoll der NHDB, Modul 5 Dossier). Die hohen Anforderungen an die Nachverfolgbarkeit und Identifikation von „unique subjects“ – bei möglichem Einschluss in verschiedenen Publikationen – war ein wichtiger Grund für die letztlich geringere Anzahl von analysierbaren Patienten, für die gleichzeitig auch eine Volltextpublikation verfügbar ist: Von den 185 eingeschlossenen Patienten konnten für 96 die Krankheitsschwere bestimmt werden.[13] Zu Monat 24 Lebensalter hatten n=69 (72%) dieser 96 Patienten keinen motorischen Meilenstein erreicht, was der Definition des schweren Phänotyps entspricht.[13] Von diesen 69 Patienten mit schwerem Phänotypus konnten n=46 in den historischen Vergleich eingeschlossen werden, da für 23 Patienten keinerlei weitere Beobachtungen zum Verlauf verfügbar waren und diese somit sofort zensiert wurden. Diese Selektion ist damit vielmehr methodisches Gütesiegel für die gewährleistete Vergleichbarkeit.</p> <p>Die folgende Abbildung fasst die Studien mit Eladocagene exuparovec im Vergleich zur NHDB zusammen, wobei auch die verschiedenen Datenschnitte und die in dieser Stellungnahme mit dem aktuellsten Datenschnitt vom 15.07.2022 beinhalteten Daten</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: PTC

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA S. 48	aus der Langzeit-Nachbeobachtungsstudie AADC-1602 zusammengefasst wurden. Zu berücksichtigen ist dabei, dass die Teilnehmer der Studie AADC-1602 frühere Teilnehmer der Studien AADC-010, AADC-011 oder AADC-CU/1601 sein mussten, um in die Langzeitstudie aufgenommen werden zu können. Die AADC-1602 wurde mit Ende der AADC-CU/1601 gestartet und die teilnahmewilligen Patienten wurden überführt. Patienten der Studien AADC-010 und AADC-011 konnten nach Ende des Beobachtungszeitraums der jeweiligen Studie in die Langzeitstudie AADC-1602 wechseln. Für die Analysen im Nutzendossier wurden entgegen den klinischen Studienreports auch die Daten der Langzeitstudie AADC-1602 berücksichtigt, indem die Daten der jeweiligen Patienten zusammengeführt und in Gänze analysiert wurden.	

Stellungnehmer: PTC

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
<p>G-BA S. 11</p>	 <p>Abbildung 2: Studien mit Eladocagene exuparvovec und wichtige Datenschnitte (Quelle: PTC)</p> <p>In der Dossierbewertung des G-BA wird die fehlende Information zum Genotyp in der NHDB angesprochen: So wird festgestellt: „Informationen zum Genotyp liegen für die natürliche Verlaufskohorte nur von N=18 vor (37,5%). Eine Vergleichbarkeit zur mit Eladocagene Exuparvovec behandelten Population kann in der Gesamtschau daher nicht als belegt betrachtet werden.“[4] Dem ist zu entgegen, dass es keine Hinweise für eine Genotyp-/Phänotyp-Korrelation bei AADC-Mangel gibt. Und auch nicht dafür, dass die</p>	

Stellungnehmer: PTC

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mutation die Ergebnisse von Eladocagene exuparvovec beeinflusste. Die Wassenberg-Leitlinie schreibt hierzu auf S. 7: „There are >50 different DDC gene disease causing variants described in AADCDC but clear genotype/ phenotype correlations could not be established.”[12] Neue Analysen, die kürzlich hierzu publiziert wurden, bestätigen dies für heterozygote Patienten, die die Mehrheit der Patienten weltweit ausmachen, und betonen die Bedeutung der klinischen Krankheitsschwere.[14] Unabhängig vom Genotyp gilt, dass in der Konsequenz alle Patienten mit klinisch schwerem AADC-Mangel eine Behandlungsnotwendigkeit aufweisen. Vor allem aber ist zur berücksichtigen, dass Eladocagene exuparvovec eine vollständige genetische Kopie des DDC-Gens liefert und damit an der Ursache der Krankheit ansetzt: Deshalb ist kein Einfluss von Genotyp und ethnischer Zugehörigkeit auf die Wirksamkeit zu erwarten. Die EMA schreibt hierzu in ihrer Bewertung (EPAR section 2.6.3): “Given that the gene therapy replaces an enzyme that has a similar structure in all populations and the mechanism of action is similar for all populations and the target organ i.e. putamen in the brain is similar in all populations, it is expected that the effects may be similar in all populations including the European population. However, the causative mutation and the clinical phenotype may vary in different populations.”[3]</p>	

Stellungnehmer: PTC

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hierzu wird in Anhang 1.3 (Datenschnitt PTC-Studien wie Dossier) und Anhang 2 (Datenschnitt PTC-Studien 15.07.2022) auch eine Analyse nur derjenigen Patienten der NHDB mit schwerem Phänotyp dargestellt, für die der Genotyp bekannt ist (n=35 Patienten von 46 Patienten der NHDB). Diese Analysen bestätigen die dramatischen Effekte für die motorischen Meilenstein-Endpunkte „Kopfkontrolle“ und „Sitzen“.</p> <p>Ergebnis: Berücksichtigung des im Anhang der Dossierbewertung dargestellten historischen Vergleichs von Eladocagene exuparovec für die Bewertung des Zusatznutzens.</p>	
	<p>1.2 Dramatische Effekte in motorischen Meilensteinen</p> <p>Dramatische Effekte wurden für die motorischen Meilensteine „Kopfkontrolle“ sowie „Sitzen ohne Unterstützung“ im Dossier jeweils mit Hazard Ratios um einen Wert von 9 für die mit Eladocagene exuparovec behandelten Patienten im Vergleich zur NHDB nachgewiesen. Basierend auf den Kommentaren in der Dossierbewertung sind in der Stellungnahme folgende</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Für einen indirekten Vergleich der Endpunkte „Erreichen der motorischen Meilensteine“ wird der Datenschnitt vom 15. Juli 2022 der Langzeitnachbeobachtungsstudie AADC-1602 mit der natürlichen Verlaufskohorte vorgelegt. Die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen zu den Meilensteinen „Vollständige Kopfkontrolle“ und „Sitzen ohne Unterstützung“ zeigen sehr große Effekte zugunsten von Eladocagene Exuparovec, die im Bereich von „dramatischen Effekten“ liegen. Eine Auswertung für den nächsten</p>

Stellungnehmer: PTC

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</p> <p>Sensitivitätsanalysen dargestellt, die die dramatischen Effekte weiter untermauern:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein Vergleich mit der Wassenberg-Kohorte (N=82; Anhang 1.2). • Zusätzlich ein Vergleich mit NHDB-Patienten mit bekanntem genetischem Defekt (Anhang 1.3: Datenschnitt PTC-Studien wie Dossier und Anhang 2: Datenschnitt PTC-Studien 15.07.2022): Die Ergebnisse dieser Analysen bestätigen durchgängig die im Dossier gezeigten dramatischen Effekte. • Weiterhin eine komplette Aktualisierung der Daten zu Eladocagene exuparovec auf Basis des Datenschnittes zum 15.07.2022, der auch Daten aus der Langzeit-Nachbeobachtungsstudie AADC-1602 beinhaltet (Anhang 2). Auch hier sind die dramatischen Effekte belegt. <p>Die Definition des „dramatischen Effekts“ findet sich im aktuellen Methodenpapier des IQWiG. Die dort beispielhaft genannte besondere Fallkonstellation trifft beim AADC-Mangel exakt zu: „Beispielhaft sei hier die Substitution lebenswichtiger Hormone bei</p>	<p>definierten Meilenstein („Stehen mit Unterstützung“) wurde nicht vorgelegt. Der Gruppenunterschied im folgenden Meilenstein „Gehen mit Unterstützung“ erreichte keine statistische Signifikanz.</p> <p>Der vorgelegte indirekte Vergleich kann aufgrund der beschriebenen Limitationen nicht berücksichtigt werden.</p> <p>Auch wenn der indirekte Vergleich nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann, dokumentiert die NHDB einen deterministisch verlaufenden natürlichen Krankheitsverlauf bei Kindern mit AADC-Mangel, in dem die motorischen Meilensteine von der weit überwiegenden Mehrheit der Patientinnen und Patienten nicht erreicht werden. Daher können die in der Langzeitnachbeobachtungsstudie AADC-1602 gezeigten dramatischen Effekte in den Meilenstein-Analysen für die Nutzenbewertung berücksichtigt und mit hinreichender Sicherheit Vorteile von Eladocagene Exuparovec für die Endpunkte „Erreichen der vollständigen Kopfkontrolle“ und „Sitzen ohne Unterstützung“ im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf abgeleitet werden.</p> <p>Da keine robusten Daten für eine vergleichende Bewertung vorliegen, ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: PTC

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA S. 11	<p>Erkrankungen mit Ausfall der Produktion dieser Hormone (z. B. Gabe von Insulin bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1) genannt.“[15]. Die Effektgröße ist definiert als „wonach ein beobachtetes relatives Risiko von 5 bis 10 nicht mehr plausibel allein durch Störgrößeneinflüsse erklärt werden könne.“[15] In aktuellen IQWiG Rapid Reports zu anwendungsbegleitenden Datenerhebungen, beispielsweise für Onasemnogen-Abeprarvovec, wendet das IQWiG ebenfalls diese Schwelle für den entsprechenden Punktschätzer an.[16] Insbesondere und vor allem erfolgt dies auch durchgängig und konsistent im Rahmen der derzeitigen Spruchpraxis des G-BA, in der dieser selbiger Definition durchgängig folgt (beispielsweise [17]).</p> <p>Die Dossierbewertung: „Damit schließt das untere Ende des Konfidenzintervalls (KI) auch Effekte im deutlich nicht-dramatischen Bereich ein, was vor dem Hintergrund einer niedrigen Datenqualität zu berücksichtigen ist.“[4] ist damit nicht nachvollziehbar und stellt ein erstmaliges wie völliges Abweichen dar. Dies ist klar widersprüchlich insbesondere zur eigenen Spruchpraxis des G-BA, sowie der einschlägigen methodischen IQWiG-Vorgaben. Gemäß Vorgaben soll der Punktschätzer eines relativen Effekts im Bereich von 5 bis 10 liegen und zum 1% Niveau signifikant sein. Dass das gesamte Konfidenzintervall über der unteren Grenze des</p>	<p>Darüber hinaus bestehen aufgrund fehlender Daten zur Lebensqualität und fehlender vergleichender Daten zur Mortalität und zum Sicherheitsprofil von Eladocagene Exuparvovec relevante Unsicherheiten, die eine Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht ermöglichen.</p> <p>Insgesamt wird für Eladocagene Exuparvovec ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>

Stellungnehmer: PTC

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dramatischen Effekts liegen muss, wäre eine – erstmalig angewandte – deutliche Änderung der Methodik, ohne dass sich in der Nutzenbewertung eine gesonderte Begründung oder neuerliche methodische Grundlage fände. Dies ist umso bedeutsamer, als für die besondere Fallkonstellation von Eladocagene exuparvovec schon klar definierte und besonders patientenrelevante, binäre Endpunkte (an Stelle komplexer Summenskalen) definiert wurden: „Volle Kopfkontrolle“ und „Sitzen ohne Unterstützung“. Genau für diese Endpunkte sind die dramatischen Effekte der Therapie in der besonderen Fallkonstellation von Eladocagene exuparvovec (d. h. genetischer Ersatz des defekten enzymkodierenden DDC-Gens im Gehirn) bei Patienten mit schwerem AADC-Mangel klar und eineindeutig belegt.</p> <p>Entsprechend werden folgende Änderungen notwendig:</p> <p>Berücksichtigung des robusten dramatischen Effekts von Eladocagene exuparvovec im Vergleich zu verschiedenen natürlichen Kohorten: Primäre Berücksichtigung des Vergleichs von Eladocagene exuparvovec mit der NHDB ist gegeben, dazu werden untermauernd aktualisierte Daten mit längerer Nachbeobachtungszeit für Eladocagene exuparvovec im Anhang 2 eingereicht. Weiterhin ist die Berücksichtigung der ergänzenden Vergleiche zu NHDB-Patienten mit Angaben zum</p>	

Stellungnehmer: PTC

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gendefekt, sowie des Vergleichs zur Wassenberg natürlichen Kohorte (n=82) vorzunehmen, die die dramatischen Effekte bestätigen.</p> <p>In Konsistenz mit der eigenen Spruchpraxis des G-BA hält es PTC für geboten, konsistent die Verwendung des Punktschätzers und der Signifikanzschwelle von 1% zur Definition eines dramatischen Effekts, nicht abweichend des 95%-Konfidenzintervalls, vorzunehmen.</p>	
<p>G-BA S. 48</p> <p>G-BA S. 37ff.</p>	<p>2) Methodische Aspekte der Bewertung</p> <p>2.1 Studien mit Eladocagene exuparvovec</p> <p>In Abbildung 2 wird die Studienlage zur Evidenz von Eladocagene exuparvovec, auch im Vergleich zur NHDB, dargestellt. Die verschiedenen Datenschnitte, und die in dieser Stellungnahme – mit den zum aktuellsten Datenschnitt des 15.07.2022 beinhalteten Daten aus der Langzeit-Nachbeobachtungsstudie AADC-1602 – werden im Kontext dargestellt.</p> <p>Die in der Dossierbewertung festgestellten „Abweichungen in den Rücklaufquoten und Studienschätzern zwischen Modul 4 und den Studienberichten“[4] sind wie folgt zu erklären: Die Studienberichte</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Für Eladocagene Exuparvovec zur Behandlung von Patientinnen und Patienten im Alter ab 18 Monate mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangels mit einem schweren Phänotyp liegen Ergebnisse der einarmigen Langzeitnachbeobachtungsstudie AADC-1602 zu den Endpunkten Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor. Darüber hinaus wurde ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator für die Endpunkte Mortalität sowie dem Morbiditätsendpunkt „Erreichen der motorischen Meilensteine“ vorgelegt. Dazu vergleicht der pharmazeutische Unternehmer die</p>

Stellungnehmer: PTC

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>haben die zum Dossierstellungszeitpunkt verfügbaren CSRs als Datenschnitte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AADC-CU/1601: 07.August 2018. • AADC-010: 27. März 2019 (Interim-Datenschnitt). • AADC-011: 27. März 2019 (Interim-Datenschnitt). <p>Im Dossier wurde, wie jeweils angegeben, der „zweite Datenschnitt der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt“. Dieser beinhaltet – bei selbem Datenschnittsdatum – höhere Rücklaufquoten und vollständigere Daten im Vergleich zum CSR, da alle – auch die aus der Studie AADC-1602 für die Patienten verfügbaren – Informationen berücksichtigt wurden. Für die Dossieranalysen wurde jeweils die Übereinstimmung mit den Analysen der CSRs sichergestellt, so dass sich Unterschiede ausschließlich aus den aktualisierten Datenbankversionen erklären.</p> <p>Der in Anhang 2 dargestellte, aktuellste Datenschnitt (siehe auch Abbildung 2) enthält den kompletten weiteren Beobachtungsverlauf bis zum 15.07.2022. Dieser Datenschnitt wurde für die Erstellung des Zulassungsdossiers für die FDA erstellt. Das heißt, dass diese Analysen auch Daten umfassen, die durch Nachbeobachtungen im Rahmen der Studie AADC-1602 erhoben wurden. Die</p>	<p>Daten der Langzeitbeobachtungsstudie AADC-1602 (Datenschnitt 15. Juli 2022) mit einer natürlichen Verlaufskohorte (NHDB).</p> <p>Die im Rahmen der Stellungnahme nachgereichten Daten (Datenschnitt 15. Juli 2022) wurden in einem Amendment bewertet und bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: PTC

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA S. 48	<p>entsprechenden aktualisierten Studienberichte der Studien AADC-010 und AADC-011 werden mit dieser Stellungnahme eingereicht. <u>Dabei gilt es unbedingt zu beachten und zu differenzieren:</u> Auch wenn diese (Studienberichte) auf 2022 datieren, so ist der in dieser Stellungnahme eingereichte Datenschnitt zum 15. Juli 2022 eine nochmals aktualisierte Version, welche für die Zulassung in den USA verwendet wird und damit die aktuellste Datensammlung darstellt. PTC bittet, diesen ebenfalls zu berücksichtigen und zu würdigen.</p> <p>Der Aussage der Dossierbewertung: „In der Studie AADC-011 werden trotz geplantem Studienende im Januar 2022 keine neuen, für die Nutzenbewertung relevanten Erkenntnisse erwartet, da die zulassungskonform behandelten Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnitts die Studie bereits beendet hatten.“[4] wird vor diesem Hintergrund grundsätzlich zugestimmt, wenn man die Studie isoliert betrachtet. Für alle in den drei klinischen Studien behandelten und in der Studie AADC-1602 weiter beobachteten Patienten ergeben sich jedoch zusätzliche Daten, die in den hier angefügten Analysen berücksichtigt sind, so dass dies auch in der Dossierbewertung erfolgen sollte. Für die geplanten Erhebungszeitpunkte ist dies durch aufgrund von Reisebeschränkungen im Rahmen der COVID-Pandemie spätere als</p>	

Stellungnehmer: PTC

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>geplante Datenerhebungen begründet, die damit objektiv nicht stattfinden konnten. Umso bedeutsamer ist die Berücksichtigung der aus der Studie AADC-1602 in dieser Stellungnahme eingereichten, aktuellsten Daten mit Datenschnitt 15.07.2022. Dieser verlängert die Nachbeobachtungszeit vor allem der in den Studien AADC-010 und AADC-011 behandelten Patienten in relevantem Ausmaß und zeigt eine speziell für Gentherapien außergewöhnlich lange Evidenz, zumal im Rahmen der Langzeit-Follow-up-Studie AADC-1602 Patientendaten mit zehn Jahren und darüber hinaus vorliegen.</p> <p>Daraus resultiert die Notwendigkeit für folgende Änderung: Berücksichtigung der aktualisierten Langzeit-Daten von Eladocagene exuparvovec (Anhang 2 der Stellungnahme), die im Vergleich zu der NHDB weiterhin dramatische Effekte zeigen.</p>	
G-BA S. 22	<p>2.2 Weitere Erläuterungen zu einzelnen Endpunkten und Analysen</p> <p>2.2.1 Bewertung der motorischen Endpunkte im PDMS-2</p> <p>In der Dossierbewertung heißt es: „Hinsichtlich der veränderten Testbewertung ist unklar, wie Aufgaben ausgewertet wurden, die entsprechend des Manuals mit einer „1“ bewertet worden</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: PTC

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA S. 12 und S. 51	<p>wären.“[4] Dies betrifft bei den motorischen Endpunkten vor allem den Endpunkt „vollständige Kopfkontrolle“. Hierzu ist klarzustellen, dass nur bei Erreichen des Wertes „2“, d. h. einem vollständigen Erreichen des Endpunkts („Fähigkeit vorhanden“) dieser als erreicht gewertet wurde (die in der PDMS-2 möglichen Zwischenwerte („1“) wurden als nicht erreicht gewertet). Der Auswertungsansatz war also konservativ, dennoch wurden dramatische Effekte erreicht.</p> <p>2.2.2 Extraktion der motorischen Endpunkte in der NHDB</p> <p>In der Dossierbewertung heißt es: „Für die NHDB kann nicht vollständig nachvollzogen werden, wie das Erreichen des Meilensteins und der Zeitpunkt des Erreichens abgeleitet wurden.“[4], S. 51. Weiterhin heißt es in nachfolgendem Zitat auf S. 12 [4] zum Erfassungssystem: „Die beschriebenen Kategorien in Abbildung 1 können der Subskala „Grobmotorische Funktion“ zugeordnet werden. Grundsätzlich fehlen Angaben, wozu dieses System verwendet wurde.“</p> <p>Wie im Data Management Plan der NHDB festgelegt (5.2.) erfolgten der Review und die Dateneingabe basierend auf den Publikationen:</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: PTC

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">• „Es wurde ein Team gebildet, das die zu prüfenden Veröffentlichungen auf ihre detaillierte Anwendbarkeit hin aufteilte. Alle Daten wurden "so wie sie sind" eingegeben, d. h. so, wie sie in der Veröffentlichung abgedruckt sind. Notwendige Bearbeitungen, wie z. B. das Entfernen von Leerzeichen in den Feldern, Normalisierungen und andere Änderungen, die für die Durchführung der Auswertung erforderlich sind, werden nach der Freigabe der NHDB durchgeführt.• Die Veröffentlichungen, die Themen mit detaillierten Informationen enthielten, wurden eingehend gelesen und analysiert, und die demografischen und detaillierten Daten wurden eingegeben. In regelmäßigen Sitzungen wurden die eingegebenen Daten besprochen und auf Konsistenz geprüft, um die beste Erfassungsmethode zu definieren und zu bestimmen.• Wenn in der Veröffentlichung ein Bereich definiert ist, werden alle Daten unter Verwendung der konservativsten	

Stellungnehmer: PTC

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
<p>Interpretation eingegeben, z. B. leicht, wenn leicht bis mittelschwer angegeben ist.“ [5]</p> <p>Wie in der Dossierbewertung in Abbildung 1 dargestellt [4], erfolgte eine Kategorisierung der erreichten motorischen Meilensteine in der NHDB systematisch nach prädefinierten Kategorien.[18] Diese dargestellten Kategorien entsprechen wie in der folgenden Tabelle dargestellt den jeweiligen PDMS-2 Items und PDMS-2 Beschreibungen, siehe auch [13]:</p> <table border="1" data-bbox="288 906 1164 1294"> <thead> <tr> <th>NHDB Adjudication #</th> <th>Normal time to achieve from birth</th> <th>PDMS-2 reference</th> <th>Analytical term</th> <th>Proposed Name</th> <th>PDMS-2 Description</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>3 months</td> <td>Stationary 5</td> <td>Hold while pulling up to sitting</td> <td>Partial head control</td> <td>Aligning head (grasp child's hands and pull up to a sitting position, observe head alignment and position at end of cycle)</td> </tr> </tbody> </table>		NHDB Adjudication #	Normal time to achieve from birth	PDMS-2 reference	Analytical term	Proposed Name	PDMS-2 Description	1	3 months	Stationary 5	Hold while pulling up to sitting	Partial head control	Aligning head (grasp child's hands and pull up to a sitting position, observe head alignment and position at end of cycle)	
NHDB Adjudication #	Normal time to achieve from birth	PDMS-2 reference	Analytical term	Proposed Name	PDMS-2 Description									
1	3 months	Stationary 5	Hold while pulling up to sitting	Partial head control	Aligning head (grasp child's hands and pull up to a sitting position, observe head alignment and position at end of cycle)									

Stellungnehmer: PTC

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	3	6 months	Stationary 10	PTC – Full head control	Head control	Aligning head (sitting, supported with pillows around hips)	
	4	6 months	Stationary 11	Sitting with support	Sitting with assistance	Sitting (maintain for 8 seconds for score of "2")	
	6	10-11 months	Stationary 14	PTC – Sitting	Sitting unassisted	Sitting (unsupported)	
	7	10 months	Locomotion 20	Crawling	Crawling	Creeping (hands and knees)	
	8	12 months	Locomotion 28	PTC – Stepping	Standing with support	Stepping (supported)	
	9	14 months	Locomotion 34	PTC – Walking	Walking with assistance	Walking (supported)	

Stellungnehmer: PTC

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Somit ist gewährleistet, dass beispielsweise die volle Kopfkontrolle (NHDB 3) dem Score „2“ in der entsprechenden PDMS-2 Domain der klinischen Studien entsprach.</p> <p>Damit notwendige Änderung: Aktualisierung der Information zu bewertungsrelevanten Aspekten.</p>	
-	<p>2.3 Voraussichtlicher ATC-Code A16AB26 für Eladocagene exuparvovec in der Sektion „A16AB Enzymes“</p> <p>Zwischenzeitlich wurde von der WHO Working Group ein ATC-Code A16AB26 für Eladocagene exuparvovec in der Sektion „A16AB Enzymes“ beschlossen. Dieser soll nach Angaben der WHO Anfang 2023 final beschlossen werden und 2024 implementiert werden.</p> <p>Vorschlag: Berücksichtigung als Vorabinformation.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: PTC

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 9 und S. 6	<p>3) Bewertung des IQWiG zur Patientenzahl</p> <p>Das IQWiG stellt für das Anwendungsgebiet der besonderen Fallkonstellation AADC-Mangel zusammenfassend fest, dass die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation in der Obergrenze plausibel sind. Dem ist zuzustimmen.</p> <p>Für die Untergrenze sei jedoch von einer Unterschätzung auszugehen. Dem ist zu widersprechen.</p> <p>Die Untergrenze der angegebenen Spanne wurde auf der Basis einer Publikation für Deutschland (Manegold et al., 2009 [19]), abgeleitet. Ein Kritikpunkt des IQWiG, diese Publikation als Untergrenze heranzuziehen, ist die Frage der „Vollerhebung“ aller Patienten. Die Publikation ist eine Multicenter-Analyse, die zum Publikationszeitpunkt n=9 bekannte Fälle für die teilnehmenden neuropädiatrischen Autoren aus Heidelberg, Neuwied, Dresden, Siegen und Göttingen zusammenfasst.[19] Damit sind wesentliche neuropädiatrische Zentren in Deutschland abgedeckt. Umfangreiche internationale Fallsammlungen liefern vergleichbare Größenordnungen an Patientenzahlen für Deutschland: So weist die Publikation Brun 2010 [20], zu der unter anderem auch Manegold und Hwu beitrugen, weltweit 78 Patienten mit AADC-Mangel auf.</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen. Der pharmazeutische Unternehmer geht bei der Berechnung der Untergrenze der Spanne implizit von einer vollständigen Erfassung des Krankheitsbildes in Deutschland aus. Dies ist nicht nachvollziehbar. Daher ist bei der Untergrenze von einer Unterschätzung auszugehen. Die Obergrenze der Spanne ist plausibel.</p>

Stellungnehmer: PTC

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die dort zitierte biochemische Datenbank listet –derzeit– für Deutschland vier Patienten mit AADC-Mangel auf, wobei deren Geburtsdaten bis in das Jahr 1973 reichen (http://www.biopku.org/home/jake.asp; Suchtermini Erkrankung: „AADC“ und Country: „Germany“; Link überprüft 05.12.2022).</p> <p>Die Vorgehensweise, aus dem minimalen und maximalen Alter die Gesamtprävalenz zu schätzen, ist ein mögliches Vorgehen und wurde in Anlehnung an eine andere sehr seltene Erkrankung gewählt [21]. Die für die dortige besondere Fallkonstellation mit dieser Methodik als einziger Ansatz ermittelte Prävalenz wurde vom G-BA unverändert in den Beschluss übernommen.[22] Angesichts der umfangreichen Bemühungen der Autoren der herangezogenen Publikation zur besonderen Fallkonstellation des AADC-Mangels ist entsprechend nicht von einer Untererfassung auszugehen.</p> <p>Die im Dossier angegebene Spanne von 4 bis 30 Patienten GKV-Zielpopulation beruht auf insgesamt drei Ansätzen: 1) Literatur, 2) Häufigkeit der Gendefekte und 3) der andiskutierten Geburtenprävalenz. Naturgemäß machen die dargestellten drei verschiedenen Ansätze die bestehenden Unsicherheiten sichtbar, die insbesondere bei äußerst seltenen Erkrankungen, wie dem AADC-Mangel, bestehen. Ein selektiver Ausschluss einer</p>	

Stellungnehmer: PTC

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bestimmungsmethodik für die gewünschte Spannenbildung ist methodisch nicht nachvollziehbar.</p> <p>Konklusion:</p> <p>Die Darstellung der Spanne von 4 bis 30 Patienten ist als bestätigt zu sehen und damit die Untergrenze mit 4 Patienten als plausibel anzuerkennen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. PTC. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Upstaza [online]. 9.2022. [Aufgerufen am 05.12.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/upstaza-epar-product-information_de.pdf.
2. Skrobanski H, Williams K, Werner C, O'Neill S, Buesch K, Acaster S. The impact of caring for an individual with aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency: a qualitative study and the development of a conceptual model. *Curr Med Res Opin.* 2021 Oct;37(10):1821-8. Epub 2021/07/15.
3. European Medicines Agency (EMA) / CHMP. Assessment report Eladocagene exuparvovec EMEA/H/C/005352/0000 [online]. 2022. [Aufgerufen am 05.12.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/upstaza-epar-public-assessment-report_en.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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, Wirkstoff: Eladocagene Exuparvovec [online]. 2022. [Aufgerufen am 15.11.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6002/2022-08-15_Nutzenbewertung-G-BA_Eladocagene-Exuparvovec_D-856.pdf.
5. PTC. Data Management plan - Natural History Database of Subjects with AADC-Deficiency, Version 3.0 August 2022. data on file2022.
6. Bertenthal B, Von Hofsten C. Eye, head and trunk control: The foundation for manual development. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 1998;22:515-20.
7. Van der Fits IB, Otten E, Klip AW, Van Eykern LA, Hadders-Algra M. The development of postural adjustments during reaching in 6- to 18-month-old infants. Evidence for two transitions. *Exp Brain Res.* 1999 Jun;126(4):517-28. Epub 1999/07/28.
8. Touwen BCL. Neurological development in infancy [online]. 1975. [Aufgerufen am 18.11.2022]. URL: <https://research.rug.nl/en/publications/neurological-development-in-infancy>.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kinder-Richtlinie; Anlage 1 – Untersuchungsheft für Kinder [online]. 2022. [Aufgerufen am 05.06.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-741/2022-04-21_GBA_Kinderuntersuchungsheft_Web_WZ-PW.pdf.
10. Redstone F, West JF. The importance of postural control for feeding. *Pediatr Nurs.* 2004 Mar-Apr;30(2):97-100. Epub 2004/06/10.
11. W. H. O. Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Motor Development Study: windows of achievement for six gross motor development milestones. *Acta Paediatr Suppl.* 2006 Apr;450:86-95. Epub 2006/07/05.
12. Wassenberg T, Molero-Luis M, Jeltsch K, Hoffmann GF, Assmann B, Blau N, et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. *Orphanet journal of rare diseases.* 2017 Jan 18;12(1):12. Epub 2017/01/20.
13. Bergkvist M, Stephens C, Schilling T, Wang A, Yu X, Goodwin E, et al. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: a systematic review. *Future Neurology.* 2022;0(0):FNL63.

14. Bisello G, Bertoldi M. Compound Heterozygosis in AADC Deficiency and Its Complex Phenotype in Terms of AADC Protein Population. *Int J Mol Sci.* 2022 Sep 23;23(19).Epub 2022/10/15.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.1 [online]. 2022. [Aufgerufen am 11.07.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Onasemnogen-Abeparvovec (IQWiG-Berichte Nr. 977) [online]. 2020. [Aufgerufen am 05.12.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-61_anwendungsbegleitende-datenerhebung-onasemnogen-abeparvovec_rapid-report_v1-0.pdf.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. [Aufgerufen am 05.12.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7994/2021-11-04_AM-RL-XII_Atidarsagen-autotemcel_D-678_TrG.pdf.
18. PTC. STATISTICAL ANALYSIS PLAN AADC NATURAL HISTORY DATABASE. data on file2021.
19. Manegold C, Hoffmann GF, Degen I, Ikonomidou H, Knust A, Laass MW, et al. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: clinical features, drug therapy and follow-up. *Journal of inherited metabolic disease.* 2009 Jun;32(3):371-80.Epub 2009/01/28.
20. Brun L, Ngu LH, Keng WT, Ch'ng GS, Choy YS, Hwu WL, et al. Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Neurology.* 2010 Jul 6;75(1):64-71.Epub 2010/05/28.
21. Ultragenyx Germany GmbH. Vestronidase alfa (Mepsevii®) - Behandlung nicht-neurologischer Krankheitsanzeichen der Mukopolysaccharidose VII (MPS VII; Sly-Syndrom) - Modul 3A [online]. 2018. [Aufgerufen am 17.06.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2646/2018-09-24_Modul3A_Vestronidasealfa.pdf.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vestronidase alfa [online]. 2019. [Aufgerufen am 05.12.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3723/2019-03-22_AM-RL-XII_Vestronidase%20alfa_D-392_BAnz.pdf.

Abbildungen und Anhang siehe Anhang dieser Zusammenfassenden Dokumentation

5.2 Stellungnahme von Prof. Dr. Karl Kiening, Universitätsklinikum Heidelberg

Datum	6. Dezember 2022
Stellungnahme zu	Eladocagene exuparvovec (Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangel, ≥ 18 Monate) 2022-08-15-D-856
Stellungnahme von	Prof. Dr. Karl Kiening Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik für Neurochirurgie Im Neuenheimer Feld 400 69120 Heidelberg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Kiening

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>AADC-Mangel ist eine sehr seltene autosomal rezessiv vererbte Neurotransmittererkrankung. Seit kurzem ist Eladocagene exuparvovec (Upstaza™) erhältlich, mit dem gentherapeutisch AADC-Mangel erstmals ursächlich behandelt werden kann. Zum Bewertungsverfahren von Eladocagene exuparvovec (Upstaza™) durch den G-BA soll Stellung genommen werden.</p> <p>Zugelassen ist Upstaza™ „für die Behandlung von Patienten im Alter ab 18 Monaten mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangels mit einem schweren Phänotyp“.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Kiening

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Neurochirurgische Anwendung: Sicherheit und Wirksamkeit</p> <p>Eladocagene exuparvovec wird durch stereotaktische Injektion in das Putamen der betroffenen Kinder eingebracht. Dieses Vorgehen optimiert Effektivität und gerade auch Sicherheit bei der Applikation des Gentherapeutikums.[1]</p> <p>Natürlich zählt man in Studien formal hohe Raten an als „unerwünschte Ereignisse“ klassifizierte Ereignisse. AADC-Mangel selbst ist jedoch eine schwerwiegende Erkrankung, so dass man bei Anästhesie und stereotaktischer Einbringung Ereignisse sehen wird. Aus unserer Erfahrung sind diese jedoch gut kontrollierbar.</p> <p>Postoperative Dyskinesien, auch formal ein unerwünschtes Ereignis, sind zu erwarten und fast schon wünschenswert: aufgrund der Steigerung der endogenen Dopaminproduktion ist im postoperativen Zeitraum von etwa 2 bis 6 Wochen treten (transienten) mit Dyskinesien/Hyperkinesien zu rechnen.</p> <p>Bei geeigneter Kontrolle und Erfahrung am Behandlungszentrum ist insgesamt die Sicherheit zu gewährleisten.</p> <p>Die positiven Effekte für die Entwicklung der Kinder mit dem seltenen AADC-Mangel überwiegen bei schwer betroffenen Patienten die mit der Therapie verbundenen Risiken. Ein sogenannter schwerer Phänotyp liegt vor, wenn keine motorischen</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Upstaza“ mit dem Wirkstoff Eladocagene Exuparvovec. Upstaza wurde als Orphan Drug und unter besonderen Bedingungen für die Behandlung von Patienten im Alter ab 18 Monaten mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangels mit einem schweren Phänotyp zugelassen. Für Eladocagene Exuparvovec zur Behandlung von Patientinnen und Patienten im Alter ab 18 Monate mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangels mit einem schweren Phänotyp liegen Ergebnisse der einarmigen Langzeitnachsbeobachtungsstudie AADC-1602 zu den Endpunkten Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor. Darüber hinaus wurde ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator für die Endpunkte Mortalität sowie dem Morbiditätsendpunkt „Erreichen der motorischen Meilensteine“ vorgelegt. Dazu vergleicht der pharmazeutische Unternehmer die Daten der Langzeitbeobachtungsstudie AADC-1602 (Datenschnitt 15. Juli 2022) mit einer natürlichen Verlaufskohorte (NHDB).</p>

Stellungnehmer: Prof. Kiening

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Meilensteine, auch nicht der bedeutsame frühe Meilenstein Kopfkontrolle, im Alter von etwa 2 Jahren erreicht wurde.[2] Für solche schwerst betroffene Kinder wird die Therapie primär eingesetzt.</p> <p>Hinsichtlich der Wirksamkeit liegen aus den klinischen Studien aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nur kleine Fallzahlen vor und randomisierte Studien sind nicht möglich. In Bezug auf diese äußerst seltene Erkrankung handelt es sich um eine große Patientenzahl, für die die notwendige Evidenz im klinischen Studien-Setting erbracht worden ist. Umso nachhaltiger stärkt das in klinischen Studien mit 30 Patienten belegte positive Nutzen-Risiko-Verhältnis die Anwendung einer Therapie mit Eladocagene exuparvovec. Gerade in Anbetracht der äußerst geringen Patientenzahlen, wie diese für die äußerst seltene Erkrankung des AADC-Mangels auch für Deutschland bestehen, stellt die bestehende Evidenzlage von 30 PatientInnen eine aussagekräftige medizinisch-wissenschaftliche Grundlage dar. Den Anforderungen und Kriterien der evidenzbasierten Medizin ist also krankheitsspezifisch entsprechend Rechnung getragen.</p> <p>Die drei vorliegenden Studien mit langjähriger Nachbeobachtungszeit [1] belegen eindrücklich funktionell die Wiederherstellung der Enzymfunktion und Dopamin-Synthese. Klinisch bedeutet das eine nachhaltige Verbesserung der</p>	<p>Der vorgelegte indirekte Vergleich kann aufgrund der beschriebenen Limitationen nicht berücksichtigt werden.</p> <p>Auch wenn der indirekte Vergleich nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann, dokumentiert die NHDB einen deterministisch verlaufenden natürlichen Krankheitsverlauf bei Kindern mit AADC-Mangel, in dem die motorischen Meilensteine von der weit überwindenden Mehrheit der Patientinnen und Patienten nicht erreicht werden. Daher können die in der Langzeitnachbeobachtungsstudie AADC-1602 gezeigten dramatischen Effekte in den Meilenstein-Analysen für die Nutzenbewertung berücksichtigt und mit hinreichender Sicherheit Vorteile von Eladocagene Exuparvovec für die Endpunkte „Erreichen der vollständigen Kopfkontrolle“ und „Sitzen ohne Unterstützung“ im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf abgeleitet werden.</p> <p>Da keine robusten Daten für eine vergleichende Bewertung vorliegen, ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p> <p>Darüber hinaus bestehen aufgrund fehlender Daten zur Lebensqualität und fehlender vergleichender Daten zur Mortalität und zum Sicherheitsprofil von Eladocagene Exuparvovec relevante Unsicherheiten, die eine Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht ermöglichen. Das Verzerrungspotenzial der</p>

Stellungnehmer: Prof. Kiening

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	motorischen und auch nicht-motorischen Symptomatik bei behandelten Patienten mit AADC-Mangel.	einarmigen Studiendaten wird auf Studien- und Endpunktebene als hoch eingeschätzt. Insgesamt wird für Eladocagene Exuparvovec ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.
	<p>Bisherige Erfahrungen in Heidelberg</p> <p>Eigene Erfahrungen am Universitätsklinikum Heidelberg konnten bisher aus der Nachbeobachtung einer Patientin gewonnen werden, die vor etwa 12 Monaten behandelt wurde. Bei dieser 3-jährigen Patientin gestaltete sich die stereotaktische Verabreichung des Vektors in das Putamen komplikationslos. In den regelmäßigen Nachuntersuchungen konnte eine deutliche Besserung der Symptomatik sowohl motorisch/feinmotorisch als auch vegetativ beobachtet werden. Die Patientin kann nach nun 12 Monaten Nachbeobachtungszeit motorisch frei Sitzen.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Literaturverzeichnis

[1] Hwu PW, Kiening K, Anselm I, Compton DR, Nakajima T, Opladen T, et al. Gene therapy in the putamen for curing AADC deficiency and Parkinson's disease. *EMBO Mol Med*. 2021 Sep 7;13(9):e14712.

[2] Wassenberg T, Molero-Luis M, Jeltsch K, Hoffmann GF, Assmann B, Blau N, et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):12.

5.3 Stellungnahme von Prof. Dr. Thomas Opladen, Universitätsklinikum Heidelberg

Datum	6. Dezember 2022
Stellungnahme zu	Eladocagene exuparvovec (Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangel, ≥ 18 Monate) 2022-08-15-D-856
Stellungnahme von	Prof. Dr. Thomas Opladen Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Sektion für Neuropädiatrie & Stoffwechselmedizin Universitätsklinikum Heidelberg Im Neuenheimer Feld 430 69120 Heidelberg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Opladen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Neurotransmitter sind eine Gruppe von chemischen Botenstoffen, die die Kommunikation zwischen den Neuronen im synaptischen Spalt ermöglichen. Angeborene Fehler bei der Biosynthese, dem Abbau oder dem Transport von Neurotransmittern sind eine Gruppe von sehr seltenen neurometabolischen Krankheiten.</p> <p>Der Defekt der Aromatischen L-Aminosäure Decarboxylase (AADCD) ist eine sehr seltene autosomal rezessiv vererbte Neurotransmittererkrankung. Aufgrund des enzymatischen Defektes kommt es zu einer gestörten Synthese von Dopamin und Serotonin mit konsekutiv schweren neurologischen und vegetativen Beeinträchtigungen.</p> <p>Das Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Heidelberg hat eine lange Tradition in der Erforschung seltener angeborener Stoffwechselstörungen und einen besonderem Schwerpunkt auf neurometabolischen Erkrankungen einschließlich Neurotransmitterstörungen. Die Klinik war u.a. an der klinischen und biochemischen Charakterisierung des Tyrosinhydroxylase-Mangels und anderer Neurotransmitterbezogener Störungen, inklusive wie AADCD und SR-Mangel, an der Abgrenzung der PLP-abhängigen neonatalen epileptischen Enzephalopathie sowie an der Evaluierung von Analysemethoden für Neurotransmitter- und Pterinstörungen beteiligt.</p> <p>Das Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Heidelberg leitet auch die „International Working Group on Neurotransmitter related Disorders (iNTD)“, ein internationales Netzwerk mit mehr als 45 Zentren in über 35 Ländern. Innerhalb des Netzwerks gibt es auch ein internationales Register, aus dem verschiedenen Natural History-Studien erfolgreich</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Opladen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
publiziert werden konnten. Für den AADC-Mangel wurde in diesem Netzwerk 2017 eine internationale Konsensusleitlinie erstellt [2].	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Opladen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA	<p>1) Bedeutung motorischer Meilensteine</p> <p>Die muskuläre, rumpfbetonte Hypotonie ist das primäre Symptom des AADC-Mangels [4]. Weitere häufige Symptome sind okulogyre Krisen, Entwicklungsverzögerung, Temperaturregulationsstörungen oder Ernährungsprobleme. Bei der Beurteilung der motorischen Entwicklung der Kinder ist die Kopfkontrolle der erste fundamentale Meilenstein. Weitere Meilensteine sind das freie Sitzen und Laufen. Beim schweren Phänotyp des AADC-Mangels werden diese motorischen Meilensteine später oder gar nicht erreicht. [4]</p> <p>Die Erhebung der motorischen Meilensteine kann in Studien mit motorischen Scores wie der PDMS-2 Skale oder dem GMFM88 erfolgen. Auch wenn solche Instrumente in der klinischen Routine nicht immer eingesetzt werden können, so gehört doch die Erfassung der Grob- und Feinmotorik sowie die Beurteilung der motorischen Meilensteine bei neuropädiatrischen Untersuchungen zum Standard, da sie wichtige Aussagen über den Entwicklungsstand der Kinder geben.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Opladen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2) Anwendung von Eladocagene exuparvovec in Deutschland</p> <p>Bei der Gentherapie mit Eladocagene exuparvovec wird der AADC erstmals kausal durch die Injektion des gesamten kodierenden <i>DDC</i>-Gens, welches die AADC kodiert, behandelt.</p> <p>Die klinischen Studien, die zur Zulassung von Eladocagene exuparvovec geführt haben, wurden in Taiwan durchgeführt, da dort eine besonders häufige, sogenannte Founder-Mutation (c.714+4A>T bzw. IVS6+4A>T) gefunden wird. Neben der schwerverlaufenden, taiwanesischen Founder-Mutation ist keine Genotyp/Phänotyp-Korrelation bekannt [2]. Die Studienergebnisse sind für Patienten mit schwerem Phänotyp auf Deutschland übertragbar.</p> <p>Erste eigene Erfahrung aus einem individuellen Heilversuch, der am Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin in Heidelberg durchgeführt wurden, bestätigen dies (siehe Punkt 4).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
	<p>3) Sicherheitsprofil</p> <p>Die Anwendung von Eladocagene exuparvovec erfolgt durch stereotaktische Injektion in das Putamen der betroffenen Kinder.[5] In den klinischen Studien mit Eladocagene exuparvovec wurden hohe Raten von formal als unerwünscht bzw. schwer oder schwerwiegend klassifizierte unerwünschte Ereignisse beobachtet.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden bei Patientinnen und Patienten der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601 im Rahmen der Langzeitnachbeobachtungsstudie AADC-1602 erhoben.</p>

Stellungnehmer: Prof. Opladen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dies ist angesichts der Schwere der Erkrankung und aufwändigen Applikationsmethodik zu erwarten. So sind Ereignisse zu erwarten, die mit den besonderen Schwierigkeiten der operativen Anästhesie zusammenhängen. Ebenfalls dokumentiert wurden postoperative Dyskinesien, die jedoch vor allem auf die Steigerung der endogenen Dopaminproduktion zurückzuführen sind. In den ersten 2 bis 6 postoperativen Wochen ist mit dem Auftreten von (transienten) Dyskinesien/Hyperkinesien zu rechnen.</p> <p>Insgesamt ist daher eine engmaschige Kontrolle und Erreichbarkeit des Behandlungszentrums zu gewährleisten [6]. Die Sicherheit der Patienten kann so möglichst gut gewährleistet werden. Bisher sind keine kausal durch die Therapie verursachten Todesfälle oder schwere Schädigungen bekannt.</p>	<p>Es traten bei allen Patientinnen und Patienten unerwünschte Ereignisse bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei nahezu allen Studienteilnehmenden beobachtet.</p> <p>Da keine robusten Daten für eine vergleichende Bewertung vorliegen, ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p> <p>Darüber hinaus bestehen aufgrund fehlender Daten zur Lebensqualität und fehlender vergleichender Daten zur Mortalität und zum Sicherheitsprofil von Eladocagene Exuparvovec relevante Unsicherheiten, die eine Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht ermöglichen.</p> <p>Insgesamt wird für Eladocagene Exuparvovec ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>
	<p>4) Stellenwert und bisherige Erfahrungen</p> <p>Eigene Erfahrungen am Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin konnten bisher aus der Nachbeobachtung einer 3-jährigen Patientin gewonnen werden, die im September 2021 im Rahmen eines</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Prof. Opladen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Heilversuchs behandelt wurde. Weitere Behandlungen in Europa erfolgten bisher in Frankreich.</p> <p>Die stereotaktische Verabreichung des Vektors in das Putamen gestaltete sich bei unserer Patientin komplikationslos. In den regelmäßigen Nachuntersuchungen konnte eine deutliche Besserung der Symptomatik sowohl motorisch/feinmotorisch als auch vegetativ beobachtet werden. Die Patientin erreicht nach nun 12 Monaten Nachbeobachtungszeit die motorischen Meilensteine der Kopfkontrolle, des Drehens und des freien Sitzens. Aktuell beginnt die Vertikalisierung und die Patientin übernimmt Gewicht im Stand. [6]</p>	

Literaturverzeichnis

- [1] Opladen T, Cortes-Saladelafont E, Mastrangelo M, Horvath G, Pons R, Lopez-Laso E, et al. The International Working Group on Neurotransmitter related Disorders (iNTD): A worldwide research project focused on primary and secondary neurotransmitter disorders. *Mol Genet Metab Rep.* 2016 Dec;9:61-6.
- [2] Wassenberg T, Molero-Luis M, Jeltsch K, Hoffmann GF, Assmann B, Blau N, et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):12.
- [3] Brennenstuhl H, Kohlmüller D, Gramer G, Garbade SF, Syrbe S, Feyh P, et al. High throughput newborn screening for aromatic L-amino-acid decarboxylase deficiency by analysis of concentrations of 3-O-methyldopa from dried blood spots. *J Inherit Metab Dis.* 2020 May;43(3):602-10.
- [4] Kuseyri Hübschmann O, Horvath G, Cortès-Saladelafont E, Yıldız Y, Mastrangelo M, Pons R, ... Opladen T. Insights Into the Expanding Phenotypic Spectrum of Inherited Disorders of Biogenic Amines. *Nat Commun* (2021) 12(1):5529. doi: 10.1038/s41467-021-25515-5
- [5] Hwu PW, Kiening K, Anselm I, Compton DR, Nakajima T, Opladen T, et al. Gene therapy in the putamen for curing AADC deficiency and Parkinson's disease. *EMBO Mol Med.* 2021 Sep 7;13(9):e14712.
- [6] Opladen T, et al. Die intrazerebrale Gentherapie des Aromatischen-L-AminosäureDecarboxylase-Mangels mit Eladocagene exuparvovec: Eine Stellungnahme der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP), der Arbeitsgemeinschaft pädiatrischer Stoffwechselstörungen (APS), der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC) und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ). *Monatsschr Kinderheilkd* 2021 · 169:738–747
- [7] Christ S, Kuseyri Hübschmann O, Schnabel E, Jeltsch K, Hoffmann GF, Kiening K, Opladen T, Erste intrazerebrale Applikation von „Eladocagene exuparvovec“ in das Putamen einer 3-jährigen Patientin in Deutschland. Präsentiert auf 95. Kongress der DGN, November 2-5, 2022

5.4 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Datum	5. Dezember 2022
Stellungnahme zu	Eladocagene Exuparvovec/Upstaza 2022-08-15-D-856
Stellungnahme von	Bayer Vital GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Bayer Vital GmbH (Bayer) nimmt Stellung zu der am 15. November 2022 veröffentlichten Nutzenbewertung des Arzneimittels für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Product, ATMP) Eladocagene Exuparvovec (Upstaza) zur Behandlung des Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangels, eines seltenen Leidens (Orphan Disease), im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Laut § 35 a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p> <p>Bayer erforscht und entwickelt gemeinsam mit seinen Partnerfirmen ATMP für mehrere Orphan Diseases unter anderem in einer neurologischen Indikation und möchte aus diesem Grund zu dem vorliegenden Verfahren Stellung beziehen.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 28 Seite 49-51	<p>Zitat aus der Nutzenbewertung:</p> <p>Der Endpunkt „Muskelkraft“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund der nicht nachvollziehbaren Operationalisierung sowie der fehlenden Patientenrelevanz nicht berücksichtigt (1).</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Zu Studienbeginn wurden in den Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601 Kinder im Alter von 34, 50 und 54 Monaten im Median eingeschlossen (1). Die Bewegungsfähigkeit von Kindern befindet sich in der benannten Altersgruppe in der Entwicklung. Die Verzögerung der Entwicklung führt bei den an AADC-Mangel erkrankten Kindern dazu, dass Meilensteine in der motorischen Entwicklung später oder nicht erreicht werden (2).</p> <p>Die Untersuchung der Muskelkraft kann bei Kindern mit AADC-Mangel Aufschluss über die motorische Entwicklung geben. Geschuldet dem Alter der in der Studie eingeschlossenen Kinder und den damit bzw. mit der Erkrankung einhergehenden potenziell eingeschränkten kognitiven Fähigkeiten ist dieser Endpunkt umso mehr patientenrelevant im Hinblick auf die Überprüfung der motorischen Entwicklung der Kinder (3). Somit sollte vor diesem Hintergrund der Endpunkt Muskelkraft als patientenrelevanter Endpunkt in der Bewertung berücksichtigt werden.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Der Endpunkt „Muskelkraft“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund der nicht nachvollziehbaren Operationalisierung sowie der fehlenden Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.</p>

Literaturverzeichnis

- (1) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung für Orphan Drugs zum Wirkstoff Eladocagene Exuparvovec D-856. 15.11.2022 [Zugriff 01.12.2022]
- (2) Manegold, C., et al. (2009). "Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: clinical features, drug therapy and follow-up." J Inherit Metab Dis **32**(3): 371-380.
- (3) Manti, F., et al. (2022). "Long-term neurological and psychiatric outcomes in patients with aromatic l-amino acid decarboxylase deficiency." Parkinsonism Relat Disord **103**: 105-111.

5.5 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	6. Dezember 2022
Stellungnahme zu	Eladocagen Exuparvovec (Upstaza)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. November 2022 eine Nutzenbewertung für Eladocagen Exuparvovec (Upstaza) von PTC Therapeutics International Limited veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Eladocagen Exuparvovec ist zugelassen zur Behandlung von Patient:innen im Alter ab 18 Monaten mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines AADC-Mangels mit einem schweren Phänotyp. Der G-BA stellt in seiner Nutzenbewertung die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studien deskriptiv dar und verweist auf das für alle Endpunkte hohe Verzerrungspotenzial aufgrund des einarmigen Studiendesigns. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen beträchtlichen Zusatznutzen auf Basis eines historischen Vergleichs mit dramatischen Effekten in motorischen Meilensteinen, die jedoch in der Bewertung nur ergänzend dargestellt wurden.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz</p> <p>Der Hersteller konnte bei den Endpunkten „Erreichen der Kopfkontrolle“ sowie „Erreichen des Sitzens ohne Unterstützung“ dramatische Effekte zeigen. Trotz eingeschränkter Aussagekraft sollte die vorliegende Evidenz in die Beurteilung des Zusatznutzens einfließen, da es sich hierbei aus Sicht des vfa um patientenrelevante Endpunkte handelt.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Der vorgelegte indirekte Vergleich kann aufgrund der beschriebenen Limitationen nicht berücksichtigt werden.</p> <p>Auch wenn der indirekte Vergleich nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann, dokumentiert die NHDB einen deterministisch verlaufenden natürlichen Krankheitsverlauf bei Kindern mit AADC-Mangel, in dem die motorischen Meilensteine von der weit überwiegenden Mehrheit der Patientinnen und Patienten nicht erreicht werden. Daher können die in der Langzeitnachbeobachtungsstudie</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>AADC-1602 gezeigten dramatischen Effekte in den Meilenstein-Analysen für die Nutzenbewertung berücksichtigt und mit hinreichender Sicherheit Vorteile von Eladocagene Exuparvovec für die Endpunkte „Erreichen der vollständigen Kopfkontrolle“ und „Sitzen ohne Unterstützung“ im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf abgeleitet werden.</p> <p>Da keine robusten Daten für eine vergleichende Bewertung vorliegen, ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Eladocagene Exuparvovec (D-856)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 19. Dezember 2022
von 14:00 Uhr bis 15:02 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Grünert

Herr Prof. Dr. Neubauer

Herr Dr. Schwenke

Herr Böhnke

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

Herr Prof. Dr. Kiening

Herr Prof. Dr. Opladen

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

Frau El Hadouchi

Frau Dr. Caruso

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:00 Uhr

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Drittens gilt bezüglich des Stellenwertes und therapeutischen Effekts von Upstaza, dass dieser historische Vergleich für die maßgeblichen wie bedeutsamen patientenrelevanten Endpunkte auch aus therapeutischer Sicht vorliegt. Er zeigt in den Ergebnissen dramatische Effekte für Upstaza mit Hazard Ratios um einen Wert von 9 für die patientenrelevanten motorischen Meilensteine Kopfkontrolle und Sitzen ohne Unterstützung. Dabei kommt dem motorischen

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

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

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

(Frau Blauwitz: Ja, danke schön!)

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

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

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

Herr Prof. Dr. Kiening (UKHD): Wir haben vor gut einem Jahr und drei Monaten hier in Heidelberg das erste Kind operiert. Das war noch im Rahmen des individuellen Heilversuches. Wir haben bei diesem Kind das gesehen, was wir aus der Literatur und von den Kollegen in Taipeh wissen, dass von den direkten postoperativen Problemen die hyperkinetischen

Bewegungsmuster auffallen, die in Einzelfällen therapeutisch angegangen werden müssen. Professor Opladen weiß da deutlich mehr.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sie nicht die Wassenberg-Kohorte ebenfalls aktualisieren können, damit diese für den indirekten Vergleich hätte herangezogen werden können?

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

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

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

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

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

Danke. – Frau Blauwitz, bitte.

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

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

Herr Prof. Dr. Opladen (UKHD): Ich bin nicht ganz sicher, ob uns alle Informationen vorliegen. Ich kann etwas zur Wassenberg-Kohorte sagen. Aber zu den Unterscheidungen, wie sie eben hier diskutiert worden sind, habe ich keine Information, bzw. ich weiß nicht, ob das Dossier verteilt worden ist. Mir liegt es nicht vor. Zu der Wassenberg-Kohorte kann ich sagen, dass das eine rein retrospektive Auswertung von publizierten Daten war. Quasi aus den Daten, die

vorlagen, wurde versucht, Schweregrade zu generieren. Da liegen kurze Informationen vor. Detailberichte sind teilweise lückenhaft. Das ist eine schwierige Vergleichspopulation. Wie gesagt, zu dem Rest kann ich nichts sagen.

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

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

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

(Frau Blauwitz: Ja, danke!)

Herr Professor Neubauer hat sich gemeldet.

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

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

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

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

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

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

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

Frau Blauwitz, ist Ihre Frage beantwortet?

(Frau Blauwitz: Ja, danke!)

Frau Göppel, GKV-SV, bitte schön.

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

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

Herr Dr. Schwenke (PTC): Das ist eine Sensitivitätsanalyse oder eine Subgruppenanalyse für alle Patienten, bei denen der Genotyp bekannt war. Wir haben da explizit geschaut, weil entsprechend der Fachinformation verlangt wird, dass Patienten eine genotypisierte Diagnose haben. Zusätzlich haben wir für die Patienten geschaut, für die wir eine Information über den Genotyp haben. Wo der Genotyp bekannt ist, haben wir eine ergänzende Analyse gemacht, die – das haben Sie vielleicht gesehen – im Prinzip gleiche Effekte gezeigt hat, nur eben für eine etwas eingeschränkte Population.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Opladen.

Herr Prof. Dr. Opladen (UKHD): Die Standardmedikation wird üblicherweise nach der Gentherapie ausgeschlichen. Man kann überlegen, in welchem Zeitraum. Üblicherweise nach dem Zeitpunkt, wenn die Hyperkinesien einsetzen, beginnt man zunächst, die Dopaminagonisten zuerst und dann die Monoaminoxidase-Inhibitoren herauszunehmen, um letztendlich nicht überzustimulieren. Ob man den Kofaktor Vitamin B6 drin lässt, da scheiden sich die Geister. Ein Kofaktor für ein Enzym, speziell Vitamin B6, hat viele Ansprechpartner im Bereich des zentralen Nervensystems. Den lasse ich persönlich drin.

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

(Frau Dr. Göppel: Ja, vielen Dank!)

Frau Wenzel-Seifert, DKG.

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kallenbach.

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe noch eine andere Frage, die vielleicht keine große Rolle spielt; ich bin nur neugierig. Wir haben gerade ein anderes Verfahren, in dem es auch um eine Gentherapie geht. Es ist in der Hämophilie. Da spielt es bei den potenziellen Kandidaten für die Gentherapie eine ganz große Rolle, ob sie Antikörper gegen diesen Vektor, gegen das AAV,

haben. Die Kinder sind natürlich viel jünger und haben vielleicht noch nicht so viele Kontakte zu Viren gehabt; ich weiß es nicht. Spielt das hier auch eine Rolle, oder ist das eine völlig andere Applikation?

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

Herr Prof. Dr. Kiening (UKHD): Der Immunstatus muss bei allen Kindern präoperativ gecheckt werden. Es muss sichergestellt sein, dass sie keinen Kontakt hatten. Nur dann sind sie geeignete Kandidaten. Das impliziert auch, dass diese Art der Gentherapie mit diesem Vektor nur einmal gemacht werden kann. Ein Second Shot schließt sich aus immunologischer Sicht heraus aus.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Dr. Opladen (UKHD): Ich kann vielleicht ergänzen, dass in der taiwanesischen Kohorte – das ist publiziert – drei Patienten das Laufen erlernt haben. Die uns vorliegenden Daten aus den Studien zeigen, dass die ersten zwei Jahre relativ entscheidend sind und in

diesen zwei Jahren das Kind eine individuelle Entwicklung macht, die zunächst auf einem Plateau bleibt, aber auch nicht wieder verlorengeht. Einige von denen haben es bis zum Meilenstein des freien Laufens geschafft.

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

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

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

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

Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 15:02 Uhr

2. Abbildungen und Anhang der Stellungnahme von PTC Therapeutics International Limited

Abbildungen

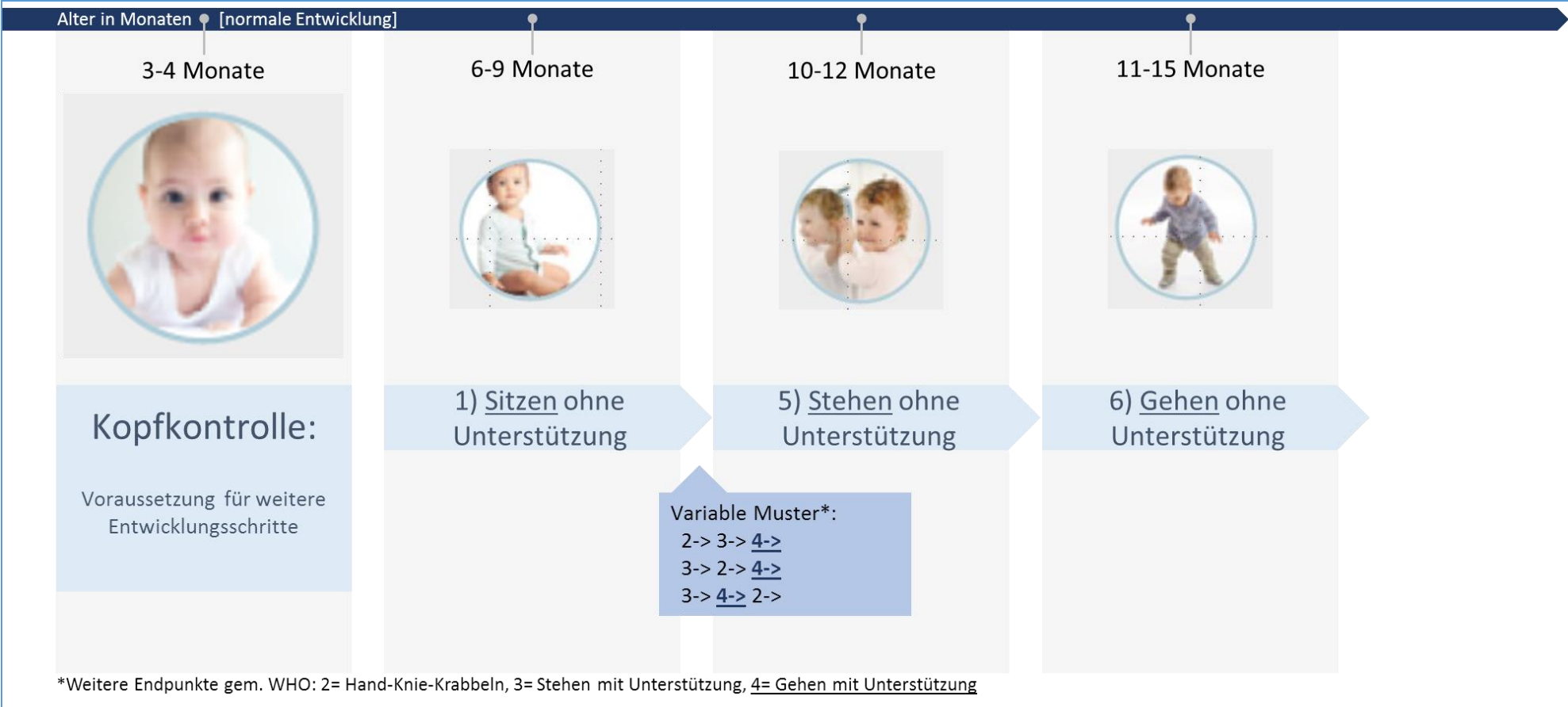


Abbildung 1: Motorische Endpunkte und deren feste Reihenfolge der Entwicklung (Quelle: PTC nach [11])

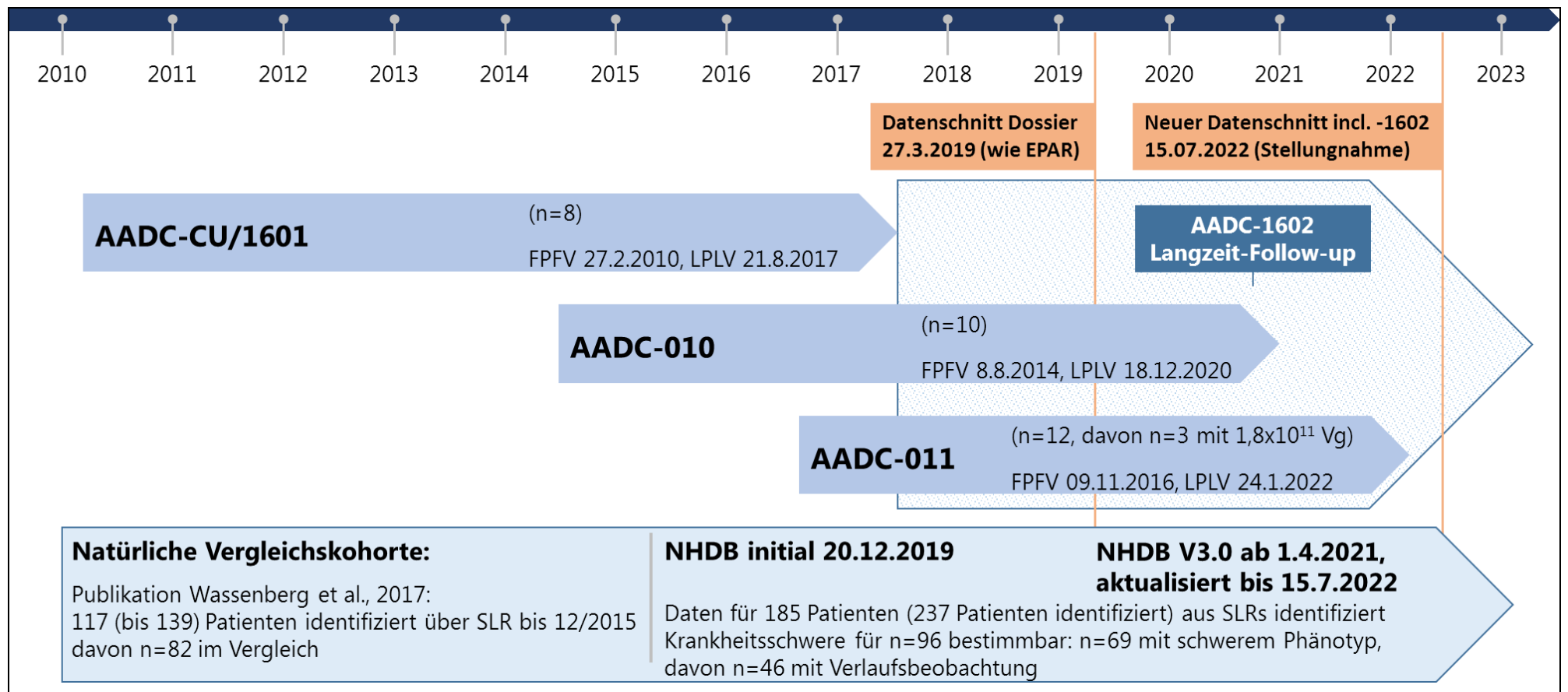


Abbildung 2: Studien mit Eladocagene exuparovec und wichtige Datenschnitte (Quelle: PTC)

Anhang

Anhang 1: Ergänzende Analysen

1.1 Ergänzte Ergebnistabellen des G-BA

1.2 Erreichte Meilensteine nach 24-Monaten: Studienpool Eladocagene exuparvovec vs. Wassenberg-Kohorte

1.3 Historischer Vergleich PTC vs. NHDB (mit bekanntem Gendefekt)

Anhang 1.1 Ergänzte Ergebnistabellen des G-BA

Tabellen aus der Nutzenbewertung des G-BA vom 15.11.2022 in unveränderter Nummerierung

Grau unterlegte Felder bezeichnen Ergänzungen oder Korrekturen an der entsprechenden Tabelle aus der Nutzenbewertung.

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601

Charakterisierung der Studienpopulationen	AADC-010 N = 10	AADC-011 N = 3	AADC-CU/1601 N = 8	Gepoolte AADC-Studien N = 21
<i>Alter zu Baseline (Monate)</i>				
Mittelwert (SD)	52,5 (30,8)	55,0 (13,2)	58,8 (24,8)	55,2 (25,9)
Median (min; max)	34,0 (21,0; 102,0)	50,0 (45,0; 70,0)	54,0 (24,0; 99,0)	51,0 (21,0; 102,0)
<i>Alter bei Einsetzen der Symptome, n (%)</i>			n = 7	n = 20
≤ 6 Monate			2 (25)	12 (60)
≤ 12 Monate	9 (90)	1 (33)	0	3 (15)
>12 Monate	1 (10) 0 (0)	2 (67) 0	5 (63)	5 (25)
<i>Alter zum Diagnosezeitpunkt (Monate)</i>			n = 7	n = 20
Mittelwert (SD)	11,4 (7,0)	15,3 (11,0)	15,9 (9,7)	12,7 (7,7)
Median (min; max)	10,5 (1,0; 29,0)	9,0 (9,0; 28,0)	15,0 (4,0; 29,0)	10,5 (1,0; 29,0)
<i>Geschlecht, n (%)</i>				
männlich	5 (50)	2 (67)	3 (38)	10 (48)
weiblich	5 (50)	1 (33)	5 (63)	11 (52)

<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>				
kaukasisch/weiß	1 (10)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
asiatisch/chinesisch	9 (90)	2 (67)	0 (0)	11 (52)
asiatisch/andere	0 (0)	1 (33)	8 (100)	9 (43)
<i>Genotyp bzgl. Gründermutation, n (%)</i>				
homozygot	6 (60)	1 (33)	7 (88)	14 (67)
heterozygot	4 (40)	2 (67)	1 (13)	7 (33)
<i>Präoperative neurologische Befunde, n (%)</i>				n = 18
Schlapppheit	4 (40)	2 (67)	6 (75)	10 (56)
Okulogyre Krise	4 (40)	3 (100)	6 (75)	10 (56)
Körperglied-Dystonie	4 (40)	2 (67)	7 (88)	11 (61)
Stimulus-provozierte Dystonie	2 (20)	0 (0)	5 (63)	7 (39)
<i>Vorthherapie zu Studienbeginn, n (%)</i>				
Ja ²⁾	k. A.	3 (100)	8 (100)	⁵
Anästhetika, allgemein	⁻³⁾	⁻³⁾	7 (88)	
Hypnotika und Sedativa	9 (90)	2 (67)	7 (88)	
Andere Beta-Lactam-Antibiotika	⁻³⁾	⁻³⁾	5 (63)	
Entzündungshemmende Mittel	⁻³⁾	⁻³⁾	4 (50)	
Dopaminerge Mittel	8 (80)	2 (67)	4 (50)	
Expektorantien ⁴⁾	7 (70)	2 (67)	4 (50)	
Vitamin B12 und Folsäure	6 (60)	⁻³⁾	4 (50)	
Topische Produkte für Gelenk- und Muskelschmerzen	⁻³⁾	2 (67)	⁻³⁾	
Andere Vitaminpräparate	8 (80)	⁻³⁾	⁻³⁾	
Adrenergika, Inhalationsmittel	5 (50)	⁻³⁾	⁻³⁾	
Antihistaminika zur syst. Anwendung	⁻³⁾	2 (67)	⁻³⁾	
I.V.-Lösungen	⁻³⁾	3 (100)	⁻³⁾	

¹⁾ Nicht getrennt nach Dosis berichtet.

²⁾ Berichtet für ≥ 50 %.

³⁾ < 50 %.

⁴⁾ Ausgenommen Kombinationen mit Hustenstillern.

⁵⁾ Gemäß Tabelle aus der G-BA Bewertung, die detaillierte Auflistung findet sich in Tabelle 12.1

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; SD: Standardabweichung; syst.: systemischen.

Tabelle 12.1: Charakterisierung der Studienpopulationen (gemäß Fachinformation mit Eladocagene exuparvovec behandelte Patienten): Vorbehandlungen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	AADC-010 N = 10	AADC-011 N = 3	AADC-CU/1601 N = 8	Gepoolte AADC- Studien N = 21
<i>Vortherapie zu Studienbeginn, n (%)</i>	10 (100,0%)	3 (100,0%)	8 (100,0%)	21 (100,0%)
Allergene (Albumin)	1 (10,0%)	0	0	1 (4,8%)
Allgemeinanästhetika	4 (40,0%)	1 (33,3%)	7 (87,5%)	12 (57,1%)
Andere Analgetika und Antipyretika	3 (30,0%)	1 (33,3%)	3 (37,5%)	7 (33,3%)
Andere Antianämika	0	0	1 (12,5%)	1 (4,8%)
Andere Antibiotika	1 (10,0%)	0	0	1 (4,8%)
Andere Beta-Laktam-Antibiotika	1 (10,0%)	1 (33,3%)	5 (62,5%)	7 (33,3%)
Andere Diagnostika	1 (10,0%)	0	0	1 (4,8%)
Andere Mineralstoffe	1 (10,0%)	0	0	1 (4,8%)
Andere Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen zur systemischen Anwendung	1 (10,0%)	0	0	1 (4,8%)
Andere Rhinologika	1 (10,0%)	0	0	1 (4,8%)
Andere Vitaminpräparate, rein	8 (80 %)	0	2 (25,0%)	10 (47,6%)
Antazida	2 (20,0%)	0	1 (12,5%)	3 (14,3%)

	AADC-010 N = 10	AADC-011 N = 3	AADC-CU/1601 N = 8	Gepoolte AADC- Studien N = 21
Antibiotika zur topischen Anwendung	1 (10,0%)	0	1 (12,5%)	2 (9,5%)
Anticholinergika	2 (20,0%)	1 (33,3%)	0	3 (14,3%)
Antidepressiva	0	0	1 (12,5%)	1 (4,8%)
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	2 (20,0%)	2 (66,7%)	1 (12,5%)	5 (23,8%)
Antiinfektiva und Antiseptika, exkl. Kombinationen	0	0	1 (12,5%)	1 (4,8%)
Antiphlogistika	1 (10,0%)	0	4 (50,0%)	5 (23,8%)
Antiphlogistika/Antirheumatika	2 (20,0%)	0	2 (25,0%)	4 (19,0%)
Antithrombotika	1 (10,0%)	0	0	1 (4,8%)
Antitussiva	1 (10,0%)	0	0	1 (4,8%)
Antitussiva und Expektoranzien, Kombinationen	0	1 (33,3%)	0	1 (4,8%)
Belladonna und Derivate	1 (10,0%)	0	2 (25,0%)	3 (14,3%)
Beta-Laktam-Antibiotika/ Penicilline	3 (30,0%)	1 (33,3%)	2 (25,0%)	6 (28,6%)
Blut und verwandte Produkte	2 (20,0%)	0	0	2 (9,5%)
Corticosteroide und Antiinfektiva in Kombination	0	0	1 (12,5%)	1 (4,8%)
Corticosteroide zur systemischen Anwendung	2 (20,0%)	0	0	2 (9,5%)
Corticosteroide, rein	3 (30,0%)	0	0	3 (14,3%)
Dekongestiva und andere Rhinologika zur topischen Anwendung	2 (20,0%)	0	0	2 (9,5%)
Dopaminerge Mittel	8 (80,0%)	2 (66,7%)	4 (50,0%)	14 (66,7%)

	AADC-010 N = 10	AADC-011 N = 3	AADC-CU/1601 N = 8	Gepoolte AADC- Studien N = 21
Eisen-haltige Zubereitungen	0	0	1 (12,5%)	1 (4,8%)
Expektorantien	7 (70,0%)	2 (66,7%)	4 (50,0%)	13 (61,9%)
High-Ceiling-Diuretika	1 (10,0%)	0	0	1 (4,8%)
Husten-Mischung (nicht weiter beschrieben)	0	0	1 (12,5%)	1 (4,8%)
Hypnotika und Sedativa	9 (90,0%)	2 (66,7%)	7 (87,5%)	18 (85,7%)
Inhalative Sympathomimetika	5 (50,0%)	0	3 (37,5%)	8 (38,1%)
Insuline und Analoga	0	0	1 (12,5%)	1 (4,8%)
Intestinale Adsorbentien	1 (10,0%)	0	0	1 (4,8%)
Intestinale Antiinfektiva	1 (10,0%)	0	0	1 (4,8%)
Intestinale Antiphlogistika	0	0	1 (12,5%)	1 (4,8%)
Intravenöse Lösungen	1 (10,0%)	3 (100,0%)	2 (25,0%)	6 (28,6%)
Intravenöse Lösungen, Additiva	0	0	1 (12,5%)	1 (4,8%)
Kalium	0	0	1 (12,5%)	1 (4,8%)
Kardiostimulanzien, exkl. Herzglykoside	3 (30,0%)	0	3 (37,5%)	6 (28,6%)
Makrolide, Lincosamide und Streptogramine	1 (10,0%)	0	1 (12,5%)	2 (9,5%)
Mikrobielle Antidiarrhoika	2 (20,0%)	0	1 (12,5%)	3 (14,3%)
Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen	0	0	1 (12,5%)	1 (4,8%)
Mittel bei peptischem Ulkus und gastroösophagealer Refluxkrankheit	2 (20,0%)	1 (33,3%)	3 (37,5%)	6 (28,6%)

	AADC-010 N = 10	AADC-011 N = 3	AADC-CU/1601 N = 8	Gepoolte AADC- Studien N = 21
Mittel zur Behandlung von Hämorrhoiden und Analfissuren	3 (30,0%)	0	1 (12,5%)	4 (19,0%)
Muskelrelaxanzien, peripher wirkende Mittel	1 (10,0%)	0	3 (37,5%)	4 (19,0%)
Mydratika und Zykloplegika	1 (10,0%)	0	0	1 (4,8%)
Nasale Dekongestiva zur systemischen Anwendung	1 (10,0%)	1 (33,3%)	1 (12,5%)	3 (14,3%)
Opioide	0	0	2 (25,0%)	2 (9,5%)
Platycodon grandiflorus	2 (20,0%)	0	0	2 (9,5%)
Prokinetika	0	0	2 (25,0%)	2 (9,5%)
Psychostimulanzien	0	1 (33,3%)	0	1 (4,8%)
Stomatologika	3 (30,0%)	1 (33,3%)	2 (25,0%)	6 (28,6%)
Sulfonamide und Trimethoprim	1 (10,0%)	0	0	1 (4,8%)
Topische Mittel gegen Gelenk- und Muskelschmerzen	0	2 (66,7%)	0	2 (9,5%)
Virale Impfstoffe	1 (10,0%)	0	0	1 (4,8%)
Vitamin B12 und Folsäure	6 (60,0%)	1 (33,3%)	4 (50,0%)	11 (52,4%)
Vitamin K und andere Hämostatika	0	0	1 (12,5%)	1 (4,8%)
Quelle: Klinische Studienberichte AADC-010, AADC-011, AADC-CU/1601				

Tabelle 24: Ergebnisse zu Meilensteinen basierend auf PDMS-2 mit dramatischen Effekten in den gepoolten AADC-Studien und in der NHDB; ITT- und NHDB-Population - Studien Datenschnitt 26.02.2020

Ergebnisse zu Meilensteinen basierend auf PDMS-2	AADC-Studien gepoolt N = 21	NHDB N = 46
Vollständige Kopfkontrolle		
Erreichen der vollständigen Kopfkontrolle ¹⁾ , n (%)	13 (61,9) ²⁾	3 (6,5)
Zensierungen	8 (38,1)	43 (93,5)
Medianes Alter bei letztem Beobachtungszeitpunkt, Monate (Minimum; Maximum)	89,6 (44,1; 160,9)	63 (24; 228)
Medianes Alter bei Erreichen der Kopfkontrolle, Monate [95%-KI]	87 [49; 116]	n.b.
Mediane Zeit von Behandlung bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt, Monate (Minimum; Maximum)	59,6 (12,2; 68,3)	-
Mediane Zeit von Behandlung bis Erreichen der Kopfkontrolle, Monate [95%-KI]	23,9 [12,1; 43,4]	-
Hazard Ratio [95%-KI] ³⁾ ; p-Wert ³⁾	8,5 [2,4; 29,9]; 0,0008	
Sitzen ohne Unterstützung		

¹⁾ Für die AADC-Studien: Erreichen eines Werts von „2“ im PDMS-2-Item 10 der Subskala „Grobmotorik – Balance“, indem das Kind an der Hüfte gestützt sitzt und den Kopf ausrichtet, während es den Kopf dreht, um einem Spielzeug 8 Sekunden lang zu folgen. Für die NHDB nicht vollständig nachvollziehbar, wie das Erreichen des Meilensteins mit Altersangabe abgeleitet wurde.

²⁾ Diskrepante Angaben in den Studienberichten (vgl. Tabelle 15).

³⁾ Post hoc berechnet für das Modul 4 mittels Cox-Modell. Keine Informationen zum Modellaufbau identifiziert. ⁴⁾ Für die AADC-Studien: Erreichen eines Werts von „2“ im PDMS-2-Item 14 der Subskala „Grobmotorik – Balance“, indem das Kind ohne Unterstützung sitzt und das Gleichgewicht 60 Sekunden lang in einer sitzenden Position hält. Für die NHDB nicht vollständig nachvollziehbar, wie das Erreichen des Meilensteins mit Altersangabe abgeleitet wurde.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; NHDB: Natural History Database; PDMS-2: Peabody Developmental Motor Scales – Second Edition.

Erreichen des Sitzens ohne Unterstützung ⁴⁾ , n (%)	10 (47,6) ²⁾	2 (4,3)
Zensierungen	11 (52,4)	44 (95,7)
Medianes Alter bei letztem Beobachtungszeitpunkt, Monate (Minimum; Maximum)	89,6 (44,1; 160,9)	63 (24; 228)
Medianes Alter bei Erreichen des Sitzens ohne Unterstützung, Monate [95%-KI]	135 [57; n.b.]	n.b.
Mediane Zeit von Behandlung bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt, Monate (Minimum; Maximum)	59,6 (12,2; 68,3)	-
Mediane Zeit von Behandlung bis Erreichen des Sitzens ohne Unterstützung, Monate [95%-KI]	30,2 [18,5; n.b.]	-
Hazard Ratio [95%-KI] ³⁾ ; p-Wert ³⁾	9,1 [2,0; 41,5]; 0,0045	

Zusätzliche Tabelle: Tabelle 24 aktualisiert (AADC-Studien Datenschnitt zum 15.07.2022)

Tabelle 24: Ergebnisse zu Meilensteinen basierend auf PDMS-2 mit dramatischen Effekten in den gepoolten AADC-Studien und in der NHDB; ITT- und NHDB-Population, AADC-Studien Datenschnitt 15.07.2022

Ergebnisse zu Meilensteinen basierend auf PDMS-2	AADC-Studien gepoolt N = 21	NHDB N = 46
Vollständige Kopfkontrolle		
Erreichen der vollständigen Kopfkontrolle, n (%)	14 (66,7)	3 (6,5)
Zensierungen	7	43
Medianes Alter bei letztem Beobachtungszeitpunkt, Monate (Minimum; Maximum)	117,0 (41,1; 206,8)	63 (24; 228)
Medianes Alter bei Erreichen der Kopfkontrolle, Monate [95%-KI]	93 [62;116]	n.b.
Mediane Zeit von Behandlung bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt, Monate (Minimum; Maximum)	75,7 (9,2; 114,9)	-
Mediane Zeit von Behandlung bis Erreichen der Kopfkontrolle, Monate [95%-KI]	23,9 [12,5; 43,4]	-
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert	8,6 [2,5; 30,1]; 0,0007	
Sitzen ohne Unterstützung		
Erreichen des Sitzens ohne Unterstützung, n (%)	13 (61,9)	2 (4,3)
Zensierungen	8	44
Medianes Alter bei letztem Beobachtungszeitpunkt, Monate (Minimum; Maximum)	117,0 (41,1; 206,8)	63 (24; 228)
Medianes Alter bei Erreichen des Sitzens ohne Unterstützung, Monate [95%-KI]	100 [62; 141]	n.b.
Mediane Zeit von Behandlung bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt, Monate (Minimum; Maximum)	75,7 (9,2; 114,9)	-
Mediane Zeit von Behandlung bis Erreichen des Sitzens ohne Unterstützung, Monate [95%-KI]	30,2 [18,5; 84,7]	-
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert	10,1 [2,3; 45,2]; 0,0024	

Anhang 1.2 Erreichte Meilensteine nach 24-Monaten: Studienpool Eladocagene exuparvovec vs. Wassenberg-Kohorte

Page 1 of 1

Table 2.2. Number and Proportion of Patients Achieving Key Motor Milestones at Month 24
PTC Therapeutics, Inc. - Integrated Summary of Efficacy
FAS Population (N=26)

1.8x10¹¹ vg Dose Group (N=21)

Motor Milestone ^a	FAS Patients Analyzed at Month 24 ^b (N= 18)	95% CI for Proportion	Natural History Control Proportion ^c (95% CI)	P-Value ^d
Head Control	9 (0.5000)	(0.2602, 0.7398)	0 (0.0000, 0.0440)	<0.0001
Sitting Unassisted	7 (0.3889)	(0.1730, 0.6425)	0 (0.0000, 0.0440)	<0.0001
Standing with Support	2 (0.1111)	(0.0138, 0.3471)	0 (0.0000, 0.0440)	0.1865
Walking with Assistance	0 (0.0000)	(0.0000, 0.1853)	0 (0.0000, 0.0440)	0.555032

^a Based on results of the PDMS-2.

^b Analysis does not include AADC-011 patients.

^c The denominator for the proportion is the number of subjects in the Natural History Control population (N=82; Wassenberg et al 2017).

^d One-sided p-value for testing H0: proportion = historical control rate.

STATKING Clinical Services (20DEC2019)
Source Program: table_propmilestone.sas

Anhang 1.3 Historischer Vergleich PTC vs. NHDB (mit bekanntem Gendefekt)

Nutzendossier für Upstaza in AADC

- ITC, NHDB-Patienten mit ‚Founder Mutation‘ oder ‚Other Mutation‘, DC2

-

Version 1

PTC Therapeutics

Inhaltsverzeichnis

1	Historischer Vergleich PTC vs. NHDB.....	62
1.1	Motorische Meilensteine	62

Historischer Vergleich PTC vs. NHDB

NHDB: Nur Patienten, die ein Alter von mindestens 24 Monaten erreicht haben und nur Patienten mit ‚Founder Mutation‘ oder ‚Other Mutation‘ (Patienten mit ‚Unknown‘ oder ‚Not detected‘ ausgeschlossen).

Datenschnitt: DC 2.

Motorische Meilensteine

Tabelle 1.3-1: Alter bei Erreichen der motorischen Meilensteine - historische Vergleiche PTC-Studien vs. NHDB.

PTC		NHDB		PTC vs. NHDB	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Hazard Ratio [95% KI]	p-Wert ¹
Alter bei Erreichen der Kopfkontrolle					
13/21 (61,9)	87 [49; 116]	2/35 (5,7)	n.b.	10,85 [2,45; 48,13]	0,0017
Alter bei Erreichen des Sitzens ohne Unterstützung					
10/21 (47,6)	135 [57; n.b.]	2/35 (5,7)	n.b.	7,75 [1,70; 35,39]	0,0082
Alter bei Erreichen des Gehens mit Unterstützung					
2/21 (9,5)	n.b.	2/35 (5,7)	n.b.	1,26 [0,18; 9,00]	0,8156
1) p-Wert des Cox-Modells					
KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar					

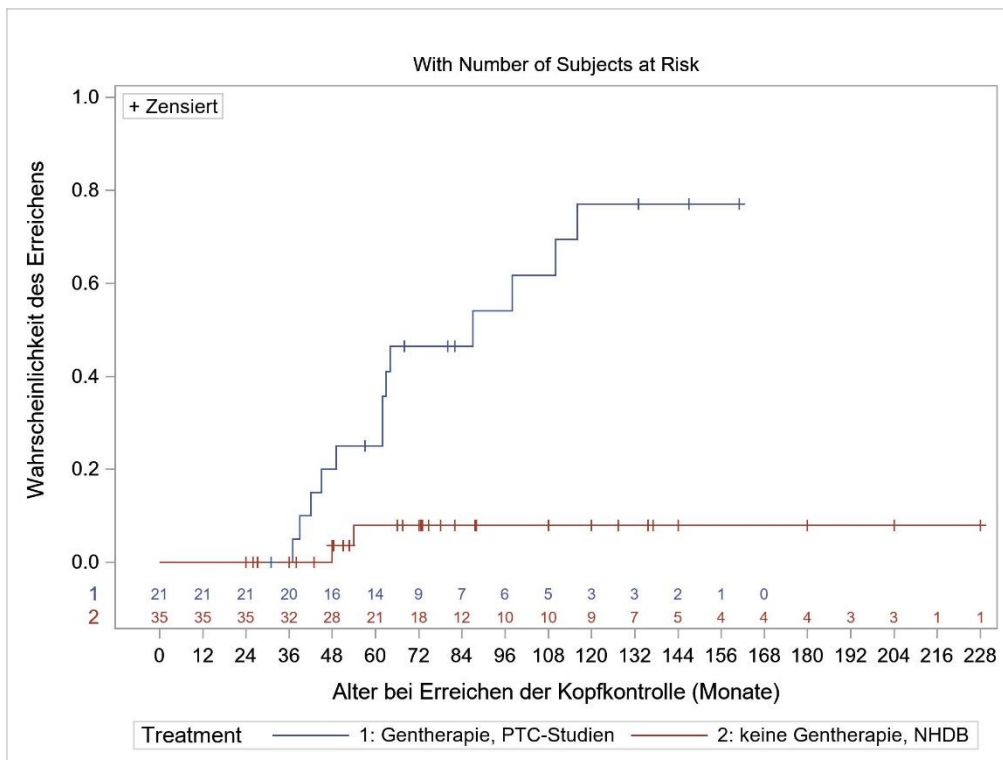


Abbildung 1.3-1: Kaplan-Meier-Kurve für "Alter bei Erreichen der Kopfkontrolle" PTC-Studien vs. NHDB - historischer Vergleich.

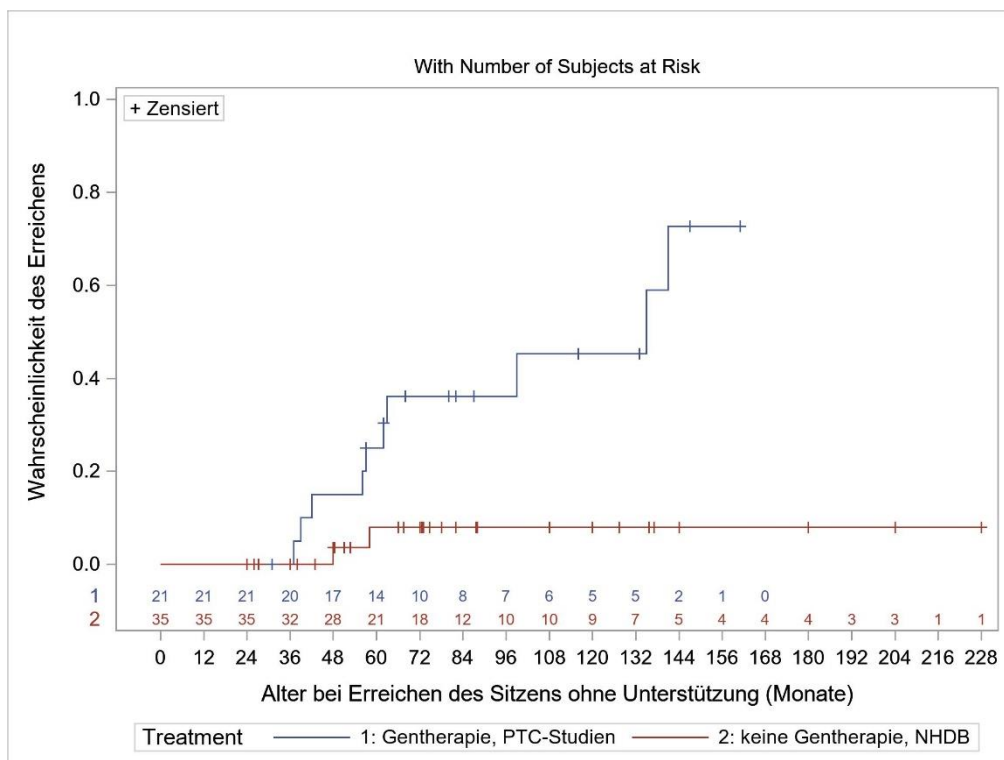


Abbildung 1.3-2: Kaplan-Meier-Kurve für "Alter bei Erreichen des Sitzens ohne Unterstützung" PTC-Studien vs. NHDB - historischer Vergleich.

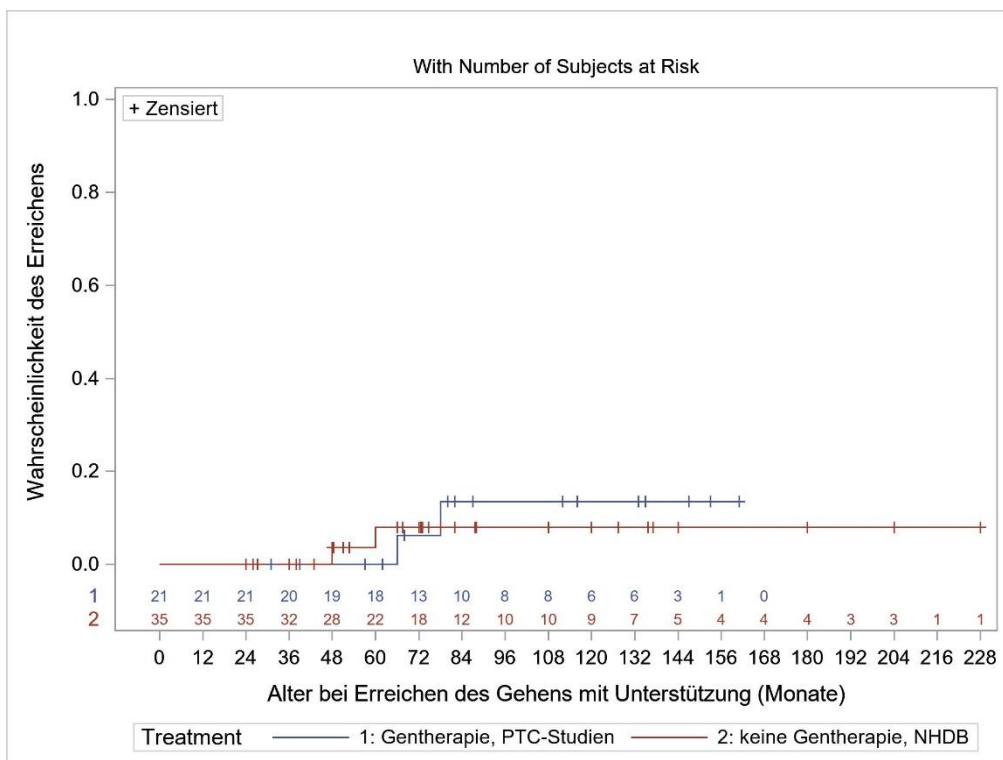


Abbildung 1.3-3: Kaplan-Meier-Kurve für "Alter bei Erreichen des Gehens mit Unterstützung" PTC-Studien vs. NHDB - historischer Vergleich.

Anhang 2: Analysen mit Datenschnitt 15.07.2022 für die Eladocagene exuparvovec-Studien („DC4“) - mit Daten aus der Langzeit-Nachbeobachtungsstudie AADC-1602

Inhalt

1	Morbidität.....	73
1.1	Motorische Funktion - PDMS-2 (NRI).....	73
1.2	Motorische Funktion - PDMS-2 (OBS).....	77
1.3	Motorische Funktion - PDMS-2 (Patienten, die zum Zeitpunkt noch in der Studie waren).....	80
1.4	Körperliche Entwicklung - Symptome (NRI).....	83
1.5	Körperliche Entwicklung - Symptome (OBS).....	87
1.6	Objektives Ansprechen (NRI).....	90
1.7	Objektives Ansprechen (OBS).....	91
2	Morbidität.....	94
2.1	Körperliche Entwicklung - Muskelkraft.....	94
2.2	Körperliche Entwicklung - DTR Ansprechen.....	102
3	Morbidität.....	112
3.1	Motorische Funktion - PDMS-2.....	112
3.2	Motorische Funktion - AIMS.....	137
3.3	Kognitive und Sprachentwicklung - Bayley-III.....	157
3.4	Körperliche Entwicklung - Körpergewicht.....	170
3.5	Körperliche Entwicklung - Muskelkraft.....	176
3.6	Objektives Ansprechen - PET Bildgebung.....	187
4	Mortalität.....	198
4.1	Gesamtüberleben.....	198
5	Unerwünschte Ereignisse.....	203
5.1	Überblick.....	203
5.2	UE nach maximalem Schweregrad.....	204
5.3	Jegliche UE nach SOC.....	205
5.4	Jegliche UE nach PT.....	207
5.5	Schwerwiegende UE nach SOC.....	218
5.6	Schwerwiegende UE nach PT.....	219
5.7	Schwere UE nach SOC.....	224
5.8	Schwerwiegende UE nach PT.....	225
6	Historischer Vergleich PTC vs. NHDB.....	230
6.1	Gesamtüberleben.....	230
6.2	Motorische Meilensteine.....	231
7	Historischer Vergleich PTC vs. NHDB (mit bekanntem Gendefekt).....	237
7.1	Motorische Meilensteine.....	237

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2-1: Ergebnisse für "Morbidität: Motorische Funktion - PDMS-2 (NRI)" aus weiteren Untersuchungen	73
Tabelle 2-2: Ergebnisse für "Morbidität: Motorische Funktion - PDMS-2 (wie beobachtet)" aus weiteren Untersuchungen.	77
Tabelle 2-3: Ergebnisse für "Morbidität: Motorische Funktion - PDMS-2 (Patienten, die zum Zeitpunkt noch in der Studie waren)" aus weiteren Untersuchungen.	80
Tabelle 2-4: Ergebnisse für "Morbidität: Körperliche Entwicklung - Symptome (NRI)" aus weiteren Untersuchungen.	83
Tabelle 2-5: Ergebnisse für "Morbidität: Körperliche Entwicklung - Symptome (wie beobachtet)" aus weiteren Untersuchungen.	87
Tabelle 2-6: Ergebnisse "Morbidität: Objektives Ansprechen - Patienten mit positivem neutralisierenden Antikörpertiter (NRI)" aus weiteren Untersuchungen.	90
Tabelle 2-7: Ergebnisse "Morbidität: Objektives Ansprechen - Patienten mit positivem neutralisierenden Antikörpertiter (wie beobachtet)" aus weiteren Untersuchungen.	91
Tabelle 2-8: Ergebnisse für "Morbidität: Körperliche Entwicklung - Muskelkraft" aus weiteren Untersuchungen.	94
Tabelle 2-9: Ergebnisse für "Morbidität: Körperliche Entwicklung - DTR Ansprechen" aus weiteren Untersuchungen.	102
Tabelle 2-10: Ergebnisse für "Morbidität: Motorische Funktion - PDMS-2, Absolutwerte" aus weiteren Untersuchungen.	112
Tabelle 2-11: Ergebnisse für "Morbidität: Motorische Funktion - PDMS-2, Veränderung gegenüber Baseline" aus weiteren Untersuchungen.	122
Tabelle 2-12: Ergebnisse für "Morbidität: Motorische Funktion - PDMS-2, gemischtes Modell" aus weiteren Untersuchungen.	131
Tabelle 2-13: Ergebnisse für "Morbidität: Motorische Funktion - PDMS-2, gemischtes Modell, Least-Squares Mittelwerte pro Zeitpunkt" aus weiteren Untersuchungen.	132
Tabelle 2-14: Ergebnisse für "Morbidität: Motorische Funktion - AIMS, Absolutwerte" aus weiteren Untersuchungen.	137
Tabelle 2-15: Ergebnisse für "Morbidität: Motorische Funktion - AIMS, Veränderung gegenüber Baseline" aus weiteren Untersuchungen.	145
Tabelle 2-16: Ergebnisse für "Morbidität: Motorische Funktion - AIMS, gemischtes Modell" aus weiteren Untersuchungen.	152
Tabelle 2-17: Ergebnisse für "Morbidität: Motorische Funktion - AIMS, gemischtes Modell, Least-Squares Mittelwerte pro Zeitpunkt" aus weiteren Untersuchungen.	153

Tabelle 2-18: Ergebnisse für "Morbidity: Kognitive und Sprachentwicklung: Bayley-III, Absolutwerte" aus weiteren Untersuchungen.	157
Tabelle 2-19: Ergebnisse für "Morbidity: Kognitive und Sprachentwicklung - Bayley-III, Veränderung gegenüber Baseline" aus weiteren Untersuchungen.	162
Tabelle 2-20: Ergebnisse für "Morbidity: Kognitive und Sprachentwicklung - Bayley-III, gemischtes Modell" aus weiteren Untersuchungen.	166
Tabelle 2-21: Ergebnisse für "Morbidity: Kognitive und Sprachentwicklung - Bayley-III, gemischtes Modell, Least-Squares Mittelwerte pro Zeitpunkt" aus weiteren Untersuchungen.	167
Tabelle 2-22: Ergebnisse für "Morbidity: Körperliche Entwicklung - Körpergewicht, Absolutwerte" aus weiteren Untersuchungen.	170
Tabelle 2-23: Ergebnisse für "Morbidity: Körperliche Entwicklung - Körpergewicht, Veränderung gegenüber Baseline" aus weiteren Untersuchungen.	172
Tabelle 2-24: Ergebnisse für "Morbidity: Körperliche Entwicklung - Körpergewicht, gemischtes Modell" aus weiteren Untersuchungen.	174
Tabelle 2-25: Ergebnisse für "Morbidity: Körperliche Entwicklung - Körpergewicht, gemischtes Modell, Least-Squares Mittelwerte pro Zeitpunkt" aus weiteren Untersuchungen.	175
Tabelle 2-26: Ergebnisse für "Morbidity: Körperliche Entwicklung - Muskelkraft, Absolutwerte" aus weiteren Untersuchungen.	176
Tabelle 2-27: Ergebnisse für "Morbidity: Körperliche Entwicklung - Muskelkraft, Veränderung gegenüber Baseline" aus weiteren Untersuchungen.	180
Tabelle 2-28: Ergebnisse für "Morbidity: Körperliche Entwicklung - Muskelkraft, gemischtes Modell" aus weiteren Untersuchungen.	183
Tabelle 2-29: Ergebnisse für "Morbidity: Körperliche Entwicklung - Muskelkraft, gemischtes Modell, Least-Squares Mittelwerte pro Zeitpunkt" aus weiteren Untersuchungen.	184
Tabelle 2-30: Ergebnisse für "Morbidity: Objektives Ansprechen - PET Bildgebung, Absolutwerte" aus weiteren Untersuchungen.	187
Tabelle 2-31: Ergebnisse für "Morbidity: Objektives Ansprechen - PET Bildgebung, Veränderung gegenüber Baseline" aus weiteren Untersuchungen.	190
Tabelle 2-32: Ergebnisse für "Morbidity: Objektives Ansprechen - PET Bildgebung, gemischtes Modell" aus weiteren Untersuchungen.	193
Tabelle 2-33: Ergebnisse für "Morbidity: Objektives Ansprechen - PET Bildgebung, gemischtes Modell, Least-Squares Mittelwerte pro Zeitpunkt" aus weiteren Untersuchungen.	194
Tabelle 2-34: Ergebnisse für "Mortality: Gesamtüberleben" aus weiteren Untersuchungen.	198

Tabelle 2-35: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse" aus weiteren Untersuchungen.....	203
Tabelle 2-36: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse nach maximalem Schweregrad" aus weiteren Untersuchungen.	204
Tabelle 2-37: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC - mindestens 10% Inzidenz" aus weiteren Untersuchungen.	205
Tabelle 2-38: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT - mindestens 10% Inzidenz" aus weiteren Untersuchungen.	207
Tabelle 2-39: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC - mindestens 5% Inzidenz" aus weiteren Untersuchungen.....	218
Tabelle 2-40: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT - mindestens 5% Inzidenz" aus weiteren Untersuchungen.	219
Tabelle 2-41: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC - mindestens 5% Inzidenz" aus weiteren Untersuchungen.	224
Tabelle 2-42: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT - mindestens 5% Inzidenz" aus weiteren Untersuchungen.	225
Tabelle 2-43: Gesamtüberleben - historischer Vergleich PTC-Studien vs. NHDB.....	230
Tabelle 2-44: Alter bei Erreichen der motorischen Meilensteine - historische Vergleiche PTC-Studien vs. NHDB.	231
Tabelle 2-45: Alter bei Erreichen der motorischen Meilensteine - historische Vergleiche PTC-Studien vs. NHDB.	237

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2-1: Kaplan-Meier Plot für Mortalität: Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen, Studie NTUH-AADC-010.	199
Abbildung 2-2: Kaplan-Meier Plot für Mortalität: Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen, Studie NTUH-AADC-011.	199
Abbildung 2-3: Kaplan-Meier Plot für Mortalität: Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen, Studie NTUH-AADC-1601.	200
Abbildung 2-4: Kaplan-Meier Plot für Mortalität: Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen, gepoolte AADC-Studien.	200
Abbildung 2-5: Kaplan-Meier-Kurve für "Gesamtüberleben" PTC-Studien vs. NHDB - historischer Vergleich.	230
Abbildung 2-6: Kaplan-Meier-Kurve für "Alter bei Erreichen der Kopfkontrolle" PTC-Studien vs. NHDB - historischer Vergleich.	232
Abbildung 2-7: Kaplan-Meier-Kurve für "Alter bei Erreichen des Sitzens ohne Unterstützung" PTC-Studien vs. NHDB - historischer Vergleich.	233
Abbildung 2-8: Kaplan-Meier-Kurve für "Alter bei Erreichen des Gehens mit Unterstützung" PTC-Studien vs. NHDB - historischer Vergleich.	234
Abbildung 2-9: Kaplan-Meier-Kurve für "Alter bei Erreichen der Kopfkontrolle" PTC-Studien vs. NHDB - historischer Vergleich.	238
Abbildung 2-10: Kaplan-Meier-Kurve für "Alter bei Erreichen des Sitzens ohne Unterstützung" PTC-Studien vs. NHDB - historischer Vergleich.	239
Abbildung 2-11: Kaplan-Meier-Kurve für "Alter bei Erreichen des Gehens mit Unterstützung" PTC-Studien vs. NHDB - historischer Vergleich.	240

Nutzendossier für Upstaza in AADC

Re-run 2022

Tabellen der binären Efficacy-Analysen, Gesamtanalysen

Version 1

PTC Therapeutics

Inhaltsverzeichnis

1	Morbidität.....	73
1.1	Motorische Funktion - PDMS-2 (NRI).....	73
1.2	Motorische Funktion - PDMS-2 (OBS).....	77
1.3	Motorische Funktion - PDMS-2 (Patienten, die zum Zeitpunkt noch in der Studie waren).....	80
1.4	Körperliche Entwicklung - Symptome (NRI)	83
1.5	Körperliche Entwicklung - Symptome (OBS).....	87
1.6	Objektives Ansprechen (NRI)	90
1.7	Objektives Ansprechen (OBS).....	91

Morbidität

1.1 Motorische Funktion - PDMS-2 (NRI)

Tabelle 2-1: Ergebnisse für "Morbidität: Motorische Funktion - PDMS-2 (NRI)" aus weiteren Untersuchungen

Zeitpunkt	AADC-010		AADC-011		AADC-1601		Gepoolte AADC-Studien	
	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)
Kontrolle des Kopfes (NRI)								
Baseline	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0 (0,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0 (0,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	0 (0,0)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	0 (0,0)
Monat 12	1/10 10,0 [0,3; 44,5]	1 (10,0)	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0 (0,0)	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	2 (25,0)	6/21 28,6 [11,3; 52,2]	3 (14,3)
Monat 18	2/10 20,0 [2,5; 55,6]	2 (20,0)	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0 (0,0)	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	2 (25,0)	7/21 33,3 [14,6; 57,0]	4 (19,0)
Monat 24	5/10 50,0 [18,7; 81,3]	1 (10,0)	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	0 (0,0)	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	3 (37,5)	11/21 52,4 [29,8; 74,3]	4 (19,0)
Monat 30	5/10 50,0 [18,7; 81,3]	2 (20,0)	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	0 (0,0)	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	6 (75,0)	9/21 42,9 [21,8; 66,0]	8 (38,1)
Monat 36	6/10 60,0 [26,2; 87,8]	2 (20,0)	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	0 (0,0)	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	2 (25,0)	12/21 57,1 [34,0; 78,2]	4 (19,0)
Monat 42	6/10 60,0 [26,2; 87,8]	2 (20,0)	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	1 (33,3)	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	4 (50,0)	11/21 52,4 [29,8; 74,3]	7 (33,3)
Monat 48	6/10 60,0 [26,2; 87,8]	2 (20,0)	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	1 (33,3)	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	4 (50,0)	10/21 47,6 [25,7; 70,2]	7 (33,3)
Monat 54	6/10 60,0 [26,2; 87,8]	3 (30,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2 (66,7)	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	3 (37,5)	10/21 47,6 [25,7; 70,2]	8 (38,1)
Monat 60	6/10 60,0 [26,2; 87,8]	2 (20,0)	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	1 (33,3)	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	3 (37,5)	11/21 52,4 [29,8; 74,3]	6 (28,6)
Monat 72	5/10 50,0 [18,7; 81,3]	4 (40,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	3 (37,5)	9/21 42,9 [21,8; 66,0]	10 (47,6)
Monat 84	3/10 30,0 [6,7; 65,2]	6 (60,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	4 (50,0)	6/21 28,6 [11,3; 52,2]	13 (61,9)
Monat 96	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	7 (87,5)	1/21 4,8 [0,1; 23,8]	20 (95,2)
Monat 108	0/10 0,0	10 (100,0)	0/3 0,0	3 (100,0)	2/8 25,0	5 (62,5)	2/21 9,5	18 (85,7)

Zeitpunkt	AADC-010		AADC-011		AADC-1601		Gepoolte AADC-Studien	
	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)
	[0,0; 30,8]		[0,0; 70,8]		[3,2; 65,1]		[1,2; 30,4]	
Monat 120	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	4 (50,0)	3/21 14,3 [3,0; 36,3]	17 (81,0)
Sitzen ohne Unterstützung (NRI)								
Baseline	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0 (0,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0 (0,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	0 (0,0)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	0 (0,0)
Monat 12	1/10 10,0 [0,3; 44,5]	1 (10,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0 (0,0)	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	2 (25,0)	3/21 14,3 [3,0; 36,3]	3 (14,3)
Monat 18	2/10 20,0 [2,5; 55,6]	2 (20,0)	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0 (0,0)	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	2 (25,0)	5/21 23,8 [8,2; 47,2]	4 (19,0)
Monat 24	3/10 30,0 [6,7; 65,2]	1 (10,0)	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0 (0,0)	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	3 (37,5)	8/21 38,1 [18,1; 61,6]	4 (19,0)
Monat 30	3/10 30,0 [6,7; 65,2]	2 (20,0)	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	0 (0,0)	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	6 (75,0)	7/21 33,3 [14,6; 57,0]	8 (38,1)
Monat 36	3/10 30,0 [6,7; 65,2]	2 (20,0)	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	0 (0,0)	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	2 (25,0)	9/21 42,9 [21,8; 66,0]	4 (19,0)
Monat 42	3/10 30,0 [6,7; 65,2]	2 (20,0)	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	1 (33,3)	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	4 (50,0)	7/21 33,3 [14,6; 57,0]	7 (33,3)
Monat 48	4/10 40,0 [12,2; 73,8]	2 (20,0)	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	1 (33,3)	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	4 (50,0)	8/21 38,1 [18,1; 61,6]	7 (33,3)
Monat 54	4/10 40,0 [12,2; 73,8]	3 (30,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2 (66,7)	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	3 (37,5)	8/21 38,1 [18,1; 61,6]	8 (38,1)
Monat 60	4/10 40,0 [12,2; 73,8]	2 (20,0)	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	1 (33,3)	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	3 (37,5)	9/21 42,9 [21,8; 66,0]	6 (28,6)
Monat 72	3/10 30,0 [6,7; 65,2]	4 (40,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	3 (37,5)	7/21 33,3 [14,6; 57,0]	10 (47,6)
Monat 84	2/10 20,0 [2,5; 55,6]	6 (60,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	4 (50,0)	5/21 23,8 [8,2; 47,2]	13 (61,9)
Monat 96	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	7 (87,5)	1/21 4,8 [0,1; 23,8]	20 (95,2)
Monat 108	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	5 (62,5)	2/21 9,5 [1,2; 30,4]	18 (85,7)
Monat 120	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	4 (50,0)	3/21 14,3 [3,0; 36,3]	17 (81,0)
Stehen mit Unterstützung (NRI)								
Baseline	0/10 0,0	0	0/3 0,0	0	0/8 0,0	0	0/21 0,0	0

Zeitpunkt	AADC-010		AADC-011		AADC-1601		Gepoolte AADC-Studien	
	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)
	[0,0; 30,8]	(0,0)	[0,0; 70,8]	(0,0)	[0,0; 36,9]	(0,0)	[0,0; 16,1]	(0,0)
Monat 12	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	1 (10,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0 (0,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	2 (25,0)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	3 (14,3)
Monat 18	1/10 10,0 [0,3; 44,5]	2 (20,0)	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0 (0,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	2 (25,0)	2/21 9,5 [1,2; 30,4]	4 (19,0)
Monat 24	2/10 20,0 [2,5; 55,6]	1 (10,0)	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0 (0,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	3 (37,5)	3/21 14,3 [3,0; 36,3]	4 (19,0)
Monat 30	2/10 20,0 [2,5; 55,6]	2 (20,0)	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0 (0,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	6 (75,0)	3/21 14,3 [3,0; 36,3]	8 (38,1)
Monat 36	2/10 20,0 [2,5; 55,6]	2 (20,0)	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0 (0,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	2 (25,0)	3/21 14,3 [3,0; 36,3]	4 (19,0)
Monat 42	2/10 20,0 [2,5; 55,6]	2 (20,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1 (33,3)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	4 (50,0)	2/21 9,5 [1,2; 30,4]	7 (33,3)
Monat 48	3/10 30,0 [6,7; 65,2]	2 (20,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1 (33,3)	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	4 (50,0)	4/21 19,0 [5,4; 41,9]	7 (33,3)
Monat 54	3/10 30,0 [6,7; 65,2]	3 (30,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2 (66,7)	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	3 (37,5)	4/21 19,0 [5,4; 41,9]	8 (38,1)
Monat 60	3/10 30,0 [6,7; 65,2]	2 (20,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1 (33,3)	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	3 (37,5)	5/21 23,8 [8,2; 47,2]	6 (28,6)
Monat 72	3/10 30,0 [6,7; 65,2]	4 (40,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	3 (37,5)	5/21 23,8 [8,2; 47,2]	10 (47,6)
Monat 84	1/10 10,0 [0,3; 44,5]	6 (60,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	4 (50,0)	1/21 4,8 [0,1; 23,8]	13 (61,9)
Monat 96	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	7 (87,5)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	20 (95,2)
Monat 108	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	5 (62,5)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	18 (85,7)
Monat 120	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	4 (50,0)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	17 (81,0)
Gehen mit Unterstützung (NRI)								
Baseline	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0 (0,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0 (0,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	0 (0,0)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	0 (0,0)
Monat 12	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	1 (10,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0 (0,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	2 (25,0)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	3 (14,3)
Monat 18	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	2 (20,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0 (0,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	2 (25,0)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	4 (19,0)

Zeitpunkt	AADC-010		AADC-011		AADC-1601		Gepoolte AADC-Studien	
	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)
Monat 24	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	1 (10,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0 (0,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	3 (37,5)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	4 (19,0)
Monat 30	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	2 (20,0)	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0 (0,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	6 (75,0)	1/21 4,8 [0,1; 23,8]	8 (38,1)
Monat 36	1/10 10,0 [0,3; 44,5]	2 (20,0)	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0 (0,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	2 (25,0)	2/21 9,5 [1,2; 30,4]	4 (19,0)
Monat 42	1/10 10,0 [0,3; 44,5]	2 (20,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1 (33,3)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	4 (50,0)	1/21 4,8 [0,1; 23,8]	7 (33,3)
Monat 48	1/10 10,0 [0,3; 44,5]	2 (20,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1 (33,3)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	4 (50,0)	1/21 4,8 [0,1; 23,8]	7 (33,3)
Monat 54	2/10 20,0 [2,5; 55,6]	3 (30,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2 (66,7)	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	3 (37,5)	3/21 14,3 [3,0; 36,3]	8 (38,1)
Monat 60	2/10 20,0 [2,5; 55,6]	2 (20,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1 (33,3)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	3 (37,5)	2/21 9,5 [1,2; 30,4]	6 (28,6)
Monat 72	2/10 20,0 [2,5; 55,6]	4 (40,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	3 (37,5)	2/21 9,5 [1,2; 30,4]	10 (47,6)
Monat 84	1/10 10,0 [0,3; 44,5]	6 (60,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	4 (50,0)	1/21 4,8 [0,1; 23,8]	13 (61,9)
Monat 96	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	7 (87,5)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	20 (95,2)
Monat 108	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	5 (62,5)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	18 (85,7)
Monat 120	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	4 (50,0)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	17 (81,0)
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der Datenschnitt 2022 der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Fehlende Werte wurden mit Hilfe der Non-Responder Imputation ersetzt.								
KI = Konfidenzintervall; imp. Beob. = Anzahl imputierter Beobachtungen; Pat. = Patienten; N = Anzahl Patienten in der Studie; NRI = Non-Responder Imputation								

1.2 Motorische Funktion - PDMS-2 (OBS)

Tabelle 2-2: Ergebnisse für "Morbidity: Motorische Funktion - PDMS-2 (wie beobachtet)" aus weiteren Untersuchungen.

Zeitpunkt	AADC-010	AADC-011	AADC-1601	Gepoolte AADC-Studien
	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
Kontrolle des Kopfes (wie beobachtet)				
Baseline	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	0/21 0,0 [0,0; 16,1]
Monat 12	1/9 11,1 [0,3; 48,2]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	4/6 66,7 [22,3; 95,7]	6/18 33,3 [13,3; 59,0]
Monat 18	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	4/6 66,7 [22,3; 95,7]	7/17 41,2 [18,4; 67,1]
Monat 24	5/9 55,6 [21,2; 86,3]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	4/5 80,0 [28,4; 99,5]	11/17 64,7 [38,3; 85,8]
Monat 30	5/8 62,5 [24,5; 91,5]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	2/2 100,0 [15,8; 100,0]	9/13 69,2 [38,6; 90,9]
Monat 36	6/8 75,0 [34,9; 96,8]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	4/6 66,7 [22,3; 95,7]	12/17 70,6 [44,0; 89,7]
Monat 42	6/8 75,0 [34,9; 96,8]	1/2 50,0 [1,3; 98,7]	4/4 100,0 [39,8; 100,0]	11/14 78,6 [49,2; 95,3]
Monat 48	6/8 75,0 [34,9; 96,8]	1/2 50,0 [1,3; 98,7]	3/4 75,0 [19,4; 99,4]	10/14 71,4 [41,9; 91,6]
Monat 54	6/7 85,7 [42,1; 99,6]	0/1 0,0 [0,0; 97,5]	4/5 80,0 [28,4; 99,5]	10/13 76,9 [46,2; 95,0]
Monat 60	6/8 75,0 [34,9; 96,8]	1/2 50,0 [1,3; 98,7]	4/5 80,0 [28,4; 99,5]	11/15 73,3 [44,9; 92,2]
Monat 72	5/6 83,3 [35,9; 99,6]	n.z.	4/5 80,0 [28,4; 99,5]	9/11 81,8 [48,2; 97,7]
Monat 84	3/4 75,0 [19,4; 99,4]	n.z.	3/4 75,0 [19,4; 99,4]	6/8 75,0 [34,9; 96,8]
Monat 96	n.z.	n.z.	1/1 100,0 [2,5; 100,0]	1/1 100,0 [2,5; 100,0]
Monat 108	n.z.	n.z.	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]
Monat 120	n.z.	n.z.	3/4 75,0 [19,4; 99,4]	3/4 75,0 [19,4; 99,4]
Sitzen ohne Unterstützung (wie beobachtet)				
Baseline	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	0/21 0,0 [0,0; 16,1]
Monat 12	1/9 11,1 [0,3; 48,2]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2/6 33,3 [4,3; 77,7]	3/18 16,7 [3,6; 41,4]
Monat 18	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	2/6 33,3 [4,3; 77,7]	5/17 29,4 [10,3; 56,0]
Monat 24	3/9 33,3 [7,5; 70,1]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	4/5 80,0 [28,4; 99,5]	8/17 47,1 [23,0; 72,2]
Monat 30	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	2/2 100,0 [15,8; 100,0]	7/13 53,8 [25,1; 80,8]
Monat 36	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	4/6 66,7 [22,3; 95,7]	9/17 52,9 [27,8; 77,0]
Monat 42	3/8	1/2	3/4	7/14

Zeitpunkt	AADC-010	AADC-011	AADC-1601	Gepoolte AADC-Studien
	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
	37,5 [8,5; 75,5]	50,0 [1,3; 98,7]	75,0 [19,4; 99,4]	50,0 [23,0; 77,0]
Monat 48	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	1/2 50,0 [1,3; 98,7]	3/4 75,0 [19,4; 99,4]	8/14 57,1 [28,9; 82,3]
Monat 54	4/7 57,1 [18,4; 90,1]	0/1 0,0 [0,0; 97,5]	4/5 80,0 [28,4; 99,5]	8/13 61,5 [31,6; 86,1]
Monat 60	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	1/2 50,0 [1,3; 98,7]	4/5 80,0 [28,4; 99,5]	9/15 60,0 [32,3; 83,7]
Monat 72	3/6 50,0 [11,8; 88,2]	n.z.	4/5 80,0 [28,4; 99,5]	7/11 63,6 [30,8; 89,1]
Monat 84	2/4 50,0 [6,8; 93,2]	n.z.	3/4 75,0 [19,4; 99,4]	5/8 62,5 [24,5; 91,5]
Monat 96	n.z.	n.z.	1/1 100,0 [2,5; 100,0]	1/1 100,0 [2,5; 100,0]
Monat 108	n.z.	n.z.	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]
Monat 120	n.z.	n.z.	3/4 75,0 [19,4; 99,4]	3/4 75,0 [19,4; 99,4]
Stehen mit Unterstützung (wie beobachtet)				
Baseline	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	0/21 0,0 [0,0; 16,1]
Monat 12	0/9 0,0 [0,0; 33,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/6 0,0 [0,0; 45,9]	0/18 0,0 [0,0; 18,5]
Monat 18	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/6 0,0 [0,0; 45,9]	2/17 11,8 [1,5; 36,4]
Monat 24	2/9 22,2 [2,8; 60,0]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/5 0,0 [0,0; 52,2]	3/17 17,6 [3,8; 43,4]
Monat 30	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/2 0,0 [0,0; 84,2]	3/13 23,1 [5,0; 53,8]
Monat 36	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/6 0,0 [0,0; 45,9]	3/17 17,6 [3,8; 43,4]
Monat 42	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	0/2 0,0 [0,0; 84,2]	0/4 0,0 [0,0; 60,2]	2/14 14,3 [1,8; 42,8]
Monat 48	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	0/2 0,0 [0,0; 84,2]	1/4 25,0 [0,6; 80,6]	4/14 28,6 [8,4; 58,1]
Monat 54	3/7 42,9 [9,9; 81,6]	0/1 0,0 [0,0; 97,5]	1/5 20,0 [0,5; 71,6]	4/13 30,8 [9,1; 61,4]
Monat 60	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	0/2 0,0 [0,0; 84,2]	2/5 40,0 [5,3; 85,3]	5/15 33,3 [11,8; 61,6]
Monat 72	3/6 50,0 [11,8; 88,2]	n.z.	2/5 40,0 [5,3; 85,3]	5/11 45,5 [16,7; 76,6]
Monat 84	1/4 25,0 [0,6; 80,6]	n.z.	0/4 0,0 [0,0; 60,2]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]
Monat 96	n.z.	n.z.	0/1 0,0 [0,0; 97,5]	0/1 0,0 [0,0; 97,5]
Monat 108	n.z.	n.z.	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]
Monat 120	n.z.	n.z.	0/4 0,0 [0,0; 60,2]	0/4 0,0 [0,0; 60,2]
Gehen mit Unterstützung (wie beobachtet)				
Baseline	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	0/21 0,0 [0,0; 16,1]
Monat 12	0/9 0,0 [0,0; 33,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/6 0,0 [0,0; 45,9]	0/18 0,0 [0,0; 18,5]

Zeitpunkt	AADC-010	AADC-011	AADC-1601	Gepoolte AADC-Studien
	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
Monat 18	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/6 0,0 [0,0; 45,9]	0/17 0,0 [0,0; 19,5]
Monat 24	0/9 0,0 [0,0; 33,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/5 0,0 [0,0; 52,2]	0/17 0,0 [0,0; 19,5]
Monat 30	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/2 0,0 [0,0; 84,2]	1/13 7,7 [0,2; 36,0]
Monat 36	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/6 0,0 [0,0; 45,9]	2/17 11,8 [1,5; 36,4]
Monat 42	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	0/2 0,0 [0,0; 84,2]	0/4 0,0 [0,0; 60,2]	1/14 7,1 [0,2; 33,9]
Monat 48	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	0/2 0,0 [0,0; 84,2]	0/4 0,0 [0,0; 60,2]	1/14 7,1 [0,2; 33,9]
Monat 54	2/7 28,6 [3,7; 71,0]	0/1 0,0 [0,0; 97,5]	1/5 20,0 [0,5; 71,6]	3/13 23,1 [5,0; 53,8]
Monat 60	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	0/2 0,0 [0,0; 84,2]	0/5 0,0 [0,0; 52,2]	2/15 13,3 [1,7; 40,5]
Monat 72	2/6 33,3 [4,3; 77,7]	n.z.	0/5 0,0 [0,0; 52,2]	2/11 18,2 [2,3; 51,8]
Monat 84	1/4 25,0 [0,6; 80,6]	n.z.	0/4 0,0 [0,0; 60,2]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]
Monat 96	n.z.	n.z.	0/1 0,0 [0,0; 97,5]	0/1 0,0 [0,0; 97,5]
Monat 108	n.z.	n.z.	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]
Monat 120	n.z.	n.z.	0/4 0,0 [0,0; 60,2]	0/4 0,0 [0,0; 60,2]
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der Datenschnitt 2022 der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt, die Auswertung erfolgte mit den Werten wie beobachtet.				
KI = Konfidenzintervall; imp. Beob. = Anzahl imputierter Beobachtungen; Pat. = Patienten; N = Anzahl Patienten in der Studie; n.z. = nicht zutreffend				

1.3 Motorische Funktion - PDMS-2 (Patienten, die zum Zeitpunkt noch in der Studie waren)

Tabelle 2-3: Ergebnisse für "Morbidität: Motorische Funktion - PDMS-2 (Patienten, die zum Zeitpunkt noch in der Studie waren)" aus weiteren Untersuchungen.

Zeitpunkt	AADC-010	AADC-011	AADC-1601	Gepoolte AADC-Studien
	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
Kontrolle des Kopfes (Patienten, die zum Zeitpunkt noch in der Studie waren)				
Baseline	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	0/21 0,0 [0,0; 16,1]
Monat 12	1/9 11,1 [0,3; 48,2]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	6/20 30,0 [11,9; 54,3]
Monat 18	2/9 22,2 [2,8; 60,0]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	4/7 57,1 [18,4; 90,1]	7/19 36,8 [16,3; 61,6]
Monat 24	5/9 55,6 [21,2; 86,3]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	4/7 57,1 [18,4; 90,1]	11/19 57,9 [33,5; 79,7]
Monat 30	5/8 62,5 [24,5; 91,5]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	2/7 28,6 [3,7; 71,0]	9/18 50,0 [26,0; 74,0]
Monat 36	6/8 75,0 [34,9; 96,8]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	4/7 57,1 [18,4; 90,1]	12/18 66,7 [41,0; 86,7]
Monat 42	6/8 75,0 [34,9; 96,8]	1/2 50,0 [1,3; 98,7]	4/7 57,1 [18,4; 90,1]	11/17 64,7 [38,3; 85,8]
Monat 48	6/8 75,0 [34,9; 96,8]	1/2 50,0 [1,3; 98,7]	3/7 42,9 [9,9; 81,6]	10/17 58,8 [32,9; 81,6]
Monat 54	6/8 75,0 [34,9; 96,8]	0/2 0,0 [0,0; 84,2]	4/6 66,7 [22,3; 95,7]	10/16 62,5 [35,4; 84,8]
Monat 60	6/8 75,0 [34,9; 96,8]	1/2 50,0 [1,3; 98,7]	4/6 66,7 [22,3; 95,7]	11/16 68,8 [41,3; 89,0]
Monat 72	5/6 83,3 [35,9; 99,6]	n.z.	4/6 66,7 [22,3; 95,7]	9/12 75,0 [42,8; 94,5]
Monat 84	3/4 75,0 [19,4; 99,4]	n.z.	3/6 50,0 [11,8; 88,2]	6/10 60,0 [26,2; 87,8]
Monat 96	n.z.	n.z.	1/6 16,7 [0,4; 64,1]	1/6 16,7 [0,4; 64,1]
Monat 108	n.z.	n.z.	2/6 33,3 [4,3; 77,7]	2/6 33,3 [4,3; 77,7]
Monat 120	n.z.	n.z.	3/6 50,0 [11,8; 88,2]	3/6 50,0 [11,8; 88,2]
Sitzen ohne Unterstützung (Patienten, die zum Zeitpunkt noch in der Studie waren)				
Baseline	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	0/21 0,0 [0,0; 16,1]
Monat 12	1/9 11,1 [0,3; 48,2]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	3/20 15,0 [3,2; 37,9]
Monat 18	2/9 22,2 [2,8; 60,0]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	2/7 28,6 [3,7; 71,0]	5/19 26,3 [9,1; 51,2]
Monat 24	3/9 33,3 [7,5; 70,1]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	4/7 57,1 [18,4; 90,1]	8/19 42,1 [20,3; 66,5]
Monat 30	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	2/7 28,6 [3,7; 71,0]	7/18 38,9 [17,3; 64,3]
Monat 36	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	4/7 57,1 [18,4; 90,1]	9/18 50,0 [26,0; 74,0]

Zeitpunkt	AADC-010	AADC-011	AADC-1601	Gepoolte AADC-Studien
	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
Monat 42	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	1/2 50,0 [1,3; 98,7]	3/7 42,9 [9,9; 81,6]	7/17 41,2 [18,4; 67,1]
Monat 48	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	1/2 50,0 [1,3; 98,7]	3/7 42,9 [9,9; 81,6]	8/17 47,1 [23,0; 72,2]
Monat 54	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	0/2 0,0 [0,0; 84,2]	4/6 66,7 [22,3; 95,7]	8/16 50,0 [24,7; 75,3]
Monat 60	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	1/2 50,0 [1,3; 98,7]	4/6 66,7 [22,3; 95,7]	9/16 56,2 [29,9; 80,2]
Monat 72	3/6 50,0 [11,8; 88,2]	n.z.	4/6 66,7 [22,3; 95,7]	7/12 58,3 [27,7; 84,8]
Monat 84	2/4 50,0 [6,8; 93,2]	n.z.	3/6 50,0 [11,8; 88,2]	5/10 50,0 [18,7; 81,3]
Monat 96	n.z.	n.z.	1/6 16,7 [0,4; 64,1]	1/6 16,7 [0,4; 64,1]
Monat 108	n.z.	n.z.	2/6 33,3 [4,3; 77,7]	2/6 33,3 [4,3; 77,7]
Monat 120	n.z.	n.z.	3/6 50,0 [11,8; 88,2]	3/6 50,0 [11,8; 88,2]
Stehen mit Unterstützung (Patienten, die zum Zeitpunkt noch in der Studie waren)				
Baseline	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	0/21 0,0 [0,0; 16,1]
Monat 12	0/9 0,0 [0,0; 33,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	0/20 0,0 [0,0; 16,8]
Monat 18	1/9 11,1 [0,3; 48,2]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/7 0,0 [0,0; 41,0]	2/19 10,5 [1,3; 33,1]
Monat 24	2/9 22,2 [2,8; 60,0]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/7 0,0 [0,0; 41,0]	3/19 15,8 [3,4; 39,6]
Monat 30	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/7 0,0 [0,0; 41,0]	3/18 16,7 [3,6; 41,4]
Monat 36	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/7 0,0 [0,0; 41,0]	3/18 16,7 [3,6; 41,4]
Monat 42	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	0/2 0,0 [0,0; 84,2]	0/7 0,0 [0,0; 41,0]	2/17 11,8 [1,5; 36,4]
Monat 48	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	0/2 0,0 [0,0; 84,2]	1/7 14,3 [0,4; 57,9]	4/17 23,5 [6,8; 49,9]
Monat 54	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	0/2 0,0 [0,0; 84,2]	1/6 16,7 [0,4; 64,1]	4/16 25,0 [7,3; 52,4]
Monat 60	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	0/2 0,0 [0,0; 84,2]	2/6 33,3 [4,3; 77,7]	5/16 31,2 [11,0; 58,7]
Monat 72	3/6 50,0 [11,8; 88,2]	n.z.	2/6 33,3 [4,3; 77,7]	5/12 41,7 [15,2; 72,3]
Monat 84	1/4 25,0 [0,6; 80,6]	n.z.	0/6 0,0 [0,0; 45,9]	1/10 10,0 [0,3; 44,5]
Monat 96	n.z.	n.z.	0/6 0,0 [0,0; 45,9]	0/6 0,0 [0,0; 45,9]
Monat 108	n.z.	n.z.	0/6 0,0 [0,0; 45,9]	0/6 0,0 [0,0; 45,9]
Monat 120	n.z.	n.z.	0/6 0,0 [0,0; 45,9]	0/6 0,0 [0,0; 45,9]
Gehen mit Unterstützung (Patienten, die zum Zeitpunkt noch in der Studie waren)				
Baseline	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	0/21 0,0 [0,0; 16,1]

Zeitpunkt	AADC-010	AADC-011	AADC-1601	Gepoolte AADC-Studien
	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
Monat 12	0/9 0,0 [0,0; 33,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	0/20 0,0 [0,0; 16,8]
Monat 18	0/9 0,0 [0,0; 33,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/7 0,0 [0,0; 41,0]	0/19 0,0 [0,0; 17,6]
Monat 24	0/9 0,0 [0,0; 33,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/7 0,0 [0,0; 41,0]	0/19 0,0 [0,0; 17,6]
Monat 30	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/7 0,0 [0,0; 41,0]	1/18 5,6 [0,1; 27,3]
Monat 36	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/7 0,0 [0,0; 41,0]	2/18 11,1 [1,4; 34,7]
Monat 42	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	0/2 0,0 [0,0; 84,2]	0/7 0,0 [0,0; 41,0]	1/17 5,9 [0,1; 28,7]
Monat 48	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	0/2 0,0 [0,0; 84,2]	0/7 0,0 [0,0; 41,0]	1/17 5,9 [0,1; 28,7]
Monat 54	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	0/2 0,0 [0,0; 84,2]	1/6 16,7 [0,4; 64,1]	3/16 18,8 [4,0; 45,6]
Monat 60	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	0/2 0,0 [0,0; 84,2]	0/6 0,0 [0,0; 45,9]	2/16 12,5 [1,6; 38,3]
Monat 72	2/6 33,3 [4,3; 77,7]	n.z.	0/6 0,0 [0,0; 45,9]	2/12 16,7 [2,1; 48,4]
Monat 84	1/4 25,0 [0,6; 80,6]	n.z.	0/6 0,0 [0,0; 45,9]	1/10 10,0 [0,3; 44,5]
Monat 96	n.z.	n.z.	0/6 0,0 [0,0; 45,9]	0/6 0,0 [0,0; 45,9]
Monat 108	n.z.	n.z.	0/6 0,0 [0,0; 45,9]	0/6 0,0 [0,0; 45,9]
Monat 120	n.z.	n.z.	0/6 0,0 [0,0; 45,9]	0/6 0,0 [0,0; 45,9]
Die Auswertung erfolgte auf Basis derjenigen ITT-Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch in den Studien waren. Es wurde der Datenschnitt 2022 der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Fehlende Werte wurden mit Hilfe der Non-Responder Imputation ersetzt.				
KI = Konfidenzintervall; imp. Beob. = Anzahl imputierter Beobachtungen; Pat. = Patienten; N = Anzahl Patienten in der Studie; n.z. = nicht zutreffend				

1.4 Körperliche Entwicklung - Symptome (NRI)

Tabelle 2-4: Ergebnisse für "Morbidity: Körperliche Entwicklung - Symptome (NRI)" aus weiteren Untersuchungen.

Zeitpunkt	AADC-010		AADC-011		AADC-1601		Gepoolte AADC-Studien	
	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)
Blickkrampf (NRI)								
Baseline	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	2 (20,0)	3/3 100,0 [29,2; 100,0]	0 (0,0)	6/8 75,0 [34,9; 96,8]	0 (0,0)	9/21 42,9 [21,8; 66,0]	2 (9,5)
Monat 1	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	7/8 87,5 [47,3; 99,7]	1 (12,5)	7/21 33,3 [14,6; 57,0]	14 (66,7)
Monat 2	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	5/8 62,5 [24,5; 91,5]	3 (37,5)	5/21 23,8 [8,2; 47,2]	16 (76,2)
Monat 3	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	3 (30,0)	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	0 (0,0)	6/8 75,0 [34,9; 96,8]	2 (25,0)	8/21 38,1 [18,1; 61,6]	5 (23,8)
Monat 4	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	6/8 75,0 [34,9; 96,8]	2 (25,0)	6/21 28,6 [11,3; 52,2]	15 (71,4)
Monat 5	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	5/8 62,5 [24,5; 91,5]	3 (37,5)	5/21 23,8 [8,2; 47,2]	16 (76,2)
Monat 6	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	2 (20,0)	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	0 (0,0)	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	6 (75,0)	4/21 19,0 [5,4; 41,9]	8 (38,1)
Monat 7	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	4 (50,0)	4/21 19,0 [5,4; 41,9]	17 (81,0)
Monat 8	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	4 (50,0)	4/21 19,0 [5,4; 41,9]	17 (81,0)
Monat 9	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	4 (40,0)	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0 (0,0)	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	5 (62,5)	3/21 14,3 [3,0; 36,3]	9 (42,9)
Monat 10	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	4 (50,0)	4/21 19,0 [5,4; 41,9]	17 (81,0)
Monat 11	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	5/8 62,5 [24,5; 91,5]	3 (37,5)	5/21 23,8 [8,2; 47,2]	16 (76,2)
Monat 12	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	3 (30,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0 (0,0)	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	6 (75,0)	2/21 9,5 [1,2; 30,4]	9 (42,9)
Schlappheit (NRI)								
Baseline	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	2 (20,0)	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	0 (0,0)	6/8 75,0 [34,9; 96,8]	0 (0,0)	8/21 38,1 [18,1; 61,6]	2 (9,5)
Monat 1	0/10	10	0/3	3	4/8	1	4/21	14

Zeitpunkt	AADC-010		AADC-011		AADC-1601		Gepoolte AADC-Studien	
	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)
	0,0 [0,0; 30,8]	(100,0)	0,0 [0,0; 70,8]	(100,0)	50,0 [15,7; 84,3]	(12,5)	19,0 [5,4; 41,9]	(66,7)
Monat 2	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	3 (37,5)	3/21 14,3 [3,0; 36,3]	16 (76,2)
Monat 3	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	3 (30,0)	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0 (0,0)	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	2 (25,0)	2/21 9,5 [1,2; 30,4]	5 (23,8)
Monat 4	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	2 (25,0)	2/21 9,5 [1,2; 30,4]	15 (71,4)
Monat 5	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	3 (37,5)	1/21 4,8 [0,1; 23,8]	16 (76,2)
Monat 6	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	2 (20,0)	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	0 (0,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	6 (75,0)	2/21 9,5 [1,2; 30,4]	8 (38,1)
Monat 7	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	4 (50,0)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	17 (81,0)
Monat 8	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	4 (50,0)	2/21 9,5 [1,2; 30,4]	17 (81,0)
Monat 9	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	4 (40,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0 (0,0)	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	5 (62,5)	1/21 4,8 [0,1; 23,8]	9 (42,9)
Monat 10	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	4 (50,0)	2/21 9,5 [1,2; 30,4]	17 (81,0)
Monat 11	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	3 (37,5)	2/21 9,5 [1,2; 30,4]	16 (76,2)
Monat 12	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	3 (30,0)	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0 (0,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	6 (75,0)	1/21 4,8 [0,1; 23,8]	9 (42,9)
Körperglied-Dystonie (NRI)								
Baseline	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	2 (20,0)	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	0 (0,0)	7/8 87,5 [47,3; 99,7]	0 (0,0)	9/21 42,9 [21,8; 66,0]	2 (9,5)
Monat 1	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	1 (12,5)	3/21 14,3 [3,0; 36,3]	14 (66,7)
Monat 2	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	3 (37,5)	3/21 14,3 [3,0; 36,3]	16 (76,2)
Monat 3	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	3 (30,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0 (0,0)	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	2 (25,0)	2/21 9,5 [1,2; 30,4]	5 (23,8)
Monat 4	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	2 (25,0)	3/21 14,3 [3,0; 36,3]	15 (71,4)
Monat 5	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	5/8 62,5 [3,2; 65,1]	3 (37,5)	5/21 23,8 [3,0; 36,3]	16 (76,2)

Zeitpunkt	AADC-010		AADC-011		AADC-1601		Gepoolte AADC-Studien	
	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)
	[0,0; 30,8]		[0,0; 70,8]		[24,5; 91,5]		[8,2; 47,2]	
Monat 6	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	2 (20,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0 (0,0)	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	6 (75,0)	1/21 4,8 [0,1; 23,8]	8 (38,1)
Monat 7	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	4 (50,0)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	17 (81,0)
Monat 8	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	4 (50,0)	1/21 4,8 [0,1; 23,8]	17 (81,0)
Monat 9	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	4 (40,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0 (0,0)	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	5 (62,5)	2/21 9,5 [1,2; 30,4]	9 (42,9)
Monat 10	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	4 (50,0)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	17 (81,0)
Monat 11	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	3 (37,5)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	16 (76,2)
Monat 12	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	3 (30,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0 (0,0)	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	6 (75,0)	1/21 4,8 [0,1; 23,8]	9 (42,9)
Stimulus-provozierte Dystonie (NRI)								
Baseline	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	2 (20,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0 (0,0)	5/8 62,5 [24,5; 91,5]	0 (0,0)	5/21 23,8 [8,2; 47,2]	2 (9,5)
Monat 1	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1 (12,5)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	14 (66,7)
Monat 2	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	3 (37,5)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	16 (76,2)
Monat 3	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	3 (30,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0 (0,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	2 (25,0)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	5 (23,8)
Monat 4	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	2 (25,0)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	15 (71,4)
Monat 5	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	3 (37,5)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	16 (76,2)
Monat 6	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	2 (20,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0 (0,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	6 (75,0)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	8 (38,1)
Monat 7	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	4 (50,0)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	17 (81,0)
Monat 8	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	4 (50,0)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	17 (81,0)
Monat 9	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	4 (40,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0 (0,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	5 (62,5)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	9 (42,9)

Zeitpunkt	AADC-010		AADC-011		AADC-1601		Gepoolte AADC-Studien	
	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)
Monat 10	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	4 (50,0)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	17 (81,0)
Monat 11	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	3 (37,5)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	16 (76,2)
Monat 12	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	3 (30,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0 (0,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	6 (75,0)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	9 (42,9)
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der Datenschnitt 2022 der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Fehlende Werte wurden mit Hilfe der Non-Responder Imputation ersetzt.								
KI = Konfidenzintervall; imp. Beob. = Anzahl imputierter Beobachtungen; Pat. = Patienten; N = Anzahl Patienten in der Studie; NRI = Non-Responder Imputation								

1.5 Körperliche Entwicklung - Symptome (OBS)

Tabelle 2-5: Ergebnisse für "Morbidity: Körperliche Entwicklung - Symptome (wie beobachtet)" aus weiteren Untersuchungen.

Zeitpunkt	AADC-010	AADC-011	AADC-1601	Gepoolte AADC-Studien
	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
Blickkrampf (wie beobachtet)				
Baseline	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	3/3 100,0 [29,2; 100,0]	6/8 75,0 [34,9; 96,8]	9/19 47,4 [24,4; 71,1]
Monat 1	n.z.	n.z.	7/7 100,0 [59,0; 100,0]	7/7 100,0 [59,0; 100,0]
Monat 2	n.z.	n.z.	5/5 100,0 [47,8; 100,0]	5/5 100,0 [47,8; 100,0]
Monat 3	0/7 0,0 [0,0; 41,0]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	6/6 100,0 [54,1; 100,0]	8/16 50,0 [24,7; 75,3]
Monat 4	n.z.	n.z.	6/6 100,0 [54,1; 100,0]	6/6 100,0 [54,1; 100,0]
Monat 5	n.z.	n.z.	5/5 100,0 [47,8; 100,0]	5/5 100,0 [47,8; 100,0]
Monat 6	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	2/2 100,0 [15,8; 100,0]	4/13 30,8 [9,1; 61,4]
Monat 7	n.z.	n.z.	4/4 100,0 [39,8; 100,0]	4/4 100,0 [39,8; 100,0]
Monat 8	n.z.	n.z.	4/4 100,0 [39,8; 100,0]	4/4 100,0 [39,8; 100,0]
Monat 9	0/6 0,0 [0,0; 45,9]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	3/12 25,0 [5,5; 57,2]
Monat 10	n.z.	n.z.	4/4 100,0 [39,8; 100,0]	4/4 100,0 [39,8; 100,0]
Monat 11	n.z.	n.z.	5/5 100,0 [47,8; 100,0]	5/5 100,0 [47,8; 100,0]
Monat 12	0/7 0,0 [0,0; 41,0]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2/2 100,0 [15,8; 100,0]	2/12 16,7 [2,1; 48,4]
Schlappheit (wie beobachtet)				
Baseline	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	6/8 75,0 [34,9; 96,8]	8/19 42,1 [20,3; 66,5]
Monat 1	n.z.	n.z.	4/7 57,1 [18,4; 90,1]	4/7 57,1 [18,4; 90,1]
Monat 2	n.z.	n.z.	3/5 60,0 [14,7; 94,7]	3/5 60,0 [14,7; 94,7]
Monat 3	0/7 0,0 [0,0; 41,0]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	1/6 16,7 [0,4; 64,1]	2/16 12,5 [1,6; 38,3]
Monat 4	n.z.	n.z.	2/6 33,3 [4,3; 77,7]	2/6 33,3 [4,3; 77,7]
Monat 5	n.z.	n.z.	1/5 20,0 [0,5; 71,6]	1/5 20,0 [0,5; 71,6]
Monat 6	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	0/2 0,0 [0,0; 84,2]	2/13 15,4 [1,9; 45,4]
Monat 7	n.z.	n.z.	0/4 0,0 [0,0; 60,2]	0/4 0,0 [0,0; 60,2]
Monat 8	n.z.	n.z.	2/4	2/4

Zeitpunkt	AADC-010	AADC-011	AADC-1601	Gepoolte AADC-Studien
	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
			50,0 [6,8; 93,2]	50,0 [6,8; 93,2]
Monat 9	0/6 0,0 [0,0; 45,9]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	1/12 8,3 [0,2; 38,5]
Monat 10	n.z.	n.z.	2/4 50,0 [6,8; 93,2]	2/4 50,0 [6,8; 93,2]
Monat 11	n.z.	n.z.	2/5 40,0 [5,3; 85,3]	2/5 40,0 [5,3; 85,3]
Monat 12	0/7 0,0 [0,0; 41,0]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/2 0,0 [0,0; 84,2]	1/12 8,3 [0,2; 38,5]
Körperglied-Dystonie (wie beobachtet)				
Baseline	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	7/8 87,5 [47,3; 99,7]	9/19 47,4 [24,4; 71,1]
Monat 1	n.z.	n.z.	3/7 42,9 [9,9; 81,6]	3/7 42,9 [9,9; 81,6]
Monat 2	n.z.	n.z.	3/5 60,0 [14,7; 94,7]	3/5 60,0 [14,7; 94,7]
Monat 3	0/7 0,0 [0,0; 41,0]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2/6 33,3 [4,3; 77,7]	2/16 12,5 [1,6; 38,3]
Monat 4	n.z.	n.z.	3/6 50,0 [11,8; 88,2]	3/6 50,0 [11,8; 88,2]
Monat 5	n.z.	n.z.	5/5 100,0 [47,8; 100,0]	5/5 100,0 [47,8; 100,0]
Monat 6	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/2 50,0 [1,3; 98,7]	1/13 7,7 [0,2; 36,0]
Monat 7	n.z.	n.z.	0/4 0,0 [0,0; 60,2]	0/4 0,0 [0,0; 60,2]
Monat 8	n.z.	n.z.	1/4 25,0 [0,6; 80,6]	1/4 25,0 [0,6; 80,6]
Monat 9	0/6 0,0 [0,0; 45,9]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	2/12 16,7 [2,1; 48,4]
Monat 10	n.z.	n.z.	0/4 0,0 [0,0; 60,2]	0/4 0,0 [0,0; 60,2]
Monat 11	n.z.	n.z.	0/5 0,0 [0,0; 52,2]	0/5 0,0 [0,0; 52,2]
Monat 12	0/7 0,0 [0,0; 41,0]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/2 50,0 [1,3; 98,7]	1/12 8,3 [0,2; 38,5]
Stimulus-provozierte Dystonie (wie beobachtet)				
Baseline	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	5/8 62,5 [24,5; 91,5]	5/19 26,3 [9,1; 51,2]
Monat 1	n.z.	n.z.	0/7 0,0 [0,0; 41,0]	0/7 0,0 [0,0; 41,0]
Monat 2	n.z.	n.z.	0/5 0,0 [0,0; 52,2]	0/5 0,0 [0,0; 52,2]
Monat 3	0/7 0,0 [0,0; 41,0]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/6 0,0 [0,0; 45,9]	0/16 0,0 [0,0; 20,6]
Monat 4	n.z.	n.z.	0/6 0,0 [0,0; 45,9]	0/6 0,0 [0,0; 45,9]
Monat 5	n.z.	n.z.	0/5 0,0 [0,0; 52,2]	0/5 0,0 [0,0; 52,2]
Monat 6	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/2 0,0 [0,0; 84,2]	0/13 0,0 [0,0; 24,7]
Monat 7	n.z.	n.z.	0/4 0,0 [0,0; 60,2]	0/4 0,0 [0,0; 60,2]

Zeitpunkt	AADC-010	AADC-011	AADC-1601	Gepoolte AADC-Studien
	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
Monat 8	n.z.	n.z.	0/4 0,0 [0,0; 60,2]	0/4 0,0 [0,0; 60,2]
Monat 9	0/6 0,0 [0,0; 45,9]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/12 0,0 [0,0; 26,5]
Monat 10	n.z.	n.z.	0/4 0,0 [0,0; 60,2]	0/4 0,0 [0,0; 60,2]
Monat 11	n.z.	n.z.	0/5 0,0 [0,0; 52,2]	0/5 0,0 [0,0; 52,2]
Monat 12	0/7 0,0 [0,0; 41,0]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/2 0,0 [0,0; 84,2]	0/12 0,0 [0,0; 26,5]
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der Datenschnitt 2022 der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt, die Auswertung erfolgte mit den Werten wie beobachtet.				
KI = Konfidenzintervall; imp. Beob. = Anzahl imputierter Beobachtungen; Pat. = Patienten; N = Anzahl Patienten in der Studie; n.z. = nicht zutreffend; OBS = wie beobachtet				

1.6 Objektives Ansprechen (NRI)

Tabelle 2-6: Ergebnisse "Morbidität: Objektives Ansprechen - Patienten mit positivem neutralisierenden Antikörpertiter (NRI)" aus weiteren Untersuchungen.

Zeitpunkt	AADC-010		AADC-011		AADC-1601		Gepoolte AADC-Studien	
	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)
Positiver neutralisierender Antikörpertiter (NRI)								
Baseline	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0 (0,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	6 (75,0)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	9 (42,9)
Prä-operativ	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	0 (0,0)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	13 (61,9)
Monat 1	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1 (12,5)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	14 (66,7)
Monat 2	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	0 (0,0)	1/21 4,8 [0,1; 23,8]	13 (61,9)
Monat 3	4/10 40,0 [12,2; 73,8]	0 (0,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	2 (25,0)	6/21 28,6 [11,3; 52,2]	5 (23,8)
Monat 4	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	2 (25,0)	4/21 19,0 [5,4; 41,9]	15 (71,4)
Monat 5	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	2 (25,0)	3/21 14,3 [3,0; 36,3]	15 (71,4)
Monat 6	8/10 80,0 [44,4; 97,5]	0 (0,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	1 (12,5)	11/21 52,4 [29,8; 74,3]	4 (19,0)
Monat 9	7/10 70,0 [34,8; 93,3]	0 (0,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	1 (12,5)	10/21 47,6 [25,7; 70,2]	4 (19,0)
Monat 12	4/10 40,0 [12,2; 73,8]	1 (10,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	2 (25,0)	6/21 28,6 [11,3; 52,2]	6 (28,6)
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der Datenschnitt 2022 der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Fehlende Werte wurden mit Hilfe der Non-Responder Imputation ersetzt.								
KI = Konfidenzintervall; imp. Beob. = Anzahl imputierter Beobachtungen; Pat. = Patienten; N = Anzahl Patienten in der Studie; NRI = Non-Responder Imputation								

1.7 Objektives Ansprechen (OBS)

Tabelle 2-7: Ergebnisse "Morbidität: Objektives Ansprechen - Patienten mit positivem neutralisierenden Antikörpertiter (wie beobachtet)" aus weiteren Untersuchungen.

Zeitpunkt	AADC-010	AADC-011	AADC-1601	Gepoolte AADC-Studien
	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
Positiver neutralisierender Antikörpertiter (wie beobachtet)				
Baseline	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	n.z.	0/2 0,0 [0,0; 84,2]	0/12 0,0 [0,0; 26,5]
Prä-operativ	n.z.	n.z.	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]
Monat 1	n.z.	n.z.	0/7 0,0 [0,0; 41,0]	0/7 0,0 [0,0; 41,0]
Monat 2	n.z.	n.z.	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]
Monat 3	4/10 40,0 [12,2; 73,8]	n.z.	2/6 33,3 [4,3; 77,7]	6/16 37,5 [15,2; 64,6]
Monat 4	n.z.	n.z.	4/6 66,7 [22,3; 95,7]	4/6 66,7 [22,3; 95,7]
Monat 5	n.z.	n.z.	3/6 50,0 [11,8; 88,2]	3/6 50,0 [11,8; 88,2]
Monat 6	8/10 80,0 [44,4; 97,5]	n.z.	3/7 42,9 [9,9; 81,6]	11/17 64,7 [38,3; 85,8]
Monat 9	7/10 70,0 [34,8; 93,3]	n.z.	3/7 42,9 [9,9; 81,6]	10/17 58,8 [32,9; 81,6]
Monat 12	4/9 44,4 [13,7; 78,8]	n.z.	2/6 33,3 [4,3; 77,7]	6/15 40,0 [16,3; 67,7]
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der Datenschnitt 2022 der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt.				
Fehlende Werte wurden nicht ersetzt, die Auswertung erfolgte mit den Werten wie beobachtet.				
KI = Konfidenzintervall; imp. Beob. = Anzahl imputierter Beobachtungen; Pat. = Patienten; N = Anzahl Patienten in der Studie; n.z. = nicht zutreffend; OBS = wie beobachtet				

Nutzendossier für Upstaza in AADC

Re-run 2022

Tabellen der kategoriellen Efficacy-Analysen, Gesamtanalysen

Version 2

PTC Therapeutics

Inhaltsverzeichnis

2	Morbidität.....	94
2.1	Körperliche Entwicklung - Muskelkraft.....	94
2.2	Körperliche Entwicklung - DTR Ansprechen.....	102

Morbidität

1.8 Körperliche Entwicklung - Muskelkraft

Tabelle 2-8: Ergebnisse für "Morbidität: Körperliche Entwicklung - Muskelkraft" aus weiteren Untersuchungen.

Studie	Zeitpunkt	Kat. 1	Kat. 2	Kat. 3	Kat. 4	Kat. 5	Kat. 6	Fehlend
Muskelkraft I								
NTUH-AADC-010	Baseline	0/10 (0,0)	2/10 (20,0)	2/10 (20,0)	2/10 (20,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	4/10 (40,0)
	Monat 1	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 2	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 3	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	1/10 (10,0)	2/10 (20,0)	3/10 (30,0)	1/10 (10,0)	3/10 (30,0)
	Monat 4	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 5	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 6	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	2/10 (20,0)	5/10 (50,0)	1/10 (10,0)	2/10 (20,0)
	Monat 7	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 8	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 9	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	3/10 (30,0)	3/10 (30,0)	4/10 (40,0)
	Monat 10	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 11	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
Monat 12	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	2/10 (20,0)	4/10 (40,0)	1/10 (10,0)	3/10 (30,0)	
NTUH-AADC-011	Baseline	0/3 (0,0)	1/3 (33,3)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
	Monat 1	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 2	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 3	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	2/3 (66,7)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
	Monat 4	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 5	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 6	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	2/3 (66,7)	0/3 (0,0)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)
	Monat 7	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 8	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)

Studie	Zeitpunkt	Kat. 1	Kat. 2	Kat. 3	Kat. 4	Kat. 5	Kat. 6	Fehlend
	Monat 9	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	1/3 (33,3)	2/3 (66,7)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
	Monat 10	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 11	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 12	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	1/3 (33,3)	2/3 (66,7)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
NTUH-AADC-1601	Baseline	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	8/8 (100,0)
	Monat 1	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)	2/8 (25,0)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)
	Monat 2	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	4/8 (50,0)
	Monat 3	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	4/8 (50,0)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)
	Monat 4	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	3/8 (37,5)	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)
	Monat 5	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	3/8 (37,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	3/8 (37,5)
	Monat 6	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	6/8 (75,0)
	Monat 7	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	4/8 (50,0)
	Monat 8	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	5/8 (62,5)
	Monat 9	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	6/8 (75,0)
	Monat 10	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	5/8 (62,5)
	Monat 11	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)	3/8 (37,5)	0/8 (0,0)	3/8 (37,5)
	Monat 12	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	6/8 (75,0)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	0/21 (0,0)	3/21 (14,3)	3/21 (14,3)	2/21 (9,5)	1/21 (4,8)	0/21 (0,0)	12/21 (57,1)
	Monat 1	0/21 (0,0)	2/21 (9,5)	2/21 (9,5)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	15/21 (71,4)
	Monat 2	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	1/21 (4,8)	1/21 (4,8)	1/21 (4,8)	0/21 (0,0)	17/21 (81,0)
	Monat 3	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	2/21 (9,5)	8/21 (38,1)	5/21 (23,8)	1/21 (4,8)	5/21 (23,8)
	Monat 4	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	15/21 (71,4)
	Monat 5	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	3/21 (14,3)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	16/21 (76,2)
	Monat 6	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	4/21 (19,0)	6/21 (28,6)	3/21 (14,3)	8/21 (38,1)
	Monat 7	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	17/21 (81,0)
	Monat 8	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	18/21 (85,7)
	Monat 9	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	2/21 (9,5)	5/21 (23,8)	4/21 (19,0)	10/21 (47,6)
	Monat 10	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	18/21 (85,7)

Studie	Zeitpunkt	Kat. 1	Kat. 2	Kat. 3	Kat. 4	Kat. 5	Kat. 6	Fehlend
	Monat 11	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	2/21 (9,5)	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	16/21 (76,2)
	Monat 12	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	4/21 (19,0)	7/21 (33,3)	1/21 (4,8)	9/21 (42,9)
Muskelkraft II								
NTUH-AADC-010	Baseline	0/10 (0,0)	1/10 (10,0)	4/10 (40,0)	1/10 (10,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	4/10 (40,0)
	Monat 1	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 2	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 3	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	1/10 (10,0)	3/10 (30,0)	3/10 (30,0)	0/10 (0,0)	3/10 (30,0)
	Monat 4	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 5	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 6	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	1/10 (10,0)	1/10 (10,0)	5/10 (50,0)	1/10 (10,0)	2/10 (20,0)
	Monat 7	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 8	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 9	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	4/10 (40,0)	2/10 (20,0)	4/10 (40,0)
	Monat 10	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 11	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 12	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	1/10 (10,0)	0/10 (0,0)	4/10 (40,0)	2/10 (20,0)	3/10 (30,0)
NTUH-AADC-011	Baseline	0/3 (0,0)	1/3 (33,3)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
	Monat 1	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 2	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 3	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	2/3 (66,7)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
	Monat 4	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 5	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 6	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	2/3 (66,7)	0/3 (0,0)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)
	Monat 7	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 8	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 9	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	1/3 (33,3)	2/3 (66,7)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
	Monat 10	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 11	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)

Studie	Zeitpunkt	Kat. 1	Kat. 2	Kat. 3	Kat. 4	Kat. 5	Kat. 6	Fehlend
	Monat 12	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	1/3 (33,3)	2/3 (66,7)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
NTUH-AADC-1601	Baseline	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	8/8 (100,0)
	Monat 1	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)	2/8 (25,0)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)
	Monat 2	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	4/8 (50,0)
	Monat 3	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	4/8 (50,0)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)
	Monat 4	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	3/8 (37,5)	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)
	Monat 5	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	3/8 (37,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	3/8 (37,5)
	Monat 6	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	6/8 (75,0)
	Monat 7	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	4/8 (50,0)
	Monat 8	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	5/8 (62,5)
	Monat 9	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	6/8 (75,0)
	Monat 10	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	5/8 (62,5)
	Monat 11	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)	3/8 (37,5)	0/8 (0,0)	3/8 (37,5)
	Monat 12	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	6/8 (75,0)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	0/21 (0,0)	2/21 (9,5)	5/21 (23,8)	1/21 (4,8)	1/21 (4,8)	0/21 (0,0)	12/21 (57,1)
	Monat 1	0/21 (0,0)	2/21 (9,5)	2/21 (9,5)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	15/21 (71,4)
	Monat 2	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	1/21 (4,8)	1/21 (4,8)	1/21 (4,8)	0/21 (0,0)	17/21 (81,0)
	Monat 3	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	2/21 (9,5)	9/21 (42,9)	5/21 (23,8)	0/21 (0,0)	5/21 (23,8)
	Monat 4	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	15/21 (71,4)
	Monat 5	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	3/21 (14,3)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	16/21 (76,2)
	Monat 6	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	3/21 (14,3)	6/21 (28,6)	3/21 (14,3)	8/21 (38,1)
	Monat 7	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	17/21 (81,0)
	Monat 8	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	18/21 (85,7)
	Monat 9	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	2/21 (9,5)	6/21 (28,6)	3/21 (14,3)	10/21 (47,6)
	Monat 10	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	18/21 (85,7)
	Monat 11	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	2/21 (9,5)	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	16/21 (76,2)
	Monat 12	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	7/21 (33,3)	2/21 (9,5)	9/21 (42,9)
Muskelkraft III								

Studie	Zeitpunkt	Kat. 1	Kat. 2	Kat. 3	Kat. 4	Kat. 5	Kat. 6	Fehlend
NTUH-AADC-010	Baseline	0/10 (0,0)	2/10 (20,0)	2/10 (20,0)	2/10 (20,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	4/10 (40,0)
	Monat 1	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 2	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 3	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	2/10 (20,0)	1/10 (10,0)	3/10 (30,0)	1/10 (10,0)	3/10 (30,0)
	Monat 4	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 5	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 6	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	2/10 (20,0)	5/10 (50,0)	1/10 (10,0)	2/10 (20,0)
	Monat 7	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 8	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 9	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	3/10 (30,0)	3/10 (30,0)	4/10 (40,0)
	Monat 10	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 11	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 12	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	2/10 (20,0)	4/10 (40,0)	1/10 (10,0)	3/10 (30,0)
NTUH-AADC-011	Baseline	0/3 (0,0)	1/3 (33,3)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
	Monat 1	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 2	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 3	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	2/3 (66,7)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
	Monat 4	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 5	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 6	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	2/3 (66,7)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)
	Monat 7	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 8	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 9	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	2/3 (66,7)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)
	Monat 10	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 11	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 12	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	1/3 (33,3)	1/3 (33,3)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)
NTUH-AADC-1601	Baseline	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	8/8 (100,0)
	Monat 1	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	3/8 (37,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)

Studie	Zeitpunkt	Kat. 1	Kat. 2	Kat. 3	Kat. 4	Kat. 5	Kat. 6	Fehlend
	Monat 2	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	4/8 (50,0)
	Monat 3	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)
	Monat 4	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)	1/8 (12,5)	3/8 (37,5)	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)
	Monat 5	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	3/8 (37,5)
	Monat 6	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	6/8 (75,0)
	Monat 7	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	4/8 (50,0)
	Monat 8	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	5/8 (62,5)
	Monat 9	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	6/8 (75,0)
	Monat 10	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	5/8 (62,5)
	Monat 11	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	4/8 (50,0)	0/8 (0,0)	3/8 (37,5)
	Monat 12	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	6/8 (75,0)
	Gepoolte AADC-Studien	Baseline	0/21 (0,0)	3/21 (14,3)	3/21 (14,3)	2/21 (9,5)	1/21 (4,8)	0/21 (0,0)
Monat 1		1/21 (4,8)	1/21 (4,8)	1/21 (4,8)	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	15/21 (71,4)
Monat 2		1/21 (4,8)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	1/21 (4,8)	1/21 (4,8)	0/21 (0,0)	17/21 (81,0)
Monat 3		0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	4/21 (19,0)	4/21 (19,0)	6/21 (28,6)	1/21 (4,8)	5/21 (23,8)
Monat 4		0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	2/21 (9,5)	1/21 (4,8)	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	15/21 (71,4)
Monat 5		0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	16/21 (76,2)
Monat 6		0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	2/21 (9,5)	8/21 (38,1)	3/21 (14,3)	8/21 (38,1)
Monat 7		0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	17/21 (81,0)
Monat 8		0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	18/21 (85,7)
Monat 9		0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	0/21 (0,0)	5/21 (23,8)	5/21 (23,8)	10/21 (47,6)
Monat 10		0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	18/21 (85,7)
Monat 11		0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	0/21 (0,0)	4/21 (19,0)	0/21 (0,0)	16/21 (76,2)
Monat 12		0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	4/21 (19,0)	6/21 (28,6)	2/21 (9,5)	9/21 (42,9)
Muskelkraft IV								
NTUH-AADC-010	Baseline	0/10 (0,0)	1/10 (10,0)	4/10 (40,0)	1/10 (10,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	4/10 (40,0)
	Monat 1	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 2	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)

Studie	Zeitpunkt	Kat. 1	Kat. 2	Kat. 3	Kat. 4	Kat. 5	Kat. 6	Fehlend	
	Monat 3	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	1/10 (10,0)	3/10 (30,0)	3/10 (30,0)	0/10 (0,0)	3/10 (30,0)	
	Monat 4	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)	
	Monat 5	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)	
	Monat 6	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	1/10 (10,0)	1/10 (10,0)	5/10 (50,0)	1/10 (10,0)	2/10 (20,0)	
	Monat 7	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)	
	Monat 8	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)	
	Monat 9	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	4/10 (40,0)	2/10 (20,0)	4/10 (40,0)	
	Monat 10	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)	
	Monat 11	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)	
	Monat 12	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	1/10 (10,0)	0/10 (0,0)	4/10 (40,0)	2/10 (20,0)	3/10 (30,0)	
	NTUH-AADC-011	Baseline	0/3 (0,0)	1/3 (33,3)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
		Monat 1	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
Monat 2		0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)	
Monat 3		0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	2/3 (66,7)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	
Monat 4		0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)	
Monat 5		0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)	
Monat 6		0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	2/3 (66,7)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)	
Monat 7		0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)	
Monat 8		0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)	
Monat 9		0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	2/3 (66,7)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)	
Monat 10		0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)	
Monat 11		0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)	
Monat 12		0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	2/3 (66,7)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)	
NTUH-AADC-1601	Baseline	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	8/8 (100,0)	
	Monat 1	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	3/8 (37,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)	
	Monat 2	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	4/8 (50,0)	
	Monat 3	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)	
	Monat 4	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	3/8 (37,5)	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)	

Studie	Zeitpunkt	Kat. 1	Kat. 2	Kat. 3	Kat. 4	Kat. 5	Kat. 6	Fehlend
	Monat 5	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	3/8 (37,5)
	Monat 6	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	6/8 (75,0)
	Monat 7	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	4/8 (50,0)
	Monat 8	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	5/8 (62,5)
	Monat 9	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	6/8 (75,0)
	Monat 10	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	5/8 (62,5)
	Monat 11	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	4/8 (50,0)	0/8 (0,0)	3/8 (37,5)
	Monat 12	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	6/8 (75,0)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	0/21 (0,0)	2/21 (9,5)	5/21 (23,8)	1/21 (4,8)	1/21 (4,8)	0/21 (0,0)	12/21 (57,1)
	Monat 1	1/21 (4,8)	1/21 (4,8)	1/21 (4,8)	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	15/21 (71,4)
	Monat 2	1/21 (4,8)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	1/21 (4,8)	1/21 (4,8)	0/21 (0,0)	17/21 (81,0)
	Monat 3	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	3/21 (14,3)	6/21 (28,6)	6/21 (28,6)	0/21 (0,0)	5/21 (23,8)
	Monat 4	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	15/21 (71,4)
	Monat 5	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	16/21 (76,2)
	Monat 6	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	1/21 (4,8)	8/21 (38,1)	3/21 (14,3)	8/21 (38,1)
	Monat 7	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	17/21 (81,0)
	Monat 8	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	18/21 (85,7)
	Monat 9	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	0/21 (0,0)	6/21 (28,6)	4/21 (19,0)	10/21 (47,6)
	Monat 10	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	18/21 (85,7)
	Monat 11	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	0/21 (0,0)	4/21 (19,0)	0/21 (0,0)	16/21 (76,2)
	Monat 12	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	1/21 (4,8)	7/21 (33,3)	3/21 (14,3)	9/21 (42,9)
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der Datenschnitt 2022 der intergrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt, die Analyse erfolgte wie beobachtet.								
Kat. 1: Keine Muskelkontraktion nachweisbar. Kat. 2: Die Spur einer Kontraktion ist bei Abtastung des Muskels merklich während der Patient versucht, ihn zu kontrahieren. Kat. 3: Der Patient kann den Muskel aktiv bewegen, wenn die Schwerkraft eliminiert ist. Kat. 4: Der Patient kann den Muskel gegen die Schwerkraft, aber nicht gegen den Widerstand des Prüfers bewegen. Kat. 5: Der Patient kann die Muskelgruppe gegen leichten Widerstand des Prüfers bewegen. Kat. 6: Der Patient bewegt die Muskelgruppe und kann den Widerstand des Prüfers überwinden. Dies ist normale Muskelkraft.								
N = Anzahl Patienten in der Studie; n = Anzahl Patienten in der Kategorie								

1.9 Körperliche Entwicklung - DTR Ansprechen

Tabelle 2-9: Ergebnisse für "Morbidity: Körperliche Entwicklung - DTR Ansprechen" aus weiteren Untersuchungen.

Studie	Zeitpunkt	Kat. 1	Kat. 2	Kat. 3	Kat. 4	Kat. 5	Fehlend
DTR I							
NTUH-AADC-010	Baseline	1/10 (10,0)	2/10 (20,0)	3/10 (30,0)	1/10 (10,0)	0/10 (0,0)	3/10 (30,0)
	Monat 1	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 2	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 3	5/10 (50,0)	1/10 (10,0)	0/10 (0,0)	1/10 (10,0)	0/10 (0,0)	3/10 (30,0)
	Monat 4	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 5	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 6	4/10 (40,0)	3/10 (30,0)	1/10 (10,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	2/10 (20,0)
	Monat 7	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 8	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 9	4/10 (40,0)	2/10 (20,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	4/10 (40,0)
	Monat 10	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 11	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 12	1/10 (10,0)	3/10 (30,0)	3/10 (30,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	3/10 (30,0)
NTUH-AADC-011	Baseline	1/3 (33,3)	1/3 (33,3)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
	Monat 1	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 2	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 3	2/3 (66,7)	0/3 (0,0)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
	Monat 4	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 5	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 6	3/3 (100,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
	Monat 7	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 8	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 9	3/3 (100,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
	Monat 10	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	3/3

Studie	Zeitpunkt	Kat. 1	Kat. 2	Kat. 3	Kat. 4	Kat. 5	Fehlend
		(0,0)	(0,0)	(0,0)	(0,0)	(0,0)	(100,0)
	Monat 11	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 12	3/3 (100,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
NTUH-AADC-1601	Baseline	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	8/8 (100,0)
	Monat 1	3/8 (37,5)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	3/8 (37,5)
	Monat 2	3/8 (37,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	5/8 (62,5)
	Monat 3	3/8 (37,5)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	3/8 (37,5)
	Monat 4	4/8 (50,0)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)
	Monat 5	2/8 (25,0)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	4/8 (50,0)
	Monat 6	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	6/8 (75,0)
	Monat 7	1/8 (12,5)	3/8 (37,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	4/8 (50,0)
	Monat 8	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	5/8 (62,5)
	Monat 9	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	6/8 (75,0)
	Monat 10	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	5/8 (62,5)
	Monat 11	2/8 (25,0)	3/8 (37,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	3/8 (37,5)
	Monat 12	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	7/8 (87,5)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	2/21 (9,5)	3/21 (14,3)	4/21 (19,0)	1/21 (4,8)	0/21 (0,0)	11/21 (52,4)
	Monat 1	3/21 (14,3)	1/21 (4,8)	1/21 (4,8)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	16/21 (76,2)
	Monat 2	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	18/21 (85,7)
	Monat 3	10/21 (47,6)	2/21 (9,5)	2/21 (9,5)	1/21 (4,8)	0/21 (0,0)	6/21 (28,6)
	Monat 4	4/21 (19,0)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	15/21 (71,4)
	Monat 5	2/21 (9,5)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	17/21 (81,0)
	Monat 6	7/21 (33,3)	4/21 (19,0)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	8/21 (38,1)
	Monat 7	1/21 (4,8)	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	17/21 (81,0)
	Monat 8	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	18/21 (85,7)
	Monat 9	7/21 (33,3)	4/21 (19,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	10/21 (47,6)
	Monat 10	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	18/21 (85,7)
	Monat 11	2/21 (9,5)	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	16/21 (76,2)
	Monat 12	4/21	4/21	3/21	0/21	0/21	10/21

Studie	Zeitpunkt	Kat. 1	Kat. 2	Kat. 3	Kat. 4	Kat. 5	Fehlend
		(19,0)	(19,0)	(14,3)	(0,0)	(0,0)	(47,6)
DTR II							
NTUH-AADC-010	Baseline	1/10 (10,0)	2/10 (20,0)	2/10 (20,0)	2/10 (20,0)	0/10 (0,0)	3/10 (30,0)
	Monat 1	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 2	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 3	5/10 (50,0)	0/10 (0,0)	1/10 (10,0)	1/10 (10,0)	0/10 (0,0)	3/10 (30,0)
	Monat 4	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 5	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 6	4/10 (40,0)	2/10 (20,0)	2/10 (20,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	2/10 (20,0)
	Monat 7	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 8	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 9	4/10 (40,0)	2/10 (20,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	4/10 (40,0)
	Monat 10	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 11	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 12	2/10 (20,0)	4/10 (40,0)	1/10 (10,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	3/10 (30,0)
NTUH-AADC-011	Baseline	1/3 (33,3)	1/3 (33,3)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
	Monat 1	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 2	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 3	2/3 (66,7)	0/3 (0,0)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
	Monat 4	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 5	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 6	3/3 (100,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
	Monat 7	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 8	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 9	3/3 (100,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
	Monat 10	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 11	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 12	3/3 (100,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
NTUH-AADC-1601	Baseline	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	8/8 (100,0)

Studie	Zeitpunkt	Kat. 1	Kat. 2	Kat. 3	Kat. 4	Kat. 5	Fehlend
	Monat 1	3/8 (37,5)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	3/8 (37,5)
	Monat 2	3/8 (37,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	5/8 (62,5)
	Monat 3	3/8 (37,5)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	3/8 (37,5)
	Monat 4	4/8 (50,0)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)
	Monat 5	2/8 (25,0)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	4/8 (50,0)
	Monat 6	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	6/8 (75,0)
	Monat 7	1/8 (12,5)	3/8 (37,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	4/8 (50,0)
	Monat 8	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	5/8 (62,5)
	Monat 9	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	6/8 (75,0)
	Monat 10	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	5/8 (62,5)
	Monat 11	2/8 (25,0)	3/8 (37,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	3/8 (37,5)
	Monat 12	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	7/8 (87,5)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	2/21 (9,5)	3/21 (14,3)	3/21 (14,3)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	11/21 (52,4)
	Monat 1	3/21 (14,3)	1/21 (4,8)	1/21 (4,8)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	16/21 (76,2)
	Monat 2	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	18/21 (85,7)
	Monat 3	10/21 (47,6)	1/21 (4,8)	3/21 (14,3)	1/21 (4,8)	0/21 (0,0)	6/21 (28,6)
	Monat 4	4/21 (19,0)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	15/21 (71,4)
	Monat 5	2/21 (9,5)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	17/21 (81,0)
	Monat 6	7/21 (33,3)	3/21 (14,3)	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	8/21 (38,1)
	Monat 7	1/21 (4,8)	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	17/21 (81,0)
	Monat 8	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	18/21 (85,7)
	Monat 9	7/21 (33,3)	4/21 (19,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	10/21 (47,6)
	Monat 10	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	18/21 (85,7)
	Monat 11	2/21 (9,5)	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	16/21 (76,2)
Monat 12	5/21 (23,8)	5/21 (23,8)	1/21 (4,8)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	10/21 (47,6)	
DTR III							
NTUH-AADC-010	Baseline	1/10 (10,0)	3/10 (30,0)	2/10 (20,0)	1/10 (10,0)	0/10 (0,0)	3/10 (30,0)
	Monat 1	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)

Studie	Zeitpunkt	Kat. 1	Kat. 2	Kat. 3	Kat. 4	Kat. 5	Fehlend
	Monat 2	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 3	5/10 (50,0)	1/10 (10,0)	0/10 (0,0)	1/10 (10,0)	0/10 (0,0)	3/10 (30,0)
	Monat 4	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 5	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 6	4/10 (40,0)	3/10 (30,0)	1/10 (10,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	2/10 (20,0)
	Monat 7	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 8	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 9	4/10 (40,0)	2/10 (20,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	4/10 (40,0)
	Monat 10	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 11	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 12	1/10 (10,0)	4/10 (40,0)	2/10 (20,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	3/10 (30,0)
	NTUH-AADC-011	Baseline	0/3 (0,0)	1/3 (33,3)	2/3 (66,7)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
Monat 1		0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
Monat 2		0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
Monat 3		2/3 (66,7)	0/3 (0,0)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
Monat 4		0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
Monat 5		0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
Monat 6		2/3 (66,7)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
Monat 7		0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
Monat 8		0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
Monat 9		2/3 (66,7)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
Monat 10		0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
Monat 11		0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
Monat 12	2/3 (66,7)	0/3 (0,0)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	
NTUH-AADC-1601	Baseline	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	8/8 (100,0)
	Monat 1	3/8 (37,5)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)
	Monat 2	3/8 (37,5)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	4/8 (50,0)
	Monat 3	3/8 (37,5)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	3/8 (37,5)

Studie	Zeitpunkt	Kat. 1	Kat. 2	Kat. 3	Kat. 4	Kat. 5	Fehlend	
	Monat 4	4/8 (50,0)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)	
	Monat 5	2/8 (25,0)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	4/8 (50,0)	
	Monat 6	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	6/8 (75,0)	
	Monat 7	1/8 (12,5)	3/8 (37,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	4/8 (50,0)	
	Monat 8	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	5/8 (62,5)	
	Monat 9	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	6/8 (75,0)	
	Monat 10	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	5/8 (62,5)	
	Monat 11	2/8 (25,0)	3/8 (37,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	3/8 (37,5)	
	Monat 12	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	7/8 (87,5)	
	Gepoolte AADC-Studien	Baseline	1/21 (4,8)	4/21 (19,0)	4/21 (19,0)	1/21 (4,8)	0/21 (0,0)	11/21 (52,4)
		Monat 1	3/21 (14,3)	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	15/21 (71,4)
		Monat 2	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	17/21 (81,0)
Monat 3		10/21 (47,6)	2/21 (9,5)	2/21 (9,5)	1/21 (4,8)	0/21 (0,0)	6/21 (28,6)	
Monat 4		4/21 (19,0)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	15/21 (71,4)	
Monat 5		2/21 (9,5)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	17/21 (81,0)	
Monat 6		6/21 (28,6)	5/21 (23,8)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	8/21 (38,1)	
Monat 7		1/21 (4,8)	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	17/21 (81,0)	
Monat 8		1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	18/21 (85,7)	
Monat 9		6/21 (28,6)	5/21 (23,8)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	10/21 (47,6)	
Monat 10		1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	18/21 (85,7)	
Monat 11		2/21 (9,5)	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	16/21 (76,2)	
Monat 12		3/21 (14,3)	5/21 (23,8)	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	10/21 (47,6)	
DTR IV								
NTUH-AADC-010	Baseline	1/10 (10,0)	3/10 (30,0)	1/10 (10,0)	2/10 (20,0)	0/10 (0,0)	3/10 (30,0)	
	Monat 1	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)	
	Monat 2	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)	
	Monat 3	5/10 (50,0)	0/10 (0,0)	1/10 (10,0)	1/10 (10,0)	0/10 (0,0)	3/10 (30,0)	
	Monat 4	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)	

Studie	Zeitpunkt	Kat. 1	Kat. 2	Kat. 3	Kat. 4	Kat. 5	Fehlend
	Monat 5	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 6	4/10 (40,0)	2/10 (20,0)	2/10 (20,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	2/10 (20,0)
	Monat 7	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 8	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 9	4/10 (40,0)	2/10 (20,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	4/10 (40,0)
	Monat 10	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 11	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 12	2/10 (20,0)	4/10 (40,0)	1/10 (10,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	3/10 (30,0)
NTUH-AADC-011	Baseline	0/3 (0,0)	1/3 (33,3)	2/3 (66,7)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
	Monat 1	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 2	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 3	2/3 (66,7)	0/3 (0,0)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
	Monat 4	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 5	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 6	2/3 (66,7)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
	Monat 7	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 8	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 9	2/3 (66,7)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
	Monat 10	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 11	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
Monat 12	2/3 (66,7)	0/3 (0,0)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	
NTUH-AADC-1601	Baseline	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	8/8 (100,0)
	Monat 1	3/8 (37,5)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)
	Monat 2	3/8 (37,5)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	4/8 (50,0)
	Monat 3	3/8 (37,5)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	3/8 (37,5)
	Monat 4	4/8 (50,0)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)
	Monat 5	2/8 (25,0)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	4/8 (50,0)
	Monat 6	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	6/8 (75,0)

Studie	Zeitpunkt	Kat. 1	Kat. 2	Kat. 3	Kat. 4	Kat. 5	Fehlend
	Monat 7	1/8 (12,5)	3/8 (37,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	4/8 (50,0)
	Monat 8	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	5/8 (62,5)
	Monat 9	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	6/8 (75,0)
	Monat 10	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	5/8 (62,5)
	Monat 11	2/8 (25,0)	3/8 (37,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	3/8 (37,5)
	Monat 12	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	7/8 (87,5)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	1/21 (4,8)	4/21 (19,0)	3/21 (14,3)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	11/21 (52,4)
	Monat 1	3/21 (14,3)	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	15/21 (71,4)
	Monat 2	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	17/21 (81,0)
	Monat 3	10/21 (47,6)	1/21 (4,8)	3/21 (14,3)	1/21 (4,8)	0/21 (0,0)	6/21 (28,6)
	Monat 4	4/21 (19,0)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	15/21 (71,4)
	Monat 5	2/21 (9,5)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	17/21 (81,0)
	Monat 6	6/21 (28,6)	4/21 (19,0)	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	8/21 (38,1)
	Monat 7	1/21 (4,8)	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	17/21 (81,0)
	Monat 8	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	18/21 (85,7)
	Monat 9	6/21 (28,6)	5/21 (23,8)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	10/21 (47,6)
	Monat 10	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	18/21 (85,7)
	Monat 11	2/21 (9,5)	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	16/21 (76,2)
	Monat 12	4/21 (19,0)	5/21 (23,8)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	10/21 (47,6)
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der Datenschnitt 2022 der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt, die Analyse erfolgte wie beobachtet.							
Kat. 1: Keine Reaktion, fehlend. Kat. 2: Etwas vermindert, niedriger Normalbereich. Kat. 3: Durchschnittliche, erwartete Reaktion, normal. Kat. 4: Lebhafter als der Durchschnitt, leicht Hyperreflexiv. Kat. 5: Sehr lebhaft, hyperreaktiv, mit Klonus.							
DTR = Deep tendon reflex; N = Anzahl Patienten in der Studie; n = Anzahl Patienten in der Kategorie							

Nutzendossier für Upstaza in AADC

Re-run 2022

Tabellen der metrischen Efficacy-Analysen, Gesamtanalysen

Version 3

PTC Therapeutics

Inhaltsverzeichnis

3	Morbidität.....	112
3.1	Motorische Funktion - PDMS-2.....	112
3.2	Motorische Funktion - AIMS	137
3.3	Kognitive und Sprachentwicklung - Bayley-III	157
3.4	Körperliche Entwicklung - Körpergewicht.....	170
3.5	Körperliche Entwicklung - Muskelkraft	176
3.6	Objektives Ansprechen - PET Bildgebung.....	187

Morbidität

1.10 Motorische Funktion - PDMS-2

Tabelle 2-10: Ergebnisse für "Morbidität: Motorische Funktion - PDMS-2, Absolutwerte" aus weiteren Untersuchungen.

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
PDMS-2 Gesamtscore, Absolutwerte						
NTUH-AADC-010	Baseline	10	10 / 0	9,50 (3,92)	6,69; 12,31	10,00 (4,00 - 15,00)
	Monat 3	10	10 / 0	26,60 (13,53)	16,92; 36,28	26,00 (12,00 - 57,00)
	Monat 6	10	10 / 0	49,50 (29,00)	28,76; 70,24	44,00 (19,00 - 103,00)
	Monat 9	10	10 / 0	65,40 (36,99)	38,94; 91,86	60,50 (24,00 - 136,00)
	Monat 12	9	9 / 0	76,78 (44,71)	42,41; 111,14	60,00 (29,00 - 165,00)
	Monat 18	9	8 / 1	91,88 (48,75)	51,12; 132,63	82,50 (32,00 - 169,00)
	Monat 24	9	9 / 0	106,00 (54,37)	64,21; 147,79	110,00 (35,00 - 178,00)
	Monat 30	8	8 / 0	112,62 (63,25)	59,74; 165,51	95,50 (39,00 - 203,00)
	Monat 36	8	8 / 0	118,62 (69,04)	60,91; 176,34	101,00 (46,00 - 216,00)
	Monat 42	8	8 / 0	123,38 (71,92)	63,25; 183,50	100,50 (55,00 - 227,00)
	Monat 48	8	8 / 0	127,75 (75,02)	65,03; 190,47	103,50 (55,00 - 243,00)
	Monat 54	8	7 / 1	138,14 (77,35)	66,61; 209,68	137,00 (55,00 - 247,00)
	Monat 60	8	8 / 0	132,00 (76,16)	68,33; 195,67	107,50 (55,00 - 246,00)
	Monat 72	6	6 / 0	157,33 (77,55)	75,95; 238,72	171,50 (61,00 - 250,00)
Monat 84	4	4 / 0	132,00 (84,91)	-3,11; 267,11	107,00 (63,00 - 251,00)	
NTUH-AADC-011	Baseline	3	3 / 0	14,67 (10,02)	-10,22; 39,55	11,00 (7,00 - 26,00)
	Monat 3	3	3 / 0	33,33 (23,97)	-26,20; 92,87	20,00 (19,00 - 61,00)
	Monat 6	3	3 / 0	43,67 (26,65)	-22,54; 109,87	33,00 (24,00 - 74,00)
	Monat 9	3	3 / 0	56,67 (28,99)	-15,34; 128,68	48,00 (33,00 - 89,00)
	Monat 12	3	3 / 0	76,00 (47,09)	-40,97; 192,97	60,00 (39,00 - 129,00)
	Monat 18	3	3 / 0	91,00 (64,21)	-68,51; 250,51	74,00 (37,00 - 162,00)
	Monat 24	3	3 / 0	104,67 (72,95)	-76,56; 285,90	83,00 (45,00 - 186,00)
	Monat 30	3	3 / 0	116,00 (77,60)	-76,76; 308,76	101,00 (47,00 - 200,00)
	Monat 36	3	3 / 0	123,67 (84,56)	-86,39; 333,72	105,00 (50,00 - 216,00)
	Monat 42	2	2 / 0	83,50 (47,38)	-342,16; 509,16	83,50 (50,00 - 117,00)
	Monat 48	2	2 / 0	83,00 (45,25)	-323,60; 489,60	83,00 (51,00 - 115,00)
	Monat 54	2	1 / 1	46,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	46,00 (46,00 - 46,00)
Monat 60	2	2 / 0	85,00 (55,15)	-410,54; 580,54	85,00 (46,00 - 124,00)	
NTUH-AADC-1601	Baseline	8	8 / 0	8,75 (5,42)	4,22; 13,28	7,50 (2,00 - 16,00)
	Monat 3	8	7 / 1	20,00 (19,31)	2,14; 37,86	18,00 (3,00 - 60,00)
	Monat 6	8	8 / 0	30,12 (25,27)	9,00; 51,25	24,00 (9,00 - 90,00)
	Monat 9	8	5 / 3	46,40 (30,42)	8,63; 84,17	35,00 (16,00 - 94,00)
	Monat 12	8	6 / 2	67,33 (47,17)	17,83; 116,84	57,50 (16,00 - 132,00)
	Monat 18	7	6 / 1	87,33 (52,46)	32,28; 142,38	78,00 (20,00 - 153,00)
	Monat 24	7	5 / 2	109,40 (45,21)	53,26; 165,54	97,00 (49,00 - 156,00)
	Monat 30	7	2 / 5	129,50 (48,79)	-308,86; 567,86	129,50 (95,00 - 164,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 36	7	6 / 1	109,33 (49,61)	57,28; 161,39	117,00 (49,00 - 167,00)
	Monat 42	7	4 / 3	124,00 (40,58)	59,43; 188,57	129,00 (75,00 - 163,00)
	Monat 48	7	4 / 3	123,25 (51,40)	41,47; 205,03	131,50 (57,00 - 173,00)
	Monat 54	6	5 / 1	123,00 (47,60)	63,90; 182,10	115,00 (56,00 - 176,00)
	Monat 60	6	5 / 1	126,20 (42,91)	72,91; 179,49	113,00 (74,00 - 172,00)
	Monat 72	6	5 / 1	125,00 (33,37)	83,57; 166,43	128,00 (81,00 - 173,00)
	Monat 84	6	4 / 2	101,50 (28,03)	56,90; 146,10	102,50 (73,00 - 128,00)
	Monat 96	6	1 / 5	129,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	129,00 (129,00 - 129,00)
	Monat 108	6	3 / 3	94,00 (33,60)	10,53; 177,47	91,00 (62,00 - 129,00)
	Monat 120	6	4 / 2	96,75 (37,89)	36,46; 157,04	100,50 (56,00 - 130,00)
	Monat 132	2	1 / 1	131,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	131,00 (131,00 - 131,00)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	21 / 0	9,95 (5,59)	7,41; 12,50	10,00 (2,00 - 26,00)
	Monat 3	21	20 / 1	25,30 (16,92)	17,38; 33,22	19,50 (3,00 - 61,00)
	Monat 6	21	21 / 0	41,29 (27,52)	28,76; 53,81	32,00 (9,00 - 103,00)
	Monat 9	21	18 / 3	58,67 (33,35)	42,08; 75,25	46,50 (16,00 - 136,00)
	Monat 12	20	18 / 2	73,50 (43,32)	51,96; 95,04	60,00 (16,00 - 165,00)
	Monat 18	19	17 / 2	90,12 (49,19)	64,83; 115,41	74,00 (20,00 - 169,00)
	Monat 24	19	17 / 2	106,76 (51,55)	80,26; 133,27	97,00 (35,00 - 186,00)
	Monat 30	18	13 / 5	116,00 (59,78)	79,88; 152,12	101,00 (39,00 - 203,00)
	Monat 36	18	17 / 1	116,24 (61,47)	84,63; 147,84	105,00 (46,00 - 216,00)
	Monat 42	17	14 / 3	117,86 (59,58)	83,46; 152,26	112,00 (50,00 - 227,00)
	Monat 48	17	14 / 3	120,07 (63,63)	83,33; 156,81	112,50 (51,00 - 243,00)
	Monat 54	16	13 / 3	125,23 (66,10)	85,29; 165,17	115,00 (46,00 - 247,00)
	Monat 60	16	15 / 1	123,80 (62,44)	89,22; 158,38	113,00 (46,00 - 246,00)
	Monat 72	12	11 / 1	142,64 (61,14)	101,56; 183,71	131,00 (61,00 - 250,00)
	Monat 84	10	8 / 2	116,75 (60,77)	65,95; 167,55	102,50 (63,00 - 251,00)
Monat 96	6	1 / 5	129,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	129,00 (129,00 - 129,00)	
Monat 108	6	3 / 3	94,00 (33,60)	10,53; 177,47	91,00 (62,00 - 129,00)	
Monat 120	6	4 / 2	96,75 (37,89)	36,46; 157,04	100,50 (56,00 - 130,00)	
Monat 132	2	1 / 1	131,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	131,00 (131,00 - 131,00)	
PDMS-2 Greifen, Absolutwerte						
NTUH-AADC-010	Baseline	10	10 / 0	2,40 (0,97)	1,71; 3,09	2,00 (1,00 - 4,00)
	Monat 3	10	10 / 0	6,50 (2,01)	5,06; 7,94	6,00 (4,00 - 10,00)
	Monat 6	10	10 / 0	11,80 (4,92)	8,28; 15,32	11,00 (6,00 - 22,00)
	Monat 9	10	10 / 0	16,30 (7,18)	11,16; 21,44	13,50 (9,00 - 28,00)
	Monat 12	9	9 / 0	17,67 (9,29)	10,53; 24,81	15,00 (9,00 - 34,00)
	Monat 18	9	8 / 1	20,75 (11,12)	11,45; 30,05	20,00 (9,00 - 34,00)
	Monat 24	9	9 / 0	24,33 (12,63)	14,63; 34,04	29,00 (11,00 - 39,00)
	Monat 30	8	8 / 0	24,50 (14,13)	12,69; 36,31	22,00 (11,00 - 41,00)
	Monat 36	8	8 / 0	25,50 (14,88)	13,06; 37,94	24,00 (11,00 - 42,00)
	Monat 42	8	8 / 0	26,50 (15,00)	13,96; 39,04	26,00 (11,00 - 43,00)
	Monat 48	8	8 / 0	26,38 (14,93)	13,89; 38,85	25,50 (11,00 - 43,00)
	Monat 54	8	7 / 1	28,71 (14,73)	15,09; 42,34	35,00 (11,00 - 43,00)
	Monat 60	8	8 / 0	25,88 (14,98)	13,35; 38,40	23,50 (12,00 - 42,00)
	Monat 72	6	6 / 0	30,33 (14,40)	15,22; 45,45	38,00 (11,00 - 41,00)
Monat 84	4	4 / 0	25,25 (15,56)	0,48; 50,02	23,50 (12,00 - 42,00)	

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
NTUH-AADC-011	Baseline	3	3 / 0	4,00 (3,46)	-4,61; 12,61	2,00 (2,00 - 8,00)
	Monat 3	3	3 / 0	10,00 (5,57)	-3,83; 23,83	11,00 (4,00 - 15,00)
	Monat 6	3	3 / 0	12,67 (6,03)	-2,31; 27,64	12,00 (7,00 - 19,00)
	Monat 9	3	3 / 0	14,00 (6,25)	-1,51; 29,51	12,00 (9,00 - 21,00)
	Monat 12	3	3 / 0	17,67 (9,81)	-6,71; 42,05	12,00 (12,00 - 29,00)
	Monat 18	3	3 / 0	18,67 (11,55)	-10,02; 47,35	12,00 (12,00 - 32,00)
	Monat 24	3	3 / 0	20,00 (13,86)	-14,42; 54,42	12,00 (12,00 - 36,00)
	Monat 30	3	3 / 0	24,33 (13,32)	-8,75; 57,41	21,00 (13,00 - 39,00)
	Monat 36	3	3 / 0	24,33 (13,32)	-8,75; 57,41	21,00 (13,00 - 39,00)
	Monat 42	2	2 / 0	17,00 (8,49)	-59,24; 93,24	17,00 (11,00 - 23,00)
	Monat 48	2	2 / 0	18,00 (8,49)	-58,24; 94,24	18,00 (12,00 - 24,00)
	Monat 54	2	1 / 1	12,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	12,00 (12,00 - 12,00)
Monat 60	2	2 / 0	18,50 (9,19)	-64,09; 101,09	18,50 (12,00 - 25,00)	
NTUH-AADC-1601	Baseline	8	8 / 0	2,75 (2,43)	0,71; 4,79	3,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 3	8	7 / 1	3,43 (4,28)	-0,53; 7,38	1,00 (0,00 - 12,00)
	Monat 6	8	8 / 0	6,88 (6,15)	1,73; 12,02	5,50 (1,00 - 20,00)
	Monat 9	8	5 / 3	9,60 (8,73)	-1,25; 20,45	6,00 (4,00 - 25,00)
	Monat 12	8	6 / 2	13,67 (9,00)	4,22; 23,12	11,50 (4,00 - 26,00)
	Monat 18	7	6 / 1	17,83 (10,93)	6,37; 29,30	13,00 (6,00 - 32,00)
	Monat 24	7	5 / 2	21,00 (12,10)	5,97; 36,03	19,00 (9,00 - 35,00)
	Monat 30	7	2 / 5	28,00 (8,49)	-48,24; 104,24	28,00 (22,00 - 34,00)
	Monat 36	7	6 / 1	26,67 (12,42)	13,63; 39,70	29,00 (9,00 - 38,00)
	Monat 42	7	4 / 3	27,25 (10,05)	11,27; 43,23	29,50 (14,00 - 36,00)
	Monat 48	7	4 / 3	30,25 (6,24)	20,32; 40,18	30,00 (24,00 - 37,00)
	Monat 54	6	5 / 1	29,20 (11,05)	15,47; 42,93	33,00 (13,00 - 39,00)
	Monat 60	6	5 / 1	25,20 (11,30)	11,17; 39,23	24,00 (14,00 - 40,00)
	Monat 72	6	5 / 1	31,00 (8,28)	20,72; 41,28	28,00 (21,00 - 41,00)
	Monat 84	6	4 / 2	23,50 (4,36)	16,56; 30,44	25,50 (17,00 - 26,00)
Monat 96	6	1 / 5	30,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	30,00 (30,00 - 30,00)	
Monat 108	6	3 / 3	21,00 (10,00)	-3,84; 45,84	21,00 (11,00 - 31,00)	
Monat 120	6	4 / 2	21,50 (12,15)	2,16; 40,84	22,00 (10,00 - 32,00)	
Monat 132	2	1 / 1	31,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	31,00 (31,00 - 31,00)	
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	21 / 0	2,76 (2,00)	1,85; 3,67	2,00 (0,00 - 8,00)
	Monat 3	21	20 / 1	5,95 (4,01)	4,08; 7,83	5,00 (0,00 - 15,00)
	Monat 6	21	21 / 0	10,05 (5,86)	7,38; 12,72	9,00 (1,00 - 22,00)
	Monat 9	21	18 / 3	14,06 (7,66)	10,25; 17,86	11,50 (4,00 - 28,00)
	Monat 12	20	18 / 2	16,33 (8,92)	11,90; 20,77	12,50 (4,00 - 34,00)
	Monat 18	19	17 / 2	19,35 (10,49)	13,96; 24,75	12,00 (6,00 - 34,00)
	Monat 24	19	17 / 2	22,59 (12,01)	16,42; 28,76	19,00 (9,00 - 39,00)
	Monat 30	18	13 / 5	25,00 (12,40)	17,50; 32,49	22,00 (11,00 - 41,00)
	Monat 36	18	17 / 1	25,71 (12,96)	19,04; 32,37	22,00 (9,00 - 42,00)
	Monat 42	17	14 / 3	25,36 (12,76)	17,99; 32,72	24,00 (11,00 - 43,00)
	Monat 48	17	14 / 3	26,29 (12,24)	19,22; 33,36	25,00 (11,00 - 43,00)
	Monat 54	16	13 / 3	27,62 (13,09)	19,71; 35,52	33,00 (11,00 - 43,00)
	Monat 60	16	15 / 1	24,67 (12,69)	17,64; 31,70	24,00 (12,00 - 42,00)
Monat 72	12	11 / 1	30,64 (11,46)	22,94; 38,33	35,00 (11,00 - 41,00)	

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 84	10	8 / 2	24,38 (10,62)	15,49; 33,26	25,50 (12,00 - 42,00)
	Monat 96	6	1 / 5	30,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	30,00 (30,00 - 30,00)
	Monat 108	6	3 / 3	21,00 (10,00)	-3,84; 45,84	21,00 (11,00 - 31,00)
	Monat 120	6	4 / 2	21,50 (12,15)	2,16; 40,84	22,00 (10,00 - 32,00)
	Monat 132	2	1 / 1	31,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	31,00 (31,00 - 31,00)
PDMS-2 Fortbewegung, Absolutwerte						
NTUH-AADC-010	Baseline	10	10 / 0	0,90 (0,99)	0,19; 1,61	0,50 (0,00 - 2,00)
	Monat 3	10	10 / 0	6,30 (4,74)	2,91; 9,69	5,00 (2,00 - 16,00)
	Monat 6	10	10 / 0	13,70 (11,06)	5,79; 21,61	9,50 (3,00 - 33,00)
	Monat 9	10	10 / 0	17,80 (12,50)	8,86; 26,74	15,50 (3,00 - 41,00)
	Monat 12	9	9 / 0	19,67 (13,49)	9,30; 30,04	16,00 (4,00 - 46,00)
	Monat 18	9	8 / 1	22,88 (15,44)	9,97; 35,78	20,50 (6,00 - 49,00)
	Monat 24	9	9 / 0	26,78 (17,85)	13,06; 40,50	29,00 (3,00 - 53,00)
	Monat 30	8	8 / 0	28,50 (21,75)	10,31; 46,69	24,50 (4,00 - 64,00)
	Monat 36	8	8 / 0	30,50 (24,49)	10,03; 50,97	24,00 (7,00 - 74,00)
	Monat 42	8	8 / 0	32,12 (25,44)	10,86; 53,39	24,00 (9,00 - 77,00)
	Monat 48	8	8 / 0	33,62 (28,33)	9,94; 57,31	24,00 (7,00 - 86,00)
	Monat 54	8	7 / 1	38,14 (30,21)	10,21; 66,08	33,00 (7,00 - 88,00)
	Monat 60	8	8 / 0	36,50 (29,14)	12,14; 60,86	25,00 (7,00 - 89,00)
	Monat 72	6	6 / 0	45,17 (29,05)	14,68; 75,66	41,00 (13,00 - 88,00)
NTUH-AADC-011	Baseline	3	3 / 0	2,00 (1,73)	-2,30; 6,30	1,00 (1,00 - 4,00)
	Monat 3	3	3 / 0	8,33 (8,50)	-12,79; 29,46	5,00 (2,00 - 18,00)
	Monat 6	3	3 / 0	11,00 (8,19)	-9,33; 31,33	9,00 (4,00 - 20,00)
	Monat 9	3	3 / 0	15,00 (9,85)	-9,47; 39,47	12,00 (7,00 - 26,00)
	Monat 12	3	3 / 0	18,67 (11,72)	-10,44; 47,78	14,00 (10,00 - 32,00)
	Monat 18	3	3 / 0	25,33 (23,86)	-33,94; 84,61	18,00 (6,00 - 52,00)
	Monat 24	3	3 / 0	31,67 (31,21)	-45,87; 109,21	24,00 (5,00 - 66,00)
	Monat 30	3	3 / 0	34,33 (33,98)	-50,07; 118,73	25,00 (6,00 - 72,00)
	Monat 36	3	3 / 0	40,33 (39,95)	-58,92; 139,58	28,00 (8,00 - 85,00)
	Monat 42	2	2 / 0	20,50 (16,26)	-125,62; 166,62	20,50 (9,00 - 32,00)
	Monat 48	2	2 / 0	21,00 (15,56)	-118,77; 160,77	21,00 (10,00 - 32,00)
	Monat 54	2	1 / 1	8,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	8,00 (8,00 - 8,00)
NTUH-AADC-1601	Baseline	8	8 / 0	0,62 (0,74)	0,00; 1,25	0,50 (0,00 - 2,00)
	Monat 3	8	7 / 1	4,57 (5,77)	-0,76; 9,91	2,00 (0,00 - 16,00)
	Monat 6	8	8 / 0	6,88 (7,66)	0,47; 13,28	5,00 (0,00 - 23,00)
	Monat 9	8	5 / 3	9,40 (10,45)	-3,58; 22,38	4,00 (2,00 - 27,00)
	Monat 12	8	6 / 2	13,33 (13,12)	-0,44; 27,11	9,50 (1,00 - 30,00)
	Monat 18	7	6 / 1	20,83 (13,04)	7,14; 34,52	19,50 (7,00 - 36,00)
	Monat 24	7	5 / 2	24,80 (10,57)	11,68; 37,92	25,00 (11,00 - 36,00)
	Monat 30	7	2 / 5	27,00 (12,73)	-87,36; 141,36	27,00 (18,00 - 36,00)
	Monat 36	7	6 / 1	23,33 (12,14)	10,59; 36,08	27,50 (7,00 - 37,00)
	Monat 42	7	4 / 3	26,75 (10,21)	10,50; 43,00	28,50 (13,00 - 37,00)
	Monat 48	7	4 / 3	28,25 (16,44)	2,09; 54,41	29,50 (7,00 - 47,00)
	Monat 54	6	5 / 1	27,40 (14,99)	8,78; 46,02	27,00 (12,00 - 50,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 60	6	5 / 1	32,40 (12,90)	16,39; 48,41	30,00 (17,00 - 50,00)
	Monat 72	6	5 / 1	27,20 (10,92)	13,64; 40,76	30,00 (14,00 - 40,00)
	Monat 84	6	4 / 2	22,00 (11,92)	3,04; 40,96	22,50 (9,00 - 34,00)
	Monat 96	6	1 / 5	30,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	30,00 (30,00 - 30,00)
	Monat 108	6	3 / 3	17,33 (11,15)	-10,37; 45,03	13,00 (9,00 - 30,00)
	Monat 120	6	4 / 2	20,00 (11,05)	2,42; 37,58	20,50 (9,00 - 30,00)
	Monat 132	2	1 / 1	28,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	28,00 (28,00 - 28,00)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	21 / 0	0,95 (1,07)	0,46; 1,44	1,00 (0,00 - 4,00)
	Monat 3	21	20 / 1	6,00 (5,52)	3,42; 8,58	4,50 (0,00 - 18,00)
	Monat 6	21	21 / 0	10,71 (9,62)	6,33; 15,09	7,00 (0,00 - 33,00)
	Monat 9	21	18 / 3	15,00 (11,56)	9,25; 20,75	10,50 (2,00 - 41,00)
	Monat 12	20	18 / 2	17,39 (12,70)	11,07; 23,70	13,50 (1,00 - 46,00)
	Monat 18	19	17 / 2	22,59 (15,21)	14,77; 30,41	18,00 (6,00 - 52,00)
	Monat 24	19	17 / 2	27,06 (17,74)	17,94; 36,18	25,00 (3,00 - 66,00)
	Monat 30	18	13 / 5	29,62 (22,12)	16,25; 42,98	25,00 (4,00 - 72,00)
	Monat 36	18	17 / 1	29,71 (23,34)	17,71; 41,71	28,00 (7,00 - 85,00)
	Monat 42	17	14 / 3	28,93 (20,28)	17,22; 40,64	28,50 (9,00 - 77,00)
	Monat 48	17	14 / 3	30,29 (23,12)	16,93; 43,64	29,50 (7,00 - 86,00)
	Monat 54	16	13 / 3	31,69 (24,70)	16,77; 46,62	27,00 (7,00 - 88,00)
	Monat 60	16	15 / 1	32,87 (22,97)	20,15; 45,59	30,00 (7,00 - 89,00)
	Monat 72	12	11 / 1	37,00 (23,62)	21,13; 52,87	32,00 (13,00 - 88,00)
	Monat 84	10	8 / 2	30,50 (25,97)	8,79; 52,21	25,00 (9,00 - 90,00)
	Monat 96	6	1 / 5	30,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	30,00 (30,00 - 30,00)
Monat 108	6	3 / 3	17,33 (11,15)	-10,37; 45,03	13,00 (9,00 - 30,00)	
Monat 120	6	4 / 2	20,00 (11,05)	2,42; 37,58	20,50 (9,00 - 30,00)	
Monat 132	2	1 / 1	28,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	28,00 (28,00 - 28,00)	
PDMS-2 Objektmanipulation, Absolutwerte						
NTUH-AADC-010	Baseline	10	10 / 0	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 3	10	10 / 0	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 6	10	10 / 0	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 9	10	10 / 0	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 12	9	9 / 0	0,22 (0,67)	-0,29; 0,73	0,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 18	9	8 / 1	0,88 (1,81)	-0,64; 2,39	0,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 24	9	9 / 0	0,78 (1,56)	-0,42; 1,98	0,00 (0,00 - 4,00)
	Monat 30	8	8 / 0	0,88 (1,64)	-0,50; 2,25	0,00 (0,00 - 4,00)
	Monat 36	8	8 / 0	1,50 (2,07)	-0,23; 3,23	0,00 (0,00 - 4,00)
	Monat 42	8	8 / 0	2,25 (3,62)	-0,77; 5,27	0,00 (0,00 - 10,00)
	Monat 48	8	8 / 0	2,50 (4,24)	-1,05; 6,05	0,00 (0,00 - 12,00)
	Monat 54	8	7 / 1	2,86 (4,45)	-1,26; 6,97	0,00 (0,00 - 12,00)
	Monat 60	8	8 / 0	2,38 (3,93)	-0,91; 5,66	0,00 (0,00 - 11,00)
	Monat 72	6	6 / 0	3,17 (4,02)	-1,05; 7,39	2,00 (0,00 - 10,00)
Monat 84	4	4 / 0	2,75 (5,50)	-6,00; 11,50	0,00 (0,00 - 11,00)	
NTUH-AADC-011	Baseline	3	3 / 0	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 3	3	3 / 0	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 6	3	3 / 0	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 9	3	3 / 0	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 12	3	3 / 0	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 18	3	3 / 0	1,33 (2,31)	-4,40; 7,07	0,00 (0,00 - 4,00)
	Monat 24	3	3 / 0	1,33 (2,31)	-4,40; 7,07	0,00 (0,00 - 4,00)
	Monat 30	3	3 / 0	2,00 (3,46)	-6,61; 10,61	0,00 (0,00 - 6,00)
	Monat 36	3	3 / 0	2,67 (4,62)	-8,81; 14,14	0,00 (0,00 - 8,00)
	Monat 42	2	2 / 0	0,50 (0,71)	-5,85; 6,85	0,50 (0,00 - 1,00)
	Monat 48	2	2 / 0	0,50 (0,71)	-5,85; 6,85	0,50 (0,00 - 1,00)
	Monat 54	2	1 / 1	0,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 60	2	2 / 0	0,50 (0,71)	-5,85; 6,85	0,50 (0,00 - 1,00)
NTUH-AADC-1601	Baseline	8	5 / 3	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 3	8	4 / 4	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 6	8	4 / 4	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 9	8	5 / 3	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 12	8	6 / 2	0,67 (1,21)	-0,60; 1,94	0,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 18	7	5 / 2	1,00 (1,41)	-0,76; 2,76	0,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 24	7	5 / 2	1,60 (2,30)	-1,26; 4,46	0,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 30	7	2 / 5	2,50 (2,12)	-16,56; 21,56	2,50 (1,00 - 4,00)
	Monat 36	7	6 / 1	1,83 (2,23)	-0,51; 4,17	1,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 42	7	4 / 3	2,25 (2,22)	-1,28; 5,78	2,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 48	7	4 / 3	2,00 (1,83)	-0,91; 4,91	2,00 (0,00 - 4,00)
	Monat 54	6	5 / 1	2,00 (2,00)	-0,48; 4,48	2,00 (0,00 - 4,00)
	Monat 60	6	5 / 1	2,40 (2,61)	-0,84; 5,64	2,00 (0,00 - 6,00)
	Monat 72	6	5 / 1	2,60 (2,61)	-0,64; 5,84	3,00 (0,00 - 6,00)
	Monat 84	6	4 / 2	2,00 (2,31)	-1,67; 5,67	2,00 (0,00 - 4,00)
Monat 96	6	1 / 5	4,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	4,00 (4,00 - 4,00)	
Monat 108	6	3 / 3	1,33 (2,31)	-4,40; 7,07	0,00 (0,00 - 4,00)	
Monat 120	6	4 / 2	1,75 (2,06)	-1,53; 5,03	1,50 (0,00 - 4,00)	
Monat 132	2	1 / 1	4,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	4,00 (4,00 - 4,00)	
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	18 / 3	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 3	21	17 / 4	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 6	21	17 / 4	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 9	21	18 / 3	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 12	20	18 / 2	0,33 (0,84)	-0,08; 0,75	0,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 18	19	16 / 3	1,00 (1,67)	0,11; 1,89	0,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 24	19	17 / 2	1,12 (1,83)	0,18; 2,06	0,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 30	18	13 / 5	1,38 (2,10)	0,11; 2,66	0,00 (0,00 - 6,00)
	Monat 36	18	17 / 1	1,82 (2,51)	0,54; 3,11	0,00 (0,00 - 8,00)
	Monat 42	17	14 / 3	2,00 (2,94)	0,31; 3,69	0,50 (0,00 - 10,00)
	Monat 48	17	14 / 3	2,07 (3,32)	0,16; 3,99	0,50 (0,00 - 12,00)
	Monat 54	16	13 / 3	2,31 (3,45)	0,22; 4,39	0,00 (0,00 - 12,00)
	Monat 60	16	15 / 1	2,13 (3,18)	0,37; 3,90	0,00 (0,00 - 11,00)
	Monat 72	12	11 / 1	2,91 (3,30)	0,69; 5,13	3,00 (0,00 - 10,00)
	Monat 84	10	8 / 2	2,38 (3,93)	-0,91; 5,66	0,00 (0,00 - 11,00)
Monat 96	6	1 / 5	4,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	4,00 (4,00 - 4,00)	
Monat 108	6	3 / 3	1,33 (2,31)	-4,40; 7,07	0,00 (0,00 - 4,00)	
Monat 120	6	4 / 2	1,75 (2,06)	-1,53; 5,03	1,50 (0,00 - 4,00)	

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 132	2	1 / 1	4,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	4,00 (4,00 - 4,00)
PDMS-2 Reflexe, Absolutwerte						
NTUH-AADC-1601	Baseline	8	3 / 5	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 3	8	3 / 5	1,33 (1,15)	-1,54; 4,20	2,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 6	8	3 / 5	2,00 (0,00)	n.b.; n.b.	2,00 (2,00 - 2,00)
	Monat 9	8	2 / 6	2,00 (0,00)	n.b.; n.b.	2,00 (2,00 - 2,00)
	Monat 12	8	2 / 6	2,00 (0,00)	n.b.; n.b.	2,00 (2,00 - 2,00)
	Monat 18	7	1 / 6	2,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	2,00 (2,00 - 2,00)
	Monat 24	7	0 / 7	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 30	7	0 / 7	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 36	7	0 / 7	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 42	7	0 / 7	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 48	7	0 / 7	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 54	6	0 / 6	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
Monat 60	6	0 / 6	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)	
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	3 / 18	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 3	21	3 / 18	1,33 (1,15)	-1,54; 4,20	2,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 6	21	3 / 18	2,00 (0,00)	n.b.; n.b.	2,00 (2,00 - 2,00)
	Monat 9	21	2 / 19	2,00 (0,00)	n.b.; n.b.	2,00 (2,00 - 2,00)
	Monat 12	20	2 / 18	2,00 (0,00)	n.b.; n.b.	2,00 (2,00 - 2,00)
	Monat 18	19	1 / 18	2,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	2,00 (2,00 - 2,00)
	Monat 24	19	0 / 19	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 30	18	0 / 18	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 36	18	0 / 18	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 42	17	0 / 17	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 48	17	0 / 17	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 54	16	0 / 16	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
Monat 60	16	0 / 16	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)	
PDMS-2 Stationarität, Absolutwerte						
NTUH-AADC-010	Baseline	10	10 / 0	4,10 (2,38)	2,40; 5,80	4,00 (1,00 - 8,00)
	Monat 3	10	10 / 0	7,20 (3,77)	4,51; 9,89	6,50 (3,00 - 15,00)
	Monat 6	10	10 / 0	11,20 (5,37)	7,36; 15,04	9,50 (6,00 - 23,00)
	Monat 9	10	10 / 0	14,30 (7,36)	9,03; 19,57	12,50 (7,00 - 31,00)
	Monat 12	9	9 / 0	16,56 (8,76)	9,82; 23,29	16,00 (9,00 - 37,00)
	Monat 18	9	8 / 1	21,75 (10,21)	13,22; 30,28	20,00 (9,00 - 38,00)
	Monat 24	9	9 / 0	23,22 (9,55)	15,88; 30,56	19,00 (11,00 - 38,00)
	Monat 30	8	8 / 0	25,38 (9,36)	17,55; 33,20	23,00 (12,00 - 38,00)
	Monat 36	8	8 / 0	26,12 (9,80)	17,93; 34,32	23,00 (11,00 - 38,00)
	Monat 42	8	8 / 0	26,00 (9,55)	18,02; 33,98	23,00 (12,00 - 38,00)
	Monat 48	8	8 / 0	27,12 (9,40)	19,26; 34,99	24,50 (12,00 - 38,00)
	Monat 54	8	7 / 1	28,29 (9,60)	19,40; 37,17	25,00 (12,00 - 38,00)
	Monat 60	8	8 / 0	27,38 (9,16)	19,71; 35,04	25,50 (13,00 - 38,00)
	Monat 72	6	6 / 0	28,67 (10,31)	17,85; 39,48	30,50 (13,00 - 38,00)
Monat 84	4	4 / 0	26,25 (8,50)	12,72; 39,78	24,50 (18,00 - 38,00)	
NTUH-AADC-	Baseline	3	3 / 0	4,33 (2,52)	-1,92; 10,58	4,00 (2,00 - 7,00)
	Monat 3	3	3 / 0	10,33 (6,66)	-6,21; 26,87	7,00 (6,00 - 18,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
011	Monat 6	3	3 / 0	11,00 (7,00)	-6,39; 28,39	11,00 (4,00 - 18,00)
	Monat 9	3	3 / 0	13,67 (8,62)	-7,75; 35,08	12,00 (6,00 - 23,00)
	Monat 12	3	3 / 0	17,67 (13,87)	-16,78; 52,12	14,00 (6,00 - 33,00)
	Monat 18	3	3 / 0	21,33 (15,04)	-16,04; 58,71	20,00 (7,00 - 37,00)
	Monat 24	3	3 / 0	24,67 (11,59)	-4,13; 53,46	23,00 (14,00 - 37,00)
	Monat 30	3	3 / 0	26,00 (12,53)	-5,13; 57,13	27,00 (13,00 - 38,00)
	Monat 36	3	3 / 0	26,67 (12,06)	-3,28; 56,61	28,00 (14,00 - 38,00)
	Monat 42	2	2 / 0	22,50 (12,02)	-85,50; 130,50	22,50 (14,00 - 31,00)
	Monat 48	2	2 / 0	21,50 (12,02)	-86,50; 129,50	21,50 (13,00 - 30,00)
	Monat 54	2	1 / 1	11,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	11,00 (11,00 - 11,00)
	Monat 60	2	2 / 0	20,50 (14,85)	-112,92; 153,92	20,50 (10,00 - 31,00)
NTUH-AADC-1601	Baseline	8	8 / 0	3,00 (2,88)	0,59; 5,41	3,50 (0,00 - 8,00)
	Monat 3	8	7 / 1	5,71 (5,12)	0,98; 10,45	5,00 (0,00 - 16,00)
	Monat 6	8	8 / 0	8,88 (6,40)	3,52; 14,23	7,00 (2,00 - 21,00)
	Monat 9	8	5 / 3	12,40 (6,88)	3,86; 20,94	10,00 (4,00 - 20,00)
	Monat 12	8	6 / 2	18,83 (8,75)	9,65; 28,02	18,50 (9,00 - 32,00)
	Monat 18	7	6 / 1	19,67 (11,20)	7,91; 31,42	23,50 (5,00 - 33,00)
	Monat 24	7	5 / 2	25,80 (10,71)	12,50; 39,10	29,00 (7,00 - 33,00)
	Monat 30	7	2 / 5	31,00 (2,83)	5,59; 56,41	31,00 (29,00 - 33,00)
	Monat 36	7	6 / 1	24,67 (9,93)	14,24; 35,09	29,50 (11,00 - 33,00)
	Monat 42	7	4 / 3	29,75 (4,35)	22,83; 36,67	30,50 (24,00 - 34,00)
	Monat 48	7	4 / 3	26,75 (10,05)	10,77; 42,73	30,50 (12,00 - 34,00)
	Monat 54	6	5 / 1	27,80 (8,58)	17,14; 38,46	30,00 (13,00 - 35,00)
	Monat 60	6	5 / 1	30,00 (6,89)	21,44; 38,56	32,00 (18,00 - 35,00)
	Monat 72	6	5 / 1	28,80 (6,10)	21,23; 36,37	32,00 (18,00 - 32,00)
	Monat 84	6	4 / 2	26,25 (9,60)	10,97; 41,53	30,50 (12,00 - 32,00)
	Monat 96	6	1 / 5	32,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	32,00 (32,00 - 32,00)
Monat 108	6	3 / 3	27,33 (13,61)	-6,49; 61,15	32,00 (12,00 - 38,00)	
Monat 120	6	4 / 2	25,50 (11,70)	6,88; 44,12	31,00 (8,00 - 32,00)	
Monat 132	2	1 / 1	32,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	32,00 (32,00 - 32,00)	
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	21 / 0	3,71 (2,53)	2,56; 4,87	4,00 (0,00 - 8,00)
	Monat 3	21	20 / 1	7,15 (4,69)	4,95; 9,35	6,00 (0,00 - 18,00)
	Monat 6	21	21 / 0	10,29 (5,79)	7,65; 12,92	9,00 (2,00 - 23,00)
	Monat 9	21	18 / 3	13,67 (7,02)	10,18; 17,16	11,00 (4,00 - 31,00)
	Monat 12	20	18 / 2	17,50 (9,08)	12,99; 22,01	15,50 (6,00 - 37,00)
	Monat 18	19	17 / 2	20,94 (10,68)	15,45; 26,43	20,00 (5,00 - 38,00)
	Monat 24	19	17 / 2	24,24 (9,61)	19,29; 29,18	25,00 (7,00 - 38,00)
	Monat 30	18	13 / 5	26,38 (9,07)	20,90; 31,87	27,00 (12,00 - 38,00)
	Monat 36	18	17 / 1	25,71 (9,58)	20,78; 30,63	28,00 (11,00 - 38,00)
	Monat 42	17	14 / 3	26,57 (8,39)	21,73; 31,42	26,50 (12,00 - 38,00)
	Monat 48	17	14 / 3	26,21 (9,28)	20,86; 31,57	27,00 (12,00 - 38,00)
	Monat 54	16	13 / 3	26,77 (9,65)	20,94; 32,60	29,00 (11,00 - 38,00)
	Monat 60	16	15 / 1	27,33 (8,97)	22,36; 32,30	31,00 (10,00 - 38,00)
	Monat 72	12	11 / 1	28,73 (8,25)	23,19; 34,27	32,00 (13,00 - 38,00)
Monat 84	10	8 / 2	26,25 (8,40)	19,23; 33,27	27,50 (12,00 - 38,00)	
Monat 96	6	1 / 5	32,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	32,00 (32,00 - 32,00)	

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 108	6	3 / 3	27,33 (13,61)	-6,49; 61,15	32,00 (12,00 - 38,00)
	Monat 120	6	4 / 2	25,50 (11,70)	6,88; 44,12	31,00 (8,00 - 32,00)
	Monat 132	2	1 / 1	32,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	32,00 (32,00 - 32,00)
PDMS-2 Visuell-motorische Integration, Absolutwerte						
NTUH-AADC-010	Baseline	10	10 / 0	2,10 (1,20)	1,24; 2,96	2,00 (1,00 - 4,00)
	Monat 3	10	10 / 0	6,60 (4,95)	3,06; 10,14	5,50 (2,00 - 17,00)
	Monat 6	10	10 / 0	12,80 (8,89)	6,44; 19,16	11,00 (2,00 - 26,00)
	Monat 9	10	10 / 0	17,00 (10,92)	9,19; 24,81	17,50 (4,00 - 36,00)
	Monat 12	9	9 / 0	22,67 (14,54)	11,49; 33,85	19,00 (4,00 - 46,00)
	Monat 18	9	8 / 1	25,62 (12,50)	15,17; 36,08	23,00 (8,00 - 46,00)
	Monat 24	9	9 / 0	30,89 (14,49)	19,75; 42,02	34,00 (10,00 - 49,00)
	Monat 30	8	8 / 0	33,38 (18,92)	17,56; 49,19	30,50 (12,00 - 57,00)
	Monat 36	8	8 / 0	35,00 (20,35)	17,99; 52,01	32,00 (12,00 - 58,00)
	Monat 42	8	8 / 0	36,50 (21,39)	18,61; 54,39	33,00 (13,00 - 65,00)
	Monat 48	8	8 / 0	38,12 (21,44)	20,20; 56,05	34,50 (13,00 - 64,00)
	Monat 54	8	7 / 1	40,14 (22,18)	19,63; 60,65	44,00 (13,00 - 66,00)
	Monat 60	8	8 / 0	39,88 (22,12)	21,38; 58,37	34,50 (13,00 - 68,00)
	Monat 72	6	6 / 0	50,00 (24,01)	24,80; 75,20	53,50 (22,00 - 76,00)
Monat 84	4	4 / 0	38,75 (22,97)	2,20; 75,30	32,00 (21,00 - 70,00)	
NTUH-AADC-011	Baseline	3	3 / 0	4,33 (2,52)	-1,92; 10,58	4,00 (2,00 - 7,00)
	Monat 3	3	2 / 1	7,00 (4,24)	-31,12; 45,12	7,00 (4,00 - 10,00)
	Monat 6	3	3 / 0	9,00 (7,00)	-8,39; 26,39	6,00 (4,00 - 17,00)
	Monat 9	3	3 / 0	14,00 (5,57)	0,17; 27,83	15,00 (8,00 - 19,00)
	Monat 12	3	3 / 0	22,00 (12,12)	-8,12; 52,12	20,00 (11,00 - 35,00)
	Monat 18	3	3 / 0	24,33 (12,50)	-6,73; 55,39	24,00 (12,00 - 37,00)
	Monat 24	3	3 / 0	27,00 (14,73)	-9,59; 63,59	24,00 (14,00 - 43,00)
	Monat 30	3	3 / 0	29,33 (15,04)	-8,04; 66,71	28,00 (15,00 - 45,00)
	Monat 36	3	3 / 0	29,67 (15,57)	-9,00; 68,34	28,00 (15,00 - 46,00)
	Monat 42	2	2 / 0	23,00 (9,90)	-65,94; 111,94	23,00 (16,00 - 30,00)
	Monat 48	2	2 / 0	22,00 (8,49)	-54,24; 98,24	22,00 (16,00 - 28,00)
	Monat 54	2	1 / 1	15,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	15,00 (15,00 - 15,00)
Monat 60	2	2 / 0	26,00 (12,73)	-88,36; 140,36	26,00 (17,00 - 35,00)	
NTUH-AADC-1601	Baseline	8	8 / 0	2,38 (1,60)	1,04; 3,71	2,00 (1,00 - 6,00)
	Monat 3	8	7 / 1	5,71 (5,59)	0,55; 10,88	4,00 (0,00 - 16,00)
	Monat 6	8	8 / 0	6,75 (8,28)	-0,17; 13,67	4,00 (1,00 - 26,00)
	Monat 9	8	5 / 3	14,20 (7,36)	5,06; 23,34	16,00 (4,00 - 23,00)
	Monat 12	8	6 / 2	20,17 (17,65)	1,65; 38,68	19,50 (0,00 - 42,00)
	Monat 18	7	6 / 1	27,83 (19,44)	7,44; 48,23	24,50 (0,00 - 50,00)
	Monat 24	7	5 / 2	36,20 (12,60)	20,56; 51,84	31,00 (22,00 - 50,00)
	Monat 30	7	2 / 5	41,00 (22,63)	-162,30; 244,30	41,00 (25,00 - 57,00)
	Monat 36	7	6 / 1	32,83 (15,98)	16,06; 49,60	29,00 (14,00 - 57,00)
	Monat 42	7	4 / 3	38,00 (15,38)	13,52; 62,48	36,50 (24,00 - 55,00)
	Monat 48	7	4 / 3	36,00 (19,27)	5,34; 66,66	37,50 (14,00 - 55,00)
	Monat 54	6	5 / 1	36,60 (16,55)	16,05; 57,15	31,00 (18,00 - 54,00)
	Monat 60	6	5 / 1	36,20 (13,24)	19,76; 52,64	30,00 (24,00 - 51,00)
Monat 72	6	5 / 1	35,40 (11,08)	21,64; 49,16	34,00 (26,00 - 54,00)	

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 84	6	4 / 2	27,75 (6,40)	17,57; 37,93	27,50 (21,00 - 35,00)
	Monat 96	6	1 / 5	33,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	33,00 (33,00 - 33,00)
	Monat 108	6	3 / 3	27,00 (4,58)	15,62; 38,38	26,00 (23,00 - 32,00)
	Monat 120	6	4 / 2	28,00 (4,97)	20,10; 35,90	28,50 (22,00 - 33,00)
	Monat 132	2	1 / 1	36,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	36,00 (36,00 - 36,00)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	21 / 0	2,52 (1,66)	1,77; 3,28	2,00 (1,00 - 7,00)
	Monat 3	21	19 / 2	6,32 (4,89)	3,96; 8,67	5,00 (0,00 - 17,00)
	Monat 6	21	21 / 0	9,95 (8,53)	6,07; 13,83	7,00 (1,00 - 26,00)
	Monat 9	21	18 / 3	15,72 (9,04)	11,23; 20,22	15,50 (4,00 - 36,00)
	Monat 12	20	18 / 2	21,72 (14,48)	14,52; 28,92	19,50 (0,00 - 46,00)
	Monat 18	19	17 / 2	26,18 (14,41)	18,77; 33,59	24,00 (0,00 - 50,00)
	Monat 24	19	17 / 2	31,76 (13,51)	24,82; 38,71	31,00 (10,00 - 50,00)
	Monat 30	18	13 / 5	33,62 (17,40)	23,10; 44,13	28,00 (12,00 - 57,00)
	Monat 36	18	17 / 1	33,29 (17,18)	24,46; 42,13	28,00 (12,00 - 58,00)
	Monat 42	17	14 / 3	35,00 (18,30)	24,43; 45,57	28,00 (13,00 - 65,00)
	Monat 48	17	14 / 3	35,21 (19,26)	24,09; 46,33	27,00 (13,00 - 64,00)
	Monat 54	16	13 / 3	36,85 (19,58)	25,02; 48,68	31,00 (13,00 - 66,00)
	Monat 60	16	15 / 1	36,80 (18,12)	26,76; 46,84	30,00 (13,00 - 68,00)
	Monat 72	12	11 / 1	43,36 (19,89)	30,00; 56,72	35,00 (22,00 - 76,00)
	Monat 84	10	8 / 2	33,25 (16,68)	19,31; 47,19	27,50 (21,00 - 70,00)
	Monat 96	6	1 / 5	33,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	33,00 (33,00 - 33,00)
	Monat 108	6	3 / 3	27,00 (4,58)	15,62; 38,38	26,00 (23,00 - 32,00)
Monat 120	6	4 / 2	28,00 (4,97)	20,10; 35,90	28,50 (22,00 - 33,00)	
Monat 132	2	1 / 1	36,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	36,00 (36,00 - 36,00)	
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der Datenschnitt 2022 der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt, die Auswertung erfolgte wie beobachtet.						
Anz. = Anzahl; KI = Konfidenzintervall; n.b. = nicht berechenbar; Pat. = Patienten; PDMS-2 = Peabody Developmental Motor Scale, Second edition; SD = Standardabweichung						

Tabelle 2-11: Ergebnisse für "Morbidity: Motorische Funktion - PDMS-2, Veränderung gegenüber Baseline" aus weiteren Untersuchungen.

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
PDMS-2 Gesamtscore, Veränderung gegenüber Baseline						
NTUH-AADC-010	Monat 3	10	10 / 0	17,10 (15,18)	6,24; 27,96	14,00 (1,00 - 53,00)
	Monat 6	10	10 / 0	40,00 (30,48)	18,19; 61,81	34,50 (5,00 - 99,00)
	Monat 9	10	10 / 0	55,90 (38,70)	28,22; 83,58	48,50 (10,00 - 132,00)
	Monat 12	9	9 / 0	67,33 (46,74)	31,40; 103,26	48,00 (15,00 - 161,00)
	Monat 18	9	8 / 1	82,00 (50,13)	40,09; 123,91	72,50 (18,00 - 165,00)
	Monat 24	9	9 / 0	96,56 (55,85)	53,62; 139,49	98,00 (21,00 - 174,00)
	Monat 30	8	8 / 0	102,75 (64,54)	48,80; 156,70	85,50 (25,00 - 199,00)
	Monat 36	8	8 / 0	108,75 (70,18)	50,08; 167,42	91,00 (32,00 - 212,00)
	Monat 42	8	8 / 0	113,50 (73,10)	52,38; 174,62	90,50 (41,00 - 223,00)
	Monat 48	8	8 / 0	117,88 (76,20)	54,17; 181,58	93,50 (43,00 - 239,00)
	Monat 54	8	7 / 1	128,00 (78,90)	55,03; 200,97	125,00 (47,00 - 243,00)
	Monat 60	8	8 / 0	122,12 (77,21)	57,57; 186,68	95,50 (47,00 - 242,00)
	Monat 72	6	6 / 0	146,17 (80,86)	61,31; 231,02	160,50 (47,00 - 246,00)
Monat 84	4	4 / 0	120,75 (89,81)	-22,16; 263,66	93,50 (49,00 - 247,00)	
NTUH-AADC-011	Monat 3	3	3 / 0	18,67 (14,22)	-16,67; 54,00	12,00 (9,00 - 35,00)
	Monat 6	3	3 / 0	29,00 (16,64)	-12,34; 70,34	22,00 (17,00 - 48,00)
	Monat 9	3	3 / 0	42,00 (19,00)	-5,20; 89,20	37,00 (26,00 - 63,00)
	Monat 12	3	3 / 0	61,33 (37,07)	-30,76; 153,43	49,00 (32,00 - 103,00)
	Monat 18	3	3 / 0	76,33 (54,24)	-58,41; 211,08	63,00 (30,00 - 136,00)
	Monat 24	3	3 / 0	90,00 (62,96)	-66,40; 246,40	72,00 (38,00 - 160,00)
	Monat 30	3	3 / 0	101,33 (67,72)	-66,88; 269,55	90,00 (40,00 - 174,00)
	Monat 36	3	3 / 0	109,00 (74,64)	-76,41; 294,41	94,00 (43,00 - 190,00)
	Monat 42	2	2 / 0	74,50 (44,55)	-325,75; 474,75	74,50 (43,00 - 106,00)
	Monat 48	2	2 / 0	74,00 (42,43)	-307,19; 455,19	74,00 (44,00 - 104,00)
	Monat 54	2	1 / 1	39,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	39,00 (39,00 - 39,00)
Monat 60	2	2 / 0	76,00 (52,33)	-394,13; 546,13	76,00 (39,00 - 113,00)	
NTUH-AADC-1601	Monat 3	8	7 / 1	11,71 (17,79)	-4,74; 28,17	12,00 (-13,00 - 44,00)
	Monat 6	8	8 / 0	21,38 (23,31)	1,89; 40,86	16,50 (0,00 - 74,00)
	Monat 9	8	5 / 3	40,40 (30,97)	1,94; 78,86	33,00 (10,00 - 87,00)
	Monat 12	8	6 / 2	59,00 (46,00)	10,73; 107,27	55,00 (10,00 - 116,00)
	Monat 18	7	6 / 1	80,33 (50,14)	27,72; 132,95	75,50 (12,00 - 137,00)
	Monat 24	7	5 / 2	102,60 (42,22)	50,17; 155,03	95,00 (43,00 - 149,00)
	Monat 30	7	2 / 5	120,50 (38,89)	-228,92; 469,92	120,50 (93,00 - 148,00)
	Monat 36	7	6 / 1	101,00 (50,09)	48,43; 153,57	114,50 (33,00 - 151,00)
	Monat 42	7	4 / 3	116,25 (36,85)	57,61; 174,89	124,50 (69,00 - 147,00)
	Monat 48	7	4 / 3	113,00 (52,39)	29,64; 196,36	127,00 (41,00 - 157,00)
	Monat 54	6	5 / 1	116,20 (44,36)	61,11; 171,29	112,00 (50,00 - 160,00)
	Monat 60	6	5 / 1	119,40 (39,51)	70,35; 168,45	111,00 (68,00 - 162,00)
	Monat 72	6	5 / 1	118,20 (32,81)	77,46; 158,94	115,00 (75,00 - 166,00)
	Monat 84	6	4 / 2	94,75 (25,85)	53,62; 135,88	95,50 (67,00 - 121,00)
Monat 96	6	1 / 5	127,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	127,00 (127,00 - 127,00)	
Monat 108	6	3 / 3	90,33 (35,56)	2,00; 178,66	88,00 (56,00 - 127,00)	

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 120	6	4 / 2	90,00 (36,18)	32,42; 147,58	91,00 (50,00 - 128,00)
	Monat 132	2	1 / 1	129,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	129,00 (129,00 - 129,00)
Gepoolte AADC-Studien	Monat 3	21	20 / 1	15,45 (15,45)	8,22; 22,68	12,00 (-13,00 - 53,00)
	Monat 6	21	21 / 0	31,33 (26,72)	19,17; 43,50	18,00 (0,00 - 99,00)
	Monat 9	21	18 / 3	49,28 (33,46)	32,64; 65,92	35,00 (10,00 - 132,00)
	Monat 12	20	18 / 2	63,56 (42,75)	42,30; 84,82	48,50 (10,00 - 161,00)
	Monat 18	19	17 / 2	80,41 (47,51)	55,98; 104,84	63,00 (12,00 - 165,00)
	Monat 24	19	17 / 2	97,18 (50,20)	71,37; 122,99	95,00 (21,00 - 174,00)
	Monat 30	18	13 / 5	105,15 (58,02)	70,09; 140,22	93,00 (25,00 - 199,00)
	Monat 36	18	17 / 1	106,06 (60,42)	74,99; 137,12	102,00 (32,00 - 212,00)
	Monat 42	17	14 / 3	108,71 (59,63)	74,29; 143,14	105,50 (41,00 - 223,00)
	Monat 48	17	14 / 3	110,21 (64,33)	73,07; 147,36	106,00 (41,00 - 239,00)
	Monat 54	16	13 / 3	116,62 (65,93)	76,78; 156,46	112,00 (39,00 - 243,00)
	Monat 60	16	15 / 1	115,07 (62,25)	80,59; 149,54	111,00 (39,00 - 242,00)
	Monat 72	12	11 / 1	133,45 (62,55)	91,43; 175,48	124,00 (47,00 - 246,00)
	Monat 84	10	8 / 2	107,75 (62,74)	55,30; 160,20	95,50 (49,00 - 247,00)
	Monat 96	6	1 / 5	127,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	127,00 (127,00 - 127,00)
Monat 108	6	3 / 3	90,33 (35,56)	2,00; 178,66	88,00 (56,00 - 127,00)	
Monat 120	6	4 / 2	90,00 (36,18)	32,42; 147,58	91,00 (50,00 - 128,00)	
Monat 132	2	1 / 1	129,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	129,00 (129,00 - 129,00)	
PDMS-2 Greifen, Veränderung gegenüber Baseline						
NTUH-AADC-010	Monat 3	10	10 / 0	4,10 (2,13)	2,58; 5,62	4,00 (1,00 - 8,00)
	Monat 6	10	10 / 0	9,40 (4,90)	5,89; 12,91	8,50 (4,00 - 20,00)
	Monat 9	10	10 / 0	13,90 (7,34)	8,65; 19,15	11,00 (6,00 - 26,00)
	Monat 12	9	9 / 0	15,44 (9,70)	7,99; 22,90	12,00 (6,00 - 32,00)
	Monat 18	9	8 / 1	18,38 (11,33)	8,91; 27,84	17,50 (6,00 - 32,00)
	Monat 24	9	9 / 0	22,11 (13,01)	12,11; 32,11	26,00 (7,00 - 38,00)
	Monat 30	8	8 / 0	22,12 (14,33)	10,15; 34,10	19,50 (8,00 - 39,00)
	Monat 36	8	8 / 0	23,12 (15,08)	10,51; 35,74	21,50 (7,00 - 40,00)
	Monat 42	8	8 / 0	24,12 (15,24)	11,39; 36,86	23,50 (7,00 - 41,00)
	Monat 48	8	8 / 0	24,00 (15,17)	11,32; 36,68	23,00 (7,00 - 41,00)
	Monat 54	8	7 / 1	26,29 (15,05)	12,36; 40,21	32,00 (8,00 - 41,00)
	Monat 60	8	8 / 0	23,50 (15,18)	10,81; 36,19	21,00 (8,00 - 40,00)
	Monat 72	6	6 / 0	27,83 (14,89)	12,21; 43,46	35,50 (7,00 - 39,00)
Monat 84	4	4 / 0	22,50 (15,95)	-2,88; 47,88	21,00 (8,00 - 40,00)	
NTUH-AADC-011	Monat 3	3	3 / 0	6,00 (3,61)	-2,96; 14,96	7,00 (2,00 - 9,00)
	Monat 6	3	3 / 0	8,67 (3,21)	0,68; 16,65	10,00 (5,00 - 11,00)
	Monat 9	3	3 / 0	10,00 (3,00)	2,55; 17,45	10,00 (7,00 - 13,00)
	Monat 12	3	3 / 0	13,67 (6,35)	-2,11; 29,44	10,00 (10,00 - 21,00)
	Monat 18	3	3 / 0	14,67 (8,08)	-5,41; 34,75	10,00 (10,00 - 24,00)
	Monat 24	3	3 / 0	16,00 (10,39)	-9,82; 41,82	10,00 (10,00 - 28,00)
	Monat 30	3	3 / 0	20,33 (10,07)	-4,67; 45,34	19,00 (11,00 - 31,00)
	Monat 36	3	3 / 0	20,33 (10,07)	-4,67; 45,34	19,00 (11,00 - 31,00)
	Monat 42	2	2 / 0	15,00 (8,49)	-61,24; 91,24	15,00 (9,00 - 21,00)
	Monat 48	2	2 / 0	16,00 (8,49)	-60,24; 92,24	16,00 (10,00 - 22,00)
Monat 54	2	1 / 1	10,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	10,00 (10,00 - 10,00)	

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
NTUH-AADC-1601	Monat 60	2	2 / 0	16,50 (9,19)	-66,09; 99,09	16,50 (10,00 - 23,00)
	Monat 3	8	7 / 1	1,00 (4,24)	-2,92; 4,92	0,00 (-5,00 - 7,00)
	Monat 6	8	8 / 0	4,12 (5,74)	-0,68; 8,93	3,00 (-4,00 - 15,00)
	Monat 9	8	5 / 3	7,20 (9,71)	-4,85; 19,25	5,00 (-1,00 - 24,00)
	Monat 12	8	6 / 2	10,83 (8,98)	1,41; 20,25	8,50 (-1,00 - 22,00)
	Monat 18	7	6 / 1	15,83 (10,15)	5,18; 26,48	11,50 (6,00 - 31,00)
	Monat 24	7	5 / 2	18,60 (12,38)	3,23; 33,97	19,00 (4,00 - 34,00)
	Monat 30	7	2 / 5	25,50 (4,95)	-18,97; 69,97	25,50 (22,00 - 29,00)
	Monat 36	7	6 / 1	23,83 (13,67)	9,48; 38,18	26,50 (4,00 - 37,00)
	Monat 42	7	4 / 3	24,50 (11,12)	6,80; 42,20	27,00 (9,00 - 35,00)
	Monat 48	7	4 / 3	27,50 (7,05)	16,29; 38,71	27,50 (19,00 - 36,00)
	Monat 54	6	5 / 1	26,80 (12,24)	11,61; 41,99	28,00 (8,00 - 38,00)
	Monat 60	6	5 / 1	22,80 (11,73)	8,23; 37,37	24,00 (10,00 - 39,00)
	Monat 72	6	5 / 1	28,60 (9,91)	16,29; 40,91	27,00 (16,00 - 40,00)
	Monat 84	6	4 / 2	20,75 (4,11)	14,21; 27,29	20,50 (16,00 - 26,00)
	Monat 96	6	1 / 5	30,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	30,00 (30,00 - 30,00)
Monat 108	6	3 / 3	19,00 (12,53)	-12,13; 50,13	20,00 (6,00 - 31,00)	
Monat 120	6	4 / 2	18,75 (12,82)	-1,64; 39,14	19,00 (5,00 - 32,00)	
Monat 132	2	1 / 1	31,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	31,00 (31,00 - 31,00)	
Gepoolte AADC-Studien	Monat 3	21	20 / 1	3,30 (3,56)	1,64; 4,96	3,50 (-5,00 - 9,00)
	Monat 6	21	21 / 0	7,29 (5,47)	4,80; 9,78	6,00 (-4,00 - 20,00)
	Monat 9	21	18 / 3	11,39 (7,81)	7,51; 15,27	9,50 (-1,00 - 26,00)
	Monat 12	20	18 / 2	13,61 (8,79)	9,24; 17,98	10,00 (-1,00 - 32,00)
	Monat 18	19	17 / 2	16,82 (9,95)	11,71; 21,94	11,00 (6,00 - 32,00)
	Monat 24	19	17 / 2	20,00 (11,94)	13,86; 26,14	19,00 (4,00 - 38,00)
	Monat 30	18	13 / 5	22,23 (11,89)	15,05; 29,42	22,00 (8,00 - 39,00)
	Monat 36	18	17 / 1	22,88 (13,12)	16,13; 29,63	22,00 (4,00 - 40,00)
	Monat 42	17	14 / 3	22,93 (13,05)	15,39; 30,47	23,00 (7,00 - 41,00)
	Monat 48	17	14 / 3	23,86 (12,43)	16,68; 31,03	24,00 (7,00 - 41,00)
	Monat 54	16	13 / 3	25,23 (13,57)	17,03; 33,43	28,00 (8,00 - 41,00)
	Monat 60	16	15 / 1	22,33 (12,89)	15,19; 29,47	23,00 (8,00 - 40,00)
	Monat 72	12	11 / 1	28,18 (12,26)	19,94; 36,42	32,00 (7,00 - 40,00)
	Monat 84	10	8 / 2	21,62 (10,82)	12,58; 30,67	20,50 (8,00 - 40,00)
	Monat 96	6	1 / 5	30,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	30,00 (30,00 - 30,00)
Monat 108	6	3 / 3	19,00 (12,53)	-12,13; 50,13	20,00 (6,00 - 31,00)	
Monat 120	6	4 / 2	18,75 (12,82)	-1,64; 39,14	19,00 (5,00 - 32,00)	
Monat 132	2	1 / 1	31,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	31,00 (31,00 - 31,00)	
PDMS-2 Fortbewegung, Veränderung gegenüber Baseline						
NTUH-AADC-010	Monat 3	10	10 / 0	5,40 (5,38)	1,55; 9,25	4,00 (0,00 - 16,00)
	Monat 6	10	10 / 0	12,80 (11,51)	4,57; 21,03	8,50 (2,00 - 33,00)
	Monat 9	10	10 / 0	16,90 (12,97)	7,62; 26,18	15,00 (1,00 - 41,00)
	Monat 12	9	9 / 0	18,89 (14,15)	8,01; 29,77	15,00 (2,00 - 46,00)
	Monat 18	9	8 / 1	22,00 (16,10)	8,54; 35,46	19,00 (4,00 - 49,00)
	Monat 24	9	9 / 0	26,00 (18,51)	11,77; 40,23	28,00 (1,00 - 53,00)
	Monat 30	8	8 / 0	27,62 (22,42)	8,88; 46,37	23,00 (2,00 - 64,00)
Monat 36	8	8 / 0	29,62 (25,13)	8,61; 50,64	22,50 (6,00 - 74,00)	

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 42	8	8 / 0	31,25 (26,11)	9,42; 53,08	22,50 (7,00 - 77,00)
	Monat 48	8	8 / 0	32,75 (28,99)	8,52; 56,98	22,50 (7,00 - 86,00)
	Monat 54	8	7 / 1	37,43 (30,79)	8,95; 65,90	32,00 (7,00 - 88,00)
	Monat 60	8	8 / 0	35,62 (29,77)	10,73; 60,52	23,50 (7,00 - 89,00)
	Monat 72	6	6 / 0	44,33 (29,94)	12,92; 75,75	40,50 (11,00 - 88,00)
	Monat 84	4	4 / 0	37,75 (36,11)	-19,72; 95,22	25,50 (10,00 - 90,00)
NTUH-AADC-011	Monat 3	3	3 / 0	6,33 (6,81)	-10,58; 23,24	4,00 (1,00 - 14,00)
	Monat 6	3	3 / 0	9,00 (6,56)	-7,29; 25,29	8,00 (3,00 - 16,00)
	Monat 9	3	3 / 0	13,00 (8,19)	-7,33; 33,33	11,00 (6,00 - 22,00)
	Monat 12	3	3 / 0	16,67 (10,02)	-8,22; 41,55	13,00 (9,00 - 28,00)
	Monat 18	3	3 / 0	23,33 (22,19)	-31,79; 78,45	17,00 (5,00 - 48,00)
	Monat 24	3	3 / 0	29,67 (29,57)	-43,79; 103,12	23,00 (4,00 - 62,00)
	Monat 30	3	3 / 0	32,33 (32,32)	-47,94; 112,61	24,00 (5,00 - 68,00)
	Monat 36	3	3 / 0	38,33 (38,28)	-56,76; 133,43	27,00 (7,00 - 81,00)
	Monat 42	2	2 / 0	19,50 (16,26)	-126,62; 165,62	19,50 (8,00 - 31,00)
	Monat 48	2	2 / 0	20,00 (15,56)	-119,77; 159,77	20,00 (9,00 - 31,00)
	Monat 54	2	1 / 1	7,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	7,00 (7,00 - 7,00)
Monat 60	2	2 / 0	18,50 (17,68)	-140,33; 177,33	18,50 (6,00 - 31,00)	
NTUH-AADC-1601	Monat 3	8	7 / 1	4,00 (5,51)	-1,09; 9,09	2,00 (0,00 - 15,00)
	Monat 6	8	8 / 0	6,25 (7,46)	0,01; 12,49	4,50 (0,00 - 22,00)
	Monat 9	8	5 / 3	9,20 (10,62)	-3,98; 22,38	4,00 (2,00 - 27,00)
	Monat 12	8	6 / 2	13,00 (13,08)	-0,73; 26,73	9,50 (0,00 - 30,00)
	Monat 18	7	6 / 1	20,33 (13,26)	6,42; 34,25	19,50 (5,00 - 35,00)
	Monat 24	7	5 / 2	24,60 (10,31)	11,80; 37,40	25,00 (11,00 - 35,00)
	Monat 30	7	2 / 5	26,50 (12,02)	-81,50; 134,50	26,50 (18,00 - 35,00)
	Monat 36	7	6 / 1	23,00 (12,20)	10,20; 35,80	27,50 (6,00 - 36,00)
	Monat 42	7	4 / 3	26,50 (9,88)	10,77; 42,23	28,50 (13,00 - 36,00)
	Monat 48	7	4 / 3	27,75 (16,50)	1,49; 54,01	29,50 (6,00 - 46,00)
	Monat 54	6	5 / 1	27,20 (14,62)	9,05; 45,35	27,00 (12,00 - 49,00)
	Monat 60	6	5 / 1	32,20 (12,56)	16,61; 47,79	30,00 (17,00 - 49,00)
	Monat 72	6	5 / 1	27,00 (10,77)	13,63; 40,37	30,00 (14,00 - 40,00)
	Monat 84	6	4 / 2	21,75 (11,59)	3,31; 40,19	22,50 (9,00 - 33,00)
	Monat 96	6	1 / 5	30,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	30,00 (30,00 - 30,00)
Monat 108	6	3 / 3	17,33 (11,15)	-10,37; 45,03	13,00 (9,00 - 30,00)	
Monat 120	6	4 / 2	19,75 (10,75)	2,64; 36,86	20,50 (9,00 - 29,00)	
Monat 132	2	1 / 1	28,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	28,00 (28,00 - 28,00)	
Gepoolte AADC-Studien	Monat 3	21	20 / 1	5,05 (5,38)	2,53; 7,57	3,50 (0,00 - 16,00)
	Monat 6	21	21 / 0	9,76 (9,64)	5,37; 14,15	7,00 (0,00 - 33,00)
	Monat 9	21	18 / 3	14,11 (11,64)	8,32; 19,90	10,00 (1,00 - 41,00)
	Monat 12	20	18 / 2	16,56 (12,80)	10,19; 22,92	12,00 (0,00 - 46,00)
	Monat 18	19	17 / 2	21,65 (15,20)	13,83; 29,46	17,00 (4,00 - 49,00)
	Monat 24	19	17 / 2	26,24 (17,62)	17,18; 35,29	25,00 (1,00 - 62,00)
	Monat 30	18	13 / 5	28,54 (22,00)	15,24; 41,83	24,00 (2,00 - 68,00)
	Monat 36	18	17 / 1	28,82 (23,15)	16,92; 40,73	27,00 (6,00 - 81,00)
	Monat 42	17	14 / 3	28,21 (20,69)	16,27; 40,16	28,00 (7,00 - 77,00)
Monat 48	17	14 / 3	29,50 (23,56)	15,90; 43,10	29,50 (6,00 - 86,00)	

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 54	16	13 / 3	31,15 (24,97)	16,07; 46,24	27,00 (7,00 - 88,00)
	Monat 60	16	15 / 1	32,20 (23,33)	19,28; 45,12	30,00 (6,00 - 89,00)
	Monat 72	12	11 / 1	36,45 (24,01)	20,32; 52,58	31,00 (11,00 - 88,00)
	Monat 84	10	8 / 2	29,75 (26,26)	7,80; 51,70	24,00 (9,00 - 90,00)
	Monat 96	6	1 / 5	30,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	30,00 (30,00 - 30,00)
	Monat 108	6	3 / 3	17,33 (11,15)	-10,37; 45,03	13,00 (9,00 - 30,00)
	Monat 120	6	4 / 2	19,75 (10,75)	2,64; 36,86	20,50 (9,00 - 29,00)
	Monat 132	2	1 / 1	28,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	28,00 (28,00 - 28,00)
PDMS-2 Objektmanipulation, Veränderung gegenüber Baseline						
NTUH-AADC-010	Monat 3	10	10 / 0	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 6	10	10 / 0	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 9	10	10 / 0	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 12	9	9 / 0	0,22 (0,67)	-0,29; 0,73	0,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 18	9	8 / 1	0,88 (1,81)	-0,64; 2,39	0,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 24	9	9 / 0	0,78 (1,56)	-0,42; 1,98	0,00 (0,00 - 4,00)
	Monat 30	8	8 / 0	0,88 (1,64)	-0,50; 2,25	0,00 (0,00 - 4,00)
	Monat 36	8	8 / 0	1,50 (2,07)	-0,23; 3,23	0,00 (0,00 - 4,00)
	Monat 42	8	8 / 0	2,25 (3,62)	-0,77; 5,27	0,00 (0,00 - 10,00)
	Monat 48	8	8 / 0	2,50 (4,24)	-1,05; 6,05	0,00 (0,00 - 12,00)
	Monat 54	8	7 / 1	2,86 (4,45)	-1,26; 6,97	0,00 (0,00 - 12,00)
	Monat 60	8	8 / 0	2,38 (3,93)	-0,91; 5,66	0,00 (0,00 - 11,00)
	Monat 72	6	6 / 0	3,17 (4,02)	-1,05; 7,39	2,00 (0,00 - 10,00)
Monat 84	4	4 / 0	2,75 (5,50)	-6,00; 11,50	0,00 (0,00 - 11,00)	
NTUH-AADC-011	Monat 3	3	3 / 0	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 6	3	3 / 0	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 9	3	3 / 0	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 12	3	3 / 0	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 18	3	3 / 0	1,33 (2,31)	-4,40; 7,07	0,00 (0,00 - 4,00)
	Monat 24	3	3 / 0	1,33 (2,31)	-4,40; 7,07	0,00 (0,00 - 4,00)
	Monat 30	3	3 / 0	2,00 (3,46)	-6,61; 10,61	0,00 (0,00 - 6,00)
	Monat 36	3	3 / 0	2,67 (4,62)	-8,81; 14,14	0,00 (0,00 - 8,00)
	Monat 42	2	2 / 0	0,50 (0,71)	-5,85; 6,85	0,50 (0,00 - 1,00)
	Monat 48	2	2 / 0	0,50 (0,71)	-5,85; 6,85	0,50 (0,00 - 1,00)
	Monat 54	2	1 / 1	0,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
Monat 60	2	2 / 0	0,50 (0,71)	-5,85; 6,85	0,50 (0,00 - 1,00)	
NTUH-AADC-1601	Monat 3	8	4 / 4	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 6	8	4 / 4	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 9	8	3 / 5	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 12	8	4 / 4	1,00 (1,41)	-1,25; 3,25	0,50 (0,00 - 3,00)
	Monat 18	7	3 / 4	1,67 (1,53)	-2,13; 5,46	2,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 24	7	3 / 4	2,67 (2,52)	-3,58; 8,92	3,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 30	7	2 / 5	2,50 (2,12)	-16,56; 21,56	2,50 (1,00 - 4,00)
	Monat 36	7	4 / 3	2,75 (2,22)	-0,78; 6,28	3,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 42	7	3 / 4	3,00 (2,00)	-1,97; 7,97	3,00 (1,00 - 5,00)
	Monat 48	7	4 / 3	2,00 (1,83)	-0,91; 4,91	2,00 (0,00 - 4,00)
Monat 54	6	3 / 3	3,33 (1,15)	0,46; 6,20	4,00 (2,00 - 4,00)	

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 60	6	3 / 3	4,00 (2,00)	-0,97; 8,97	4,00 (2,00 - 6,00)
	Monat 72	6	3 / 3	4,33 (1,53)	0,54; 8,13	4,00 (3,00 - 6,00)
	Monat 84	6	2 / 4	4,00 (0,00)	n.b.; n.b.	4,00 (4,00 - 4,00)
	Monat 96	6	1 / 5	4,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	4,00 (4,00 - 4,00)
	Monat 108	6	1 / 5	4,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	4,00 (4,00 - 4,00)
	Monat 120	6	2 / 4	3,50 (0,71)	-2,85; 9,85	3,50 (3,00 - 4,00)
	Monat 132	2	1 / 1	4,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	4,00 (4,00 - 4,00)
Gepoolte AADC-Studien	Monat 3	21	17 / 4	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 6	21	17 / 4	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 9	21	16 / 5	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 12	20	16 / 4	0,38 (0,89)	-0,10; 0,85	0,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 18	19	14 / 5	1,14 (1,75)	0,13; 2,15	0,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 24	19	15 / 4	1,27 (1,91)	0,21; 2,32	0,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 30	18	13 / 5	1,38 (2,10)	0,11; 2,66	0,00 (0,00 - 6,00)
	Monat 36	18	15 / 3	2,07 (2,58)	0,64; 3,49	0,00 (0,00 - 8,00)
	Monat 42	17	13 / 4	2,15 (3,00)	0,34; 3,96	1,00 (0,00 - 10,00)
	Monat 48	17	14 / 3	2,07 (3,32)	0,16; 3,99	0,50 (0,00 - 12,00)
	Monat 54	16	11 / 5	2,73 (3,61)	0,30; 5,15	2,00 (0,00 - 12,00)
	Monat 60	16	13 / 3	2,46 (3,31)	0,46; 4,46	1,00 (0,00 - 11,00)
	Monat 72	12	9 / 3	3,56 (3,32)	1,00; 6,11	4,00 (0,00 - 10,00)
	Monat 84	10	6 / 4	3,17 (4,31)	-1,36; 7,69	2,00 (0,00 - 11,00)
	Monat 96	6	1 / 5	4,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	4,00 (4,00 - 4,00)
Monat 108	6	1 / 5	4,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	4,00 (4,00 - 4,00)	
Monat 120	6	2 / 4	3,50 (0,71)	-2,85; 9,85	3,50 (3,00 - 4,00)	
Monat 132	2	1 / 1	4,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	4,00 (4,00 - 4,00)	
PDMS-2 Reflexe, Veränderung gegenüber Baseline						
NTUH-AADC-1601	Monat 3	8	2 / 6	1,00 (1,41)	-11,71; 13,71	1,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 6	8	2 / 6	2,00 (0,00)	n.b.; n.b.	2,00 (2,00 - 2,00)
	Monat 9	8	2 / 6	2,00 (0,00)	n.b.; n.b.	2,00 (2,00 - 2,00)
	Monat 12	8	2 / 6	2,00 (0,00)	n.b.; n.b.	2,00 (2,00 - 2,00)
	Monat 18	7	0 / 7	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 24	7	0 / 7	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 30	7	0 / 7	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 36	7	0 / 7	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 42	7	0 / 7	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 48	7	0 / 7	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 54	6	0 / 6	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 60	6	0 / 6	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
Gepoolte AADC-Studien	Monat 3	21	2 / 19	1,00 (1,41)	-11,71; 13,71	1,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 6	21	2 / 19	2,00 (0,00)	n.b.; n.b.	2,00 (2,00 - 2,00)
	Monat 9	21	2 / 19	2,00 (0,00)	n.b.; n.b.	2,00 (2,00 - 2,00)
	Monat 12	20	2 / 18	2,00 (0,00)	n.b.; n.b.	2,00 (2,00 - 2,00)
	Monat 18	19	0 / 19	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 24	19	0 / 19	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 30	18	0 / 18	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
Monat 36	18	0 / 18	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)	

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 42	17	0 / 17	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 48	17	0 / 17	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 54	16	0 / 16	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 60	16	0 / 16	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
PDMS-2 Stationarität, Veränderung gegenüber Baseline						
NTUH-AADC-010	Monat 3	10	10 / 0	3,10 (4,41)	-0,05; 6,25	2,50 (-2,00 - 14,00)
	Monat 6	10	10 / 0	7,10 (6,71)	2,30; 11,90	5,50 (-2,00 - 22,00)
	Monat 9	10	10 / 0	10,20 (8,78)	3,92; 16,48	7,50 (0,00 - 30,00)
	Monat 12	9	9 / 0	12,22 (10,05)	4,50; 19,95	10,00 (1,00 - 36,00)
	Monat 18	9	8 / 1	17,38 (11,24)	7,98; 26,77	15,00 (1,00 - 37,00)
	Monat 24	9	9 / 0	18,89 (10,66)	10,70; 27,08	16,00 (3,00 - 37,00)
	Monat 30	8	8 / 0	21,00 (10,69)	12,06; 29,94	19,50 (4,00 - 37,00)
	Monat 36	8	8 / 0	21,75 (11,04)	12,52; 30,98	19,00 (3,00 - 37,00)
	Monat 42	8	8 / 0	21,62 (10,77)	12,62; 30,63	19,00 (4,00 - 37,00)
	Monat 48	8	8 / 0	22,75 (10,66)	13,84; 31,66	21,00 (4,00 - 37,00)
	Monat 54	8	7 / 1	23,71 (11,16)	13,39; 34,04	23,00 (4,00 - 37,00)
	Monat 60	8	8 / 0	23,00 (10,31)	14,38; 31,62	21,00 (5,00 - 37,00)
	Monat 72	6	6 / 0	23,50 (12,21)	10,69; 36,31	25,50 (5,00 - 37,00)
Monat 84	4	4 / 0	21,00 (11,46)	2,76; 39,24	18,50 (10,00 - 37,00)	
NTUH-AADC-011	Monat 3	3	3 / 0	6,00 (4,36)	-4,83; 16,83	4,00 (3,00 - 11,00)
	Monat 6	3	3 / 0	6,67 (4,51)	-4,53; 17,87	7,00 (2,00 - 11,00)
	Monat 9	3	3 / 0	9,33 (6,11)	-5,84; 24,51	8,00 (4,00 - 16,00)
	Monat 12	3	3 / 0	13,33 (11,37)	-14,92; 41,58	10,00 (4,00 - 26,00)
	Monat 18	3	3 / 0	17,00 (12,53)	-14,13; 48,13	16,00 (5,00 - 30,00)
	Monat 24	3	3 / 0	20,33 (9,07)	-2,21; 42,87	19,00 (12,00 - 30,00)
	Monat 30	3	3 / 0	21,67 (10,07)	-3,34; 46,67	23,00 (11,00 - 31,00)
	Monat 36	3	3 / 0	22,33 (9,61)	-1,54; 46,20	24,00 (12,00 - 31,00)
	Monat 42	2	2 / 0	19,50 (10,61)	-75,80; 114,80	19,50 (12,00 - 27,00)
	Monat 48	2	2 / 0	18,50 (10,61)	-76,80; 113,80	18,50 (11,00 - 26,00)
	Monat 54	2	1 / 1	9,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	9,00 (9,00 - 9,00)
Monat 60	2	2 / 0	17,50 (13,44)	-103,21; 138,21	17,50 (8,00 - 27,00)	
NTUH-AADC-1601	Monat 3	8	7 / 1	2,71 (5,47)	-2,34; 7,77	3,00 (-6,00 - 12,00)
	Monat 6	8	8 / 0	5,88 (7,04)	-0,01; 11,76	2,50 (0,00 - 17,00)
	Monat 9	8	5 / 3	11,00 (6,56)	2,86; 19,14	10,00 (4,00 - 20,00)
	Monat 12	8	6 / 2	16,17 (9,28)	6,43; 25,91	16,50 (3,00 - 28,00)
	Monat 18	7	6 / 1	17,50 (11,43)	5,50; 29,50	21,50 (0,00 - 29,00)
	Monat 24	7	5 / 2	24,20 (9,63)	12,25; 36,15	28,00 (7,00 - 29,00)
	Monat 30	7	2 / 5	29,00 (0,00)	n.b.; n.b.	29,00 (29,00 - 29,00)
	Monat 36	7	6 / 1	22,00 (11,31)	10,13; 33,87	28,50 (3,00 - 30,00)
	Monat 42	7	4 / 3	27,75 (2,63)	23,57; 31,93	28,50 (24,00 - 30,00)
	Monat 48	7	4 / 3	22,75 (12,53)	2,82; 42,68	28,50 (4,00 - 30,00)
	Monat 54	6	5 / 1	26,20 (7,46)	16,93; 35,47	29,00 (13,00 - 31,00)
	Monat 60	6	5 / 1	28,40 (6,19)	20,72; 36,08	31,00 (18,00 - 34,00)
	Monat 72	6	5 / 1	27,20 (5,40)	20,49; 33,91	28,00 (18,00 - 32,00)
Monat 84	6	4 / 2	25,25 (9,43)	10,25; 40,25	28,50 (12,00 - 32,00)	
Monat 96	6	1 / 5	32,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	32,00 (32,00 - 32,00)	

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 108	6	3 / 3	27,33 (13,61)	-6,49; 61,15	32,00 (12,00 - 38,00)
	Monat 120	6	4 / 2	24,50 (11,12)	6,80; 42,20	29,00 (8,00 - 32,00)
	Monat 132	2	1 / 1	32,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	32,00 (32,00 - 32,00)
Gepoolte AADC-Studien	Monat 3	21	20 / 1	3,40 (4,68)	1,21; 5,59	3,00 (-6,00 - 14,00)
	Monat 6	21	21 / 0	6,57 (6,32)	3,69; 9,45	5,00 (-2,00 - 22,00)
	Monat 9	21	18 / 3	10,28 (7,46)	6,57; 13,99	8,50 (0,00 - 30,00)
	Monat 12	20	18 / 2	13,72 (9,56)	8,97; 18,48	11,50 (1,00 - 36,00)
	Monat 18	19	17 / 2	17,35 (10,76)	11,82; 22,88	16,00 (0,00 - 37,00)
	Monat 24	19	17 / 2	20,71 (9,80)	15,67; 25,74	21,00 (3,00 - 37,00)
	Monat 30	18	13 / 5	22,38 (9,61)	16,58; 28,19	23,00 (4,00 - 37,00)
	Monat 36	18	17 / 1	21,94 (10,24)	16,67; 27,21	24,00 (3,00 - 37,00)
	Monat 42	17	14 / 3	23,07 (9,09)	17,82; 28,32	25,50 (4,00 - 37,00)
	Monat 48	17	14 / 3	22,14 (10,41)	16,13; 28,16	24,50 (4,00 - 37,00)
	Monat 54	16	13 / 3	23,54 (10,07)	17,45; 29,62	28,00 (4,00 - 37,00)
	Monat 60	16	15 / 1	24,07 (9,51)	18,80; 29,33	27,00 (5,00 - 37,00)
	Monat 72	12	11 / 1	25,18 (9,48)	18,81; 31,55	28,00 (5,00 - 37,00)
	Monat 84	10	8 / 2	23,12 (9,98)	14,78; 31,47	22,50 (10,00 - 37,00)
	Monat 96	6	1 / 5	32,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	32,00 (32,00 - 32,00)
Monat 108	6	3 / 3	27,33 (13,61)	-6,49; 61,15	32,00 (12,00 - 38,00)	
Monat 120	6	4 / 2	24,50 (11,12)	6,80; 42,20	29,00 (8,00 - 32,00)	
Monat 132	2	1 / 1	32,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	32,00 (32,00 - 32,00)	
PDMS-2 Visuell-motorische Integration, Veränderung gegenüber Baseline						
NTUH-AADC-010	Monat 3	10	10 / 0	4,50 (4,90)	0,99; 8,01	3,00 (0,00 - 16,00)
	Monat 6	10	10 / 0	10,70 (8,72)	4,46; 16,94	8,00 (1,00 - 24,00)
	Monat 9	10	10 / 0	14,90 (10,83)	7,16; 22,64	14,00 (2,00 - 35,00)
	Monat 12	9	9 / 0	20,56 (14,56)	9,36; 31,75	17,00 (3,00 - 45,00)
	Monat 18	9	8 / 1	23,38 (12,29)	13,10; 33,65	21,50 (6,00 - 45,00)
	Monat 24	9	9 / 0	28,78 (14,41)	17,70; 39,86	30,00 (8,00 - 48,00)
	Monat 30	8	8 / 0	31,12 (18,46)	15,69; 46,56	29,00 (10,00 - 56,00)
	Monat 36	8	8 / 0	32,75 (19,81)	16,19; 49,31	30,50 (11,00 - 57,00)
	Monat 42	8	8 / 0	34,25 (20,84)	16,83; 51,67	31,50 (12,00 - 61,00)
	Monat 48	8	8 / 0	35,88 (20,92)	18,39; 53,36	33,00 (12,00 - 63,00)
	Monat 54	8	7 / 1	37,71 (21,80)	17,55; 57,88	42,00 (12,00 - 65,00)
	Monat 60	8	8 / 0	37,62 (21,58)	19,58; 55,67	33,00 (12,00 - 66,00)
	Monat 72	6	6 / 0	47,33 (23,86)	22,29; 72,38	50,50 (19,00 - 72,00)
Monat 84	4	4 / 0	36,75 (23,67)	-0,91; 74,41	29,50 (19,00 - 69,00)	
NTUH-AADC-011	Monat 3	3	2 / 1	1,50 (2,12)	-17,56; 20,56	1,50 (0,00 - 3,00)
	Monat 6	3	3 / 0	4,67 (4,62)	-6,81; 16,14	2,00 (2,00 - 10,00)
	Monat 9	3	3 / 0	9,67 (3,21)	1,68; 17,65	11,00 (6,00 - 12,00)
	Monat 12	3	3 / 0	17,67 (9,61)	-6,20; 41,54	16,00 (9,00 - 28,00)
	Monat 18	3	3 / 0	20,00 (10,00)	-4,84; 44,84	20,00 (10,00 - 30,00)
	Monat 24	3	3 / 0	22,67 (12,22)	-7,69; 53,02	20,00 (12,00 - 36,00)
	Monat 30	3	3 / 0	25,00 (12,53)	-6,13; 56,13	24,00 (13,00 - 38,00)
	Monat 36	3	3 / 0	25,33 (13,05)	-7,09; 57,75	24,00 (13,00 - 39,00)
	Monat 42	2	2 / 0	20,00 (8,49)	-56,24; 96,24	20,00 (14,00 - 26,00)
Monat 48	2	2 / 0	19,00 (7,07)	-44,53; 82,53	19,00 (14,00 - 24,00)	

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 54	2	1 / 1	13,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	13,00 (13,00 - 13,00)
	Monat 60	2	2 / 0	23,00 (11,31)	-78,65; 124,65	23,00 (15,00 - 31,00)
NTUH-AADC-1601	Monat 3	8	7 / 1	3,43 (4,24)	-0,49; 7,35	3,00 (-2,00 - 10,00)
	Monat 6	8	8 / 0	4,38 (6,82)	-1,33; 10,08	2,50 (-1,00 - 20,00)
	Monat 9	8	5 / 3	12,20 (7,19)	3,27; 21,13	14,00 (3,00 - 21,00)
	Monat 12	8	6 / 2	17,67 (16,48)	0,38; 34,96	17,50 (-1,00 - 36,00)
	Monat 18	7	6 / 1	25,50 (18,23)	6,37; 44,63	23,00 (-1,00 - 48,00)
	Monat 24	7	5 / 2	33,60 (11,39)	19,45; 47,75	29,00 (21,00 - 48,00)
	Monat 30	7	2 / 5	37,00 (19,80)	-140,89; 214,89	37,00 (23,00 - 51,00)
	Monat 36	7	6 / 1	30,33 (14,68)	14,93; 45,74	27,00 (12,00 - 51,00)
	Monat 42	7	4 / 3	35,25 (13,67)	13,50; 57,00	34,50 (23,00 - 49,00)
	Monat 48	7	4 / 3	33,00 (18,02)	4,33; 61,67	35,50 (12,00 - 49,00)
	Monat 54	6	5 / 1	34,00 (15,28)	15,03; 52,97	29,00 (17,00 - 52,00)
	Monat 60	6	5 / 1	33,60 (12,05)	18,63; 48,57	28,00 (23,00 - 49,00)
	Monat 72	6	5 / 1	32,80 (11,21)	18,88; 46,72	28,00 (24,00 - 52,00)
	Monat 84	6	4 / 2	25,00 (4,69)	17,54; 32,46	25,50 (20,00 - 29,00)
	Monat 96	6	1 / 5	31,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	31,00 (31,00 - 31,00)
	Monat 108	6	3 / 3	25,33 (4,51)	14,13; 36,53	25,00 (21,00 - 30,00)
Monat 120	6	4 / 2	25,25 (4,50)	18,09; 32,41	25,00 (20,00 - 31,00)	
Monat 132	2	1 / 1	34,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	34,00 (34,00 - 34,00)	
Gepoolte AADC-Studien	Monat 3	21	19 / 2	3,79 (4,38)	1,68; 5,90	3,00 (-2,00 - 16,00)
	Monat 6	21	21 / 0	7,43 (7,93)	3,82; 11,04	4,00 (-1,00 - 24,00)
	Monat 9	21	18 / 3	13,28 (8,92)	8,84; 17,72	11,50 (2,00 - 35,00)
	Monat 12	20	18 / 2	19,11 (13,88)	12,21; 26,01	16,50 (-1,00 - 45,00)
	Monat 18	19	17 / 2	23,53 (13,65)	16,51; 30,55	21,00 (-1,00 - 48,00)
	Monat 24	19	17 / 2	29,12 (13,00)	22,43; 35,80	29,00 (8,00 - 48,00)
	Monat 30	18	13 / 5	30,62 (16,51)	20,64; 40,59	24,00 (10,00 - 56,00)
	Monat 36	18	17 / 1	30,59 (16,37)	22,17; 39,00	24,00 (11,00 - 57,00)
	Monat 42	17	14 / 3	32,50 (17,63)	22,32; 42,68	25,00 (12,00 - 61,00)
	Monat 48	17	14 / 3	32,64 (18,69)	21,85; 43,44	24,00 (12,00 - 63,00)
	Monat 54	16	13 / 3	34,38 (18,98)	22,92; 45,85	29,00 (12,00 - 65,00)
	Monat 60	16	15 / 1	34,33 (17,56)	24,61; 44,06	28,00 (12,00 - 66,00)
	Monat 72	12	11 / 1	40,73 (19,81)	27,42; 54,04	33,00 (19,00 - 72,00)
	Monat 84	10	8 / 2	30,88 (17,00)	16,66; 45,09	25,50 (19,00 - 69,00)
	Monat 96	6	1 / 5	31,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	31,00 (31,00 - 31,00)
Monat 108	6	3 / 3	25,33 (4,51)	14,13; 36,53	25,00 (21,00 - 30,00)	
Monat 120	6	4 / 2	25,25 (4,50)	18,09; 32,41	25,00 (20,00 - 31,00)	
Monat 132	2	1 / 1	34,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	34,00 (34,00 - 34,00)	
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der Datenschnitt 2022 der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt.						
Fehlende Werte wurden nicht ersetzt, die Auswertung erfolgte wie beobachtet.						
Anz. = Anzahl; KI = Konfidenzintervall; n.b. = nicht berechenbar; Pat. = Patienten; PDMS-2 = Peabody Developmental Motor Scale, Second edition; SD = Standardabweichung						

Tabelle 2-12: Ergebnisse für "Morbidity: Motorische Funktion - PDMS-2, gemischtes Modell" aus weiteren Untersuchungen.

Endpunkt	AADC-010		AADC-011		AADC-1601		Gepoolte AADC-Studien	
	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]
PDMS-2 Gesamtscore	10	92,9 (9,64) [70,2; 115,6]	3	69,4 (9,41) [49,6; 89,3]	8	87,9 (9,76) [63,2; 112,6]	21	92,7 (10,21) [71,6; 113,8] ^a
PDMS-2 Greifen	10	19,9 (2,39) [14,3; 25,5]	3	14,4 (1,00) [12,3; 16,5]	8	20,0 (2,60) [13,9; 26,0] ^a	21	20,2 (1,99) [16,1; 24,4]
PDMS-2 Fortbewegung	10	27,4 (4,24) [17,4; 37,4]	3	21,0 (2,32) [16,1; 25,9]	8	20,6 (2,67) [13,8; 27,3] ^a	21	25,4 (3,61) [17,8; 33,0]
PDMS-2 Objektmanipulation	10	1,4 (0,52) [0,2; 2,5]	3	1,0 (1,26) [-15,0; 17,0] ^a	5	2,7 (0,32) [1,7; 3,7]	18	2,2 (0,42) [1,3; 3,1]
PDMS-2 Reflexe					3	1,8 (0,25) [1,0; 2,5] ^a	3	1,8 (0,25) [1,0; 2,5] ^a
PDMS-2 Stationarität	10	17,4 (1,41) [14,4; 20,4] ^a	3	15,8 (0,77) [14,2; 17,4]	8	20,9 (2,64) [14,2; 27,6]	21	19,9 (1,80) [16,1; 23,6] ^a
PDMS-2 Visuell-motorische Integration	10	28,4 (3,50) [20,1; 36,6]	3	n.b. (n.b.) [n.b.; n.b.] ^b	8	25,8 (2,48) [19,5; 32,0]	21	25,4 (2,52) [20,1; 30,7]
<p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der Datenschnitt 2022 der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Zur Auswertung wurde ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten Studie (nur für gepoolte Daten), Zeitpunkt, Alter bei Beginn der Genterapie und Baseline Score genutzt. a: Konvergenzkriterien erfüllt, aber finale Hessematrix ist nicht positiv definit. b: Modellierung wegen unendlicher Likelihood angehalten.</p>								
<p>Anz. = Anzahl; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Least-Squares Mittelwert; n.b. = nicht berechenbar; Pat. = Patienten; PDMS-2 = Peabody Developmental Motor Scale, Second edition; SE = Standardfehler</p>								

Tabelle 2-13: Ergebnisse für "Morbidity: Motorische Funktion - PDMS-2, gemischtes Modell, Least-Squares Mittelwerte pro Zeitpunkt" aus weiteren Untersuchungen.

Zeitpunkt	AADC-010 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-011 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-1601 LS-MW (SE) [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien LS-MW (SE) [95%-KI]
PDMS-2 Gesamtscore				
Monat 3	12,4 (11,74) [-12,6; 37,3]	12,7 (14,52) [-17,9; 43,3]	14,7 (11,81) [-11,3; 40,7]	13,7 (10,32) [-7,6; 35,0]
Monat 6	35,3 (11,74) [10,3; 60,2]	23,0 (14,52) [-7,6; 53,7]	26,7 (11,49) [1,2; 52,3]	30,9 (10,27) [9,7; 52,1]
Monat 9	51,2 (11,74) [26,2; 76,1]	36,0 (14,52) [5,4; 66,7]	43,8 (12,79) [16,4; 71,1]	46,6 (10,45) [25,1; 68,1]
Monat 12	65,3 (12,04) [39,9; 90,7]	55,4 (14,52) [24,7; 86,0]	59,1 (12,29) [32,5; 85,7]	62,0 (10,46) [40,5; 83,6]
Monat 18	83,5 (12,37) [57,6; 109,5]	70,4 (14,52) [39,7; 101,0]	76,1 (12,14) [49,7; 102,4]	79,1 (10,52) [57,5; 100,7]
Monat 24	94,5 (12,04) [69,1; 119,9]	84,0 (14,52) [53,4; 114,7]	93,4 (12,74) [66,1; 120,6]	92,6 (10,53) [71,0; 114,2]
Monat 30	104,3 (12,37) [78,4; 130,2]	95,4 (14,52) [64,7; 126,0]	98,7 (16,72) [64,7; 132,7]	100,6 (10,93) [78,3; 123,0]
Monat 36	110,3 (12,37) [84,4; 136,2]	103,0 (14,52) [72,4; 133,7]	101,1 (12,29) [74,5; 127,7]	106,3 (10,54) [84,6; 127,9]
Monat 42	115,0 (12,37) [89,1; 141,0]	92,4 (17,98) [54,4; 130,3]	104,9 (13,49) [76,5; 133,3]	108,3 (10,83) [86,2; 130,4]
Monat 48	119,4 (12,37) [93,5; 145,3]	91,9 (17,98) [53,9; 129,8]	104,1 (13,63) [75,5; 132,7]	110,4 (10,84) [88,2; 132,5]
Monat 54	124,8 (12,77) [98,3; 151,4]	74,8 (25,79) [20,4; 129,2]	107,0 (12,74) [79,7; 134,2]	113,5 (10,96) [91,1; 135,8]
Monat 60	123,7 (12,37) [97,8; 149,6]	93,9 (17,98) [55,9; 131,8]	110,2 (12,74) [82,9; 137,4]	115,0 (10,72) [93,0; 136,9]
Monat 72	134,8 (13,27) [107,5; 162,2]		109,0 (12,74) [81,7; 136,2]	121,7 (11,28) [98,7; 144,6]
Monat 84	126,1 (14,89) [95,9; 156,4]		92,9 (13,49) [64,5; 121,3]	108,6 (11,97) [84,4; 132,7]
Monat 96			124,4 (21,68) [80,9; 167,9]	128,9 (23,41) [82,7; 175,1]
Monat 108			101,6 (14,62) [71,3; 131,8]	106,6 (15,50) [75,8; 137,4]
Monat 120			88,2 (13,49) [59,8; 116,6]	93,1 (14,20) [64,8; 121,4]
Monat 132			126,4 (21,68) [82,9; 169,9]	130,9 (23,41) [84,7; 177,1]
PDMS-2 Greifen				
Monat 3	3,7 (2,89) [-2,4; 9,9]	5,1 (3,03) [-1,2; 11,5]	1,6 (3,18) [-5,1; 8,4]	3,0 (2,25) [-1,6; 7,5]
Monat 6	9,0 (2,89) [2,9; 15,2]	7,8 (3,03) [1,4; 14,2]	5,3 (3,06) [-1,2; 11,8]	7,3 (2,23) [2,7; 11,8]
Monat 9	13,5 (2,89) [7,4; 19,7]	9,1 (3,03) [2,8; 15,5]	8,5 (3,56) [1,1; 15,9]	11,1 (2,29) [6,4; 15,8]
Monat 12	15,3 (2,97) [9,0; 21,5]	12,8 (3,03) [6,4; 19,2]	11,5 (3,36) [4,4; 18,5]	13,3 (2,29) [8,7; 18,0]
Monat 18	19,2 (3,05) [12,8; 25,6]	13,8 (3,03) [7,4; 20,2]	15,4 (3,32) [8,4; 22,3]	16,8 (2,31) [12,1; 21,5]
Monat 24	21,9 (2,97) [15,7; 28,2]	15,1 (3,03) [8,8; 21,5]	17,9 (3,54) [10,6; 25,2]	19,3 (2,31) [14,6; 24,0]

Zeitpunkt	AADC-010 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-011 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-1601 LS-MW (SE) [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien LS-MW (SE) [95%-KI]
Monat 30	22,9 (3,05) [16,5; 29,3]	19,5 (3,03) [13,1; 25,9]	22,9 (4,94) [12,9; 32,8]	21,7 (2,44) [16,8; 26,7]
Monat 36	23,9 (3,05) [17,5; 30,3]	19,5 (3,03) [13,1; 25,9]	24,5 (3,36) [17,4; 31,5]	23,1 (2,32) [18,4; 27,9]
Monat 42	24,9 (3,05) [18,5; 31,3]	17,7 (3,74) [9,8; 25,6]	23,3 (3,81) [15,5; 31,1]	23,0 (2,41) [18,1; 27,9]
Monat 48	24,8 (3,05) [18,4; 31,2]	18,7 (3,74) [10,8; 26,6]	25,3 (3,84) [17,4; 33,2]	23,6 (2,41) [18,7; 28,5]
Monat 54	25,8 (3,15) [19,3; 32,3]	14,4 (5,37) [3,1; 25,7]	26,1 (3,54) [18,8; 33,4]	24,6 (2,45) [19,6; 29,5]
Monat 60	24,3 (3,05) [17,9; 30,7]	19,2 (3,74) [11,3; 27,1]	22,1 (3,54) [14,8; 29,4]	22,5 (2,37) [17,7; 27,3]
Monat 72	25,5 (3,27) [18,8; 32,3]		27,9 (3,54) [20,6; 35,2]	25,9 (2,55) [20,8; 31,1]
Monat 84	23,9 (3,67) [16,5; 31,4]		22,6 (3,82) [14,8; 30,4]	22,7 (2,76) [17,2; 28,2]
Monat 96			29,9 (6,63) [16,6; 43,1]	30,2 (5,98) [18,4; 42,0]
Monat 108			23,1 (4,23) [14,5; 31,7]	23,7 (3,80) [16,2; 31,2]
Monat 120			20,6 (3,82) [12,8; 28,4]	21,0 (3,42) [14,2; 27,8]
Monat 132			30,9 (6,63) [17,6; 44,1]	31,2 (5,98) [19,4; 43,0]
PDMS-2 Fortbewegung				
Monat 3	5,0 (4,91) [-5,6; 15,6]	3,7 (7,05) [-11,2; 18,6]	4,8 (3,49) [-2,6; 12,3]	5,1 (3,93) [-3,0; 13,2]
Monat 6	12,4 (4,91) [1,8; 23,0]	6,4 (7,05) [-8,5; 21,2]	8,0 (3,37) [0,7; 15,2]	10,3 (3,91) [2,2; 18,4]
Monat 9	16,5 (4,91) [5,9; 27,1]	10,4 (7,05) [-4,5; 25,2]	11,4 (3,79) [3,5; 19,4]	14,0 (3,98) [5,8; 22,2]
Monat 12	19,2 (5,00) [8,4; 29,9]	14,0 (7,05) [-0,8; 28,9]	13,3 (3,60) [5,7; 20,9]	16,8 (3,97) [8,6; 24,9]
Monat 18	23,3 (5,12) [12,4; 34,2]	20,7 (7,05) [5,8; 35,6]	19,2 (3,62) [11,5; 26,8]	21,8 (4,01) [13,6; 30,0]
Monat 24	26,3 (5,00) [15,5; 37,0]	27,0 (7,05) [12,2; 41,9]	22,4 (3,77) [14,5; 30,3]	25,5 (4,00) [17,3; 33,7]
Monat 30	28,9 (5,12) [18,0; 39,8]	29,7 (7,05) [14,8; 44,6]	19,5 (5,17) [9,1; 30,0]	27,0 (4,16) [18,5; 35,4]
Monat 36	30,9 (5,12) [20,0; 41,8]	35,7 (7,05) [20,8; 50,6]	23,3 (3,60) [15,7; 30,9]	29,6 (4,01) [21,3; 37,8]
Monat 42	32,5 (5,12) [21,6; 43,4]	27,5 (8,72) [9,1; 45,9]	23,1 (4,04) [14,8; 31,5]	29,0 (4,12) [20,6; 37,5]
Monat 48	34,0 (5,12) [23,1; 44,9]	28,0 (8,72) [9,6; 46,4]	25,3 (4,08) [16,8; 33,7]	30,5 (4,12) [22,1; 38,9]
Monat 54	37,0 (5,25) [25,9; 48,1]	22,1 (12,52) [-4,3; 48,6]	25,0 (3,77) [17,1; 32,9]	31,6 (4,17) [23,1; 40,1]
Monat 60	36,9 (5,12) [26,0; 47,8]	26,5 (8,72) [8,1; 44,9]	30,0 (3,77) [22,1; 37,9]	33,5 (4,08) [25,1; 41,8]
Monat 72	40,9 (5,42) [29,5; 52,2]		24,8 (3,77) [16,9; 32,7]	34,1 (4,30) [25,3; 42,8]
Monat 84	39,5 (5,96) [27,2; 51,8]		21,2 (4,04) [12,9; 29,6]	31,2 (4,57) [22,0; 40,4]

Zeitpunkt	AADC-010 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-011 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-1601 LS-MW (SE) [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien LS-MW (SE) [95%-KI]
Monat 96			30,1 (6,86) [16,4; 43,9]	34,8 (9,03) [17,0; 52,6]
Monat 108			21,3 (4,44) [12,3; 30,4]	26,1 (5,96) [14,3; 37,9]
Monat 120			19,2 (4,04) [10,9; 27,6]	24,0 (5,45) [13,2; 34,9]
Monat 132			28,1 (6,86) [14,4; 41,9]	32,8 (9,03) [15,0; 50,6]
PDMS-2 Objektmanipulation				
Monat 3	-0,1 (0,75) [-1,6; 1,5]	-0,0 (1,56) [-5,9; 5,9]	0,1 (0,61) [-1,1; 1,4]	0,1 (0,53) [-1,0; 1,2]
Monat 6	-0,1 (0,75) [-1,6; 1,5]	-0,0 (1,56) [-5,9; 5,9]	0,6 (0,62) [-0,7; 1,9]	0,2 (0,53) [-0,9; 1,3]
Monat 9	-0,1 (0,75) [-1,6; 1,5]	-0,0 (1,56) [-5,9; 5,9]	0,2 (0,70) [-1,3; 1,6]	0,1 (0,54) [-1,0; 1,2]
Monat 12	0,2 (0,78) [-1,4; 1,8]	-0,0 (1,56) [-5,9; 5,9]	1,1 (0,61) [-0,1; 2,4]	0,5 (0,54) [-0,6; 1,6]
Monat 18	0,8 (0,81) [-0,8; 2,5]	1,3 (1,56) [-4,6; 7,3]	1,4 (0,70) [-0,0; 2,8]	1,2 (0,56) [0,0; 2,3]
Monat 24	0,7 (0,78) [-0,8; 2,3]	1,3 (1,56) [-4,6; 7,3]	2,4 (0,70) [1,0; 3,8]	1,3 (0,55) [0,2; 2,4]
Monat 30	0,8 (0,81) [-0,8; 2,5]	2,0 (1,56) [-3,9; 7,9]	2,6 (0,85) [0,9; 4,4]	1,5 (0,58) [0,4; 2,7]
Monat 36	1,5 (0,81) [-0,2; 3,1]	2,7 (1,56) [-3,3; 8,6]	2,9 (0,61) [1,6; 4,2]	2,2 (0,55) [1,1; 3,3]
Monat 42	2,2 (0,81) [0,6; 3,9]	1,3 (1,73) [-3,9; 6,6]	2,7 (0,70) [1,3; 4,2]	2,3 (0,58) [1,1; 3,5]
Monat 48	2,5 (0,81) [0,8; 4,1]	1,3 (1,73) [-3,9; 6,6]	2,1 (0,61) [0,9; 3,4]	2,3 (0,56) [1,2; 3,4]
Monat 54	2,7 (0,85) [0,9; 4,4]	1,0 (2,14) [-4,1; 6,1]	3,1 (0,70) [1,6; 4,5]	2,7 (0,61) [1,5; 3,9]
Monat 60	2,3 (0,81) [0,7; 4,0]	1,3 (1,73) [-3,9; 6,6]	3,7 (0,70) [2,3; 5,2]	2,6 (0,58) [1,5; 3,8]
Monat 72	2,7 (0,90) [0,9; 4,6]		4,1 (0,70) [2,6; 5,5]	3,2 (0,66) [1,9; 4,5]
Monat 84	2,7 (1,06) [0,6; 4,8]		4,1 (0,85) [2,4; 5,9]	3,2 (0,77) [1,7; 4,7]
Monat 96			4,8 (1,19) [2,4; 7,3]	4,4 (1,69) [1,0; 7,7]
Monat 108			4,8 (1,19) [2,4; 7,3]	4,4 (1,69) [1,0; 7,7]
Monat 120			3,6 (0,85) [1,9; 5,4]	3,1 (1,22) [0,7; 5,5]
Monat 132			4,8 (1,19) [2,4; 7,3]	4,4 (1,69) [1,0; 7,7]
PDMS-2 Reflexe				
Monat 3			1,0 (0,50) [-0,6; 2,6]	1,0 (0,50) [-0,6; 2,6]
Monat 6			2,0 (0,50) [0,4; 3,6]	2,0 (0,50) [0,4; 3,6]
Monat 9			2,0 (0,50) [0,4; 3,6]	2,0 (0,50) [0,4; 3,6]
Monat 12			2,0 (0,50) [0,4; 3,6]	2,0 (0,50) [0,4; 3,6]

Zeitpunkt	AADC-010 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-011 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-1601 LS-MW (SE) [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien LS-MW (SE) [95%-KI]
Monat 18			n.b.	n.b.
Monat 24			n.b.	n.b.
Monat 30			n.b.	n.b.
Monat 36			n.b.	n.b.
Monat 42			n.b.	n.b.
Monat 48			n.b.	n.b.
Monat 54			n.b.	n.b.
Monat 60			n.b.	n.b.
PDMS-2 Stationarität				
Monat 3	2,1 (1,54) [-1,1; 5,3]	4,9 (2,35) [-0,1; 9,8]	4,3 (3,01) [-2,6; 11,1]	3,8 (1,86) [-0,0; 7,7]
Monat 6	6,1 (1,54) [2,9; 9,3]	5,5 (2,35) [0,6; 10,5]	7,9 (2,94) [1,1; 14,7]	7,2 (1,85) [3,3; 11,0]
Monat 9	9,2 (1,54) [6,0; 12,4]	8,2 (2,35) [3,2; 13,2]	11,0 (3,17) [4,0; 18,0]	10,2 (1,88) [6,3; 14,1]
Monat 12	11,9 (1,60) [8,6; 15,2]	12,2 (2,35) [7,2; 17,2]	16,6 (3,09) [9,7; 23,5]	14,0 (1,89) [10,1; 17,9]
Monat 18	17,4 (1,66) [14,0; 20,8]	15,9 (2,35) [10,9; 20,8]	17,0 (3,07) [10,1; 23,9]	17,4 (1,90) [13,5; 21,3]
Monat 24	18,6 (1,60) [15,3; 21,8]	19,2 (2,35) [14,2; 24,2]	21,9 (3,17) [14,9; 28,9]	20,2 (1,90) [16,3; 24,1]
Monat 30	21,0 (1,66) [17,6; 24,4]	20,5 (2,35) [15,6; 25,5]	23,5 (3,93) [15,4; 31,7]	22,1 (1,97) [18,1; 26,1]
Monat 36	21,7 (1,66) [18,4; 25,1]	21,2 (2,35) [16,2; 26,2]	22,4 (3,09) [15,5; 29,4]	22,3 (1,90) [18,4; 26,2]
Monat 42	21,6 (1,66) [18,2; 25,0]	22,7 (2,91) [16,6; 28,8]	26,7 (3,31) [19,5; 33,9]	23,7 (1,95) [19,7; 27,7]
Monat 48	22,7 (1,66) [19,4; 26,1]	21,7 (2,91) [15,6; 27,8]	23,0 (3,34) [15,7; 30,2]	23,2 (1,95) [19,2; 27,2]
Monat 54	23,1 (1,73) [19,6; 26,7]	17,0 (4,18) [8,2; 25,8]	23,9 (3,17) [16,9; 30,9]	23,2 (1,97) [19,2; 27,3]
Monat 60	23,0 (1,66) [19,6; 26,4]	20,7 (2,91) [14,6; 26,8]	26,1 (3,17) [19,1; 33,1]	24,1 (1,93) [20,2; 28,1]
Monat 72	22,6 (1,83) [18,9; 26,3]		24,9 (3,17) [17,9; 31,9]	23,7 (2,03) [19,6; 27,9]
Monat 84	22,8 (2,12) [18,5; 27,0]		22,9 (3,31) [15,8; 30,1]	22,9 (2,15) [18,5; 27,2]
Monat 96			27,6 (4,92) [17,7; 37,6]	26,6 (4,14) [18,4; 34,8]
Monat 108			26,4 (3,52) [18,9; 33,9]	25,4 (2,76) [20,0; 30,9]
Monat 120			22,2 (3,31) [15,0; 29,4]	21,2 (2,53) [16,1; 26,3]
Monat 132			27,6 (4,92) [17,7; 37,6]	26,6 (4,14) [18,4; 34,8]
PDMS-2 Visuell-motorische Integration				
Monat 3	3,3 (4,11) [-5,6; 12,1]	-4,1 (3,01) [-10,5; 2,3]	4,7 (3,50) [-2,6; 12,0]	1,2 (2,87) [-4,6; 7,1]
Monat 6	9,5 (4,11) [0,6; 18,3]	3,7 (2,41) [-1,4; 8,8]	6,1 (3,34) [-0,9; 13,1]	5,9 (2,81) [0,1; 11,7]
Monat 9	13,7 (4,11)	8,7 (2,41)	13,1 (3,96)	11,1 (2,89)

Zeitpunkt	AADC-010 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-011 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-1601 LS-MW (SE) [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien LS-MW (SE) [95%-KI]
	[4,8; 22,5]	[3,6; 13,8]	[4,9; 21,2]	[5,2; 16,9]
Monat 12	20,3 (4,20) [11,4; 29,3]	16,7 (2,41) [11,6; 21,8]	17,7 (3,72) [10,0; 25,4]	17,4 (2,90) [11,5; 23,3]
Monat 18	24,4 (4,29) [15,3; 33,5]	19,1 (2,41) [14,0; 24,2]	24,7 (3,68) [17,1; 32,3]	22,1 (2,92) [16,2; 28,1]
Monat 24	28,6 (4,20) [19,6; 37,5]	21,7 (2,41) [16,6; 26,8]	30,9 (3,95) [22,8; 39,0]	26,6 (2,92) [20,6; 32,5]
Monat 30	32,1 (4,29) [23,0; 41,2]	24,1 (2,41) [19,0; 29,2]	32,0 (5,66) [20,7; 43,4]	28,6 (3,08) [22,3; 34,8]
Monat 36	33,8 (4,29) [24,7; 42,9]	24,4 (2,41) [19,3; 29,5]	30,4 (3,72) [22,7; 38,0]	29,5 (2,93) [23,5; 35,4]
Monat 42	35,3 (4,29) [26,2; 44,4]	23,7 (2,99) [17,4; 30,0]	31,3 (4,28) [22,6; 40,0]	30,5 (3,04) [24,4; 36,7]
Monat 48	36,9 (4,29) [27,8; 46,0]	22,7 (2,99) [16,4; 29,0]	30,7 (4,30) [21,9; 39,4]	31,1 (3,04) [24,9; 37,2]
Monat 54	37,7 (4,41) [28,4; 47,0]	21,4 (4,30) [12,3; 30,5]	31,3 (3,95) [23,2; 39,4]	31,8 (3,09) [25,5; 38,0]
Monat 60	38,6 (4,29) [29,5; 47,7]	26,7 (2,99) [20,4; 33,0]	30,9 (3,95) [22,8; 39,0]	32,6 (3,00) [26,6; 38,7]
Monat 72	44,5 (4,56) [35,0; 54,0]		30,1 (3,95) [22,0; 38,2]	35,3 (3,22) [28,8; 41,8]
Monat 84	38,6 (5,05) [28,3; 48,9]		24,9 (4,29) [16,2; 33,6]	29,4 (3,48) [22,4; 36,3]
Monat 96			33,9 (7,69) [18,6; 49,3]	33,3 (7,52) [18,5; 48,2]
Monat 108			29,5 (4,80) [19,8; 39,1]	29,2 (4,78) [19,8; 38,7]
Monat 120			25,1 (4,29) [16,4; 33,9]	24,9 (4,31) [16,4; 33,5]
Monat 132			36,9 (7,69) [21,6; 52,3]	36,3 (7,52) [21,5; 51,2]
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der Datenschnitt 2022 der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Zur Auswertung wurde ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten Studie (nur für gepoolte Daten), Zeitpunkt, Alter bei Beginn der Gentherapie und Baseline Score genutzt.				
Anz. = Anzahl; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Least-Squares Mittelwert; n.b. = nicht berechenbar; Pat. = Patienten; PDMS-2 = Peabody Developmental Motor Scale, Second edition; SE = Standardfehler				

1.11 Motorische Funktion - AIMS

Tabelle 2-14: Ergebnisse für "Morbidity: Motorische Funktion - AIMS, Absolutwerte" aus weiteren Untersuchungen.

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
AIMS Gesamtscore, Absolutwerte						
NTUH-AADC-010	Baseline	10	10 / 0	1,60 (0,97)	0,91; 2,29	1,00 (1,00 - 4,00)
	Monat 3	10	10 / 0	5,80 (4,59)	2,52; 9,08	5,00 (1,00 - 16,00)
	Monat 6	10	10 / 0	11,50 (8,54)	5,39; 17,61	9,00 (3,00 - 28,00)
	Monat 9	10	10 / 0	16,30 (11,43)	8,12; 24,48	14,00 (4,00 - 40,00)
	Monat 12	9	9 / 0	18,56 (13,15)	8,44; 28,67	17,00 (5,00 - 48,00)
	Monat 18	9	8 / 1	21,00 (15,55)	8,00; 34,00	16,50 (6,00 - 50,00)
	Monat 24	9	9 / 0	25,11 (16,73)	12,25; 37,97	25,00 (7,00 - 51,00)
	Monat 30	8	8 / 0	24,75 (17,22)	10,35; 39,15	20,00 (7,00 - 52,00)
	Monat 36	8	8 / 0	25,75 (18,58)	10,22; 41,28	19,50 (8,00 - 55,00)
	Monat 42	8	8 / 0	26,62 (18,74)	10,96; 42,29	20,00 (8,00 - 57,00)
	Monat 48	8	8 / 0	26,88 (18,86)	11,10; 42,65	19,00 (9,00 - 56,00)
	Monat 54	8	7 / 1	29,29 (19,31)	11,43; 47,15	28,00 (8,00 - 56,00)
	Monat 60	8	8 / 0	27,50 (18,87)	11,73; 43,27	21,00 (8,00 - 56,00)
Monat 72	6	6 / 0	33,67 (19,77)	12,92; 54,41	33,00 (11,00 - 56,00)	
Monat 84	4	4 / 0	27,00 (20,54)	-5,69; 59,69	20,50 (11,00 - 56,00)	
NTUH-AADC-011	Baseline	3	3 / 0	4,00 (3,46)	-4,61; 12,61	2,00 (2,00 - 8,00)
	Monat 3	3	3 / 0	6,67 (6,35)	-9,11; 22,44	3,00 (3,00 - 14,00)
	Monat 6	3	3 / 0	10,00 (8,19)	-10,33; 30,33	8,00 (3,00 - 19,00)
	Monat 9	3	3 / 0	13,00 (10,44)	-12,94; 38,94	8,00 (6,00 - 25,00)
	Monat 12	3	3 / 0	17,67 (15,95)	-21,95; 57,28	10,00 (7,00 - 36,00)
	Monat 18	3	3 / 0	24,67 (22,05)	-30,12; 79,45	19,00 (6,00 - 49,00)
	Monat 24	3	3 / 0	29,00 (21,66)	-24,80; 82,80	26,00 (9,00 - 52,00)
	Monat 30	3	3 / 0	30,33 (22,59)	-25,78; 86,45	28,00 (9,00 - 54,00)
	Monat 36	3	3 / 0	32,00 (23,64)	-26,73; 90,73	29,00 (10,00 - 57,00)
	Monat 42	2	2 / 0	20,50 (16,26)	-125,62; 166,62	20,50 (9,00 - 32,00)
	Monat 48	2	2 / 0	19,50 (14,85)	-113,92; 152,92	19,50 (9,00 - 30,00)
Monat 54	2	1 / 1	6,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	6,00 (6,00 - 6,00)	
Monat 60	2	2 / 0	19,00 (16,97)	-133,47; 171,47	19,00 (7,00 - 31,00)	
NTUH-AADC-1601	Baseline	8	5 / 3	2,60 (2,07)	0,03; 5,17	3,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 3	8	7 / 1	6,14 (5,34)	1,21; 11,08	6,00 (0,00 - 16,00)
	Monat 6	8	8 / 0	8,12 (7,30)	2,02; 14,23	6,00 (1,00 - 24,00)
	Monat 9	8	6 / 2	11,17 (6,97)	3,85; 18,48	12,00 (2,00 - 18,00)
	Monat 12	8	7 / 1	15,00 (9,93)	5,81; 24,19	11,00 (3,00 - 31,00)
	Monat 18	7	5 / 2	20,80 (9,73)	8,72; 32,88	23,00 (8,00 - 32,00)
	Monat 24	7	5 / 2	22,00 (10,86)	8,51; 35,49	24,00 (5,00 - 33,00)
	Monat 30	7	2 / 5	28,00 (7,07)	-35,53; 91,53	28,00 (23,00 - 33,00)
	Monat 36	7	5 / 2	21,80 (15,29)	2,82; 40,78	26,00 (3,00 - 39,00)
	Monat 42	7	4 / 3	28,00 (12,06)	8,82; 47,18	31,00 (11,00 - 39,00)
Monat 48	7	4 / 3	28,25 (14,43)	5,29; 51,21	31,00 (9,00 - 42,00)	

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 54	6	5 / 1	27,80 (13,37)	11,20; 44,40	30,00 (10,00 - 43,00)
	Monat 60	6	5 / 1	28,60 (10,50)	15,56; 41,64	31,00 (14,00 - 39,00)
	Monat 72	6	5 / 1	28,40 (10,36)	15,54; 41,26	32,00 (13,00 - 38,00)
	Monat 84	6	4 / 2	21,75 (9,32)	6,92; 36,58	21,50 (12,00 - 32,00)
	Monat 96	6	1 / 5	33,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	33,00 (33,00 - 33,00)
	Monat 108	6	3 / 3	20,00 (11,53)	-8,65; 48,65	16,00 (11,00 - 33,00)
	Monat 120	6	4 / 2	21,50 (12,18)	2,12; 40,88	23,00 (7,00 - 33,00)
	Monat 132	2	1 / 1	29,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	29,00 (29,00 - 29,00)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	18 / 3	2,28 (1,93)	1,32; 3,24	2,00 (0,00 - 8,00)
	Monat 3	21	20 / 1	6,05 (4,83)	3,79; 8,31	4,50 (0,00 - 16,00)
	Monat 6	21	21 / 0	10,00 (7,79)	6,45; 13,55	6,00 (1,00 - 28,00)
	Monat 9	21	19 / 2	14,16 (9,83)	9,42; 18,90	11,00 (2,00 - 40,00)
	Monat 12	20	19 / 1	17,11 (11,87)	11,38; 22,83	11,00 (3,00 - 48,00)
	Monat 18	19	16 / 3	21,62 (14,32)	13,99; 29,26	20,50 (6,00 - 50,00)
	Monat 24	19	17 / 2	24,88 (15,29)	17,02; 32,74	25,00 (5,00 - 52,00)
	Monat 30	18	13 / 5	26,54 (16,38)	16,64; 36,44	25,00 (7,00 - 54,00)
	Monat 36	18	16 / 2	25,69 (17,63)	16,29; 35,08	26,00 (3,00 - 57,00)
	Monat 42	17	14 / 3	26,14 (15,78)	17,03; 35,25	28,00 (8,00 - 57,00)
	Monat 48	17	14 / 3	26,21 (16,28)	16,81; 35,62	26,00 (9,00 - 56,00)
	Monat 54	16	13 / 3	26,92 (16,91)	16,70; 37,14	28,00 (6,00 - 56,00)
	Monat 60	16	15 / 1	26,73 (15,50)	18,15; 35,32	27,00 (7,00 - 56,00)
	Monat 72	12	11 / 1	31,27 (15,68)	20,74; 41,81	32,00 (11,00 - 56,00)
	Monat 84	10	8 / 2	24,38 (15,03)	11,81; 36,94	21,50 (11,00 - 56,00)
	Monat 96	6	1 / 5	33,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	33,00 (33,00 - 33,00)
Monat 108	6	3 / 3	20,00 (11,53)	-8,65; 48,65	16,00 (11,00 - 33,00)	
Monat 120	6	4 / 2	21,50 (12,18)	2,12; 40,88	23,00 (7,00 - 33,00)	
Monat 132	2	1 / 1	29,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	29,00 (29,00 - 29,00)	
AIMS Geneigt, Absolutwerte						
NTUH-AADC-010	Baseline	10	10 / 0	0,50 (0,71)	-0,01; 1,01	0,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 3	10	10 / 0	2,00 (2,31)	0,35; 3,65	1,50 (0,00 - 7,00)
	Monat 6	10	10 / 0	4,20 (3,94)	1,38; 7,02	3,50 (0,00 - 12,00)
	Monat 9	10	10 / 0	6,10 (4,93)	2,57; 9,63	4,00 (1,00 - 16,00)
	Monat 12	9	9 / 0	7,33 (5,81)	2,87; 11,80	7,00 (1,00 - 20,00)
	Monat 18	9	8 / 1	8,12 (6,73)	2,50; 13,75	6,50 (2,00 - 21,00)
	Monat 24	9	9 / 0	10,00 (7,84)	3,97; 16,03	12,00 (2,00 - 21,00)
	Monat 30	8	8 / 0	9,62 (8,12)	2,83; 16,42	8,00 (2,00 - 21,00)
	Monat 36	8	8 / 0	9,75 (8,15)	2,93; 16,57	7,50 (2,00 - 21,00)
	Monat 42	8	8 / 0	9,88 (8,22)	3,00; 16,75	7,50 (2,00 - 21,00)
	Monat 48	8	8 / 0	9,75 (8,35)	2,77; 16,73	7,50 (2,00 - 21,00)
	Monat 54	8	7 / 1	10,71 (8,52)	2,84; 18,59	12,00 (2,00 - 21,00)
	Monat 60	8	8 / 0	9,75 (8,19)	2,90; 16,60	7,00 (2,00 - 21,00)
	Monat 72	6	6 / 0	12,33 (8,09)	3,84; 20,82	13,00 (3,00 - 21,00)
Monat 84	4	4 / 0	9,50 (8,89)	-4,64; 23,64	7,50 (2,00 - 21,00)	
NTUH-AADC-011	Baseline	3	3 / 0	1,33 (0,58)	-0,10; 2,77	1,00 (1,00 - 2,00)
	Monat 3	3	3 / 0	2,33 (2,31)	-3,40; 8,07	1,00 (1,00 - 5,00)
	Monat 6	3	3 / 0	3,67 (3,06)	-3,92; 11,26	3,00 (1,00 - 7,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 9	3	3 / 0	4,67 (4,73)	-7,07; 16,41	3,00 (1,00 - 10,00)
	Monat 12	3	3 / 0	6,00 (7,00)	-11,39; 23,39	3,00 (1,00 - 14,00)
	Monat 18	3	3 / 0	10,00 (10,15)	-15,21; 35,21	8,00 (1,00 - 21,00)
	Monat 24	3	3 / 0	10,67 (9,61)	-13,20; 34,54	9,00 (2,00 - 21,00)
	Monat 30	3	3 / 0	11,33 (9,50)	-12,28; 34,94	11,00 (2,00 - 21,00)
	Monat 36	3	3 / 0	11,67 (9,02)	-10,74; 34,07	11,00 (3,00 - 21,00)
	Monat 42	2	2 / 0	6,50 (6,36)	-50,68; 63,68	6,50 (2,00 - 11,00)
	Monat 48	2	2 / 0	6,00 (5,66)	-44,82; 56,82	6,00 (2,00 - 10,00)
	Monat 54	2	1 / 1	1,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	1,00 (1,00 - 1,00)
	Monat 60	2	2 / 0	5,50 (6,36)	-51,68; 62,68	5,50 (1,00 - 10,00)
NTUH-AADC-1601	Baseline	8	5 / 3	0,60 (0,55)	-0,08; 1,28	1,00 (0,00 - 1,00)
	Monat 3	8	7 / 1	1,71 (1,50)	0,33; 3,10	2,00 (0,00 - 4,00)
	Monat 6	8	8 / 0	2,62 (2,56)	0,48; 4,77	1,50 (0,00 - 7,00)
	Monat 9	8	6 / 2	3,83 (2,79)	0,91; 6,76	4,00 (1,00 - 7,00)
	Monat 12	8	7 / 1	5,57 (3,69)	2,16; 8,98	5,00 (2,00 - 11,00)
	Monat 18	7	5 / 2	7,20 (3,56)	2,78; 11,62	8,00 (3,00 - 11,00)
	Monat 24	7	5 / 2	7,00 (4,53)	1,38; 12,62	9,00 (0,00 - 11,00)
	Monat 30	7	2 / 5	9,50 (3,54)	-22,27; 41,27	9,50 (7,00 - 12,00)
	Monat 36	7	5 / 2	7,00 (5,24)	0,49; 13,51	7,00 (1,00 - 14,00)
	Monat 42	7	4 / 3	9,50 (5,20)	1,23; 17,77	10,00 (3,00 - 15,00)
	Monat 48	7	4 / 3	10,25 (6,08)	0,58; 19,92	10,50 (3,00 - 17,00)
	Monat 54	6	5 / 1	9,60 (5,77)	2,43; 16,77	8,00 (3,00 - 17,00)
	Monat 60	6	5 / 1	10,40 (5,13)	4,03; 16,77	9,00 (4,00 - 17,00)
	Monat 72	6	5 / 1	9,80 (4,15)	4,65; 14,95	9,00 (5,00 - 15,00)
	Monat 84	6	3 / 3	7,67 (2,31)	1,93; 13,40	9,00 (5,00 - 9,00)
Monat 96	6	1 / 5	11,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	11,00 (11,00 - 11,00)	
Monat 108	6	2 / 4	7,50 (4,95)	-36,97; 51,97	7,50 (4,00 - 11,00)	
Monat 120	6	3 / 3	8,00 (4,36)	-2,83; 18,83	10,00 (3,00 - 11,00)	
Monat 132	2	1 / 1	9,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	9,00 (9,00 - 9,00)	
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	18 / 3	0,67 (0,69)	0,33; 1,01	1,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 3	21	20 / 1	1,95 (1,96)	1,03; 2,87	1,50 (0,00 - 7,00)
	Monat 6	21	21 / 0	3,52 (3,28)	2,03; 5,02	2,00 (0,00 - 12,00)
	Monat 9	21	19 / 2	5,16 (4,23)	3,12; 7,20	3,00 (1,00 - 16,00)
	Monat 12	20	19 / 1	6,47 (5,07)	4,03; 8,92	5,00 (1,00 - 20,00)
	Monat 18	19	16 / 3	8,19 (6,26)	4,85; 11,53	8,00 (1,00 - 21,00)
	Monat 24	19	17 / 2	9,24 (7,05)	5,61; 12,86	9,00 (0,00 - 21,00)
	Monat 30	18	13 / 5	10,00 (7,43)	5,51; 14,49	11,00 (2,00 - 21,00)
	Monat 36	18	16 / 2	9,25 (7,22)	5,40; 13,10	8,50 (1,00 - 21,00)
	Monat 42	17	14 / 3	9,29 (6,87)	5,32; 13,25	9,50 (2,00 - 21,00)
	Monat 48	17	14 / 3	9,36 (7,11)	5,25; 13,46	9,00 (2,00 - 21,00)
	Monat 54	16	13 / 3	9,54 (7,37)	5,09; 13,99	8,00 (1,00 - 21,00)
	Monat 60	16	15 / 1	9,40 (6,82)	5,62; 13,18	9,00 (1,00 - 21,00)
	Monat 72	12	11 / 1	11,18 (6,43)	6,86; 15,50	12,00 (3,00 - 21,00)
	Monat 84	10	7 / 3	8,71 (6,50)	2,70; 14,72	9,00 (2,00 - 21,00)
Monat 96	6	1 / 5	11,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	11,00 (11,00 - 11,00)	
Monat 108	6	2 / 4	7,50 (4,95)	-36,97; 51,97	7,50 (4,00 - 11,00)	

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 120	6	3 / 3	8,00 (4,36)	-2,83; 18,83	10,00 (3,00 - 11,00)
	Monat 132	2	1 / 1	9,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	9,00 (9,00 - 9,00)
AIMS Sitzend, Absolutwerte						
NTUH-AADC-010	Baseline	10	10 / 0	0,10 (0,32)	-0,13; 0,33	0,00 (0,00 - 1,00)
	Monat 3	10	10 / 0	0,60 (0,70)	0,10; 1,10	0,50 (0,00 - 2,00)
	Monat 6	10	10 / 0	1,60 (1,43)	0,58; 2,62	1,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 9	10	10 / 0	2,90 (2,85)	0,86; 4,94	2,00 (0,00 - 10,00)
	Monat 12	9	9 / 0	3,67 (3,24)	1,18; 6,16	3,00 (1,00 - 12,00)
	Monat 18	9	8 / 1	5,12 (4,36)	1,48; 8,77	3,50 (1,00 - 12,00)
	Monat 24	9	9 / 0	6,11 (4,54)	2,62; 9,60	4,00 (1,00 - 12,00)
	Monat 30	8	8 / 0	6,00 (4,17)	2,51; 9,49	4,50 (2,00 - 12,00)
	Monat 36	8	8 / 0	6,50 (4,60)	2,66; 10,34	4,00 (2,00 - 12,00)
	Monat 42	8	8 / 0	6,38 (4,72)	2,43; 10,32	4,00 (2,00 - 12,00)
	Monat 48	8	8 / 0	6,62 (4,50)	2,86; 10,39	4,00 (2,00 - 12,00)
	Monat 54	8	7 / 1	7,14 (4,63)	2,86; 11,43	5,00 (2,00 - 12,00)
	Monat 60	8	8 / 0	6,62 (4,53)	2,83; 10,42	4,50 (2,00 - 12,00)
	Monat 72	6	6 / 0	7,33 (5,20)	1,87; 12,79	8,00 (1,00 - 12,00)
Monat 84	4	4 / 0	5,25 (4,72)	-2,26; 12,76	4,00 (1,00 - 12,00)	
NTUH-AADC-011	Baseline	3	3 / 0	0,67 (1,15)	-2,20; 3,54	0,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 3	3	3 / 0	1,00 (1,00)	-1,48; 3,48	1,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 6	3	3 / 0	2,00 (1,73)	-2,30; 6,30	1,00 (1,00 - 4,00)
	Monat 9	3	3 / 0	2,67 (2,89)	-4,50; 9,84	1,00 (1,00 - 6,00)
	Monat 12	3	3 / 0	4,00 (4,36)	-6,83; 14,83	2,00 (1,00 - 9,00)
	Monat 18	3	3 / 0	5,33 (5,86)	-9,22; 19,89	3,00 (1,00 - 12,00)
	Monat 24	3	3 / 0	6,33 (5,13)	-6,41; 19,08	5,00 (2,00 - 12,00)
	Monat 30	3	3 / 0	6,33 (5,13)	-6,41; 19,08	5,00 (2,00 - 12,00)
	Monat 36	3	3 / 0	6,67 (5,03)	-5,84; 19,17	6,00 (2,00 - 12,00)
	Monat 42	2	2 / 0	5,50 (4,95)	-38,97; 49,97	5,50 (2,00 - 9,00)
	Monat 48	2	2 / 0	5,00 (4,24)	-33,12; 43,12	5,00 (2,00 - 8,00)
	Monat 54	2	1 / 1	2,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	2,00 (2,00 - 2,00)
Monat 60	2	2 / 0	5,50 (4,95)	-38,97; 49,97	5,50 (2,00 - 9,00)	
NTUH-AADC-1601	Baseline	8	5 / 3	0,40 (0,55)	-0,28; 1,08	0,00 (0,00 - 1,00)
	Monat 3	8	7 / 1	0,71 (1,11)	-0,31; 1,74	0,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 6	8	8 / 0	1,50 (1,69)	0,09; 2,91	1,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 9	8	6 / 2	2,67 (1,86)	0,71; 4,62	2,50 (1,00 - 5,00)
	Monat 12	8	7 / 1	3,14 (2,54)	0,79; 5,50	3,00 (1,00 - 8,00)
	Monat 18	7	5 / 2	5,80 (3,27)	1,74; 9,86	7,00 (1,00 - 9,00)
	Monat 24	7	5 / 2	6,80 (3,42)	2,55; 11,05	8,00 (1,00 - 10,00)
	Monat 30	7	2 / 5	8,50 (0,71)	2,15; 14,85	8,50 (8,00 - 9,00)
	Monat 36	7	5 / 2	6,20 (4,76)	0,28; 12,12	9,00 (1,00 - 10,00)
	Monat 42	7	4 / 3	8,00 (3,46)	2,49; 13,51	9,00 (3,00 - 11,00)
	Monat 48	7	4 / 3	8,00 (4,76)	0,42; 15,58	10,00 (1,00 - 11,00)
	Monat 54	6	5 / 1	8,40 (4,22)	3,16; 13,64	10,00 (1,00 - 11,00)
	Monat 60	6	5 / 1	8,80 (3,27)	4,74; 12,86	10,00 (3,00 - 11,00)
Monat 72	6	5 / 1	9,00 (3,94)	4,11; 13,89	11,00 (2,00 - 11,00)	
Monat 84	6	4 / 2	7,00 (4,24)	0,25; 13,75	8,00 (1,00 - 11,00)	

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 96	6	1 / 5	10,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	10,00 (10,00 - 10,00)
	Monat 108	6	3 / 3	6,33 (4,73)	-5,41; 18,07	8,00 (1,00 - 10,00)
	Monat 120	6	4 / 2	7,00 (4,08)	0,50; 13,50	8,50 (1,00 - 10,00)
	Monat 132	2	1 / 1	8,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	8,00 (8,00 - 8,00)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	18 / 3	0,28 (0,57)	-0,01; 0,56	0,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 3	21	20 / 1	0,70 (0,86)	0,30; 1,10	0,50 (0,00 - 3,00)
	Monat 6	21	21 / 0	1,62 (1,50)	0,94; 2,30	1,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 9	21	19 / 2	2,79 (2,44)	1,61; 3,97	2,00 (0,00 - 10,00)
	Monat 12	20	19 / 1	3,53 (3,01)	2,08; 4,98	3,00 (1,00 - 12,00)
	Monat 18	19	16 / 3	5,38 (4,05)	3,22; 7,53	4,00 (1,00 - 12,00)
	Monat 24	19	17 / 2	6,35 (4,08)	4,26; 8,45	5,00 (1,00 - 12,00)
	Monat 30	18	13 / 5	6,46 (3,93)	4,09; 8,84	5,00 (2,00 - 12,00)
	Monat 36	18	16 / 2	6,44 (4,40)	4,09; 8,78	5,00 (1,00 - 12,00)
	Monat 42	17	14 / 3	6,71 (4,18)	4,30; 9,13	6,50 (2,00 - 12,00)
	Monat 48	17	14 / 3	6,79 (4,30)	4,30; 9,27	6,00 (1,00 - 12,00)
	Monat 54	16	13 / 3	7,23 (4,42)	4,56; 9,90	9,00 (1,00 - 12,00)
	Monat 60	16	15 / 1	7,20 (4,07)	4,94; 9,46	9,00 (2,00 - 12,00)
	Monat 72	12	11 / 1	8,09 (4,53)	5,05; 11,13	11,00 (1,00 - 12,00)
	Monat 84	10	8 / 2	6,12 (4,26)	2,57; 9,68	6,00 (1,00 - 12,00)
	Monat 96	6	1 / 5	10,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	10,00 (10,00 - 10,00)
Monat 108	6	3 / 3	6,33 (4,73)	-5,41; 18,07	8,00 (1,00 - 10,00)	
Monat 120	6	4 / 2	7,00 (4,08)	0,50; 13,50	8,50 (1,00 - 10,00)	
Monat 132	2	1 / 1	8,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	8,00 (8,00 - 8,00)	
AIMS Stehend, Absolutwerte						
NTUH-AADC-010	Baseline	10	10 / 0	0,10 (0,32)	-0,13; 0,33	0,00 (0,00 - 1,00)
	Monat 3	10	10 / 0	0,40 (0,70)	-0,10; 0,90	0,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 6	10	10 / 0	1,00 (1,05)	0,25; 1,75	1,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 9	10	10 / 0	1,30 (1,64)	0,13; 2,47	1,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 12	9	9 / 0	1,44 (2,30)	-0,32; 3,21	0,00 (0,00 - 7,00)
	Monat 18	9	8 / 1	1,75 (2,76)	-0,56; 4,06	0,50 (0,00 - 8,00)
	Monat 24	9	9 / 0	2,22 (2,91)	-0,01; 4,46	1,00 (0,00 - 9,00)
	Monat 30	8	8 / 0	2,38 (3,42)	-0,48; 5,23	1,00 (0,00 - 10,00)
	Monat 36	8	8 / 0	3,00 (4,41)	-0,68; 6,68	1,50 (0,00 - 13,00)
	Monat 42	8	8 / 0	3,75 (4,80)	-0,27; 7,77	2,50 (0,00 - 15,00)
	Monat 48	8	8 / 0	3,75 (4,89)	-0,34; 7,84	2,00 (0,00 - 14,00)
	Monat 54	8	7 / 1	4,57 (4,86)	0,08; 9,07	3,00 (0,00 - 14,00)
	Monat 60	8	8 / 0	4,25 (4,77)	0,26; 8,24	3,00 (0,00 - 14,00)
	Monat 72	6	6 / 0	6,33 (5,72)	0,34; 12,33	4,00 (1,00 - 14,00)
Monat 84	4	4 / 0	5,00 (6,06)	-4,64; 14,64	2,50 (1,00 - 14,00)	
NTUH-AADC-011	Baseline	3	3 / 0	1,00 (1,00)	-1,48; 3,48	1,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 3	3	3 / 0	1,33 (1,53)	-2,46; 5,13	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 6	3	3 / 0	1,33 (1,53)	-2,46; 5,13	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 9	3	3 / 0	1,67 (1,15)	-1,20; 4,54	1,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 12	3	3 / 0	2,00 (1,73)	-2,30; 6,30	1,00 (1,00 - 4,00)
	Monat 18	3	3 / 0	3,33 (3,21)	-4,65; 11,32	2,00 (1,00 - 7,00)
Monat 24	3	3 / 0	5,00 (4,36)	-5,83; 15,83	3,00 (2,00 - 10,00)	

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 30	3	3 / 0	5,67 (5,51)	-8,01; 19,35	3,00 (2,00 - 12,00)
	Monat 36	3	3 / 0	6,67 (7,23)	-11,30; 24,64	3,00 (2,00 - 15,00)
	Monat 42	2	2 / 0	2,50 (0,71)	-3,85; 8,85	2,50 (2,00 - 3,00)
	Monat 48	2	2 / 0	2,50 (0,71)	-3,85; 8,85	2,50 (2,00 - 3,00)
	Monat 54	2	1 / 1	1,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	1,00 (1,00 - 1,00)
	Monat 60	2	2 / 0	2,00 (1,41)	-10,71; 14,71	2,00 (1,00 - 3,00)
NTUH-AADC-1601	Baseline	8	5 / 3	0,60 (0,55)	-0,08; 1,28	1,00 (0,00 - 1,00)
	Monat 3	8	7 / 1	0,43 (0,79)	-0,30; 1,16	0,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 6	8	8 / 0	0,62 (1,06)	-0,26; 1,51	0,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 9	8	6 / 2	1,33 (1,21)	0,06; 2,60	1,50 (0,00 - 3,00)
	Monat 12	8	7 / 1	1,29 (1,11)	0,26; 2,31	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 18	7	5 / 2	1,20 (1,30)	-0,42; 2,82	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 24	7	5 / 2	1,80 (0,84)	0,76; 2,84	2,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 30	7	2 / 5	2,50 (0,71)	-3,85; 8,85	2,50 (2,00 - 3,00)
	Monat 36	7	5 / 2	2,60 (2,30)	-0,26; 5,46	3,00 (0,00 - 6,00)
	Monat 42	7	4 / 3	2,75 (1,26)	0,75; 4,75	3,00 (1,00 - 4,00)
	Monat 48	7	4 / 3	2,75 (1,71)	0,03; 5,47	2,50 (1,00 - 5,00)
	Monat 54	6	4 / 2	3,25 (2,06)	-0,03; 6,53	3,00 (1,00 - 6,00)
	Monat 60	6	4 / 2	2,75 (0,50)	1,95; 3,55	3,00 (2,00 - 3,00)
	Monat 72	6	5 / 1	2,40 (0,89)	1,29; 3,51	3,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 84	6	4 / 2	2,00 (1,15)	0,16; 3,84	2,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 96	6	1 / 5	3,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	3,00 (3,00 - 3,00)
Monat 108	6	3 / 3	2,33 (1,15)	-0,54; 5,20	3,00 (1,00 - 3,00)	
Monat 120	6	4 / 2	2,00 (1,41)	-0,25; 4,25	2,50 (0,00 - 3,00)	
Monat 132	2	1 / 1	3,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	3,00 (3,00 - 3,00)	
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	18 / 3	0,39 (0,61)	0,09; 0,69	0,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 3	21	20 / 1	0,55 (0,89)	0,13; 0,97	0,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 6	21	21 / 0	0,90 (1,09)	0,41; 1,40	0,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 9	21	19 / 2	1,37 (1,38)	0,70; 2,03	1,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 12	20	19 / 1	1,47 (1,78)	0,62; 2,33	1,00 (0,00 - 7,00)
	Monat 18	19	16 / 3	1,88 (2,45)	0,57; 3,18	1,00 (0,00 - 8,00)
	Monat 24	19	17 / 2	2,59 (2,85)	1,12; 4,05	2,00 (0,00 - 10,00)
	Monat 30	18	13 / 5	3,15 (3,74)	0,89; 5,41	2,00 (0,00 - 12,00)
	Monat 36	18	16 / 2	3,56 (4,46)	1,19; 5,94	2,50 (0,00 - 15,00)
	Monat 42	17	14 / 3	3,29 (3,63)	1,19; 5,38	3,00 (0,00 - 15,00)
	Monat 48	17	14 / 3	3,29 (3,73)	1,13; 5,44	2,50 (0,00 - 14,00)
	Monat 54	16	12 / 4	3,83 (3,90)	1,35; 6,31	3,00 (0,00 - 14,00)
	Monat 60	16	14 / 2	3,50 (3,65)	1,39; 5,61	3,00 (0,00 - 14,00)
	Monat 72	12	11 / 1	4,55 (4,57)	1,48; 7,61	3,00 (1,00 - 14,00)
	Monat 84	10	8 / 2	3,50 (4,34)	-0,13; 7,13	2,50 (1,00 - 14,00)
	Monat 96	6	1 / 5	3,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	3,00 (3,00 - 3,00)
Monat 108	6	3 / 3	2,33 (1,15)	-0,54; 5,20	3,00 (1,00 - 3,00)	
Monat 120	6	4 / 2	2,00 (1,41)	-0,25; 4,25	2,50 (0,00 - 3,00)	
Monat 132	2	1 / 1	3,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	3,00 (3,00 - 3,00)	
AIMS Rückenlage, Absolutwerte						
NTUH-	Baseline	10	10 / 0	0,90 (0,57)	0,49; 1,31	1,00 (0,00 - 2,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
AADC-010	Monat 3	10	10 / 0	2,80 (1,75)	1,55; 4,05	2,50 (1,00 - 7,00)
	Monat 6	10	10 / 0	4,70 (2,63)	2,82; 6,58	3,50 (1,00 - 9,00)
	Monat 9	10	10 / 0	6,00 (2,62)	4,12; 7,88	6,00 (3,00 - 9,00)
	Monat 12	9	9 / 0	6,11 (2,76)	3,99; 8,23	8,00 (3,00 - 9,00)
	Monat 18	9	8 / 1	6,00 (2,83)	3,64; 8,36	6,00 (3,00 - 9,00)
	Monat 24	9	9 / 0	6,78 (2,68)	4,72; 8,84	8,00 (3,00 - 9,00)
	Monat 30	8	8 / 0	6,75 (2,66)	4,53; 8,97	8,00 (3,00 - 9,00)
	Monat 36	8	8 / 0	6,50 (2,98)	4,01; 8,99	8,00 (3,00 - 9,00)
	Monat 42	8	8 / 0	6,62 (2,72)	4,35; 8,90	7,50 (3,00 - 9,00)
	Monat 48	8	8 / 0	6,75 (2,66)	4,53; 8,97	7,50 (3,00 - 9,00)
	Monat 54	8	7 / 1	6,86 (2,85)	4,22; 9,50	9,00 (3,00 - 9,00)
	Monat 60	8	8 / 0	6,88 (2,47)	4,81; 8,94	7,50 (3,00 - 9,00)
	Monat 72	6	6 / 0	7,67 (2,16)	5,40; 9,93	9,00 (4,00 - 9,00)
Monat 84	4	4 / 0	7,25 (2,06)	3,97; 10,53	7,50 (5,00 - 9,00)	
NTUH-AADC-011	Baseline	3	3 / 0	1,00 (1,00)	-1,48; 3,48	1,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 3	3	3 / 0	2,00 (1,73)	-2,30; 6,30	1,00 (1,00 - 4,00)
	Monat 6	3	3 / 0	3,00 (2,00)	-1,97; 7,97	3,00 (1,00 - 5,00)
	Monat 9	3	3 / 0	4,00 (1,73)	-0,30; 8,30	3,00 (3,00 - 6,00)
	Monat 12	3	3 / 0	5,67 (3,06)	-1,92; 13,26	5,00 (3,00 - 9,00)
	Monat 18	3	3 / 0	6,00 (3,00)	-1,45; 13,45	6,00 (3,00 - 9,00)
	Monat 24	3	3 / 0	7,00 (3,46)	-1,61; 15,61	9,00 (3,00 - 9,00)
	Monat 30	3	3 / 0	7,00 (3,46)	-1,61; 15,61	9,00 (3,00 - 9,00)
	Monat 36	3	3 / 0	7,00 (3,46)	-1,61; 15,61	9,00 (3,00 - 9,00)
	Monat 42	2	2 / 0	6,00 (4,24)	-32,12; 44,12	6,00 (3,00 - 9,00)
	Monat 48	2	2 / 0	6,00 (4,24)	-32,12; 44,12	6,00 (3,00 - 9,00)
	Monat 54	2	1 / 1	2,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	2,00 (2,00 - 2,00)
Monat 60	2	2 / 0	6,00 (4,24)	-32,12; 44,12	6,00 (3,00 - 9,00)	
NTUH-AADC-1601	Baseline	8	5 / 3	1,00 (1,00)	-0,24; 2,24	1,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 3	8	7 / 1	3,29 (2,56)	0,91; 5,66	3,00 (0,00 - 7,00)
	Monat 6	8	8 / 0	3,38 (2,56)	1,23; 5,52	3,00 (0,00 - 9,00)
	Monat 9	8	6 / 2	3,33 (1,97)	1,27; 5,40	3,50 (0,00 - 6,00)
	Monat 12	8	6 / 2	5,83 (2,48)	3,23; 8,44	4,50 (4,00 - 9,00)
	Monat 18	7	5 / 2	6,60 (2,30)	3,74; 9,46	6,00 (4,00 - 9,00)
	Monat 24	7	5 / 2	6,40 (2,61)	3,16; 9,64	6,00 (3,00 - 9,00)
	Monat 30	7	2 / 5	7,50 (2,12)	-11,56; 26,56	7,50 (6,00 - 9,00)
	Monat 36	7	5 / 2	6,00 (3,46)	1,70; 10,30	7,00 (1,00 - 9,00)
	Monat 42	7	4 / 3	7,75 (2,50)	3,77; 11,73	9,00 (4,00 - 9,00)
	Monat 48	7	4 / 3	7,25 (2,36)	3,49; 11,01	8,00 (4,00 - 9,00)
	Monat 54	6	5 / 1	7,20 (2,49)	4,11; 10,29	9,00 (4,00 - 9,00)
	Monat 60	6	5 / 1	7,20 (2,49)	4,11; 10,29	9,00 (4,00 - 9,00)
	Monat 72	6	5 / 1	7,20 (2,49)	4,11; 10,29	9,00 (4,00 - 9,00)
	Monat 84	6	4 / 2	7,00 (2,31)	3,33; 10,67	7,00 (5,00 - 9,00)
Monat 96	6	1 / 5	9,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	9,00 (9,00 - 9,00)	
Monat 108	6	3 / 3	6,33 (2,31)	0,60; 12,07	5,00 (5,00 - 9,00)	
Monat 120	6	4 / 2	6,50 (3,00)	1,73; 11,27	7,00 (3,00 - 9,00)	
Monat 132	2	1 / 1	9,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	9,00 (9,00 - 9,00)	

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	18 / 3	0,94 (0,73)	0,58; 1,31	1,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 3	21	20 / 1	2,85 (2,01)	1,91; 3,79	2,50 (0,00 - 7,00)
	Monat 6	21	21 / 0	3,95 (2,52)	2,81; 5,10	3,00 (0,00 - 9,00)
	Monat 9	21	19 / 2	4,84 (2,54)	3,62; 6,07	4,00 (0,00 - 9,00)
	Monat 12	20	18 / 2	5,94 (2,55)	4,67; 7,21	5,00 (3,00 - 9,00)
	Monat 18	19	16 / 3	6,19 (2,54)	4,84; 7,54	6,00 (3,00 - 9,00)
	Monat 24	19	17 / 2	6,71 (2,62)	5,36; 8,05	8,00 (3,00 - 9,00)
	Monat 30	18	13 / 5	6,92 (2,56)	5,37; 8,47	9,00 (3,00 - 9,00)
	Monat 36	18	16 / 2	6,44 (3,01)	4,83; 8,04	8,00 (1,00 - 9,00)
	Monat 42	17	14 / 3	6,86 (2,68)	5,31; 8,41	9,00 (3,00 - 9,00)
	Monat 48	17	14 / 3	6,79 (2,58)	5,30; 8,27	8,00 (3,00 - 9,00)
	Monat 54	16	13 / 3	6,62 (2,84)	4,90; 8,33	9,00 (2,00 - 9,00)
	Monat 60	16	15 / 1	6,87 (2,50)	5,48; 8,25	9,00 (3,00 - 9,00)
	Monat 72	12	11 / 1	7,45 (2,21)	5,97; 8,94	9,00 (4,00 - 9,00)
	Monat 84	10	8 / 2	7,12 (2,03)	5,43; 8,82	7,50 (5,00 - 9,00)
Monat 96	6	1 / 5	9,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	9,00 (9,00 - 9,00)	
Monat 108	6	3 / 3	6,33 (2,31)	0,60; 12,07	5,00 (5,00 - 9,00)	
Monat 120	6	4 / 2	6,50 (3,00)	1,73; 11,27	7,00 (3,00 - 9,00)	
Monat 132	2	1 / 1	9,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	9,00 (9,00 - 9,00)	
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der Datenschnitt 2022 der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt.						
Fehlende Werte wurden nicht ersetzt, die Auswertung erfolgte wie beobachtet.						
AIMS = Alberta Infant Motor Scale; Anz. = Anzahl; KI = Konfidenzintervall; n.b. = nicht berechenbar; Pat. = Patienten; SD = Standardabweichung						

Tabelle 2-15: Ergebnisse für "Morbidity: Motorische Funktion - AIMS, Veränderung gegenüber Baseline" aus weiteren Untersuchungen.

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
AIMS Gesamtscore, Veränderung gegenüber Baseline						
NTUH-AADC-010	Monat 3	10	10 / 0	4,20 (4,59)	0,92; 7,48	3,50 (0,00 - 15,00)
	Monat 6	10	10 / 0	9,90 (8,52)	3,81; 15,99	8,00 (1,00 - 27,00)
	Monat 9	10	10 / 0	14,70 (11,57)	6,43; 22,97	11,50 (2,00 - 39,00)
	Monat 12	9	9 / 0	17,00 (13,36)	6,73; 27,27	16,00 (3,00 - 47,00)
	Monat 18	9	8 / 1	19,38 (15,39)	6,51; 32,24	15,50 (4,00 - 49,00)
	Monat 24	9	9 / 0	23,56 (16,55)	10,84; 36,27	24,00 (5,00 - 50,00)
	Monat 30	8	8 / 0	23,12 (17,01)	8,91; 37,34	19,00 (5,00 - 51,00)
	Monat 36	8	8 / 0	24,12 (18,39)	8,75; 39,50	18,50 (6,00 - 54,00)
	Monat 42	8	8 / 0	25,00 (18,56)	9,48; 40,52	19,00 (6,00 - 56,00)
	Monat 48	8	8 / 0	25,25 (18,61)	9,69; 40,81	18,00 (7,00 - 55,00)
	Monat 54	8	7 / 1	27,57 (19,14)	9,87; 45,27	27,00 (6,00 - 55,00)
	Monat 60	8	8 / 0	25,88 (18,65)	10,28; 41,47	20,00 (6,00 - 55,00)
	Monat 72	6	6 / 0	32,00 (19,38)	11,66; 52,34	32,00 (9,00 - 55,00)
Monat 84	4	4 / 0	25,75 (20,81)	-7,36; 58,86	19,50 (9,00 - 55,00)	
NTUH-AADC-011	Monat 3	3	3 / 0	2,67 (2,89)	-4,50; 9,84	1,00 (1,00 - 6,00)
	Monat 6	3	3 / 0	6,00 (5,00)	-6,42; 18,42	6,00 (1,00 - 11,00)
	Monat 9	3	3 / 0	9,00 (7,00)	-8,39; 26,39	6,00 (4,00 - 17,00)
	Monat 12	3	3 / 0	13,67 (12,50)	-17,39; 44,73	8,00 (5,00 - 28,00)
	Monat 18	3	3 / 0	20,67 (18,77)	-25,96; 67,30	17,00 (4,00 - 41,00)
	Monat 24	3	3 / 0	25,00 (18,52)	-21,01; 71,01	24,00 (7,00 - 44,00)
	Monat 30	3	3 / 0	26,33 (19,50)	-22,11; 74,78	26,00 (7,00 - 46,00)
	Monat 36	3	3 / 0	28,00 (20,52)	-22,97; 78,97	27,00 (8,00 - 49,00)
	Monat 42	2	2 / 0	18,50 (16,26)	-127,62; 164,62	18,50 (7,00 - 30,00)
	Monat 48	2	2 / 0	17,50 (14,85)	-115,92; 150,92	17,50 (7,00 - 28,00)
	Monat 54	2	1 / 1	4,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	4,00 (4,00 - 4,00)
Monat 60	2	2 / 0	17,00 (16,97)	-135,47; 169,47	17,00 (5,00 - 29,00)	
NTUH-AADC-1601	Monat 3	8	4 / 4	5,25 (6,85)	-5,65; 16,15	5,50 (-3,00 - 13,00)
	Monat 6	8	5 / 3	6,20 (8,53)	-4,39; 16,79	2,00 (1,00 - 21,00)
	Monat 9	8	4 / 4	10,00 (6,78)	-0,79; 20,79	10,50 (2,00 - 17,00)
	Monat 12	8	4 / 4	16,25 (11,56)	-2,14; 34,64	16,50 (4,00 - 28,00)
	Monat 18	7	3 / 4	23,00 (7,94)	3,28; 42,72	26,00 (14,00 - 29,00)
	Monat 24	7	3 / 4	25,67 (5,86)	11,11; 40,22	28,00 (19,00 - 30,00)
	Monat 30	7	2 / 5	26,50 (4,95)	-17,97; 70,97	26,50 (23,00 - 30,00)
	Monat 36	7	4 / 3	24,25 (14,10)	1,81; 46,69	28,50 (4,00 - 36,00)
	Monat 42	7	3 / 4	32,33 (3,51)	23,61; 41,06	32,00 (29,00 - 36,00)
	Monat 48	7	4 / 3	26,00 (15,64)	1,11; 50,89	30,50 (4,00 - 39,00)
	Monat 54	6	3 / 3	35,33 (5,03)	22,83; 47,84	36,00 (30,00 - 40,00)
	Monat 60	6	3 / 3	34,33 (2,89)	27,16; 41,50	36,00 (31,00 - 36,00)
	Monat 72	6	3 / 3	34,00 (1,73)	29,70; 38,30	35,00 (32,00 - 35,00)
	Monat 84	6	2 / 4	28,00 (5,66)	-22,82; 78,82	28,00 (24,00 - 32,00)
Monat 96	6	1 / 5	33,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	33,00 (33,00 - 33,00)	
Monat 108	6	1 / 5	33,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	33,00 (33,00 - 33,00)	

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 120	6	2 / 4	30,00 (4,24)	-8,12; 68,12	30,00 (27,00 - 33,00)
	Monat 132	2	1 / 1	29,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	29,00 (29,00 - 29,00)
Gepoolte AADC-Studien	Monat 3	21	17 / 4	4,18 (4,73)	1,74; 6,61	3,00 (-3,00 - 15,00)
	Monat 6	21	18 / 3	8,22 (7,89)	4,30; 12,14	5,50 (1,00 - 27,00)
	Monat 9	21	17 / 4	12,59 (9,84)	7,53; 17,65	10,00 (2,00 - 39,00)
	Monat 12	20	16 / 4	16,19 (12,02)	9,78; 22,59	13,00 (3,00 - 47,00)
	Monat 18	19	14 / 5	20,43 (13,92)	12,39; 28,46	19,00 (4,00 - 49,00)
	Monat 24	19	15 / 4	24,27 (14,53)	16,22; 32,31	24,00 (5,00 - 50,00)
	Monat 30	18	13 / 5	24,38 (15,39)	15,08; 33,69	24,00 (5,00 - 51,00)
	Monat 36	18	15 / 3	24,93 (16,56)	15,76; 34,11	26,00 (4,00 - 54,00)
	Monat 42	17	13 / 4	25,69 (15,65)	16,23; 35,15	29,00 (6,00 - 56,00)
	Monat 48	17	14 / 3	24,36 (16,39)	14,90; 33,82	25,50 (4,00 - 55,00)
	Monat 54	16	11 / 5	27,55 (17,28)	15,94; 39,15	30,00 (4,00 - 55,00)
	Monat 60	16	13 / 3	26,46 (16,09)	16,74; 36,19	29,00 (5,00 - 55,00)
	Monat 72	12	9 / 3	32,67 (15,38)	20,85; 44,49	35,00 (9,00 - 55,00)
	Monat 84	10	6 / 4	26,50 (16,36)	9,34; 43,66	25,00 (9,00 - 55,00)
	Monat 96	6	1 / 5	33,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	33,00 (33,00 - 33,00)
Monat 108	6	1 / 5	33,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	33,00 (33,00 - 33,00)	
Monat 120	6	2 / 4	30,00 (4,24)	-8,12; 68,12	30,00 (27,00 - 33,00)	
Monat 132	2	1 / 1	29,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	29,00 (29,00 - 29,00)	
AIMS Geneigt, Veränderung gegenüber Baseline						
NTUH-AADC-010	Monat 3	10	10 / 0	1,50 (2,27)	-0,13; 3,13	1,00 (-1,00 - 7,00)
	Monat 6	10	10 / 0	3,70 (3,97)	0,86; 6,54	2,50 (-1,00 - 12,00)
	Monat 9	10	10 / 0	5,60 (4,99)	2,03; 9,17	3,00 (1,00 - 16,00)
	Monat 12	9	9 / 0	6,78 (5,83)	2,30; 11,26	6,00 (1,00 - 20,00)
	Monat 18	9	8 / 1	7,62 (6,67)	2,04; 13,21	6,00 (1,00 - 21,00)
	Monat 24	9	9 / 0	9,44 (7,55)	3,64; 15,25	11,00 (1,00 - 21,00)
	Monat 30	8	8 / 0	9,12 (7,85)	2,57; 15,68	7,50 (1,00 - 21,00)
	Monat 36	8	8 / 0	9,25 (7,87)	2,67; 15,83	7,50 (1,00 - 21,00)
	Monat 42	8	8 / 0	9,38 (7,93)	2,75; 16,00	7,50 (1,00 - 21,00)
	Monat 48	8	8 / 0	9,25 (8,05)	2,52; 15,98	7,50 (1,00 - 21,00)
	Monat 54	8	7 / 1	10,14 (8,25)	2,51; 17,78	12,00 (1,00 - 21,00)
	Monat 60	8	8 / 0	9,25 (7,89)	2,66; 15,84	7,00 (1,00 - 21,00)
	Monat 72	6	6 / 0	11,83 (7,65)	3,80; 19,86	12,50 (3,00 - 21,00)
Monat 84	4	4 / 0	9,50 (8,89)	-4,64; 23,64	7,50 (2,00 - 21,00)	
NTUH-AADC-011	Monat 3	3	3 / 0	1,00 (1,73)	-3,30; 5,30	0,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 6	3	3 / 0	2,33 (2,52)	-3,92; 8,58	2,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 9	3	3 / 0	3,33 (4,16)	-7,01; 13,68	2,00 (0,00 - 8,00)
	Monat 12	3	3 / 0	4,67 (6,43)	-11,30; 20,64	2,00 (0,00 - 12,00)
	Monat 18	3	3 / 0	8,67 (9,61)	-15,20; 32,54	7,00 (0,00 - 19,00)
	Monat 24	3	3 / 0	9,33 (9,07)	-13,21; 31,87	8,00 (1,00 - 19,00)
	Monat 30	3	3 / 0	10,00 (9,00)	-12,36; 32,36	10,00 (1,00 - 19,00)
	Monat 36	3	3 / 0	10,33 (8,50)	-10,79; 31,46	10,00 (2,00 - 19,00)
	Monat 42	2	2 / 0	5,50 (6,36)	-51,68; 62,68	5,50 (1,00 - 10,00)
	Monat 48	2	2 / 0	5,00 (5,66)	-45,82; 55,82	5,00 (1,00 - 9,00)
Monat 54	2	1 / 1	0,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)	

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
NTUH-AADC-1601	Monat 60	2	2 / 0	4,50 (6,36)	-52,68; 61,68	4,50 (0,00 - 9,00)
	Monat 3	8	4 / 4	1,25 (1,71)	-1,47; 3,97	1,50 (-1,00 - 3,00)
	Monat 6	8	5 / 3	1,60 (2,61)	-1,64; 4,84	0,00 (0,00 - 6,00)
	Monat 9	8	4 / 4	3,25 (2,75)	-1,13; 7,63	3,50 (0,00 - 6,00)
	Monat 12	8	4 / 4	6,00 (4,62)	-1,35; 13,35	6,00 (2,00 - 10,00)
	Monat 18	7	3 / 4	8,00 (3,46)	-0,61; 16,61	10,00 (4,00 - 10,00)
	Monat 24	7	3 / 4	8,33 (2,89)	1,16; 15,50	10,00 (5,00 - 10,00)
	Monat 30	7	2 / 5	9,00 (2,83)	-16,41; 34,41	9,00 (7,00 - 11,00)
	Monat 36	7	4 / 3	8,00 (4,69)	0,54; 15,46	8,50 (2,00 - 13,00)
	Monat 42	7	3 / 4	11,33 (3,06)	3,74; 18,92	12,00 (8,00 - 14,00)
	Monat 48	7	4 / 3	9,75 (6,13)	-0,00; 19,50	10,50 (2,00 - 16,00)
	Monat 54	6	3 / 3	12,67 (4,16)	2,32; 23,01	14,00 (8,00 - 16,00)
	Monat 60	6	3 / 3	13,00 (3,61)	4,04; 21,96	14,00 (9,00 - 16,00)
	Monat 72	6	3 / 3	12,00 (2,65)	5,43; 18,57	13,00 (9,00 - 14,00)
	Monat 84	6	2 / 4	8,50 (0,71)	2,15; 14,85	8,50 (8,00 - 9,00)
	Monat 96	6	1 / 5	11,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	11,00 (11,00 - 11,00)
Monat 108	6	1 / 5	11,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	11,00 (11,00 - 11,00)	
Monat 120	6	2 / 4	10,00 (1,41)	-2,71; 22,71	10,00 (9,00 - 11,00)	
Monat 132	2	1 / 1	9,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	9,00 (9,00 - 9,00)	
Gepoolte AADC-Studien	Monat 3	21	17 / 4	1,35 (1,97)	0,34; 2,36	1,00 (-1,00 - 7,00)
	Monat 6	21	18 / 3	2,89 (3,41)	1,19; 4,59	2,00 (-1,00 - 12,00)
	Monat 9	21	17 / 4	4,65 (4,36)	2,41; 6,89	3,00 (0,00 - 16,00)
	Monat 12	20	16 / 4	6,19 (5,34)	3,34; 9,04	5,50 (0,00 - 20,00)
	Monat 18	19	14 / 5	7,93 (6,34)	4,27; 11,59	7,50 (0,00 - 21,00)
	Monat 24	19	15 / 4	9,20 (6,76)	5,45; 12,95	10,00 (1,00 - 21,00)
	Monat 30	18	13 / 5	9,31 (7,09)	5,02; 13,59	10,00 (1,00 - 21,00)
	Monat 36	18	15 / 3	9,13 (6,83)	5,35; 12,92	10,00 (1,00 - 21,00)
	Monat 42	17	13 / 4	9,23 (6,71)	5,18; 13,29	10,00 (1,00 - 21,00)
	Monat 48	17	14 / 3	8,79 (6,97)	4,76; 12,81	8,50 (1,00 - 21,00)
	Monat 54	16	11 / 5	9,91 (7,52)	4,86; 14,96	12,00 (0,00 - 21,00)
	Monat 60	16	13 / 3	9,38 (7,01)	5,15; 13,62	9,00 (0,00 - 21,00)
	Monat 72	12	9 / 3	11,89 (6,19)	7,13; 16,65	13,00 (3,00 - 21,00)
	Monat 84	10	6 / 4	9,17 (6,91)	1,91; 16,42	8,50 (2,00 - 21,00)
	Monat 96	6	1 / 5	11,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	11,00 (11,00 - 11,00)
Monat 108	6	1 / 5	11,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	11,00 (11,00 - 11,00)	
Monat 120	6	2 / 4	10,00 (1,41)	-2,71; 22,71	10,00 (9,00 - 11,00)	
Monat 132	2	1 / 1	9,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	9,00 (9,00 - 9,00)	
AIMS Sitzend, Veränderung gegenüber Baseline						
NTUH-AADC-010	Monat 3	10	10 / 0	0,50 (0,71)	-0,01; 1,01	0,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 6	10	10 / 0	1,50 (1,51)	0,42; 2,58	1,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 9	10	10 / 0	2,80 (2,90)	0,73; 4,87	2,00 (0,00 - 10,00)
	Monat 12	9	9 / 0	3,56 (3,28)	1,03; 6,08	3,00 (1,00 - 12,00)
	Monat 18	9	8 / 1	5,00 (4,14)	1,54; 8,46	3,50 (1,00 - 12,00)
	Monat 24	9	9 / 0	6,00 (4,39)	2,63; 9,37	4,00 (1,00 - 12,00)
	Monat 30	8	8 / 0	5,88 (3,98)	2,55; 9,20	4,50 (2,00 - 12,00)
Monat 36	8	8 / 0	6,38 (4,44)	2,66; 10,09	4,00 (2,00 - 12,00)	

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 42	8	8 / 0	6,25 (4,56)	2,44; 10,06	4,00 (2,00 - 12,00)
	Monat 48	8	8 / 0	6,50 (4,34)	2,87; 10,13	4,00 (2,00 - 12,00)
	Monat 54	8	7 / 1	7,00 (4,47)	2,86; 11,14	5,00 (2,00 - 12,00)
	Monat 60	8	8 / 0	6,50 (4,38)	2,84; 10,16	4,50 (2,00 - 12,00)
	Monat 72	6	6 / 0	7,17 (5,04)	1,88; 12,45	7,50 (1,00 - 12,00)
	Monat 84	4	4 / 0	5,25 (4,72)	-2,26; 12,76	4,00 (1,00 - 12,00)
NTUH-AADC-011	Monat 3	3	3 / 0	0,33 (0,58)	-1,10; 1,77	0,00 (0,00 - 1,00)
	Monat 6	3	3 / 0	1,33 (0,58)	-0,10; 2,77	1,00 (1,00 - 2,00)
	Monat 9	3	3 / 0	2,00 (1,73)	-2,30; 6,30	1,00 (1,00 - 4,00)
	Monat 12	3	3 / 0	3,33 (3,21)	-4,65; 11,32	2,00 (1,00 - 7,00)
	Monat 18	3	3 / 0	4,67 (4,73)	-7,07; 16,41	3,00 (1,00 - 10,00)
	Monat 24	3	3 / 0	5,67 (4,04)	-4,37; 15,71	5,00 (2,00 - 10,00)
	Monat 30	3	3 / 0	5,67 (4,04)	-4,37; 15,71	5,00 (2,00 - 10,00)
	Monat 36	3	3 / 0	6,00 (4,00)	-3,94; 15,94	6,00 (2,00 - 10,00)
	Monat 42	2	2 / 0	5,50 (4,95)	-38,97; 49,97	5,50 (2,00 - 9,00)
	Monat 48	2	2 / 0	5,00 (4,24)	-33,12; 43,12	5,00 (2,00 - 8,00)
	Monat 54	2	1 / 1	2,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	2,00 (2,00 - 2,00)
Monat 60	2	2 / 0	5,50 (4,95)	-38,97; 49,97	5,50 (2,00 - 9,00)	
NTUH-AADC-1601	Monat 3	8	4 / 4	0,50 (1,29)	-1,55; 2,55	0,50 (-1,00 - 2,00)
	Monat 6	8	5 / 3	1,20 (1,64)	-0,84; 3,24	1,00 (0,00 - 4,00)
	Monat 9	8	4 / 4	2,25 (1,50)	-0,14; 4,64	2,00 (1,00 - 4,00)
	Monat 12	8	4 / 4	3,50 (2,89)	-1,09; 8,09	3,50 (0,00 - 7,00)
	Monat 18	7	3 / 4	6,33 (2,08)	1,16; 11,50	7,00 (4,00 - 8,00)
	Monat 24	7	3 / 4	8,00 (1,00)	5,52; 10,48	8,00 (7,00 - 9,00)
	Monat 30	7	2 / 5	8,00 (0,00)	n.b.; n.b.	8,00 (8,00 - 8,00)
	Monat 36	7	4 / 3	7,00 (4,69)	-0,46; 14,46	9,00 (0,00 - 10,00)
	Monat 42	7	3 / 4	9,33 (0,58)	7,90; 10,77	9,00 (9,00 - 10,00)
	Monat 48	7	4 / 3	7,50 (5,07)	-0,56; 15,56	9,50 (0,00 - 11,00)
	Monat 54	6	3 / 3	10,33 (0,58)	8,90; 11,77	10,00 (10,00 - 11,00)
	Monat 60	6	3 / 3	10,00 (1,00)	7,52; 12,48	10,00 (9,00 - 11,00)
	Monat 72	6	3 / 3	10,67 (0,58)	9,23; 12,10	11,00 (10,00 - 11,00)
	Monat 84	6	2 / 4	9,00 (2,83)	-16,41; 34,41	9,00 (7,00 - 11,00)
	Monat 96	6	1 / 5	10,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	10,00 (10,00 - 10,00)
Monat 108	6	1 / 5	10,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	10,00 (10,00 - 10,00)	
Monat 120	6	2 / 4	9,00 (1,41)	-3,71; 21,71	9,00 (8,00 - 10,00)	
Monat 132	2	1 / 1	8,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	8,00 (8,00 - 8,00)	
Gepoolte AADC-Studien	Monat 3	21	17 / 4	0,47 (0,80)	0,06; 0,88	0,00 (-1,00 - 2,00)
	Monat 6	21	18 / 3	1,39 (1,38)	0,70; 2,07	1,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 9	21	17 / 4	2,53 (2,37)	1,31; 3,75	2,00 (0,00 - 10,00)
	Monat 12	20	16 / 4	3,50 (2,97)	1,92; 5,08	3,00 (0,00 - 12,00)
	Monat 18	19	14 / 5	5,21 (3,70)	3,08; 7,35	4,00 (1,00 - 12,00)
	Monat 24	19	15 / 4	6,33 (3,77)	4,24; 8,42	5,00 (1,00 - 12,00)
	Monat 30	18	13 / 5	6,15 (3,56)	4,01; 8,30	5,00 (2,00 - 12,00)
	Monat 36	18	15 / 3	6,47 (4,12)	4,18; 8,75	6,00 (0,00 - 12,00)
	Monat 42	17	13 / 4	6,85 (4,04)	4,41; 9,29	9,00 (2,00 - 12,00)
Monat 48	17	14 / 3	6,57 (4,26)	4,11; 9,03	6,00 (0,00 - 12,00)	

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 54	16	11 / 5	7,45 (4,20)	4,63; 10,28	10,00 (2,00 - 12,00)
	Monat 60	16	13 / 3	7,15 (4,02)	4,73; 9,58	9,00 (2,00 - 12,00)
	Monat 72	12	9 / 3	8,33 (4,36)	4,98; 11,68	11,00 (1,00 - 12,00)
	Monat 84	10	6 / 4	6,50 (4,32)	1,96; 11,04	5,50 (1,00 - 12,00)
	Monat 96	6	1 / 5	10,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	10,00 (10,00 - 10,00)
	Monat 108	6	1 / 5	10,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	10,00 (10,00 - 10,00)
	Monat 120	6	2 / 4	9,00 (1,41)	-3,71; 21,71	9,00 (8,00 - 10,00)
	Monat 132	2	1 / 1	8,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	8,00 (8,00 - 8,00)
AIMS Stehend, Veränderung gegenüber Baseline						
NTUH-AADC-010	Monat 3	10	10 / 0	0,30 (0,67)	-0,18; 0,78	0,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 6	10	10 / 0	0,90 (0,99)	0,19; 1,61	0,50 (0,00 - 2,00)
	Monat 9	10	10 / 0	1,20 (1,62)	0,04; 2,36	0,50 (0,00 - 5,00)
	Monat 12	9	9 / 0	1,44 (2,30)	-0,32; 3,21	0,00 (0,00 - 7,00)
	Monat 18	9	8 / 1	1,75 (2,76)	-0,56; 4,06	0,50 (0,00 - 8,00)
	Monat 24	9	9 / 0	2,22 (2,91)	-0,01; 4,46	1,00 (0,00 - 9,00)
	Monat 30	8	8 / 0	2,38 (3,42)	-0,48; 5,23	1,00 (0,00 - 10,00)
	Monat 36	8	8 / 0	3,00 (4,41)	-0,68; 6,68	1,50 (0,00 - 13,00)
	Monat 42	8	8 / 0	3,75 (4,80)	-0,27; 7,77	2,50 (0,00 - 15,00)
	Monat 48	8	8 / 0	3,75 (4,89)	-0,34; 7,84	2,00 (0,00 - 14,00)
	Monat 54	8	7 / 1	4,57 (4,86)	0,08; 9,07	3,00 (0,00 - 14,00)
	Monat 60	8	8 / 0	4,25 (4,77)	0,26; 8,24	3,00 (0,00 - 14,00)
	Monat 72	6	6 / 0	6,33 (5,72)	0,34; 12,33	4,00 (1,00 - 14,00)
Monat 84	4	4 / 0	5,00 (6,06)	-4,64; 14,64	2,50 (1,00 - 14,00)	
NTUH-AADC-011	Monat 3	3	3 / 0	0,33 (0,58)	-1,10; 1,77	0,00 (0,00 - 1,00)
	Monat 6	3	3 / 0	0,33 (0,58)	-1,10; 1,77	0,00 (0,00 - 1,00)
	Monat 9	3	3 / 0	0,67 (0,58)	-0,77; 2,10	1,00 (0,00 - 1,00)
	Monat 12	3	3 / 0	1,00 (1,00)	-1,48; 3,48	1,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 18	3	3 / 0	2,33 (2,31)	-3,40; 8,07	1,00 (1,00 - 5,00)
	Monat 24	3	3 / 0	4,00 (3,46)	-4,61; 12,61	2,00 (2,00 - 8,00)
	Monat 30	3	3 / 0	4,67 (4,62)	-6,81; 16,14	2,00 (2,00 - 10,00)
	Monat 36	3	3 / 0	5,67 (6,35)	-10,11; 21,44	2,00 (2,00 - 13,00)
	Monat 42	2	2 / 0	2,00 (0,00)	n.b.; n.b.	2,00 (2,00 - 2,00)
	Monat 48	2	2 / 0	2,00 (0,00)	n.b.; n.b.	2,00 (2,00 - 2,00)
	Monat 54	2	1 / 1	1,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	1,00 (1,00 - 1,00)
Monat 60	2	2 / 0	1,50 (0,71)	-4,85; 7,85	1,50 (1,00 - 2,00)	
NTUH-AADC-1601	Monat 3	8	4 / 4	0,25 (1,26)	-1,75; 2,25	0,00 (-1,00 - 2,00)
	Monat 6	8	5 / 3	0,40 (1,52)	-1,48; 2,28	0,00 (-1,00 - 3,00)
	Monat 9	8	4 / 4	1,00 (1,41)	-1,25; 3,25	0,50 (0,00 - 3,00)
	Monat 12	8	4 / 4	1,00 (1,41)	-1,25; 3,25	0,50 (0,00 - 3,00)
	Monat 18	7	3 / 4	1,00 (1,73)	-3,30; 5,30	0,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 24	7	3 / 4	1,67 (1,15)	-1,20; 4,54	1,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 30	7	2 / 5	2,50 (0,71)	-3,85; 8,85	2,50 (2,00 - 3,00)
	Monat 36	7	4 / 3	2,75 (2,50)	-1,23; 6,73	2,50 (0,00 - 6,00)
	Monat 42	7	3 / 4	3,00 (1,00)	0,52; 5,48	3,00 (2,00 - 4,00)
	Monat 48	7	4 / 3	2,25 (2,06)	-1,03; 5,53	2,00 (0,00 - 5,00)
Monat 54	6	3 / 3	3,67 (2,08)	-1,50; 8,84	3,00 (2,00 - 6,00)	

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 60	6	3 / 3	2,67 (0,58)	1,23; 4,10	3,00 (2,00 - 3,00)
	Monat 72	6	3 / 3	2,67 (0,58)	1,23; 4,10	3,00 (2,00 - 3,00)
	Monat 84	6	2 / 4	2,00 (1,41)	-10,71; 14,71	2,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 96	6	1 / 5	3,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	3,00 (3,00 - 3,00)
	Monat 108	6	1 / 5	3,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	3,00 (3,00 - 3,00)
	Monat 120	6	2 / 4	2,50 (0,71)	-3,85; 8,85	2,50 (2,00 - 3,00)
	Monat 132	2	1 / 1	3,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	3,00 (3,00 - 3,00)
Gepoolte AADC-Studien	Monat 3	21	17 / 4	0,29 (0,77)	-0,10; 0,69	0,00 (-1,00 - 2,00)
	Monat 6	21	18 / 3	0,67 (1,08)	0,13; 1,21	0,00 (-1,00 - 3,00)
	Monat 9	21	17 / 4	1,06 (1,39)	0,34; 1,77	1,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 12	20	16 / 4	1,25 (1,84)	0,27; 2,23	0,50 (0,00 - 7,00)
	Monat 18	19	14 / 5	1,71 (2,37)	0,35; 3,08	1,00 (0,00 - 8,00)
	Monat 24	19	15 / 4	2,47 (2,72)	0,96; 3,97	2,00 (0,00 - 9,00)
	Monat 30	18	13 / 5	2,92 (3,38)	0,88; 4,96	2,00 (0,00 - 10,00)
	Monat 36	18	15 / 3	3,47 (4,26)	1,11; 5,82	2,00 (0,00 - 13,00)
	Monat 42	17	13 / 4	3,31 (3,75)	1,04; 5,57	2,00 (0,00 - 15,00)
	Monat 48	17	14 / 3	3,07 (3,81)	0,87; 5,27	2,00 (0,00 - 14,00)
	Monat 54	16	11 / 5	4,00 (4,02)	1,30; 6,70	3,00 (0,00 - 14,00)
	Monat 60	16	13 / 3	3,46 (3,82)	1,15; 5,77	3,00 (0,00 - 14,00)
	Monat 72	12	9 / 3	5,11 (4,88)	1,36; 8,87	3,00 (1,00 - 14,00)
	Monat 84	10	6 / 4	4,00 (4,98)	-1,23; 9,23	2,50 (1,00 - 14,00)
	Monat 96	6	1 / 5	3,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	3,00 (3,00 - 3,00)
Monat 108	6	1 / 5	3,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	3,00 (3,00 - 3,00)	
Monat 120	6	2 / 4	2,50 (0,71)	-3,85; 8,85	2,50 (2,00 - 3,00)	
Monat 132	2	1 / 1	3,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	3,00 (3,00 - 3,00)	
AIMS Rückenlage, Veränderung gegenüber Baseline						
NTUH-AADC-010	Monat 3	10	10 / 0	1,90 (1,91)	0,53; 3,27	2,00 (0,00 - 6,00)
	Monat 6	10	10 / 0	3,80 (2,78)	1,81; 5,79	3,00 (0,00 - 8,00)
	Monat 9	10	10 / 0	5,10 (2,92)	3,01; 7,19	5,50 (1,00 - 9,00)
	Monat 12	9	9 / 0	5,22 (3,15)	2,80; 7,65	7,00 (1,00 - 9,00)
	Monat 18	9	8 / 1	5,00 (3,07)	2,43; 7,57	5,50 (1,00 - 8,00)
	Monat 24	9	9 / 0	5,89 (3,02)	3,57; 8,21	8,00 (2,00 - 9,00)
	Monat 30	8	8 / 0	5,75 (2,96)	3,27; 8,23	7,00 (2,00 - 9,00)
	Monat 36	8	8 / 0	5,50 (3,29)	2,75; 8,25	7,00 (1,00 - 9,00)
	Monat 42	8	8 / 0	5,62 (2,97)	3,14; 8,11	6,50 (2,00 - 9,00)
	Monat 48	8	8 / 0	5,75 (2,87)	3,35; 8,15	6,50 (2,00 - 9,00)
	Monat 54	8	7 / 1	5,86 (3,08)	3,01; 8,70	8,00 (2,00 - 9,00)
	Monat 60	8	8 / 0	5,88 (2,70)	3,62; 8,13	6,50 (2,00 - 9,00)
	Monat 72	6	6 / 0	6,67 (2,50)	4,04; 9,29	8,00 (3,00 - 9,00)
	Monat 84	4	4 / 0	6,00 (2,31)	2,33; 9,67	6,00 (4,00 - 8,00)
NTUH-AADC-011	Monat 3	3	3 / 0	1,00 (1,00)	-1,48; 3,48	1,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 6	3	3 / 0	2,00 (1,73)	-2,30; 6,30	3,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 9	3	3 / 0	3,00 (1,00)	0,52; 5,48	3,00 (2,00 - 4,00)
	Monat 12	3	3 / 0	4,67 (2,52)	-1,58; 10,92	5,00 (2,00 - 7,00)
	Monat 18	3	3 / 0	5,00 (2,65)	-1,57; 11,57	6,00 (2,00 - 7,00)
Monat 24	3	3 / 0	6,00 (3,61)	-2,96; 14,96	7,00 (2,00 - 9,00)	

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 30	3	3 / 0	6,00 (3,61)	-2,96; 14,96	7,00 (2,00 - 9,00)
	Monat 36	3	3 / 0	6,00 (3,61)	-2,96; 14,96	7,00 (2,00 - 9,00)
	Monat 42	2	2 / 0	5,50 (4,95)	-38,97; 49,97	5,50 (2,00 - 9,00)
	Monat 48	2	2 / 0	5,50 (4,95)	-38,97; 49,97	5,50 (2,00 - 9,00)
	Monat 54	2	1 / 1	1,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	1,00 (1,00 - 1,00)
	Monat 60	2	2 / 0	5,50 (4,95)	-38,97; 49,97	5,50 (2,00 - 9,00)
NTUH-AADC-1601	Monat 3	8	4 / 4	3,25 (3,20)	-1,84; 8,34	3,50 (0,00 - 6,00)
	Monat 6	8	5 / 3	3,00 (2,92)	-0,62; 6,62	2,00 (1,00 - 8,00)
	Monat 9	8	4 / 4	3,50 (2,08)	0,19; 6,81	3,50 (1,00 - 6,00)
	Monat 12	8	4 / 4	5,75 (3,30)	0,49; 11,01	6,00 (2,00 - 9,00)
	Monat 18	7	3 / 4	7,67 (1,53)	3,87; 11,46	8,00 (6,00 - 9,00)
	Monat 24	7	3 / 4	7,67 (1,53)	3,87; 11,46	8,00 (6,00 - 9,00)
	Monat 30	7	2 / 5	7,00 (1,41)	-5,71; 19,71	7,00 (6,00 - 8,00)
	Monat 36	7	4 / 3	6,50 (3,11)	1,55; 11,45	7,50 (2,00 - 9,00)
	Monat 42	7	3 / 4	8,67 (0,58)	7,23; 10,10	9,00 (8,00 - 9,00)
	Monat 48	7	4 / 3	6,50 (3,11)	1,55; 11,45	7,50 (2,00 - 9,00)
	Monat 54	6	3 / 3	8,67 (0,58)	7,23; 10,10	9,00 (8,00 - 9,00)
	Monat 60	6	3 / 3	8,67 (0,58)	7,23; 10,10	9,00 (8,00 - 9,00)
	Monat 72	6	3 / 3	8,67 (0,58)	7,23; 10,10	9,00 (8,00 - 9,00)
	Monat 84	6	2 / 4	8,50 (0,71)	2,15; 14,85	8,50 (8,00 - 9,00)
	Monat 96	6	1 / 5	9,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	9,00 (9,00 - 9,00)
	Monat 108	6	1 / 5	9,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	9,00 (9,00 - 9,00)
Monat 120	6	2 / 4	8,50 (0,71)	2,15; 14,85	8,50 (8,00 - 9,00)	
Monat 132	2	1 / 1	9,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	9,00 (9,00 - 9,00)	
Gepoolte AADC-Studien	Monat 3	21	17 / 4	2,06 (2,16)	0,95; 3,17	2,00 (0,00 - 6,00)
	Monat 6	21	18 / 3	3,28 (2,63)	1,97; 4,59	2,50 (0,00 - 8,00)
	Monat 9	21	17 / 4	4,35 (2,57)	3,03; 5,68	4,00 (1,00 - 9,00)
	Monat 12	20	16 / 4	5,25 (2,91)	3,70; 6,80	6,00 (1,00 - 9,00)
	Monat 18	19	14 / 5	5,57 (2,79)	3,96; 7,18	6,50 (1,00 - 9,00)
	Monat 24	19	15 / 4	6,27 (2,81)	4,71; 7,83	8,00 (2,00 - 9,00)
	Monat 30	18	13 / 5	6,00 (2,77)	4,33; 7,67	7,00 (2,00 - 9,00)
	Monat 36	18	15 / 3	5,87 (3,09)	4,16; 7,58	7,00 (1,00 - 9,00)
	Monat 42	17	13 / 4	6,31 (3,01)	4,49; 8,13	8,00 (2,00 - 9,00)
	Monat 48	17	14 / 3	5,93 (2,95)	4,23; 7,63	7,50 (2,00 - 9,00)
	Monat 54	16	11 / 5	6,18 (3,22)	4,02; 8,34	8,00 (1,00 - 9,00)
	Monat 60	16	13 / 3	6,46 (2,82)	4,76; 8,16	8,00 (2,00 - 9,00)
	Monat 72	12	9 / 3	7,33 (2,24)	5,61; 9,05	8,00 (3,00 - 9,00)
	Monat 84	10	6 / 4	6,83 (2,23)	4,49; 9,17	8,00 (4,00 - 9,00)
	Monat 96	6	1 / 5	9,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	9,00 (9,00 - 9,00)
	Monat 108	6	1 / 5	9,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	9,00 (9,00 - 9,00)
Monat 120	6	2 / 4	8,50 (0,71)	2,15; 14,85	8,50 (8,00 - 9,00)	
Monat 132	2	1 / 1	9,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	9,00 (9,00 - 9,00)	
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der Datenschnitt 2022 der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt.						
Fehlende Werte wurden nicht ersetzt, die Auswertung erfolgte wie beobachtet.						
AIMS = Alberta Infant Motor Scale; Anz. = Anzahl; KI = Konfidenzintervall; n.b. = nicht berechenbar; Pat. = Patienten; SD = Standardabweichung						

Tabelle 2-16: Ergebnisse für "Morbidity: Motorische Funktion - AIMS, gemischtes Modell" aus weiteren Untersuchungen.

Endpunkt	AADC-010		AADC-011		AADC-1601		Gepoolte AADC-Studien	
	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]
AIMS Gesamtscore	10	21,4 (5,08) [11,1; 31,7] ^a	3	16,8 (1,44) [13,7; 19,8]	5	24,9 (1,26) [18,6; 31,2]	18	22,4 (2,91) [16,2; 28,7]
AIMS Geneigt	10	8,0 (1,53) [4,5; 11,6]	3	5,9 (1,66) [2,4; 9,4] ^a	5	n.b. (n.b.) [n.b.; n.b.] ^b	18	8,4 (1,31) [5,6; 11,2]
AIMS Sitzend	10	5,0 (0,79) [3,3; 6,8] ^a	3	4,1 (0,43) [3,2; 5,1]	5	6,9 (0,65) [4,3; 9,6]	18	5,8 (0,64) [4,4; 7,1]
AIMS Stehend	10	2,8 (0,81) [0,9; 4,7]	3	2,3 (0,39) [1,4; 3,1] ^a	5	2,1 (0,36) [1,3; 2,9] ^a	18	2,6 (0,76) [1,0; 4,2] ^a
AIMS Rückenlage	10	5,4 (0,65) [3,9; 7,0]	3	4,5 (0,28) [3,9; 5,0] ^a	5	n.b. (n.b.) [n.b.; n.b.] ^b	18	6,1 (0,55) [5,0; 7,3]
<p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der Datenschnitt 2022 der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Zur Auswertung wurde ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten Studie (nur für gepoolte Daten), Zeitpunkt, Alter bei Beginn der Genterapie und Baseline Score genutzt. a: Konvergenzkriterien erfüllt, aber finale Hessematrix ist nicht positiv definit. b: Modellierung wegen infiniter Likelihood angehalten.</p>								
<p>AIMS = Alberta Infant Motor Scale; Anz. = Anzahl; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Least-Squares Mittelwert; n.b. = nicht berechenbar; Pat. = Patienten; SE = Standardfehler</p>								

Tabelle 2-17: Ergebnisse für "Morbidity: Motorische Funktion - AIMS, gemischtes Modell, Least-Squares Mittelwerte pro Zeitpunkt" aus weiteren Untersuchungen.

Zeitpunkt	AADC-010 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-011 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-1601 LS-MW (SE) [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien LS-MW (SE) [95%-KI]
AIMS Gesamtscore				
Monat 3	3,6 (3,76) [-4,7; 11,9]	0,9 (4,39) [-8,4; 10,1]	7,0 (2,74) [1,3; 12,7]	3,0 (3,13) [-3,5; 9,6]
Monat 6	9,3 (3,76) [1,0; 17,6]	4,2 (4,39) [-5,0; 13,5]	9,4 (2,49) [4,2; 14,6]	7,6 (3,11) [1,0; 14,1]
Monat 9	14,1 (3,76) [5,8; 22,4]	7,2 (4,39) [-2,0; 16,5]	10,2 (2,72) [4,6; 15,9]	11,1 (3,12) [4,6; 17,7]
Monat 12	17,1 (3,81) [8,7; 25,4]	11,9 (4,39) [2,6; 21,1]	18,0 (2,74) [12,3; 23,7]	15,5 (3,15) [9,0; 22,1]
Monat 18	20,4 (3,88) [11,9; 28,8]	18,9 (4,39) [9,6; 28,1]	20,3 (3,10) [14,0; 26,7]	19,4 (3,19) [12,7; 26,0]
Monat 24	23,6 (3,81) [15,3; 32,0]	23,2 (4,39) [14,0; 32,5]	23,0 (3,10) [16,6; 29,4]	22,7 (3,17) [16,1; 29,3]
Monat 30	24,1 (3,88) [15,7; 32,6]	24,6 (4,39) [15,3; 33,8]	24,7 (3,83) [16,9; 32,5]	23,7 (3,22) [17,0; 30,4]
Monat 36	25,1 (3,88) [16,7; 33,6]	26,2 (4,39) [17,0; 35,5]	26,0 (2,74) [20,3; 31,7]	24,8 (3,17) [18,2; 31,4]
Monat 42	26,0 (3,88) [17,6; 34,4]	23,6 (5,43) [12,2; 35,1]	29,7 (3,10) [23,3; 36,1]	25,6 (3,22) [18,9; 32,3]
Monat 48	26,3 (3,88) [17,8; 34,7]	22,6 (5,43) [11,2; 34,1]	27,8 (2,74) [22,1; 33,5]	25,2 (3,19) [18,6; 31,9]
Monat 54	27,2 (3,95) [18,7; 35,7]	15,8 (7,79) [-0,7; 32,2]	32,7 (3,10) [26,3; 39,1]	26,5 (3,29) [19,7; 33,4]
Monat 60	26,9 (3,88) [18,4; 35,3]	22,1 (5,43) [10,7; 33,6]	31,7 (3,10) [25,3; 38,1]	26,4 (3,22) [19,7; 33,1]
Monat 72	29,0 (4,05) [20,4; 37,7]		31,3 (3,10) [25,0; 37,7]	28,3 (3,40) [21,3; 35,3]
Monat 84	26,2 (4,37) [17,1; 35,4]		26,2 (3,83) [18,4; 34,0]	24,6 (3,65) [17,2; 32,1]
Monat 96			35,1 (5,32) [24,2; 45,9]	32,5 (6,34) [20,0; 45,0]
Monat 108			35,1 (5,32) [24,2; 45,9]	32,5 (6,34) [20,0; 45,0]
Monat 120			28,2 (3,83) [20,4; 36,0]	25,5 (4,90) [15,7; 35,2]
Monat 132			31,1 (5,32) [20,2; 41,9]	28,5 (6,34) [16,0; 41,0]
AIMS Geneigt				
Monat 3	1,2 (1,71) [-2,5; 5,0]	0,1 (2,23) [-4,6; 4,8]	n.b.	1,0 (1,40) [-2,0; 3,9]
Monat 6	3,4 (1,71) [-0,3; 7,2]	1,5 (2,23) [-3,2; 6,2]	n.b.	2,7 (1,39) [-0,2; 5,6]
Monat 9	5,3 (1,71) [1,6; 9,1]	2,5 (2,23) [-2,2; 7,2]	n.b.	4,2 (1,40) [1,3; 7,1]
Monat 12	6,9 (1,74) [3,1; 10,7]	3,8 (2,23) [-0,9; 8,5]	n.b.	6,1 (1,41) [3,1; 9,0]
Monat 18	8,1 (1,78) [4,2; 11,9]	7,8 (2,23) [3,1; 12,5]	n.b.	7,7 (1,43) [4,7; 10,7]
Monat 24	9,6 (1,74) [5,8; 13,4]	8,5 (2,23) [3,8; 13,2]	n.b.	8,8 (1,42) [5,8; 11,7]

Zeitpunkt	AADC-010 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-011 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-1601 LS-MW (SE) [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien LS-MW (SE) [95%-KI]
Monat 30	9,6 (1,78) [5,7; 13,4]	9,1 (2,23) [4,4; 13,8]	n.b.	9,2 (1,45) [6,2; 12,2]
Monat 36	9,7 (1,78) [5,8; 13,5]	9,5 (2,23) [4,8; 14,2]	n.b.	9,2 (1,42) [6,2; 12,2]
Monat 42	9,8 (1,78) [6,0; 13,6]	8,0 (2,60) [2,5; 13,5]	n.b.	9,5 (1,45) [6,5; 12,5]
Monat 48	9,7 (1,78) [5,8; 13,5]	7,5 (2,60) [2,0; 13,0]	n.b.	9,3 (1,44) [6,4; 12,3]
Monat 54	9,9 (1,81) [6,0; 13,8]	5,4 (3,50) [-2,0; 12,8]	n.b.	9,7 (1,48) [6,7; 12,8]
Monat 60	9,7 (1,78) [5,8; 13,5]	7,0 (2,60) [1,5; 12,5]	n.b.	9,6 (1,45) [6,6; 12,6]
Monat 72	10,4 (1,86) [6,5; 14,4]		n.b.	10,2 (1,53) [7,1; 13,3]
Monat 84	9,3 (2,02) [5,1; 13,5]		n.b.	8,4 (1,65) [5,1; 11,8]
Monat 96			n.b.	12,6 (2,88) [6,9; 18,3]
Monat 108			n.b.	12,6 (2,88) [6,9; 18,3]
Monat 120			n.b.	9,2 (2,23) [4,8; 13,7]
Monat 132			n.b.	10,6 (2,88) [4,9; 16,3]
AIMS Sitzend				
Monat 3	0,4 (0,92) [-1,5; 2,3]	-0,0 (1,32) [-2,8; 2,7]	1,0 (1,05) [-1,3; 3,2]	0,4 (0,75) [-1,1; 1,9]
Monat 6	1,4 (0,92) [-0,5; 3,3]	1,0 (1,32) [-1,8; 3,7]	1,8 (0,94) [-0,3; 3,9]	1,4 (0,73) [-0,1; 2,9]
Monat 9	2,7 (0,92) [0,8; 4,6]	1,6 (1,32) [-1,2; 4,4]	1,9 (1,03) [-0,3; 4,1]	2,3 (0,74) [0,8; 3,8]
Monat 12	3,5 (0,95) [1,6; 5,5]	3,0 (1,32) [0,2; 5,7]	4,0 (1,05) [1,7; 6,2]	3,5 (0,76) [2,0; 5,0]
Monat 18	5,2 (0,98) [3,1; 7,2]	4,3 (1,32) [1,5; 7,1]	5,5 (1,16) [3,0; 7,9]	5,1 (0,78) [3,5; 6,6]
Monat 24	6,0 (0,95) [4,0; 8,0]	5,3 (1,32) [2,5; 8,1]	7,1 (1,16) [4,7; 9,6]	6,1 (0,77) [4,5; 7,7]
Monat 30	6,0 (0,98) [4,0; 8,1]	5,3 (1,32) [2,5; 8,1]	7,3 (1,38) [4,5; 10,2]	6,1 (0,79) [4,5; 7,8]
Monat 36	6,5 (0,98) [4,5; 8,6]	5,6 (1,32) [2,8; 8,4]	7,5 (1,05) [5,2; 9,7]	6,6 (0,77) [5,0; 8,1]
Monat 42	6,4 (0,98) [4,4; 8,4]	6,6 (1,63) [3,2; 10,1]	8,5 (1,16) [6,0; 10,9]	6,9 (0,79) [5,3; 8,5]
Monat 48	6,7 (0,98) [4,6; 8,7]	6,1 (1,63) [2,7; 9,6]	8,0 (1,05) [5,7; 10,2]	6,9 (0,78) [5,3; 8,4]
Monat 54	6,8 (1,02) [4,8; 8,9]	4,5 (2,34) [-0,5; 9,4]	9,5 (1,16) [7,0; 11,9]	7,2 (0,83) [5,5; 8,9]
Monat 60	6,7 (0,98) [4,6; 8,7]	6,6 (1,63) [3,2; 10,1]	9,1 (1,16) [6,7; 11,6]	7,2 (0,79) [5,6; 8,8]
Monat 72	6,6 (1,07) [4,4; 8,8]		9,8 (1,16) [7,3; 12,3]	7,4 (0,88) [5,7; 9,2]
Monat 84	5,7 (1,23) [3,3; 8,2]		8,3 (1,38) [5,5; 11,2]	6,3 (0,99) [4,4; 8,3]

Zeitpunkt	AADC-010 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-011 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-1601 LS-MW (SE) [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien LS-MW (SE) [95%-KI]
Monat 96			9,7 (1,87) [5,9; 13,5]	8,6 (2,04) [4,5; 12,6]
Monat 108			9,7 (1,87) [5,9; 13,5]	8,6 (2,04) [4,5; 12,6]
Monat 120			8,3 (1,38) [5,5; 11,2]	7,1 (1,50) [4,2; 10,1]
Monat 132			7,7 (1,87) [3,9; 11,5]	6,6 (2,04) [2,5; 10,6]
AIMS Stehend				
Monat 3	0,3 (0,97) [-1,8; 2,4]	0,0 (1,19) [-2,5; 2,5]	0,6 (0,51) [-0,5; 1,6]	0,1 (0,78) [-1,5; 1,7]
Monat 6	0,9 (0,97) [-1,2; 3,0]	0,0 (1,19) [-2,5; 2,5]	1,0 (0,47) [0,0; 2,0]	0,5 (0,78) [-1,1; 2,1]
Monat 9	1,2 (0,97) [-0,9; 3,3]	0,4 (1,19) [-2,1; 2,9]	1,2 (0,51) [0,2; 2,3]	0,8 (0,78) [-0,8; 2,4]
Monat 12	1,4 (0,98) [-0,7; 3,5]	0,7 (1,19) [-1,8; 3,2]	1,3 (0,51) [0,3; 2,4]	1,1 (0,78) [-0,6; 2,7]
Monat 18	1,8 (1,01) [-0,3; 3,9]	2,0 (1,19) [-0,5; 4,5]	0,8 (0,59) [-0,4; 2,0]	1,4 (0,80) [-0,2; 3,1]
Monat 24	2,2 (0,98) [0,1; 4,3]	3,7 (1,19) [1,2; 6,2]	1,4 (0,59) [0,2; 2,7]	2,1 (0,79) [0,5; 3,8]
Monat 30	2,4 (1,01) [0,3; 4,6]	4,4 (1,19) [1,9; 6,9]	1,8 (0,71) [0,4; 3,3]	2,5 (0,81) [0,9; 4,2]
Monat 36	3,1 (1,01) [0,9; 5,2]	5,4 (1,19) [2,9; 7,9]	3,1 (0,51) [2,0; 4,1]	3,3 (0,79) [1,7; 5,0]
Monat 42	3,8 (1,01) [1,7; 5,9]	3,1 (1,47) [-0,0; 6,2]	2,8 (0,59) [1,6; 4,0]	3,3 (0,81) [1,6; 4,9]
Monat 48	3,8 (1,01) [1,7; 5,9]	3,1 (1,47) [-0,0; 6,2]	2,6 (0,51) [1,5; 3,6]	3,2 (0,80) [1,5; 4,8]
Monat 54	4,3 (1,04) [2,1; 6,5]	2,0 (2,11) [-2,4; 6,5]	3,4 (0,59) [2,2; 4,7]	3,7 (0,84) [2,0; 5,4]
Monat 60	4,3 (1,01) [2,2; 6,4]	2,6 (1,47) [-0,5; 5,7]	2,4 (0,59) [1,2; 3,7]	3,4 (0,81) [1,8; 5,1]
Monat 72	5,6 (1,08) [3,4; 7,9]		2,4 (0,59) [1,2; 3,7]	4,4 (0,88) [2,7; 6,2]
Monat 84	4,6 (1,20) [2,1; 7,0]		1,3 (0,71) [-0,1; 2,8]	3,4 (0,97) [1,4; 5,3]
Monat 96			3,1 (1,01) [1,0; 5,1]	3,7 (1,85) [0,0; 7,3]
Monat 108			3,1 (1,01) [1,0; 5,1]	3,7 (1,85) [0,0; 7,3]
Monat 120			1,8 (0,71) [0,4; 3,3]	2,4 (1,38) [-0,4; 5,1]
Monat 132			3,1 (1,01) [1,0; 5,1]	3,7 (1,85) [0,0; 7,3]
AIMS Rückenlage				
Monat 3	1,7 (0,73) [0,1; 3,3]	0,8 (0,84) [-1,0; 2,5]	n.b.	2,0 (0,61) [0,8; 3,3]
Monat 6	3,6 (0,73) [2,0; 5,2]	1,8 (0,84) [0,0; 3,5]	n.b.	3,4 (0,60) [2,2; 4,7]
Monat 9	4,9 (0,73) [3,3; 6,5]	2,8 (0,84) [1,0; 4,5]	n.b.	4,3 (0,61) [3,0; 5,6]
Monat 12	5,2 (0,74) [3,6; 6,8]	4,4 (0,84) [2,7; 6,2]	n.b.	5,3 (0,61) [4,1; 6,6]

Zeitpunkt	AADC-010 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-011 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-1601 LS-MW (SE) [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien LS-MW (SE) [95%-KI]
Monat 18	5,4 (0,76) [3,7; 7,0]	4,8 (0,84) [3,0; 6,5]	n.b.	5,7 (0,62) [4,4; 7,0]
Monat 24	5,9 (0,74) [4,3; 7,5]	5,8 (0,84) [4,0; 7,5]	n.b.	6,2 (0,62) [4,9; 7,4]
Monat 30	6,1 (0,76) [4,5; 7,8]	5,8 (0,84) [4,0; 7,5]	n.b.	6,3 (0,63) [5,0; 7,6]
Monat 36	5,9 (0,76) [4,2; 7,5]	5,8 (0,84) [4,0; 7,5]	n.b.	6,2 (0,62) [4,9; 7,5]
Monat 42	6,0 (0,76) [4,4; 7,6]	5,9 (1,04) [3,7; 8,1]	n.b.	6,5 (0,63) [5,1; 7,8]
Monat 48	6,1 (0,76) [4,5; 7,8]	5,9 (1,04) [3,7; 8,1]	n.b.	6,3 (0,62) [5,0; 7,6]
Monat 54	6,1 (0,77) [4,4; 7,8]	3,9 (1,49) [0,7; 7,0]	n.b.	6,3 (0,65) [5,0; 7,7]
Monat 60	6,2 (0,76) [4,6; 7,9]	5,9 (1,04) [3,7; 8,1]	n.b.	6,6 (0,63) [5,3; 7,9]
Monat 72	6,4 (0,80) [4,7; 8,1]		n.b.	6,7 (0,68) [5,3; 8,1]
Monat 84	6,7 (0,87) [4,9; 8,4]		n.b.	7,0 (0,74) [5,5; 8,5]
Monat 96			n.b.	8,2 (1,38) [5,5; 10,9]
Monat 108			n.b.	8,2 (1,38) [5,5; 10,9]
Monat 120			n.b.	7,2 (1,05) [5,1; 9,3]
Monat 132			n.b.	8,2 (1,38) [5,5; 10,9]
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der Datenschnitt 2022 der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Zur Auswertung wurde ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten Studie (nur für gepoolte Daten), Zeitpunkt, Alter bei Beginn der Genterapie und Baseline Score genutzt.				
AIMS = Alberta Infant Motor Scale; Anz. = Anzahl; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Least-Squares Mittelwert; n.b. = nicht berechenbar; Pat. = Patienten; SE = Standardfehler				

1.12 Kognitive und Sprachentwicklung - Bayley-III

Tabelle 2-18: Ergebnisse für "Morbidity: Kognitive und Sprachentwicklung: Bayley-III, Absolutwerte" aus weiteren Untersuchungen.

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
Bayley-III Gesamtscore, Absolutwerte						
NTUH-AADC-010	Baseline	10	10 / 0	25,50 (3,66)	22,88; 28,12	25,50 (20,00 - 30,00)
	Monat 3	10	10 / 0	31,20 (2,86)	29,15; 33,25	31,50 (28,00 - 37,00)
	Monat 6	10	10 / 0	36,10 (6,01)	31,80; 40,40	34,50 (30,00 - 45,00)
	Monat 9	10	10 / 0	42,10 (8,84)	35,78; 48,42	42,00 (27,00 - 54,00)
	Monat 12	9	9 / 0	45,78 (8,69)	39,10; 52,45	43,00 (35,00 - 61,00)
	Monat 18	9	8 / 1	48,62 (10,58)	39,78; 57,47	43,00 (39,00 - 65,00)
	Monat 24	9	9 / 0	53,33 (11,63)	44,39; 62,27	49,00 (40,00 - 73,00)
	Monat 30	8	8 / 0	55,00 (15,08)	42,39; 67,61	49,50 (41,00 - 79,00)
	Monat 36	8	8 / 0	56,12 (16,81)	42,07; 70,18	50,50 (40,00 - 85,00)
	Monat 42	8	8 / 0	60,38 (18,20)	45,16; 75,59	53,00 (43,00 - 92,00)
	Monat 48	8	8 / 0	62,88 (19,34)	46,70; 79,05	55,00 (43,00 - 99,00)
	Monat 54	8	7 / 1	65,71 (20,40)	46,85; 84,58	59,00 (43,00 - 100,00)
	Monat 60	8	8 / 0	65,00 (20,34)	48,00; 82,00	56,00 (44,00 - 102,00)
Monat 72	6	6 / 0	66,67 (16,12)	49,75; 83,58	68,00 (49,00 - 84,00)	
Monat 84	4	4 / 0	59,50 (14,18)	36,94; 82,06	54,00 (50,00 - 80,00)	
NTUH-AADC-011	Baseline	3	3 / 0	35,00 (4,36)	24,17; 45,83	33,00 (32,00 - 40,00)
	Monat 3	3	3 / 0	35,33 (3,21)	27,35; 43,32	34,00 (33,00 - 39,00)
	Monat 6	3	3 / 0	37,67 (3,21)	29,68; 45,65	39,00 (34,00 - 40,00)
	Monat 9	3	3 / 0	39,67 (3,51)	30,94; 48,39	40,00 (36,00 - 43,00)
	Monat 12	3	3 / 0	45,00 (4,00)	35,06; 54,94	45,00 (41,00 - 49,00)
	Monat 18	3	3 / 0	47,00 (6,25)	31,49; 62,51	45,00 (42,00 - 54,00)
	Monat 24	3	3 / 0	50,00 (7,81)	30,60; 69,40	46,00 (45,00 - 59,00)
	Monat 30	3	3 / 0	53,00 (11,27)	25,01; 80,99	47,00 (46,00 - 66,00)
	Monat 36	3	3 / 0	55,00 (11,27)	27,01; 82,99	49,00 (48,00 - 68,00)
	Monat 42	2	2 / 0	51,50 (0,71)	45,15; 57,85	51,50 (51,00 - 52,00)
	Monat 48	2	2 / 0	49,00 (2,83)	23,59; 74,41	49,00 (47,00 - 51,00)
Monat 54	2	1 / 1	51,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	51,00 (51,00 - 51,00)	
Monat 60	2	2 / 0	52,50 (0,71)	46,15; 58,85	52,50 (52,00 - 53,00)	
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	13 / 8	27,69 (5,53)	24,35; 31,03	28,00 (20,00 - 40,00)
	Monat 3	21	13 / 8	32,15 (3,34)	30,14; 34,17	32,00 (28,00 - 39,00)
	Monat 6	21	13 / 8	36,46 (5,41)	33,19; 39,73	35,00 (30,00 - 45,00)
	Monat 9	21	13 / 8	41,54 (7,86)	36,79; 46,29	41,00 (27,00 - 54,00)
	Monat 12	20	12 / 8	45,58 (7,61)	40,75; 50,42	44,00 (35,00 - 61,00)
	Monat 18	19	11 / 8	48,18 (9,31)	41,92; 54,44	43,00 (39,00 - 65,00)
	Monat 24	19	12 / 7	52,50 (10,57)	45,78; 59,22	49,00 (40,00 - 73,00)
	Monat 30	18	11 / 7	54,45 (13,62)	45,31; 63,60	49,00 (41,00 - 79,00)
	Monat 36	18	11 / 7	55,82 (14,95)	45,77; 65,86	49,00 (40,00 - 85,00)
	Monat 42	17	10 / 7	58,60 (16,49)	46,81; 70,39	51,50 (43,00 - 92,00)
Monat 48	17	10 / 7	60,10 (18,06)	47,18; 73,02	51,50 (43,00 - 99,00)	

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 54	16	8 / 8	63,88 (19,59)	47,50; 80,25	56,50 (43,00 - 100,00)
	Monat 60	16	10 / 6	62,50 (18,70)	49,12; 75,88	53,00 (44,00 - 102,00)
	Monat 72	12	6 / 6	66,67 (16,12)	49,75; 83,58	68,00 (49,00 - 84,00)
	Monat 84	10	4 / 6	59,50 (14,18)	36,94; 82,06	54,00 (50,00 - 80,00)
Bayley-III Kognitiv, Absolutwerte						
NTUH-AADC-010	Baseline	10	10 / 0	9,80 (2,86)	7,75; 11,85	9,50 (6,00 - 14,00)
	Monat 3	10	10 / 0	11,40 (2,27)	9,78; 13,02	11,00 (8,00 - 16,00)
	Monat 6	10	10 / 0	14,10 (4,43)	10,93; 17,27	13,50 (8,00 - 21,00)
	Monat 9	10	10 / 0	17,80 (6,86)	12,89; 22,71	16,50 (9,00 - 29,00)
	Monat 12	9	9 / 0	20,56 (6,88)	15,27; 25,84	18,00 (11,00 - 32,00)
	Monat 18	9	8 / 1	22,12 (7,45)	15,89; 28,36	18,50 (15,00 - 35,00)
	Monat 24	9	9 / 0	25,22 (7,48)	19,47; 30,97	27,00 (16,00 - 37,00)
	Monat 30	8	8 / 0	26,12 (9,85)	17,89; 34,36	24,50 (15,00 - 40,00)
	Monat 36	8	8 / 0	27,38 (10,43)	18,65; 36,10	25,50 (17,00 - 40,00)
	Monat 42	8	8 / 0	29,88 (11,48)	20,28; 39,47	27,00 (18,00 - 44,00)
	Monat 48	8	8 / 0	31,00 (11,26)	21,58; 40,42	28,50 (18,00 - 45,00)
	Monat 54	8	7 / 1	33,14 (11,10)	22,88; 43,41	35,00 (18,00 - 45,00)
	Monat 60	8	8 / 0	32,38 (11,77)	22,53; 42,22	29,50 (18,00 - 47,00)
Monat 72	6	6 / 0	36,17 (10,80)	24,84; 47,50	39,00 (23,00 - 47,00)	
Monat 84	4	4 / 0	32,00 (10,49)	15,31; 48,69	29,50 (23,00 - 46,00)	
NTUH-AADC-011	Baseline	3	3 / 0	14,00 (1,73)	9,70; 18,30	15,00 (12,00 - 15,00)
	Monat 3	3	3 / 0	13,33 (0,58)	11,90; 14,77	13,00 (13,00 - 14,00)
	Monat 6	3	3 / 0	15,00 (3,00)	7,55; 22,45	15,00 (12,00 - 18,00)
	Monat 9	3	3 / 0	17,00 (2,65)	10,43; 23,57	16,00 (15,00 - 20,00)
	Monat 12	3	3 / 0	21,00 (4,36)	10,17; 31,83	19,00 (18,00 - 26,00)
	Monat 18	3	3 / 0	23,33 (6,66)	6,79; 39,87	20,00 (19,00 - 31,00)
	Monat 24	3	3 / 0	25,33 (7,57)	6,52; 44,14	22,00 (20,00 - 34,00)
	Monat 30	3	3 / 0	27,00 (9,64)	3,04; 50,96	23,00 (20,00 - 38,00)
	Monat 36	3	3 / 0	27,33 (8,39)	6,50; 48,17	23,00 (22,00 - 37,00)
	Monat 42	2	2 / 0	25,00 (2,83)	-0,41; 50,41	25,00 (23,00 - 27,00)
	Monat 48	2	2 / 0	22,50 (0,71)	16,15; 28,85	22,50 (22,00 - 23,00)
	Monat 54	2	1 / 1	23,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	23,00 (23,00 - 23,00)
Monat 60	2	2 / 0	25,50 (0,71)	19,15; 31,85	25,50 (25,00 - 26,00)	
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	13 / 8	10,77 (3,17)	8,86; 12,68	10,00 (6,00 - 15,00)
	Monat 3	21	13 / 8	11,85 (2,15)	10,54; 13,15	12,00 (8,00 - 16,00)
	Monat 6	21	13 / 8	14,31 (4,05)	11,86; 16,75	14,00 (8,00 - 21,00)
	Monat 9	21	13 / 8	17,62 (6,05)	13,96; 21,27	16,00 (9,00 - 29,00)
	Monat 12	20	12 / 8	20,67 (6,15)	16,76; 24,58	18,50 (11,00 - 32,00)
	Monat 18	19	11 / 8	22,45 (6,93)	17,80; 27,11	19,00 (15,00 - 35,00)
	Monat 24	19	12 / 7	25,25 (7,15)	20,71; 29,79	24,50 (16,00 - 37,00)
	Monat 30	18	11 / 7	26,36 (9,31)	20,11; 32,62	23,00 (15,00 - 40,00)
	Monat 36	18	11 / 7	27,36 (9,50)	20,98; 33,75	23,00 (17,00 - 40,00)
	Monat 42	17	10 / 7	28,90 (10,38)	21,48; 36,32	25,00 (18,00 - 44,00)
	Monat 48	17	10 / 7	29,30 (10,56)	21,74; 36,86	23,00 (18,00 - 45,00)
	Monat 54	16	8 / 8	31,88 (10,88)	22,78; 40,97	30,00 (18,00 - 45,00)
Monat 60	16	10 / 6	31,00 (10,78)	23,29; 38,71	25,50 (18,00 - 47,00)	

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 72	12	6 / 6	36,17 (10,80)	24,84; 47,50	39,00 (23,00 - 47,00)
	Monat 84	10	4 / 6	32,00 (10,49)	15,31; 48,69	29,50 (23,00 - 46,00)
Bayley-III Ausdrückende Kommunikation, Absolutwerte						
NTUH-AADC-010	Baseline	10	10 / 0	7,30 (1,42)	6,29; 8,31	7,00 (5,00 - 9,00)
	Monat 3	10	10 / 0	9,40 (1,96)	8,00; 10,80	9,50 (5,00 - 12,00)
	Monat 6	10	10 / 0	10,40 (2,22)	8,81; 11,99	11,00 (5,00 - 13,00)
	Monat 9	10	10 / 0	11,10 (1,91)	9,73; 12,47	11,50 (6,00 - 13,00)
	Monat 12	9	9 / 0	11,56 (1,94)	10,06; 13,05	12,00 (7,00 - 14,00)
	Monat 18	9	8 / 1	12,75 (2,71)	10,48; 15,02	12,00 (9,00 - 18,00)
	Monat 24	9	9 / 0	13,44 (3,64)	10,64; 16,25	13,00 (9,00 - 22,00)
	Monat 30	8	8 / 0	14,00 (4,69)	10,08; 17,92	13,00 (10,00 - 25,00)
	Monat 36	8	8 / 0	14,00 (5,53)	9,38; 18,62	13,00 (10,00 - 27,00)
	Monat 42	8	8 / 0	15,12 (6,77)	9,46; 20,79	13,50 (10,00 - 31,00)
	Monat 48	8	8 / 0	15,88 (7,18)	9,87; 21,88	14,50 (11,00 - 33,00)
	Monat 54	8	7 / 1	16,00 (7,75)	8,84; 23,16	14,00 (11,00 - 33,00)
	Monat 60	8	8 / 0	15,88 (7,62)	9,50; 22,25	14,50 (10,00 - 34,00)
	Monat 72	6	6 / 0	17,00 (8,85)	7,71; 26,29	14,50 (10,00 - 34,00)
Monat 84	4	4 / 0	12,50 (2,65)	8,29; 16,71	12,00 (10,00 - 16,00)	
NTUH-AADC-011	Baseline	3	3 / 0	9,33 (2,52)	3,08; 15,58	9,00 (7,00 - 12,00)
	Monat 3	3	3 / 0	9,67 (2,08)	4,50; 14,84	9,00 (8,00 - 12,00)
	Monat 6	3	3 / 0	9,67 (2,08)	4,50; 14,84	9,00 (8,00 - 12,00)
	Monat 9	3	3 / 0	9,67 (1,15)	6,80; 12,54	9,00 (9,00 - 11,00)
	Monat 12	3	3 / 0	10,33 (1,53)	6,54; 14,13	10,00 (9,00 - 12,00)
	Monat 18	3	3 / 0	10,33 (0,58)	8,90; 11,77	10,00 (10,00 - 11,00)
	Monat 24	3	3 / 0	10,67 (0,58)	9,23; 12,10	11,00 (10,00 - 11,00)
	Monat 30	3	3 / 0	11,00 (1,00)	8,52; 13,48	11,00 (10,00 - 12,00)
	Monat 36	3	3 / 0	12,00 (1,00)	9,52; 14,48	12,00 (11,00 - 13,00)
	Monat 42	2	2 / 0	12,00 (1,41)	-0,71; 24,71	12,00 (11,00 - 13,00)
	Monat 48	2	2 / 0	12,00 (1,41)	-0,71; 24,71	12,00 (11,00 - 13,00)
	Monat 54	2	1 / 1	13,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	13,00 (13,00 - 13,00)
Monat 60	2	2 / 0	12,50 (0,71)	6,15; 18,85	12,50 (12,00 - 13,00)	
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	13 / 8	7,77 (1,83)	6,66; 8,88	7,00 (5,00 - 12,00)
	Monat 3	21	13 / 8	9,46 (1,90)	8,31; 10,61	9,00 (5,00 - 12,00)
	Monat 6	21	13 / 8	10,23 (2,13)	8,95; 11,52	11,00 (5,00 - 13,00)
	Monat 9	21	13 / 8	10,77 (1,83)	9,66; 11,88	11,00 (6,00 - 13,00)
	Monat 12	20	12 / 8	11,25 (1,86)	10,07; 12,43	12,00 (7,00 - 14,00)
	Monat 18	19	11 / 8	12,09 (2,55)	10,38; 13,80	12,00 (9,00 - 18,00)
	Monat 24	19	12 / 7	12,75 (3,36)	10,61; 14,89	12,00 (9,00 - 22,00)
	Monat 30	18	11 / 7	13,18 (4,19)	10,37; 16,00	12,00 (10,00 - 25,00)
	Monat 36	18	11 / 7	13,45 (4,74)	10,27; 16,64	13,00 (10,00 - 27,00)
	Monat 42	17	10 / 7	14,50 (6,13)	10,11; 18,89	13,00 (10,00 - 31,00)
	Monat 48	17	10 / 7	15,10 (6,56)	10,41; 19,79	13,50 (11,00 - 33,00)
	Monat 54	16	8 / 8	15,62 (7,25)	9,56; 21,69	13,50 (11,00 - 33,00)
	Monat 60	16	10 / 6	15,20 (6,88)	10,28; 20,12	13,50 (10,00 - 34,00)
	Monat 72	12	6 / 6	17,00 (8,85)	7,71; 26,29	14,50 (10,00 - 34,00)
Monat 84	10	4 / 6	12,50 (2,65)	8,29; 16,71	12,00 (10,00 - 16,00)	

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
Bayley-III Empfangende Kommunikation, Absolutwerte						
NTUH-AADC-010	Baseline	10	10 / 0	8,40 (1,17)	7,56; 9,24	8,50 (7,00 - 10,00)
	Monat 3	10	10 / 0	10,40 (1,35)	9,43; 11,37	10,00 (9,00 - 13,00)
	Monat 6	10	10 / 0	11,60 (1,43)	10,58; 12,62	11,50 (9,00 - 13,00)
	Monat 9	10	10 / 0	13,20 (1,32)	12,26; 14,14	14,00 (10,00 - 14,00)
	Monat 12	9	9 / 0	13,67 (0,87)	13,00; 14,33	14,00 (12,00 - 15,00)
	Monat 18	9	8 / 1	13,75 (1,49)	12,51; 14,99	14,00 (11,00 - 16,00)
	Monat 24	9	9 / 0	14,67 (2,35)	12,86; 16,47	14,00 (12,00 - 19,00)
	Monat 30	8	8 / 0	14,88 (2,64)	12,67; 17,08	13,50 (13,00 - 19,00)
	Monat 36	8	8 / 0	14,75 (2,82)	12,40; 17,10	13,50 (12,00 - 20,00)
	Monat 42	8	8 / 0	15,38 (2,72)	13,10; 17,65	14,00 (13,00 - 20,00)
	Monat 48	8	8 / 0	16,00 (3,38)	13,17; 18,83	14,50 (13,00 - 22,00)
	Monat 54	8	7 / 1	16,57 (4,12)	12,76; 20,38	14,00 (13,00 - 23,00)
	Monat 60	8	8 / 0	16,75 (3,92)	13,47; 20,03	15,00 (13,00 - 24,00)
	Monat 72	6	5 / 1	16,20 (3,27)	12,14; 20,26	15,00 (13,00 - 21,00)
Monat 84	4	4 / 0	15,00 (2,16)	11,56; 18,44	14,50 (13,00 - 18,00)	
NTUH-AADC-011	Baseline	3	3 / 0	11,67 (1,15)	8,80; 14,54	11,00 (11,00 - 13,00)
	Monat 3	3	3 / 0	12,33 (1,53)	8,54; 16,13	12,00 (11,00 - 14,00)
	Monat 6	3	3 / 0	13,00 (1,00)	10,52; 15,48	13,00 (12,00 - 14,00)
	Monat 9	3	3 / 0	13,00 (1,00)	10,52; 15,48	13,00 (12,00 - 14,00)
	Monat 12	3	3 / 0	13,67 (0,58)	12,23; 15,10	14,00 (13,00 - 14,00)
	Monat 18	3	3 / 0	13,33 (0,58)	11,90; 14,77	13,00 (13,00 - 14,00)
	Monat 24	3	3 / 0	14,00 (0,00)	n.b.; n.b.	14,00 (14,00 - 14,00)
	Monat 30	3	3 / 0	15,00 (1,00)	12,52; 17,48	15,00 (14,00 - 16,00)
	Monat 36	3	3 / 0	15,67 (2,08)	10,50; 20,84	15,00 (14,00 - 18,00)
	Monat 42	2	2 / 0	14,50 (0,71)	8,15; 20,85	14,50 (14,00 - 15,00)
	Monat 48	2	2 / 0	14,50 (0,71)	8,15; 20,85	14,50 (14,00 - 15,00)
Monat 54	2	1 / 1	15,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	15,00 (15,00 - 15,00)	
Monat 60	2	2 / 0	14,50 (0,71)	8,15; 20,85	14,50 (14,00 - 15,00)	
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	13 / 8	9,15 (1,82)	8,05; 10,25	9,00 (7,00 - 13,00)
	Monat 3	21	13 / 8	10,85 (1,57)	9,90; 11,80	11,00 (9,00 - 14,00)
	Monat 6	21	13 / 8	11,92 (1,44)	11,05; 12,79	12,00 (9,00 - 14,00)
	Monat 9	21	13 / 8	13,15 (1,21)	12,42; 13,89	14,00 (10,00 - 14,00)
	Monat 12	20	12 / 8	13,67 (0,78)	13,17; 14,16	14,00 (12,00 - 15,00)
	Monat 18	19	11 / 8	13,64 (1,29)	12,77; 14,50	14,00 (11,00 - 16,00)
	Monat 24	19	12 / 7	14,50 (2,02)	13,21; 15,79	14,00 (12,00 - 19,00)
	Monat 30	18	11 / 7	14,91 (2,26)	13,39; 16,42	14,00 (13,00 - 19,00)
	Monat 36	18	11 / 7	15,00 (2,57)	13,27; 16,73	14,00 (12,00 - 20,00)
	Monat 42	17	10 / 7	15,20 (2,44)	13,45; 16,95	14,00 (13,00 - 20,00)
	Monat 48	17	10 / 7	15,70 (3,06)	13,51; 17,89	14,50 (13,00 - 22,00)
	Monat 54	16	8 / 8	16,38 (3,85)	13,15; 19,60	14,50 (13,00 - 23,00)
	Monat 60	16	10 / 6	16,30 (3,59)	13,73; 18,87	15,00 (13,00 - 24,00)
	Monat 72	12	5 / 7	16,20 (3,27)	12,14; 20,26	15,00 (13,00 - 21,00)
Monat 84	10	4 / 6	15,00 (2,16)	11,56; 18,44	14,50 (13,00 - 18,00)	
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der Datenschnitt 2022 der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt, die Auswertung erfolgte wie beobachtet.						

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
Anz. = Anzahl; Bayley-III = Bayley Scales of Infant Development - Third Edition; KI = Konfidenzintervall; n.b. = nicht berechenbar; Pat. = Patienten; SD = Standardabweichung						

Tabelle 2-19: Ergebnisse für "Morbidity: Kognitive und Sprachentwicklung - Bayley-III, Veränderung gegenüber Baseline" aus weiteren Untersuchungen.

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
Bayley-III Gesamtscore, Veränderung gegenüber Baseline						
NTUH-AADC-010	Monat 3	10	10 / 0	5,70 (3,74)	3,02; 8,38	6,00 (1,00 - 12,00)
	Monat 6	10	10 / 0	10,60 (5,87)	6,40; 14,80	10,50 (4,00 - 20,00)
	Monat 9	10	10 / 0	16,60 (9,35)	9,91; 23,29	16,50 (1,00 - 29,00)
	Monat 12	9	9 / 0	20,22 (9,63)	12,82; 27,62	20,00 (9,00 - 38,00)
	Monat 18	9	8 / 1	23,38 (11,56)	13,71; 33,04	23,00 (9,00 - 42,00)
	Monat 24	9	9 / 0	27,78 (11,65)	18,82; 36,73	23,00 (10,00 - 45,00)
	Monat 30	8	8 / 0	29,75 (14,84)	17,34; 42,16	22,50 (12,00 - 51,00)
	Monat 36	8	8 / 0	30,88 (16,57)	17,02; 44,73	24,50 (10,00 - 57,00)
	Monat 42	8	8 / 0	35,12 (17,90)	20,16; 50,09	27,50 (15,00 - 64,00)
	Monat 48	8	8 / 0	37,62 (18,97)	21,76; 53,49	31,50 (17,00 - 71,00)
	Monat 54	8	7 / 1	39,71 (20,39)	20,85; 58,58	33,00 (18,00 - 72,00)
	Monat 60	8	8 / 0	39,75 (20,01)	23,02; 56,48	32,50 (19,00 - 74,00)
	Monat 72	6	6 / 0	39,67 (18,38)	20,38; 58,96	41,00 (19,00 - 59,00)
Monat 84	4	4 / 0	32,25 (17,44)	4,49; 60,01	26,00 (20,00 - 57,00)	
NTUH-AADC-011	Monat 3	3	3 / 0	0,33 (1,53)	-3,46; 4,13	0,00 (-1,00 - 2,00)
	Monat 6	3	3 / 0	2,67 (4,04)	-7,37; 12,71	2,00 (-1,00 - 7,00)
	Monat 9	3	3 / 0	4,67 (5,03)	-7,84; 17,17	4,00 (0,00 - 10,00)
	Monat 12	3	3 / 0	10,00 (5,57)	-3,83; 23,83	9,00 (5,00 - 16,00)
	Monat 18	3	3 / 0	12,00 (8,19)	-8,33; 32,33	10,00 (5,00 - 21,00)
	Monat 24	3	3 / 0	15,00 (10,54)	-11,17; 41,17	14,00 (5,00 - 26,00)
	Monat 30	3	3 / 0	18,00 (13,75)	-16,15; 52,15	15,00 (6,00 - 33,00)
	Monat 36	3	3 / 0	20,00 (13,45)	-13,42; 53,42	16,00 (9,00 - 35,00)
	Monat 42	2	2 / 0	15,50 (6,36)	-41,68; 72,68	15,50 (11,00 - 20,00)
	Monat 48	2	2 / 0	13,00 (2,83)	-12,41; 38,41	13,00 (11,00 - 15,00)
	Monat 54	2	1 / 1	11,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	11,00 (11,00 - 11,00)
Monat 60	2	2 / 0	16,50 (4,95)	-27,97; 60,97	16,50 (13,00 - 20,00)	
Gepoolte AADC-Studien	Monat 3	21	13 / 8	4,46 (4,05)	2,01; 6,91	3,00 (-1,00 - 12,00)
	Monat 6	21	13 / 8	8,77 (6,38)	4,91; 12,62	7,00 (-1,00 - 20,00)
	Monat 9	21	13 / 8	13,85 (9,86)	7,89; 19,80	13,00 (0,00 - 29,00)
	Monat 12	20	12 / 8	17,67 (9,72)	11,49; 23,84	16,50 (5,00 - 38,00)
	Monat 18	19	11 / 8	20,27 (11,63)	12,46; 28,08	21,00 (5,00 - 42,00)
	Monat 24	19	12 / 7	24,58 (12,34)	16,74; 32,42	23,00 (5,00 - 45,00)
	Monat 30	18	11 / 7	26,55 (14,90)	16,53; 36,56	21,00 (6,00 - 51,00)
	Monat 36	18	11 / 7	27,91 (15,95)	17,20; 38,62	23,00 (9,00 - 57,00)
	Monat 42	17	10 / 7	31,20 (17,95)	18,36; 44,04	24,50 (11,00 - 64,00)
	Monat 48	17	10 / 7	32,70 (19,71)	18,60; 46,80	27,00 (11,00 - 71,00)
	Monat 54	16	8 / 8	36,12 (21,44)	18,20; 54,05	28,50 (11,00 - 72,00)
	Monat 60	16	10 / 6	35,10 (20,26)	20,61; 49,59	28,00 (13,00 - 74,00)
	Monat 72	12	6 / 6	39,67 (18,38)	20,38; 58,96	41,00 (19,00 - 59,00)
Monat 84	10	4 / 6	32,25 (17,44)	4,49; 60,01	26,00 (20,00 - 57,00)	
Bayley-III Kognitiv, Veränderung gegenüber Baseline						
NTUH-	Monat 3	10	10 / 0	1,60 (2,72)	-0,34; 3,54	2,00 (-1,00 - 8,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
AADC-010	Monat 6	10	10 / 0	4,30 (5,01)	0,71; 7,89	4,00 (-1,00 - 13,00)
	Monat 9	10	10 / 0	8,00 (8,01)	2,27; 13,73	6,50 (-5,00 - 21,00)
	Monat 12	9	9 / 0	10,56 (7,67)	4,66; 16,45	11,00 (2,00 - 23,00)
	Monat 18	9	8 / 1	12,12 (8,66)	4,89; 19,36	11,50 (2,00 - 26,00)
	Monat 24	9	9 / 0	15,22 (7,66)	9,33; 21,11	13,00 (5,00 - 28,00)
	Monat 30	8	8 / 0	16,12 (9,89)	7,86; 24,39	11,50 (6,00 - 31,00)
	Monat 36	8	8 / 0	17,38 (10,60)	8,52; 26,23	13,00 (5,00 - 31,00)
	Monat 42	8	8 / 0	19,88 (11,58)	10,19; 29,56	15,00 (8,00 - 35,00)
	Monat 48	8	8 / 0	21,00 (11,33)	11,53; 30,47	17,50 (9,00 - 36,00)
	Monat 54	8	7 / 1	22,57 (11,56)	11,88; 33,26	21,00 (11,00 - 36,00)
	Monat 60	8	8 / 0	22,38 (11,81)	12,50; 32,25	18,50 (10,00 - 38,00)
	Monat 72	6	6 / 0	24,83 (12,81)	11,39; 38,28	27,00 (9,00 - 38,00)
Monat 84	4	4 / 0	19,75 (12,37)	0,07; 39,43	16,50 (9,00 - 37,00)	
NTUH-AADC-011	Monat 3	3	3 / 0	-0,67 (2,31)	-6,40; 5,07	-2,00 (-2,00 - 2,00)
	Monat 6	3	3 / 0	1,00 (1,73)	-3,30; 5,30	0,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 9	3	3 / 0	3,00 (2,00)	-1,97; 7,97	3,00 (1,00 - 5,00)
	Monat 12	3	3 / 0	7,00 (3,61)	-1,96; 15,96	6,00 (4,00 - 11,00)
	Monat 18	3	3 / 0	9,33 (5,86)	-5,22; 23,89	7,00 (5,00 - 16,00)
	Monat 24	3	3 / 0	11,33 (7,09)	-6,29; 28,96	10,00 (5,00 - 19,00)
	Monat 30	3	3 / 0	13,00 (9,17)	-9,77; 35,77	11,00 (5,00 - 23,00)
	Monat 36	3	3 / 0	13,33 (7,77)	-5,96; 32,63	11,00 (7,00 - 22,00)
	Monat 42	2	2 / 0	11,50 (4,95)	-32,97; 55,97	11,50 (8,00 - 15,00)
	Monat 48	2	2 / 0	9,00 (1,41)	-3,71; 21,71	9,00 (8,00 - 10,00)
	Monat 54	2	1 / 1	8,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	8,00 (8,00 - 8,00)
	Monat 60	2	2 / 0	12,00 (2,83)	-13,41; 37,41	12,00 (10,00 - 14,00)
Gepoolte AADC-Studien	Monat 3	21	13 / 8	1,08 (2,72)	-0,57; 2,72	2,00 (-2,00 - 8,00)
	Monat 6	21	13 / 8	3,54 (4,63)	0,74; 6,34	3,00 (-1,00 - 13,00)
	Monat 9	21	13 / 8	6,85 (7,32)	2,42; 11,27	5,00 (-5,00 - 21,00)
	Monat 12	20	12 / 8	9,67 (6,91)	5,28; 14,05	8,50 (2,00 - 23,00)
	Monat 18	19	11 / 8	11,36 (7,81)	6,11; 16,61	11,00 (2,00 - 26,00)
	Monat 24	19	12 / 7	14,25 (7,41)	9,54; 18,96	12,50 (5,00 - 28,00)
	Monat 30	18	11 / 7	15,27 (9,35)	8,99; 21,55	11,00 (5,00 - 31,00)
	Monat 36	18	11 / 7	16,27 (9,71)	9,75; 22,79	11,00 (5,00 - 31,00)
	Monat 42	17	10 / 7	18,20 (10,93)	10,38; 26,02	13,50 (8,00 - 35,00)
	Monat 48	17	10 / 7	18,60 (11,21)	10,58; 26,62	13,50 (8,00 - 36,00)
	Monat 54	16	8 / 8	20,75 (11,88)	10,82; 30,68	16,50 (8,00 - 36,00)
	Monat 60	16	10 / 6	20,30 (11,33)	12,19; 28,41	15,00 (10,00 - 38,00)
	Monat 72	12	6 / 6	24,83 (12,81)	11,39; 38,28	27,00 (9,00 - 38,00)
	Monat 84	10	4 / 6	19,75 (12,37)	0,07; 39,43	16,50 (9,00 - 37,00)
Bayley-III Ausdrückende Kommunikation, Veränderung gegenüber Baseline						
NTUH-AADC-010	Monat 3	10	10 / 0	2,10 (1,52)	1,01; 3,19	2,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 6	10	10 / 0	3,10 (1,73)	1,86; 4,34	3,00 (0,00 - 6,00)
	Monat 9	10	10 / 0	3,80 (1,62)	2,64; 4,96	4,00 (1,00 - 6,00)
	Monat 12	9	9 / 0	4,22 (1,79)	2,85; 5,60	4,00 (2,00 - 7,00)
	Monat 18	9	8 / 1	5,50 (2,39)	3,50; 7,50	6,00 (2,00 - 9,00)
Monat 24	9	9 / 0	6,11 (3,14)	3,70; 8,52	6,00 (2,00 - 13,00)	

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 30	8	8 / 0	6,75 (4,17)	3,27; 10,23	6,00 (2,00 - 16,00)
	Monat 36	8	8 / 0	6,75 (5,01)	2,56; 10,94	5,50 (1,00 - 18,00)
	Monat 42	8	8 / 0	7,88 (6,27)	2,64; 13,11	7,00 (1,00 - 22,00)
	Monat 48	8	8 / 0	8,62 (6,63)	3,08; 14,17	7,00 (2,00 - 24,00)
	Monat 54	8	7 / 1	8,57 (7,16)	1,95; 15,19	6,00 (2,00 - 24,00)
	Monat 60	8	8 / 0	8,62 (7,11)	2,68; 14,57	7,00 (1,00 - 25,00)
	Monat 72	6	0 / 6	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 84	4	0 / 4	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
NTUH-AADC-011	Monat 3	3	3 / 0	0,33 (0,58)	-1,10; 1,77	0,00 (0,00 - 1,00)
	Monat 6	3	3 / 0	0,33 (0,58)	-1,10; 1,77	0,00 (0,00 - 1,00)
	Monat 9	3	3 / 0	0,33 (1,53)	-3,46; 4,13	0,00 (-1,00 - 2,00)
	Monat 12	3	3 / 0	1,00 (1,00)	-1,48; 3,48	1,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 18	3	3 / 0	1,00 (2,00)	-3,97; 5,97	1,00 (-1,00 - 3,00)
	Monat 24	3	3 / 0	1,33 (2,52)	-4,92; 7,58	1,00 (-1,00 - 4,00)
	Monat 30	3	3 / 0	1,67 (3,06)	-5,92; 9,26	1,00 (-1,00 - 5,00)
	Monat 36	3	3 / 0	2,67 (3,06)	-4,92; 10,26	2,00 (0,00 - 6,00)
	Monat 42	2	2 / 0	1,50 (0,71)	-4,85; 7,85	1,50 (1,00 - 2,00)
	Monat 48	2	2 / 0	1,50 (0,71)	-4,85; 7,85	1,50 (1,00 - 2,00)
	Monat 54	2	1 / 1	1,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	1,00 (1,00 - 1,00)
Monat 60	2	2 / 0	2,00 (1,41)	-10,71; 14,71	2,00 (1,00 - 3,00)	
Gepoolte AADC-Studien	Monat 3	21	13 / 8	1,69 (1,55)	0,76; 2,63	1,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 6	21	13 / 8	2,46 (1,94)	1,29; 3,63	2,00 (0,00 - 6,00)
	Monat 9	21	13 / 8	3,00 (2,16)	1,69; 4,31	3,00 (-1,00 - 6,00)
	Monat 12	20	12 / 8	3,42 (2,15)	2,05; 4,78	3,50 (0,00 - 7,00)
	Monat 18	19	11 / 8	4,27 (3,04)	2,23; 6,31	4,00 (-1,00 - 9,00)
	Monat 24	19	12 / 7	4,92 (3,60)	2,63; 7,21	4,50 (-1,00 - 13,00)
	Monat 30	18	11 / 7	5,36 (4,43)	2,39; 8,34	5,00 (-1,00 - 16,00)
	Monat 36	18	11 / 7	5,64 (4,80)	2,41; 8,86	5,00 (0,00 - 18,00)
	Monat 42	17	10 / 7	6,60 (6,15)	2,20; 11,00	5,50 (1,00 - 22,00)
	Monat 48	17	10 / 7	7,20 (6,58)	2,49; 11,91	6,00 (1,00 - 24,00)
	Monat 54	16	8 / 8	7,62 (7,15)	1,65; 13,60	6,00 (1,00 - 24,00)
	Monat 60	16	10 / 6	7,30 (6,88)	2,38; 12,22	6,00 (1,00 - 25,00)
	Monat 72	12	0 / 12	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
Monat 84	10	0 / 10	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)	
Bayley-III Empfangende Kommunikation, Veränderung gegenüber Baseline						
NTUH-AADC-010	Monat 3	10	10 / 0	2,00 (1,49)	0,93; 3,07	1,50 (0,00 - 5,00)
	Monat 6	10	10 / 0	3,20 (1,55)	2,09; 4,31	3,00 (1,00 - 6,00)
	Monat 9	10	10 / 0	4,80 (1,40)	3,80; 5,80	5,00 (2,00 - 7,00)
	Monat 12	9	9 / 0	5,44 (1,33)	4,42; 6,47	5,00 (4,00 - 8,00)
	Monat 18	9	8 / 1	5,75 (1,49)	4,51; 6,99	5,50 (4,00 - 8,00)
	Monat 24	9	9 / 0	6,44 (2,70)	4,37; 8,52	6,00 (3,00 - 11,00)
	Monat 30	8	8 / 0	6,88 (2,85)	4,49; 9,26	5,50 (4,00 - 12,00)
	Monat 36	8	8 / 0	6,75 (2,92)	4,31; 9,19	5,50 (4,00 - 11,00)
	Monat 42	8	8 / 0	7,38 (2,88)	4,97; 9,78	6,00 (5,00 - 12,00)
	Monat 48	8	8 / 0	8,00 (3,51)	5,07; 10,93	6,50 (5,00 - 13,00)
Monat 54	8	7 / 1	8,57 (4,28)	4,62; 12,53	6,00 (5,00 - 14,00)	

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 60	8	8 / 0	8,75 (3,99)	5,41; 12,09	6,50 (5,00 - 15,00)
	Monat 72	6	0 / 6	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 84	4	0 / 4	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
NTUH-AADC-011	Monat 3	3	3 / 0	0,67 (0,58)	-0,77; 2,10	1,00 (0,00 - 1,00)
	Monat 6	3	3 / 0	1,33 (2,08)	-3,84; 6,50	2,00 (-1,00 - 3,00)
	Monat 9	3	3 / 0	1,33 (1,53)	-2,46; 5,13	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 12	3	3 / 0	2,00 (1,00)	-0,48; 4,48	2,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 18	3	3 / 0	1,67 (0,58)	0,23; 3,10	2,00 (1,00 - 2,00)
	Monat 24	3	3 / 0	2,33 (1,15)	-0,54; 5,20	3,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 30	3	3 / 0	3,33 (1,53)	-0,46; 7,13	3,00 (2,00 - 5,00)
	Monat 36	3	3 / 0	4,00 (2,65)	-2,57; 10,57	3,00 (2,00 - 7,00)
	Monat 42	2	2 / 0	2,50 (0,71)	-3,85; 8,85	2,50 (2,00 - 3,00)
	Monat 48	2	2 / 0	2,50 (0,71)	-3,85; 8,85	2,50 (2,00 - 3,00)
	Monat 54	2	1 / 1	2,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	2,00 (2,00 - 2,00)
Monat 60	2	2 / 0	2,50 (0,71)	-3,85; 8,85	2,50 (2,00 - 3,00)	
Gepoolte AADC-Studien	Monat 3	21	13 / 8	1,69 (1,44)	0,82; 2,56	1,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 6	21	13 / 8	2,77 (1,79)	1,69; 3,85	3,00 (-1,00 - 6,00)
	Monat 9	21	13 / 8	4,00 (2,04)	2,77; 5,23	4,00 (0,00 - 7,00)
	Monat 12	20	12 / 8	4,58 (1,98)	3,33; 5,84	5,00 (1,00 - 8,00)
	Monat 18	19	11 / 8	4,64 (2,29)	3,10; 6,18	5,00 (1,00 - 8,00)
	Monat 24	19	12 / 7	5,42 (3,00)	3,51; 7,32	5,00 (1,00 - 11,00)
	Monat 30	18	11 / 7	5,91 (2,98)	3,91; 7,91	5,00 (2,00 - 12,00)
	Monat 36	18	11 / 7	6,00 (3,00)	3,98; 8,02	5,00 (2,00 - 11,00)
	Monat 42	17	10 / 7	6,40 (3,27)	4,06; 8,74	5,50 (2,00 - 12,00)
	Monat 48	17	10 / 7	6,90 (3,87)	4,13; 9,67	5,50 (2,00 - 13,00)
	Monat 54	16	8 / 8	7,75 (4,59)	3,91; 11,59	5,50 (2,00 - 14,00)
	Monat 60	16	10 / 6	7,50 (4,40)	4,35; 10,65	6,00 (2,00 - 15,00)
Monat 72	12	0 / 12	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)	
Monat 84	10	0 / 10	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)	
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der Datenschnitt 2022 der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt.						
Fehlende Werte wurden nicht ersetzt, die Auswertung erfolgte wie beobachtet.						
Anz. = Anzahl; Bayley-III = Bayley Scales of Infant Development - Third Edition; KI = Konfidenzintervall; Pat. = Patienten; SD = Standardabweichung						

Tabelle 2-20: Ergebnisse für "Morbidität: Kognitive und Sprachentwicklung - Bayley-III, gemischtes Modell" aus weiteren Untersuchungen.

Endpunkt	AADC-010		AADC-011		AADC-1601		Gepoolte AADC-Studien	
	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]
Bayley-III Gesamtscore	10	28,1 (1,85) [23,8; 32,4]	3	12,1 (5,41) [0,7; 23,6]a			13	27,6 (2,14) [22,8; 32,4]
Bayley-III Kognitiv	10	15,6 (1,44) [12,3; 19,0]	3	8,5 (0,62) [7,2; 9,8]a			13	15,1 (1,68) [11,3; 18,9]
Bayley-III Ausdrückende Kommunikation	4	5,9 (1,08) [3,4; 8,4]	3	n.b. (n.b.) [n.b.; n.b.]b			7	4,1 (1,04) [1,7; 6,4]a
Bayley-III Empfangende Kommunikation	10	6,2 (0,41) [5,2; 7,1]	3	2,3 (0,17) [1,9; 2,6]a			13	5,4 (0,49) [4,3; 6,5]
<p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der Datenschnitt 2022 der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Zur Auswertung wurde ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten Studie (nur für gepoolte Daten), Zeitpunkt, Alter bei Beginn der Genterapie und Baseline Score genutzt. a: Konvergenzkriterien erfüllt, aber finale Hessematrix ist nicht positiv definit. b: Modellierung wegen unendlicher Likelihood angehalten.</p>								
<p>Anz. = Anzahl; Bayley-III = Bayley Scales of Infant Development - Third Edition; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Least-Squares Mittelwert; Pat. = Patienten; SE = Standardfehler</p>								

Tabelle 2-21: Ergebnisse für "Morbidity: Kognitive und Sprachentwicklung - Bayley-III, gemischtes Modell, Least-Squares Mittelwerte pro Zeitpunkt" aus weiteren Untersuchungen.

Zeitpunkt	AADC-010 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-011 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-1601 LS-MW (SE) [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien LS-MW (SE) [95%-KI]
Bayley-III Gesamtscore				
Monat 3	4,8 (2,90) [-1,0; 10,7]	-0,7 (5,26) [-11,8; 10,4]		6,3 (2,81) [0,5; 12,0]
Monat 6	9,7 (2,90) [3,9; 15,6]	1,7 (5,26) [-9,4; 12,7]		10,6 (2,81) [4,8; 16,3]
Monat 9	15,7 (2,90) [9,9; 21,6]	3,7 (5,26) [-7,4; 14,7]		15,7 (2,81) [9,9; 21,4]
Monat 12	20,4 (3,03) [14,3; 26,5]	9,0 (5,26) [-2,1; 20,1]		20,4 (2,88) [14,6; 26,3]
Monat 18	23,9 (3,18) [17,5; 30,2]	11,0 (5,26) [-0,1; 22,1]		23,5 (2,94) [17,5; 29,5]
Monat 24	27,9 (3,03) [21,8; 34,0]	14,0 (5,26) [2,9; 25,1]		27,4 (2,88) [21,5; 33,2]
Monat 30	30,2 (3,18) [23,8; 36,6]	17,0 (5,26) [5,9; 28,1]		29,8 (2,94) [23,8; 35,8]
Monat 36	31,4 (3,18) [25,0; 37,7]	19,0 (5,26) [7,9; 30,1]		31,2 (2,94) [25,2; 37,1]
Monat 42	35,6 (3,18) [29,2; 42,0]	18,6 (5,58) [6,8; 30,3]		34,5 (3,05) [28,3; 40,7]
Monat 48	38,1 (3,18) [31,7; 44,5]	16,1 (5,58) [4,3; 27,8]		36,0 (3,05) [29,8; 42,2]
Monat 54	39,6 (3,35) [32,9; 46,3]	17,0 (6,46) [3,3; 30,6]		38,1 (3,30) [31,5; 44,8]
Monat 60	40,2 (3,18) [33,8; 46,6]	19,6 (5,58) [7,8; 31,3]		38,4 (3,05) [32,2; 44,6]
Monat 72	38,5 (3,56) [31,4; 45,6]			38,1 (3,64) [30,8; 45,4]
Monat 84	37,2 (4,21) [28,8; 45,6]			36,7 (4,23) [28,3; 45,1]
Bayley-III Kognitiv				
Monat 3	0,6 (1,98) [-3,4; 4,7]	-1,3 (1,85) [-5,2; 2,7]		0,9 (2,01) [-3,3; 5,1]
Monat 6	3,3 (1,98) [-0,7; 7,4]	0,4 (1,85) [-3,6; 4,3]		3,4 (2,01) [-0,8; 7,6]
Monat 9	7,0 (1,98) [3,0; 11,1]	2,4 (1,85) [-1,6; 6,3]		6,7 (2,01) [2,5; 10,9]
Monat 12	10,6 (2,04) [6,4; 14,8]	6,4 (1,85) [2,4; 10,3]		10,3 (2,05) [6,1; 14,6]
Monat 18	12,7 (2,12) [8,4; 17,1]	8,7 (1,85) [4,8; 12,7]		12,5 (2,08) [8,2; 16,9]
Monat 24	15,2 (2,04) [11,1; 19,4]	10,7 (1,85) [6,8; 14,7]		14,9 (2,05) [10,7; 19,2]
Monat 30	16,7 (2,12) [12,4; 21,1]	12,4 (1,85) [8,4; 16,3]		16,4 (2,08) [12,1; 20,8]
Monat 36	18,0 (2,12) [13,6; 22,3]	12,7 (1,85) [8,8; 16,7]		17,4 (2,08) [13,1; 21,8]
Monat 42	20,5 (2,12) [16,1; 24,8]	13,4 (2,31) [8,5; 18,3]		19,6 (2,14) [15,2; 24,0]
Monat 48	21,6 (2,12) [17,3; 25,9]	10,9 (2,31) [6,0; 15,8]		20,0 (2,14) [15,6; 24,4]

Zeitpunkt	AADC-010 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-011 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-1601 LS-MW (SE) [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien LS-MW (SE) [95%-KI]
Monat 54	22,7 (2,22) [18,2; 27,2]	11,6 (3,34) [4,5; 18,7]		21,4 (2,26) [16,8; 26,1]
Monat 60	23,0 (2,12) [18,6; 27,3]	13,9 (2,31) [9,0; 18,8]		21,7 (2,14) [17,3; 26,1]
Monat 72	24,2 (2,33) [19,5; 28,9]			23,7 (2,46) [18,7; 28,6]
Monat 84	22,9 (2,69) [17,5; 28,3]			22,3 (2,78) [16,8; 27,9]
Bayley-III Ausdrückende Kommunikation				
Monat 3	2,0 (1,38) [-0,9; 4,9]	n.b.		0,8 (1,24) [-1,8; 3,4]
Monat 6	3,0 (1,38) [0,1; 5,9]	n.b.		1,5 (1,24) [-1,1; 4,1]
Monat 9	3,7 (1,38) [0,8; 6,6]	n.b.		2,1 (1,24) [-0,5; 4,7]
Monat 12	4,1 (1,42) [1,2; 7,1]	n.b.		2,6 (1,26) [-0,1; 5,2]
Monat 18	5,4 (1,47) [2,3; 8,4]	n.b.		3,5 (1,28) [0,8; 6,1]
Monat 24	6,0 (1,42) [3,1; 9,0]	n.b.		4,1 (1,26) [1,4; 6,7]
Monat 30	6,6 (1,47) [3,6; 9,6]	n.b.		4,5 (1,28) [1,9; 7,2]
Monat 36	6,6 (1,47) [3,6; 9,6]	n.b.		4,8 (1,28) [2,1; 7,5]
Monat 42	7,7 (1,47) [4,7; 10,8]	n.b.		5,7 (1,32) [3,0; 8,4]
Monat 48	8,5 (1,47) [5,4; 11,5]	n.b.		6,3 (1,32) [3,6; 9,0]
Monat 54	8,5 (1,52) [5,4; 11,7]	n.b.		6,5 (1,39) [3,6; 9,4]
Monat 60	8,5 (1,47) [5,4; 11,5]	n.b.		6,4 (1,32) [3,7; 9,1]
Monat 72	n.b.			n.b.
Monat 84	n.b.			n.b.
Bayley-III Empfangende Kommunikation				
Monat 3	2,1 (0,62) [0,9; 3,4]	0,5 (0,50) [-0,6; 1,6]		1,9 (0,63) [0,6; 3,2]
Monat 6	3,3 (0,62) [2,1; 4,6]	1,2 (0,50) [0,1; 2,2]		2,9 (0,63) [1,6; 4,2]
Monat 9	4,9 (0,62) [3,7; 6,2]	1,2 (0,50) [0,1; 2,2]		4,2 (0,63) [2,9; 5,5]
Monat 12	5,5 (0,64) [4,2; 6,8]	1,8 (0,50) [0,8; 2,9]		4,8 (0,64) [3,5; 6,1]
Monat 18	5,7 (0,67) [4,4; 7,1]	1,5 (0,50) [0,4; 2,6]		4,8 (0,64) [3,5; 6,1]
Monat 24	6,5 (0,64) [5,2; 7,8]	2,2 (0,50) [1,1; 3,2]		5,6 (0,64) [4,3; 6,9]
Monat 30	6,8 (0,67) [5,5; 8,2]	3,2 (0,50) [2,1; 4,2]		6,1 (0,64) [4,8; 7,4]
Monat 36	6,7 (0,67) [5,4; 8,1]	3,8 (0,50) [2,8; 4,9]		6,2 (0,64) [4,8; 7,5]
Monat 42	7,3 (0,67)	3,0 (0,62)		6,5 (0,66)

Zeitpunkt	AADC-010 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-011 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-1601 LS-MW (SE) [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien LS-MW (SE) [95%-KI]
	[6,0; 8,7]	[1,7; 4,3]		[5,1; 7,8]
Monat 48	8,0 (0,67) [6,6; 9,3]	3,0 (0,62) [1,7; 4,3]		7,0 (0,66) [5,6; 8,3]
Monat 54	8,4 (0,70) [7,0; 9,8]	3,0 (0,90) [1,1; 4,9]		7,4 (0,71) [6,0; 8,9]
Monat 60	8,7 (0,67) [7,4; 10,1]	3,0 (0,62) [1,7; 4,3]		7,6 (0,66) [6,2; 8,9]
Monat 72	n.b.			n.b.
Monat 84	n.b.			n.b.
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der Datenschnitt 2022 der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt.				
Zur Auswertung wurde ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten Studie (nur für gepoolte Daten), Zeitpunkt, Alter bei Beginn der Gentherapie und Baseline Score genutzt.				
Anz. = Anzahl; Bayley-III = Bayley Scales of Infant Development - Third Edition; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Least-Squares Mittelwert; n.b. = nicht berechenbar; Pat. = Patienten; SE = Standardfehler				

1.13 Körperliche Entwicklung - Körpergewicht

Tabelle 2-22: Ergebnisse für "Morbidity: Körperliche Entwicklung - Körpergewicht, Absolutwerte" aus weiteren Untersuchungen.

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
Gewicht, Absolutwerte						
NTUH-AADC-010	Baseline	10	10 / 0	12,65 (4,67)	9,31; 15,99	10,51 (7,70 - 20,50)
	Monat 3	10	2 / 8	9,70 (0,99)	0,81; 18,59	9,70 (9,00 - 10,40)
	Monat 6	10	4 / 6	11,80 (2,91)	7,18; 16,42	10,95 (9,30 - 16,00)
	Monat 9	10	7 / 3	14,26 (5,44)	9,23; 19,29	11,50 (11,40 - 26,00)
	Monat 12	9	9 / 0	16,33 (5,27)	12,28; 20,39	13,80 (11,20 - 27,00)
NTUH-AADC-011	Baseline	3	3 / 0	11,17 (0,91)	8,91; 13,42	11,30 (10,20 - 12,00)
	Monat 3	3	3 / 0	12,33 (0,67)	10,68; 13,99	12,50 (11,60 - 12,90)
	Monat 6	3	3 / 0	11,50 (0,52)	10,21; 12,79	11,20 (11,20 - 12,10)
	Monat 9	3	3 / 0	11,93 (0,15)	11,55; 12,31	11,90 (11,80 - 12,10)
	Monat 12	3	3 / 0	12,93 (0,93)	10,63; 15,24	12,50 (12,30 - 14,00)
NTUH-AADC-1601	Baseline	8	8 / 0	11,49 (2,67)	9,25; 13,72	10,45 (8,60 - 17,00)
	Monat 1	8	8 / 0	11,81 (2,46)	9,75; 13,87	11,78 (8,30 - 16,00)
	Monat 2	8	7 / 1	12,27 (3,20)	9,31; 15,23	11,50 (9,00 - 17,00)
	Monat 3	8	8 / 0	12,85 (2,85)	10,47; 15,23	12,85 (9,50 - 17,30)
	Monat 4	8	7 / 1	12,86 (3,00)	10,08; 15,63	11,00 (9,90 - 17,10)
	Monat 5	8	7 / 1	13,36 (3,16)	10,44; 16,28	11,90 (10,20 - 18,00)
	Monat 6	8	8 / 0	13,82 (3,20)	11,15; 16,50	13,40 (10,40 - 18,80)
	Monat 7	8	7 / 1	14,20 (3,55)	10,92; 17,48	12,60 (11,00 - 19,40)
	Monat 8	8	6 / 2	13,62 (3,25)	10,21; 17,02	12,05 (11,10 - 19,00)
	Monat 9	8	5 / 3	15,54 (5,25)	9,03; 22,05	12,60 (11,00 - 23,00)
	Monat 10	8	6 / 2	15,72 (4,90)	10,58; 20,86	14,40 (11,00 - 23,00)
	Monat 11	8	5 / 3	15,86 (5,57)	8,94; 22,78	12,90 (10,00 - 22,60)
	Monat 12	8	7 / 1	14,69 (4,33)	10,68; 18,69	12,80 (9,50 - 21,00)
	Monat 18	7	4 / 3	14,35 (1,07)	12,65; 16,05	14,05 (13,50 - 15,80)
	Monat 24	7	4 / 3	16,64 (3,16)	11,61; 21,67	15,78 (14,00 - 21,00)
	Monat 30	7	4 / 3	17,75 (2,41)	13,91; 21,59	17,30 (15,40 - 21,00)
	Monat 36	7	3 / 4	17,93 (2,66)	11,33; 24,54	16,50 (16,30 - 21,00)
	Monat 42	7	2 / 5	19,80 (3,11)	-8,15; 47,75	19,80 (17,60 - 22,00)
Monat 48	7	3 / 4	20,73 (3,75)	11,41; 30,06	22,80 (16,40 - 23,00)	
Monat 60	6	3 / 3	19,07 (3,52)	10,31; 27,82	21,00 (15,00 - 21,20)	
Monat 66	6	1 / 5	24,70 (n.b.)	n.b.; n.b.	24,70 (24,70 - 24,70)	
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	21 / 0	11,99 (3,58)	10,36; 13,62	10,50 (7,70 - 20,50)
	Monat 1	21	8 / 13	11,81 (2,46)	9,75; 13,87	11,78 (8,30 - 16,00)
	Monat 2	21	7 / 14	12,27 (3,20)	9,31; 15,23	11,50 (9,00 - 17,00)
	Monat 3	21	13 / 8	12,25 (2,49)	10,74; 13,75	12,20 (9,00 - 17,30)
	Monat 4	21	7 / 14	12,86 (3,00)	10,08; 15,63	11,00 (9,90 - 17,10)
	Monat 5	21	7 / 14	13,36 (3,16)	10,44; 16,28	11,90 (10,20 - 18,00)
	Monat 6	21	15 / 6	12,82 (2,86)	11,23; 14,41	11,20 (9,30 - 18,80)
	Monat 7	21	7 / 14	14,20 (3,55)	10,92; 17,48	12,60 (11,00 - 19,40)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 8	21	6 / 15	13,62 (3,25)	10,21; 17,02	12,05 (11,10 - 19,00)
	Monat 9	21	15 / 6	14,22 (4,72)	11,61; 16,83	12,00 (11,00 - 26,00)
	Monat 10	21	6 / 15	15,72 (4,90)	10,58; 20,86	14,40 (11,00 - 23,00)
	Monat 11	20	5 / 15	15,86 (5,57)	8,94; 22,78	12,90 (10,00 - 22,60)
	Monat 12	20	19 / 1	15,19 (4,51)	13,02; 17,36	13,20 (9,50 - 27,00)
	Monat 18	19	4 / 15	14,35 (1,07)	12,65; 16,05	14,05 (13,50 - 15,80)
	Monat 24	19	4 / 15	16,64 (3,16)	11,61; 21,67	15,78 (14,00 - 21,00)
	Monat 30	18	4 / 14	17,75 (2,41)	13,91; 21,59	17,30 (15,40 - 21,00)
	Monat 36	18	3 / 15	17,93 (2,66)	11,33; 24,54	16,50 (16,30 - 21,00)
	Monat 42	17	2 / 15	19,80 (3,11)	-8,15; 47,75	19,80 (17,60 - 22,00)
	Monat 48	17	3 / 14	20,73 (3,75)	11,41; 30,06	22,80 (16,40 - 23,00)
	Monat 60	16	3 / 13	19,07 (3,52)	10,31; 27,82	21,00 (15,00 - 21,20)
	Monat 66	14	1 / 13	24,70 (n.b.)	n.b.; n.b.	24,70 (24,70 - 24,70)
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der Datenschnitt 2022 der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt.						
Fehlende Werte wurden nicht ersetzt, die Auswertung erfolgte wie beobachtet.						
Anz. = Anzahl; KI = Konfidenzintervall; Pat. = Patienten; SD = Standardabweichung						

Tabelle 2-23: Ergebnisse für "Morbidität: Körperliche Entwicklung - Körpergewicht, Veränderung gegenüber Baseline" aus weiteren Untersuchungen.

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
Gewicht, Veränderung gegenüber Baseline						
NTUH-AADC-010	Monat 3	10	2 / 8	1,12 (0,25)	-1,17; 3,41	1,12 (0,94 - 1,30)
	Monat 6	10	4 / 6	0,76 (1,20)	-1,15; 2,67	1,22 (-1,00 - 1,60)
	Monat 9	10	7 / 3	2,15 (2,05)	0,25; 4,04	1,94 (-1,00 - 5,50)
	Monat 12	9	9 / 0	3,39 (2,05)	1,82; 4,96	3,54 (0,90 - 6,50)
NTUH-AADC-011	Monat 3	3	3 / 0	1,17 (0,59)	-0,29; 2,62	1,40 (0,50 - 1,60)
	Monat 6	3	3 / 0	0,33 (0,99)	-2,12; 2,78	0,80 (-0,80 - 1,00)
	Monat 9	3	3 / 0	0,77 (0,95)	-1,59; 3,13	0,80 (-0,20 - 1,70)
	Monat 12	3	3 / 0	1,77 (1,14)	-1,06; 4,59	2,10 (0,50 - 2,70)
NTUH-AADC-1601	Monat 1	8	8 / 0	0,32 (1,62)	-1,04; 1,68	-0,10 (-1,00 - 4,10)
	Monat 2	8	7 / 1	0,94 (2,87)	-1,71; 3,60	0,20 (-1,60 - 7,10)
	Monat 3	8	8 / 0	1,36 (2,73)	-0,92; 3,64	0,55 (-0,90 - 7,40)
	Monat 4	8	7 / 1	1,53 (3,13)	-1,37; 4,42	0,60 (-2,10 - 7,20)
	Monat 5	8	7 / 1	2,03 (3,41)	-1,12; 5,18	0,90 (-1,20 - 8,10)
	Monat 6	8	8 / 0	2,34 (3,58)	-0,65; 5,33	1,40 (-1,20 - 8,90)
	Monat 7	8	7 / 1	2,87 (4,05)	-0,87; 6,61	1,20 (-1,00 - 9,50)
	Monat 8	8	6 / 2	2,05 (3,41)	-1,52; 5,62	1,35 (-0,80 - 8,50)
	Monat 9	8	5 / 3	4,80 (5,87)	-2,49; 12,09	2,20 (-1,10 - 13,10)
	Monat 10	8	6 / 2	4,23 (5,73)	-1,78; 10,24	2,05 (-1,00 - 13,10)
	Monat 11	8	5 / 3	5,48 (5,77)	-1,68; 12,64	3,10 (-0,30 - 12,70)
	Monat 12	8	7 / 1	3,99 (4,47)	-0,14; 8,12	2,90 (-0,30 - 10,50)
	Monat 18	7	4 / 3	3,88 (1,41)	1,63; 6,12	3,45 (2,70 - 5,90)
	Monat 24	7	4 / 3	5,84 (3,51)	0,25; 11,43	4,22 (3,80 - 11,10)
	Monat 30	7	4 / 3	7,10 (3,38)	1,73; 12,47	7,20 (3,50 - 10,50)
	Gepoolte AADC-Studien	Monat 1	21	8 / 13	0,32 (1,62)	-1,04; 1,68
Monat 2		21	7 / 14	0,94 (2,87)	-1,71; 3,60	0,20 (-1,60 - 7,10)
Monat 3		21	13 / 8	1,28 (2,10)	0,01; 2,55	0,90 (-0,90 - 7,40)
Monat 4		21	7 / 14	1,53 (3,13)	-1,37; 4,42	0,60 (-2,10 - 7,20)
Monat 5		21	7 / 14	2,03 (3,41)	-1,12; 5,18	0,90 (-1,20 - 8,10)
Monat 6		21	15 / 6	1,52 (2,77)	-0,02; 3,05	1,00 (-1,20 - 8,90)
Monat 7		21	7 / 14	2,87 (4,05)	-0,87; 6,61	1,20 (-1,00 - 9,50)
Monat 8		21	6 / 15	2,05 (3,41)	-1,52; 5,62	1,35 (-0,80 - 8,50)
Monat 9		21	15 / 6	2,76 (3,78)	0,66; 4,85	1,70 (-1,10 - 13,10)
Monat 10		21	6 / 15	4,23 (5,73)	-1,78; 10,24	2,05 (-1,00 - 13,10)
Monat 11		20	5 / 15	5,48 (5,77)	-1,68; 12,64	3,10 (-0,30 - 12,70)
Monat 12		20	19 / 1	3,35 (3,04)	1,89; 4,82	2,70 (-0,30 - 10,50)
Monat 18		19	4 / 15	3,88 (1,41)	1,63; 6,12	3,45 (2,70 - 5,90)
Monat 24		19	4 / 15	5,84 (3,51)	0,25; 11,43	4,22 (3,80 - 11,10)
Monat 30		18	4 / 14	7,10 (3,38)	1,73; 12,47	7,20 (3,50 - 10,50)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 36	18	3 / 15	7,23 (4,65)	-4,31; 18,77	5,90 (3,40 - 12,40)
	Monat 42	17	2 / 15	10,60 (3,96)	-24,98; 46,18	10,60 (7,80 - 13,40)
	Monat 48	17	3 / 14	11,30 (4,14)	1,02; 21,58	12,90 (6,60 - 14,40)
	Monat 60	16	3 / 13	7,93 (3,35)	-0,39; 16,26	7,90 (4,60 - 11,30)
	Monat 66	14	1 / 13	16,10 (n.b.)	n.b.; n.b.	16,10 (16,10 - 16,10)
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der Datenschnitt 2022 der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt, die Auswertung erfolgte wie beobachtet.						
Anz. = Anzahl; KI = Konfidenzintervall; Pat. = Patienten; SD = Standardabweichung						

Tabelle 2-24: Ergebnisse für "Morbidity: Körperliche Entwicklung - Körpergewicht, gemischtes Modell" aus weiteren Untersuchungen.

Endpunkt	AADC-010		AADC-011		AADC-1601		Gepoolte AADC-Studien	
	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]
Gewicht	10	1,7 (0,62) [0,3; 3,1] ^a	3	1,0 (n.b.) [n.b.; n.b.] ^a	8	5,3 (1,15) [2,3; 8,2] ^a	21	4,4 (0,64) [3,1; 5,7]
<p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der Datenschnitt 2022 der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt.</p> <p>Zur Auswertung wurde ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten Studie (nur für gepoolte Daten), Zeitpunkt, Alter bei Beginn der Gentherapie und Baseline Score genutzt.</p> <p>a: Konvergenzkriterien erfüllt, aber finale Hessematrix ist nicht positiv definit.</p>								
<p>Anz. = Anzahl; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Least-Squares Mittelwert; Pat. = Patienten; SE = Standardfehler</p>								

Tabelle 2-25: Ergebnisse für "Morbidität: Körperliche Entwicklung - Körpergewicht, gemischtes Modell, Least-Squares Mittelwerte pro Zeitpunkt" aus weiteren Untersuchungen.

Zeitpunkt	AADC-010 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-011 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-1601 LS-MW (SE) [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien LS-MW (SE) [95%-KI]
Gewicht				
Monat 1			0,4 (1,27) [-2,5; 3,4]	-0,4 (0,83) [-2,1; 1,3]
Monat 2			1,0 (1,29) [-1,9; 4,0]	0,2 (0,86) [-1,5; 1,9]
Monat 3	0,5 (0,73) [-1,0; 2,1]	1,2 (0,40) [0,2; 2,2]	1,5 (1,27) [-1,5; 4,4]	1,1 (0,73) [-0,4; 2,5]
Monat 4			1,6 (1,29) [-1,4; 4,6]	0,8 (0,86) [-0,9; 2,5]
Monat 5			2,1 (1,29) [-0,9; 5,1]	1,3 (0,86) [-0,4; 3,0]
Monat 6	1,1 (0,65) [-0,4; 2,5]	0,3 (0,40) [-0,7; 1,3]	2,5 (1,27) [-0,5; 5,4]	1,5 (0,71) [0,1; 3,0]
Monat 7			3,0 (1,29) [-0,0; 5,9]	2,1 (0,86) [0,4; 3,9]
Monat 8			3,1 (1,32) [0,1; 6,1]	2,3 (0,90) [0,5; 4,1]
Monat 9	2,1 (0,61) [0,7; 3,4]	0,8 (0,40) [-0,2; 1,8]	4,3 (1,36) [1,3; 7,4]	2,6 (0,71) [1,2; 4,1]
Monat 10			4,0 (1,32) [1,0; 7,0]	3,2 (0,90) [1,4; 5,0]
Monat 11			4,6 (1,36) [1,6; 7,6]	3,8 (0,94) [1,9; 5,7]
Monat 12	3,2 (0,59) [1,8; 4,6]	1,8 (0,40) [0,8; 2,8]	3,7 (1,29) [0,7; 6,6]	3,1 (0,68) [1,7; 4,5]
Monat 18			5,6 (1,41) [2,5; 8,7]	4,8 (1,01) [2,8; 6,8]
Monat 24			6,1 (1,41) [3,0; 9,2]	5,3 (1,00) [3,3; 7,3]
Monat 30			7,5 (1,41) [4,4; 10,5]	6,6 (1,01) [4,6; 8,6]
Monat 36			8,9 (1,49) [5,7; 12,1]	8,1 (1,11) [5,9; 10,3]
Monat 42			11,5 (1,65) [8,1; 15,0]	10,7 (1,28) [8,2; 13,2]
Monat 48			9,9 (1,50) [6,7; 13,1]	9,1 (1,10) [6,9; 11,3]
Monat 60			7,7 (1,50) [4,5; 10,9]	6,8 (1,10) [4,6; 9,0]
Monat 66			16,0 (2,05) [11,8; 20,1]	15,2 (1,70) [11,8; 18,6]
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der Datenschnitt 2022 der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt.				
Zur Auswertung wurde ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten Studie (nur für gepoolte Daten), Zeitpunkt, Alter bei Beginn der Gentherapie und Baseline Score genutzt.				
Anz. = Anzahl; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Least-Squares Mittelwert; n.b. = nicht berechenbar; Pat. = Patienten; SE = Standardfehler				

1.14 Körperliche Entwicklung - Muskelkraft

Tabelle 2-26: Ergebnisse für "Morbidity: Körperliche Entwicklung - Muskelkraft, Absolutwerte" aus weiteren Untersuchungen.

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
Muskelkraft I, Absolutwerte						
NTUH-AADC-010	Baseline	10	6 / 4	2,00 (0,89)	1,06; 2,94	2,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 3	10	7 / 3	3,57 (0,98)	2,67; 4,47	4,00 (2,00 - 5,00)
	Monat 6	10	8 / 2	3,88 (0,64)	3,34; 4,41	4,00 (3,00 - 5,00)
	Monat 9	10	6 / 4	4,50 (0,55)	3,93; 5,07	4,50 (4,00 - 5,00)
	Monat 12	9	7 / 2	3,86 (0,69)	3,22; 4,50	4,00 (3,00 - 5,00)
NTUH-AADC-011	Baseline	3	3 / 0	2,33 (1,53)	-1,46; 6,13	2,00 (1,00 - 4,00)
	Monat 3	3	3 / 0	3,33 (0,58)	1,90; 4,77	3,00 (3,00 - 4,00)
	Monat 6	3	3 / 0	3,67 (1,15)	0,80; 6,54	3,00 (3,00 - 5,00)
	Monat 9	3	3 / 0	3,67 (0,58)	2,23; 5,10	4,00 (3,00 - 4,00)
	Monat 12	3	3 / 0	3,67 (0,58)	2,23; 5,10	4,00 (3,00 - 4,00)
NTUH-AADC-1601	Monat 1	8	6 / 2	2,00 (0,89)	1,06; 2,94	2,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 2	8	4 / 4	2,50 (1,29)	0,45; 4,55	2,50 (1,00 - 4,00)
	Monat 3	8	6 / 2	3,00 (0,63)	2,34; 3,66	3,00 (2,00 - 4,00)
	Monat 4	8	6 / 2	3,33 (0,82)	2,48; 4,19	3,50 (2,00 - 4,00)
	Monat 5	8	5 / 3	3,40 (0,55)	2,72; 4,08	3,00 (3,00 - 4,00)
	Monat 6	8	2 / 6	4,50 (0,71)	-1,85; 10,85	4,50 (4,00 - 5,00)
	Monat 7	8	4 / 4	3,25 (0,96)	1,73; 4,77	3,50 (2,00 - 4,00)
	Monat 8	8	3 / 5	3,67 (0,58)	2,23; 5,10	4,00 (3,00 - 4,00)
	Monat 9	8	2 / 6	4,00 (1,41)	-8,71; 16,71	4,00 (3,00 - 5,00)
	Monat 10	8	3 / 5	3,67 (0,58)	2,23; 5,10	4,00 (3,00 - 4,00)
	Monat 11	8	5 / 3	3,60 (0,55)	2,92; 4,28	4,00 (3,00 - 4,00)
	Monat 12	8	2 / 6	3,50 (0,71)	-2,85; 9,85	3,50 (3,00 - 4,00)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	9 / 12	2,11 (1,05)	1,30; 2,92	2,00 (1,00 - 4,00)
	Monat 1	21	6 / 15	2,00 (0,89)	1,06; 2,94	2,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 2	21	4 / 17	2,50 (1,29)	0,45; 4,55	2,50 (1,00 - 4,00)
	Monat 3	21	16 / 5	3,31 (0,79)	2,89; 3,74	3,00 (2,00 - 5,00)
	Monat 4	21	6 / 15	3,33 (0,82)	2,48; 4,19	3,50 (2,00 - 4,00)
	Monat 5	21	5 / 16	3,40 (0,55)	2,72; 4,08	3,00 (3,00 - 4,00)
	Monat 6	21	13 / 8	3,92 (0,76)	3,46; 4,38	4,00 (3,00 - 5,00)
	Monat 7	21	4 / 17	3,25 (0,96)	1,73; 4,77	3,50 (2,00 - 4,00)
	Monat 8	21	3 / 18	3,67 (0,58)	2,23; 5,10	4,00 (3,00 - 4,00)
	Monat 9	21	11 / 10	4,18 (0,75)	3,68; 4,69	4,00 (3,00 - 5,00)
	Monat 10	21	3 / 18	3,67 (0,58)	2,23; 5,10	4,00 (3,00 - 4,00)
	Monat 11	20	5 / 15	3,60 (0,55)	2,92; 4,28	4,00 (3,00 - 4,00)
	Monat 12	20	12 / 8	3,75 (0,62)	3,36; 4,14	4,00 (3,00 - 5,00)
Muskelkraft II, Absolutwerte						
NTUH-AADC-010	Baseline	10	6 / 4	2,00 (0,63)	1,34; 2,66	2,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 3	10	7 / 3	3,29 (0,76)	2,59; 3,98	3,00 (2,00 - 4,00)
	Monat 6	10	8 / 2	3,75 (0,89)	3,01; 4,49	4,00 (2,00 - 5,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 9	10	6 / 4	4,33 (0,52)	3,79; 4,88	4,00 (4,00 - 5,00)
	Monat 12	9	7 / 2	4,00 (1,00)	3,08; 4,92	4,00 (2,00 - 5,00)
NTUH-AADC-011	Baseline	3	3 / 0	2,33 (1,53)	-1,46; 6,13	2,00 (1,00 - 4,00)
	Monat 3	3	3 / 0	3,33 (0,58)	1,90; 4,77	3,00 (3,00 - 4,00)
	Monat 6	3	3 / 0	3,67 (1,15)	0,80; 6,54	3,00 (3,00 - 5,00)
	Monat 9	3	3 / 0	3,67 (0,58)	2,23; 5,10	4,00 (3,00 - 4,00)
	Monat 12	3	3 / 0	3,67 (0,58)	2,23; 5,10	4,00 (3,00 - 4,00)
NTUH-AADC-1601	Monat 1	8	6 / 2	2,00 (0,89)	1,06; 2,94	2,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 2	8	4 / 4	2,50 (1,29)	0,45; 4,55	2,50 (1,00 - 4,00)
	Monat 3	8	6 / 2	3,00 (0,63)	2,34; 3,66	3,00 (2,00 - 4,00)
	Monat 4	8	6 / 2	3,33 (0,82)	2,48; 4,19	3,50 (2,00 - 4,00)
	Monat 5	8	5 / 3	3,40 (0,55)	2,72; 4,08	3,00 (3,00 - 4,00)
	Monat 6	8	2 / 6	4,50 (0,71)	-1,85; 10,85	4,50 (4,00 - 5,00)
	Monat 7	8	4 / 4	3,25 (0,96)	1,73; 4,77	3,50 (2,00 - 4,00)
	Monat 8	8	3 / 5	3,67 (0,58)	2,23; 5,10	4,00 (3,00 - 4,00)
	Monat 9	8	2 / 6	4,00 (1,41)	-8,71; 16,71	4,00 (3,00 - 5,00)
	Monat 10	8	3 / 5	3,67 (0,58)	2,23; 5,10	4,00 (3,00 - 4,00)
	Monat 11	8	5 / 3	3,60 (0,55)	2,92; 4,28	4,00 (3,00 - 4,00)
	Monat 12	8	2 / 6	3,50 (0,71)	-2,85; 9,85	3,50 (3,00 - 4,00)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	9 / 12	2,11 (0,93)	1,40; 2,82	2,00 (1,00 - 4,00)
	Monat 1	21	6 / 15	2,00 (0,89)	1,06; 2,94	2,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 2	21	4 / 17	2,50 (1,29)	0,45; 4,55	2,50 (1,00 - 4,00)
	Monat 3	21	16 / 5	3,19 (0,66)	2,84; 3,54	3,00 (2,00 - 4,00)
	Monat 4	21	6 / 15	3,33 (0,82)	2,48; 4,19	3,50 (2,00 - 4,00)
	Monat 5	21	5 / 16	3,40 (0,55)	2,72; 4,08	3,00 (3,00 - 4,00)
	Monat 6	21	13 / 8	3,85 (0,90)	3,30; 4,39	4,00 (2,00 - 5,00)
	Monat 7	21	4 / 17	3,25 (0,96)	1,73; 4,77	3,50 (2,00 - 4,00)
	Monat 8	21	3 / 18	3,67 (0,58)	2,23; 5,10	4,00 (3,00 - 4,00)
	Monat 9	21	11 / 10	4,09 (0,70)	3,62; 4,56	4,00 (3,00 - 5,00)
	Monat 10	21	3 / 18	3,67 (0,58)	2,23; 5,10	4,00 (3,00 - 4,00)
	Monat 11	20	5 / 15	3,60 (0,55)	2,92; 4,28	4,00 (3,00 - 4,00)
Monat 12	20	12 / 8	3,83 (0,83)	3,30; 4,36	4,00 (2,00 - 5,00)	
Muskelkraft III, Absolutwerte						
NTUH-AADC-010	Baseline	10	6 / 4	2,00 (0,89)	1,06; 2,94	2,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 3	10	7 / 3	3,43 (1,13)	2,38; 4,48	4,00 (2,00 - 5,00)
	Monat 6	10	8 / 2	3,88 (0,64)	3,34; 4,41	4,00 (3,00 - 5,00)
	Monat 9	10	6 / 4	4,50 (0,55)	3,93; 5,07	4,50 (4,00 - 5,00)
	Monat 12	9	7 / 2	3,86 (0,69)	3,22; 4,50	4,00 (3,00 - 5,00)
NTUH-AADC-011	Baseline	3	3 / 0	2,33 (1,53)	-1,46; 6,13	2,00 (1,00 - 4,00)
	Monat 3	3	3 / 0	3,33 (0,58)	1,90; 4,77	3,00 (3,00 - 4,00)
	Monat 6	3	3 / 0	4,33 (0,58)	2,90; 5,77	4,00 (4,00 - 5,00)
	Monat 9	3	3 / 0	4,33 (0,58)	2,90; 5,77	4,00 (4,00 - 5,00)
	Monat 12	3	3 / 0	4,00 (1,00)	1,52; 6,48	4,00 (3,00 - 5,00)
NTUH-AADC-1601	Monat 1	8	6 / 2	2,00 (1,26)	0,67; 3,33	2,50 (0,00 - 3,00)
	Monat 2	8	4 / 4	2,25 (1,71)	-0,47; 4,97	2,50 (0,00 - 4,00)
	Monat 3	8	6 / 2	2,67 (1,21)	1,40; 3,94	2,50 (1,00 - 4,00)
	Monat 4	8	6 / 2	3,17 (0,98)	2,13; 4,20	3,50 (2,00 - 4,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 5	8	5 / 3	3,20 (0,84)	2,16; 4,24	3,00 (2,00 - 4,00)
	Monat 6	8	2 / 6	4,50 (0,71)	-1,85; 10,85	4,50 (4,00 - 5,00)
	Monat 7	8	4 / 4	3,25 (0,96)	1,73; 4,77	3,50 (2,00 - 4,00)
	Monat 8	8	3 / 5	3,67 (0,58)	2,23; 5,10	4,00 (3,00 - 4,00)
	Monat 9	8	2 / 6	3,50 (2,12)	-15,56; 22,56	3,50 (2,00 - 5,00)
	Monat 10	8	3 / 5	3,67 (0,58)	2,23; 5,10	4,00 (3,00 - 4,00)
	Monat 11	8	5 / 3	3,60 (0,89)	2,49; 4,71	4,00 (2,00 - 4,00)
	Monat 12	8	2 / 6	3,50 (0,71)	-2,85; 9,85	3,50 (3,00 - 4,00)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	9 / 12	2,11 (1,05)	1,30; 2,92	2,00 (1,00 - 4,00)
	Monat 1	21	6 / 15	2,00 (1,26)	0,67; 3,33	2,50 (0,00 - 3,00)
	Monat 2	21	4 / 17	2,25 (1,71)	-0,47; 4,97	2,50 (0,00 - 4,00)
	Monat 3	21	16 / 5	3,12 (1,09)	2,55; 3,70	3,00 (1,00 - 5,00)
	Monat 4	21	6 / 15	3,17 (0,98)	2,13; 4,20	3,50 (2,00 - 4,00)
	Monat 5	21	5 / 16	3,20 (0,84)	2,16; 4,24	3,00 (2,00 - 4,00)
	Monat 6	21	13 / 8	4,08 (0,64)	3,69; 4,46	4,00 (3,00 - 5,00)
	Monat 7	21	4 / 17	3,25 (0,96)	1,73; 4,77	3,50 (2,00 - 4,00)
	Monat 8	21	3 / 18	3,67 (0,58)	2,23; 5,10	4,00 (3,00 - 4,00)
	Monat 9	21	11 / 10	4,27 (0,90)	3,67; 4,88	4,00 (2,00 - 5,00)
	Monat 10	21	3 / 18	3,67 (0,58)	2,23; 5,10	4,00 (3,00 - 4,00)
	Monat 11	20	5 / 15	3,60 (0,89)	2,49; 4,71	4,00 (2,00 - 4,00)
Monat 12	20	12 / 8	3,83 (0,72)	3,38; 4,29	4,00 (3,00 - 5,00)	
Muskelkraft IV, Absolutwerte						
NTUH-AADC-010	Baseline	10	6 / 4	2,00 (0,63)	1,34; 2,66	2,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 3	10	7 / 3	3,29 (0,76)	2,59; 3,98	3,00 (2,00 - 4,00)
	Monat 6	10	8 / 2	3,75 (0,89)	3,01; 4,49	4,00 (2,00 - 5,00)
	Monat 9	10	6 / 4	4,33 (0,52)	3,79; 4,88	4,00 (4,00 - 5,00)
	Monat 12	9	7 / 2	4,00 (1,00)	3,08; 4,92	4,00 (2,00 - 5,00)
NTUH-AADC-011	Baseline	3	3 / 0	2,33 (1,53)	-1,46; 6,13	2,00 (1,00 - 4,00)
	Monat 3	3	3 / 0	3,33 (0,58)	1,90; 4,77	3,00 (3,00 - 4,00)
	Monat 6	3	3 / 0	4,33 (0,58)	2,90; 5,77	4,00 (4,00 - 5,00)
	Monat 9	3	3 / 0	4,33 (0,58)	2,90; 5,77	4,00 (4,00 - 5,00)
	Monat 12	3	3 / 0	4,33 (0,58)	2,90; 5,77	4,00 (4,00 - 5,00)
NTUH-AADC-1601	Monat 1	8	6 / 2	2,00 (1,26)	0,67; 3,33	2,50 (0,00 - 3,00)
	Monat 2	8	4 / 4	2,25 (1,71)	-0,47; 4,97	2,50 (0,00 - 4,00)
	Monat 3	8	6 / 2	2,67 (1,21)	1,40; 3,94	2,50 (1,00 - 4,00)
	Monat 4	8	6 / 2	3,33 (0,82)	2,48; 4,19	3,50 (2,00 - 4,00)
	Monat 5	8	5 / 3	3,20 (0,84)	2,16; 4,24	3,00 (2,00 - 4,00)
	Monat 6	8	2 / 6	4,50 (0,71)	-1,85; 10,85	4,50 (4,00 - 5,00)
	Monat 7	8	4 / 4	3,25 (0,96)	1,73; 4,77	3,50 (2,00 - 4,00)
	Monat 8	8	3 / 5	3,67 (0,58)	2,23; 5,10	4,00 (3,00 - 4,00)
	Monat 9	8	2 / 6	3,50 (2,12)	-15,56; 22,56	3,50 (2,00 - 5,00)
	Monat 10	8	3 / 5	3,67 (0,58)	2,23; 5,10	4,00 (3,00 - 4,00)
	Monat 11	8	5 / 3	3,60 (0,89)	2,49; 4,71	4,00 (2,00 - 4,00)
Monat 12	8	2 / 6	3,50 (0,71)	-2,85; 9,85	3,50 (3,00 - 4,00)	
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	9 / 12	2,11 (0,93)	1,40; 2,82	2,00 (1,00 - 4,00)
	Monat 1	21	6 / 15	2,00 (1,26)	0,67; 3,33	2,50 (0,00 - 3,00)
	Monat 2	21	4 / 17	2,25 (1,71)	-0,47; 4,97	2,50 (0,00 - 4,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 3	21	16 / 5	3,06 (0,93)	2,57; 3,56	3,00 (1,00 - 4,00)
	Monat 4	21	6 / 15	3,33 (0,82)	2,48; 4,19	3,50 (2,00 - 4,00)
	Monat 5	21	5 / 16	3,20 (0,84)	2,16; 4,24	3,00 (2,00 - 4,00)
	Monat 6	21	13 / 8	4,00 (0,82)	3,51; 4,49	4,00 (2,00 - 5,00)
	Monat 7	21	4 / 17	3,25 (0,96)	1,73; 4,77	3,50 (2,00 - 4,00)
	Monat 8	21	3 / 18	3,67 (0,58)	2,23; 5,10	4,00 (3,00 - 4,00)
	Monat 9	21	11 / 10	4,18 (0,87)	3,59; 4,77	4,00 (2,00 - 5,00)
	Monat 10	21	3 / 18	3,67 (0,58)	2,23; 5,10	4,00 (3,00 - 4,00)
	Monat 11	20	5 / 15	3,60 (0,89)	2,49; 4,71	4,00 (2,00 - 4,00)
	Monat 12	20	12 / 8	4,00 (0,85)	3,46; 4,54	4,00 (2,00 - 5,00)
<p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der Datenschnitt 2022 der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt, die Auswertung erfolgte wie beobachtet.</p>						
<p>Anz. = Anzahl; KI = Konfidenzintervall; Pat. = Patienten; SD = Standardabweichung</p>						

Tabelle 2-27: Ergebnisse für "Morbidität: Körperliche Entwicklung - Muskelkraft, Veränderung gegenüber Baseline" aus weiteren Untersuchungen.

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
Muskelkraft I, Veränderung gegenüber Baseline						
NTUH-AADC-010	Monat 3	10	5 / 5	1,40 (1,52)	-0,48; 3,28	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 6	10	5 / 5	1,60 (1,14)	0,18; 3,02	2,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 9	10	4 / 6	2,25 (1,50)	-0,14; 4,64	2,00 (1,00 - 4,00)
	Monat 12	9	4 / 5	1,75 (1,71)	-0,97; 4,47	1,50 (0,00 - 4,00)
NTUH-AADC-011	Monat 3	3	3 / 0	1,00 (1,00)	-1,48; 3,48	1,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 6	3	3 / 0	1,33 (0,58)	-0,10; 2,77	1,00 (1,00 - 2,00)
	Monat 9	3	3 / 0	1,33 (1,53)	-2,46; 5,13	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 12	3	3 / 0	1,33 (1,53)	-2,46; 5,13	1,00 (0,00 - 3,00)
NTUH-AADC-1601	Monat 1	8	5 / 3	-0,40 (1,14)	-1,82; 1,02	0,00 (-2,00 - 1,00)
	Monat 2	8	3 / 5	0,33 (0,58)	-1,10; 1,77	0,00 (0,00 - 1,00)
	Monat 3	8	5 / 3	0,40 (1,52)	-1,48; 2,28	0,00 (-1,00 - 3,00)
	Monat 4	8	5 / 3	1,00 (1,22)	-0,52; 2,52	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 5	8	4 / 4	1,25 (1,26)	-0,75; 3,25	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 6	8	2 / 6	2,50 (0,71)	-3,85; 8,85	2,50 (2,00 - 3,00)
	Monat 7	8	3 / 5	1,33 (1,53)	-2,46; 5,13	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 8	8	3 / 5	1,67 (1,15)	-1,20; 4,54	1,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 9	8	2 / 6	2,50 (2,12)	-16,56; 21,56	2,50 (1,00 - 4,00)
	Monat 10	8	2 / 6	2,00 (1,41)	-10,71; 14,71	2,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 11	8	4 / 4	1,50 (1,00)	-0,09; 3,09	1,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 12	8	1 / 7	3,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	3,00 (3,00 - 3,00)
Gepoolte AADC-Studien	Monat 1	21	5 / 16	-0,40 (1,14)	-1,82; 1,02	0,00 (-2,00 - 1,00)
	Monat 2	21	3 / 18	0,33 (0,58)	-1,10; 1,77	0,00 (0,00 - 1,00)
	Monat 3	21	13 / 8	0,92 (1,38)	0,09; 1,76	0,00 (-1,00 - 3,00)
	Monat 4	21	5 / 16	1,00 (1,22)	-0,52; 2,52	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 5	21	4 / 17	1,25 (1,26)	-0,75; 3,25	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 6	21	10 / 11	1,70 (0,95)	1,02; 2,38	2,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 7	21	3 / 18	1,33 (1,53)	-2,46; 5,13	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 8	21	3 / 18	1,67 (1,15)	-1,20; 4,54	1,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 9	21	9 / 12	2,00 (1,50)	0,85; 3,15	1,00 (0,00 - 4,00)
	Monat 10	21	2 / 19	2,00 (1,41)	-10,71; 14,71	2,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 11	20	4 / 16	1,50 (1,00)	-0,09; 3,09	1,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 12	20	8 / 12	1,75 (1,49)	0,51; 2,99	1,50 (0,00 - 4,00)
Muskelkraft II, Veränderung gegenüber Baseline						
NTUH-AADC-010	Monat 3	10	5 / 5	1,40 (0,89)	0,29; 2,51	2,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 6	10	5 / 5	1,80 (0,45)	1,24; 2,36	2,00 (1,00 - 2,00)
	Monat 9	10	4 / 6	2,00 (0,00)	n.b.; n.b.	2,00 (2,00 - 2,00)
	Monat 12	9	4 / 5	1,50 (1,00)	-0,09; 3,09	2,00 (0,00 - 2,00)
NTUH-AADC-011	Monat 3	3	3 / 0	1,00 (1,00)	-1,48; 3,48	1,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 6	3	3 / 0	1,33 (0,58)	-0,10; 2,77	1,00 (1,00 - 2,00)
	Monat 9	3	3 / 0	1,33 (1,53)	-2,46; 5,13	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 12	3	3 / 0	1,33 (1,53)	-2,46; 5,13	1,00 (0,00 - 3,00)
NTUH-AADC-	Monat 1	8	5 / 3	-0,40 (1,14)	-1,82; 1,02	0,00 (-2,00 - 1,00)
	Monat 2	8	3 / 5	0,33 (0,58)	-1,10; 1,77	0,00 (0,00 - 1,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
1601	Monat 3	8	5 / 3	0,40 (1,52)	-1,48; 2,28	0,00 (-1,00 - 3,00)
	Monat 4	8	5 / 3	1,00 (1,22)	-0,52; 2,52	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 5	8	4 / 4	1,25 (1,26)	-0,75; 3,25	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 6	8	2 / 6	2,50 (0,71)	-3,85; 8,85	2,50 (2,00 - 3,00)
	Monat 7	8	3 / 5	1,33 (1,53)	-2,46; 5,13	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 8	8	3 / 5	1,67 (1,15)	-1,20; 4,54	1,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 9	8	2 / 6	2,50 (2,12)	-16,56; 21,56	2,50 (1,00 - 4,00)
	Monat 10	8	2 / 6	2,00 (1,41)	-10,71; 14,71	2,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 11	8	4 / 4	1,50 (1,00)	-0,09; 3,09	1,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 12	8	1 / 7	3,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	3,00 (3,00 - 3,00)
Gepoolte AADC-Studien	Monat 1	21	5 / 16	-0,40 (1,14)	-1,82; 1,02	0,00 (-2,00 - 1,00)
	Monat 2	21	3 / 18	0,33 (0,58)	-1,10; 1,77	0,00 (0,00 - 1,00)
	Monat 3	21	13 / 8	0,92 (1,19)	0,21; 1,64	1,00 (-1,00 - 3,00)
	Monat 4	21	5 / 16	1,00 (1,22)	-0,52; 2,52	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 5	21	4 / 17	1,25 (1,26)	-0,75; 3,25	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 6	21	10 / 11	1,80 (0,63)	1,35; 2,25	2,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 7	21	3 / 18	1,33 (1,53)	-2,46; 5,13	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 8	21	3 / 18	1,67 (1,15)	-1,20; 4,54	1,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 9	21	9 / 12	1,89 (1,17)	0,99; 2,79	2,00 (0,00 - 4,00)
	Monat 10	21	2 / 19	2,00 (1,41)	-10,71; 14,71	2,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 11	20	4 / 16	1,50 (1,00)	-0,09; 3,09	1,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 12	20	8 / 12	1,62 (1,19)	0,63; 2,62	2,00 (0,00 - 3,00)
Muskelkraft III, Veränderung gegenüber Baseline						
NTUH-AADC-010	Monat 3	10	5 / 5	1,40 (1,52)	-0,48; 3,28	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 6	10	5 / 5	1,60 (1,14)	0,18; 3,02	2,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 9	10	4 / 6	2,25 (1,50)	-0,14; 4,64	2,00 (1,00 - 4,00)
	Monat 12	9	4 / 5	1,75 (1,71)	-0,97; 4,47	1,50 (0,00 - 4,00)
NTUH-AADC-011	Monat 3	3	3 / 0	1,00 (1,00)	-1,48; 3,48	1,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 6	3	3 / 0	2,00 (1,00)	-0,48; 4,48	2,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 9	3	3 / 0	2,00 (1,00)	-0,48; 4,48	2,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 12	3	3 / 0	1,67 (0,58)	0,23; 3,10	2,00 (1,00 - 2,00)
NTUH-AADC-1601	Monat 1	8	5 / 3	-0,20 (1,10)	-1,56; 1,16	0,00 (-2,00 - 1,00)
	Monat 2	8	3 / 5	0,33 (0,58)	-1,10; 1,77	0,00 (0,00 - 1,00)
	Monat 3	8	5 / 3	0,40 (1,82)	-1,86; 2,66	0,00 (-2,00 - 3,00)
	Monat 4	8	5 / 3	1,00 (1,22)	-0,52; 2,52	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 5	8	4 / 4	1,00 (1,41)	-1,25; 3,25	0,50 (0,00 - 3,00)
	Monat 6	8	2 / 6	2,50 (0,71)	-3,85; 8,85	2,50 (2,00 - 3,00)
	Monat 7	8	3 / 5	1,33 (1,53)	-2,46; 5,13	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 8	8	3 / 5	1,67 (1,15)	-1,20; 4,54	1,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 9	8	2 / 6	2,00 (2,83)	-23,41; 27,41	2,00 (0,00 - 4,00)
	Monat 10	8	2 / 6	2,00 (1,41)	-10,71; 14,71	2,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 11	8	4 / 4	1,25 (1,26)	-0,75; 3,25	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 12	8	1 / 7	3,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	3,00 (3,00 - 3,00)
Gepoolte AADC-Studien	Monat 1	21	5 / 16	-0,20 (1,10)	-1,56; 1,16	0,00 (-2,00 - 1,00)
	Monat 2	21	3 / 18	0,33 (0,58)	-1,10; 1,77	0,00 (0,00 - 1,00)
	Monat 3	21	13 / 8	0,92 (1,50)	0,02; 1,83	1,00 (-2,00 - 3,00)
	Monat 4	21	5 / 16	1,00 (1,22)	-0,52; 2,52	1,00 (0,00 - 3,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 5	21	4 / 17	1,00 (1,41)	-1,25; 3,25	0,50 (0,00 - 3,00)
	Monat 6	21	10 / 11	1,90 (0,99)	1,19; 2,61	2,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 7	21	3 / 18	1,33 (1,53)	-2,46; 5,13	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 8	21	3 / 18	1,67 (1,15)	-1,20; 4,54	1,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 9	21	9 / 12	2,11 (1,45)	0,99; 3,23	2,00 (0,00 - 4,00)
	Monat 10	21	2 / 19	2,00 (1,41)	-10,71; 14,71	2,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 11	20	4 / 16	1,25 (1,26)	-0,75; 3,25	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 12	20	8 / 12	1,88 (1,25)	0,83; 2,92	2,00 (0,00 - 4,00)
Muskelkraft IV, Veränderung gegenüber Baseline						
NTUH-AADC-010	Monat 3	10	5 / 5	1,40 (0,89)	0,29; 2,51	2,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 6	10	5 / 5	1,80 (0,45)	1,24; 2,36	2,00 (1,00 - 2,00)
	Monat 9	10	4 / 6	2,00 (0,00)	n.b.; n.b.	2,00 (2,00 - 2,00)
	Monat 12	9	4 / 5	1,50 (1,00)	-0,09; 3,09	2,00 (0,00 - 2,00)
NTUH-AADC-011	Monat 3	3	3 / 0	1,00 (1,00)	-1,48; 3,48	1,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 6	3	3 / 0	2,00 (1,00)	-0,48; 4,48	2,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 9	3	3 / 0	2,00 (1,00)	-0,48; 4,48	2,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 12	3	3 / 0	2,00 (1,00)	-0,48; 4,48	2,00 (1,00 - 3,00)
NTUH-AADC-1601	Monat 1	8	5 / 3	-0,20 (1,10)	-1,56; 1,16	0,00 (-2,00 - 1,00)
	Monat 2	8	3 / 5	0,33 (0,58)	-1,10; 1,77	0,00 (0,00 - 1,00)
	Monat 3	8	5 / 3	0,40 (1,82)	-1,86; 2,66	0,00 (-2,00 - 3,00)
	Monat 4	8	5 / 3	1,00 (1,22)	-0,52; 2,52	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 5	8	4 / 4	1,00 (1,41)	-1,25; 3,25	0,50 (0,00 - 3,00)
	Monat 6	8	2 / 6	2,50 (0,71)	-3,85; 8,85	2,50 (2,00 - 3,00)
	Monat 7	8	3 / 5	1,33 (1,53)	-2,46; 5,13	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 8	8	3 / 5	1,67 (1,15)	-1,20; 4,54	1,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 9	8	2 / 6	2,00 (2,83)	-23,41; 27,41	2,00 (0,00 - 4,00)
	Monat 10	8	2 / 6	2,00 (1,41)	-10,71; 14,71	2,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 11	8	4 / 4	1,25 (1,26)	-0,75; 3,25	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 12	8	1 / 7	3,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	3,00 (3,00 - 3,00)
Gepoolte AADC-Studien	Monat 1	21	5 / 16	-0,20 (1,10)	-1,56; 1,16	0,00 (-2,00 - 1,00)
	Monat 2	21	3 / 18	0,33 (0,58)	-1,10; 1,77	0,00 (0,00 - 1,00)
	Monat 3	21	13 / 8	0,92 (1,32)	0,13; 1,72	1,00 (-2,00 - 3,00)
	Monat 4	21	5 / 16	1,00 (1,22)	-0,52; 2,52	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 5	21	4 / 17	1,00 (1,41)	-1,25; 3,25	0,50 (0,00 - 3,00)
	Monat 6	21	10 / 11	2,00 (0,67)	1,52; 2,48	2,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 7	21	3 / 18	1,33 (1,53)	-2,46; 5,13	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 8	21	3 / 18	1,67 (1,15)	-1,20; 4,54	1,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 9	21	9 / 12	2,00 (1,12)	1,14; 2,86	2,00 (0,00 - 4,00)
	Monat 10	21	2 / 19	2,00 (1,41)	-10,71; 14,71	2,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 11	20	4 / 16	1,25 (1,26)	-0,75; 3,25	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 12	20	8 / 12	1,88 (0,99)	1,05; 2,70	2,00 (0,00 - 3,00)
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der Datenschnitt 2022 der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt, die Auswertung erfolgte wie beobachtet.						
Anz. = Anzahl; KI = Konfidenzintervall; Pat. = Patienten; SD = Standardabweichung						

Tabelle 2-28: Ergebnisse für "Morbidity: Körperliche Entwicklung - Muskelkraft, gemischtes Modell" aus weiteren Untersuchungen.

Endpunkt	AADC-010		AADC-011		AADC-1601		Gepoolte AADC-Studien	
	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]
Muskelkraft I	6	1,5 (0,48) [-0,1; 3,1]	3	1,2 (0,14) [0,9; 1,6] ^a	6	1,2 (0,28) [0,4; 2,1]	15	1,2 (0,21) [0,8; 1,7]
Muskelkraft II	6	1,6 (0,33) [0,2; 3,0]	3	1,2 (0,14) [0,9; 1,6] ^a	6	1,2 (0,28) [0,4; 2,1]	15	1,2 (0,21) [0,8; 1,6] ^a
Muskelkraft III	6	1,5 (0,48) [-0,1; 3,1]	3	1,7 (0,08) [1,5; 1,9] ^a	6	1,2 (0,35) [0,1; 2,2]	15	1,4 (0,23) [0,9; 1,9]
Muskelkraft IV	6	1,6 (0,33) [0,2; 3,0]	3	n.b. (n.b.) [n.b.; n.b.] ^b	6	1,2 (0,35) [0,1; 2,2]	15	1,3 (0,24) [0,9; 1,8] ^{as}

Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der Datenschnitt 2022 der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt.
Zur Auswertung wurde ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten Studie (nur für gepoolte Daten), Zeitpunkt, Alter bei Beginn der Genterapie und Baseline Score genutzt.
a: Konvergenzkriterien erfüllt, aber finale Hessematrix ist nicht positiv definit.
b: Modellierung wegen unendlicher Likelihood angehalten.

Anz. = Anzahl; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Least-Squares Mittelwert; n.b. = nicht berechenbar; Pat. = Patienten; SE = Standardfehler

Tabelle 2-29: Ergebnisse für "Morbidität: Körperliche Entwicklung - Muskelkraft, gemischtes Modell, Least-Squares Mittelwerte pro Zeitpunkt" aus weiteren Untersuchungen.

Zeitpunkt	AADC-010 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-011 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-1601 LS-MW (SE) [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien LS-MW (SE) [95%-KI]
Muskelkraft I				
Monat 1			0,0 (0,39) [-0,8; 0,9]	0,1 (0,36) [-0,6; 0,8]
Monat 2			0,8 (0,47) [-0,2; 1,8]	0,8 (0,43) [-0,0; 1,7]
Monat 3	1,6 (0,50) [0,1; 3,1]	1,0 (0,29) [0,3; 1,7]	0,8 (0,39) [-0,1; 1,6]	1,1 (0,24) [0,6; 1,6]
Monat 4			1,1 (0,39) [0,2; 2,0]	1,2 (0,35) [0,4; 1,9]
Monat 5			1,2 (0,42) [0,3; 2,1]	1,3 (0,38) [0,5; 2,0]
Monat 6	1,1 (0,50) [-0,4; 2,6]	1,3 (0,29) [0,6; 2,0]	1,9 (0,54) [0,7; 3,0]	1,4 (0,26) [0,8; 1,9]
Monat 7			1,1 (0,46) [0,1; 2,1]	1,1 (0,41) [0,3; 1,9]
Monat 8			1,6 (0,46) [0,6; 2,5]	1,6 (0,42) [0,8; 2,5]
Monat 9	1,9 (0,51) [0,4; 3,4]	1,3 (0,29) [0,6; 2,0]	2,0 (0,53) [0,9; 3,1]	1,8 (0,27) [1,3; 2,4]
Monat 10			1,4 (0,54) [0,2; 2,5]	1,4 (0,48) [0,4; 2,3]
Monat 11			1,6 (0,42) [0,7; 2,5]	1,6 (0,38) [0,9; 2,4]
Monat 12	1,4 (0,51) [-0,1; 2,9]	1,3 (0,29) [0,6; 2,0]	1,5 (0,71) [0,0; 3,0]	1,5 (0,28) [0,9; 2,0]
Muskelkraft II				
Monat 1			0,0 (0,39) [-0,8; 0,9]	0,0 (0,35) [-0,7; 0,7]
Monat 2			0,8 (0,47) [-0,2; 1,8]	0,8 (0,42) [-0,1; 1,6]
Monat 3	1,4 (0,40) [0,4; 2,4]	1,0 (0,29) [0,3; 1,7]	0,8 (0,39) [-0,1; 1,6]	1,0 (0,22) [0,5; 1,5]
Monat 4			1,1 (0,39) [0,2; 2,0]	1,1 (0,34) [0,4; 1,8]
Monat 5			1,2 (0,42) [0,3; 2,1]	1,2 (0,36) [0,5; 2,0]
Monat 6	1,6 (0,40) [0,6; 2,7]	1,3 (0,29) [0,6; 2,0]	1,9 (0,54) [0,7; 3,0]	1,6 (0,24) [1,1; 2,0]
Monat 7			1,1 (0,46) [0,1; 2,1]	1,1 (0,40) [0,3; 1,9]
Monat 8			1,6 (0,46) [0,6; 2,5]	1,6 (0,41) [0,7; 2,4]
Monat 9	1,9 (0,43) [0,8; 3,0]	1,3 (0,29) [0,6; 2,0]	2,0 (0,53) [0,9; 3,1]	1,7 (0,25) [1,2; 2,2]
Monat 10			1,4 (0,54) [0,2; 2,5]	1,4 (0,47) [0,4; 2,3]
Monat 11			1,6 (0,42) [0,7; 2,5]	1,6 (0,37) [0,8; 2,3]
Monat 12	1,4 (0,43) [0,3; 2,5]	1,3 (0,29) [0,6; 2,0]	1,5 (0,71) [0,0; 3,0]	1,4 (0,26) [0,9; 1,9]

Zeitpunkt	AADC-010 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-011 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-1601 LS-MW (SE) [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien LS-MW (SE) [95%-KI]
Muskelkraft III				
Monat 1			0,3 (0,46) [-0,7; 1,4]	0,5 (0,38) [-0,2; 1,3]
Monat 2			0,8 (0,53) [-0,4; 1,9]	1,0 (0,44) [0,1; 1,9]
Monat 3	1,6 (0,50) [0,1; 3,1]	1,0 (0,17) [0,6; 1,4]	0,9 (0,46) [-0,2; 1,9]	1,2 (0,26) [0,7; 1,8]
Monat 4			1,0 (0,45) [0,0; 2,1]	1,3 (0,37) [0,5; 2,0]
Monat 5			1,0 (0,48) [-0,1; 2,0]	1,2 (0,39) [0,4; 2,0]
Monat 6	1,1 (0,50) [-0,4; 2,6]	2,0 (0,17) [1,6; 2,4]	1,8 (0,61) [0,5; 3,1]	1,6 (0,28) [1,0; 2,1]
Monat 7			1,1 (0,53) [-0,0; 2,3]	1,3 (0,43) [0,5; 2,2]
Monat 8			1,5 (0,52) [0,4; 2,7]	1,8 (0,43) [0,9; 2,7]
Monat 9	1,9 (0,51) [0,4; 3,4]	2,0 (0,17) [1,6; 2,4]	1,6 (0,60) [0,3; 2,8]	1,9 (0,29) [1,3; 2,5]
Monat 10			1,3 (0,61) [0,0; 2,6]	1,5 (0,50) [0,5; 2,5]
Monat 11			1,2 (0,48) [0,2; 2,3]	1,5 (0,40) [0,7; 2,3]
Monat 12	1,4 (0,51) [-0,1; 2,9]	1,7 (0,17) [1,3; 2,1]	1,4 (0,79) [-0,2; 3,1]	1,6 (0,30) [0,9; 2,2]
Muskelkraft IV				
Monat 1			0,3 (0,46) [-0,7; 1,4]	0,5 (0,36) [-0,2; 1,2]
Monat 2			0,8 (0,53) [-0,4; 1,9]	1,0 (0,42) [0,1; 1,8]
Monat 3	1,4 (0,40) [0,4; 2,4]	n.b.	0,9 (0,46) [-0,2; 1,9]	1,1 (0,24) [0,6; 1,6]
Monat 4			1,0 (0,45) [0,0; 2,1]	1,2 (0,35) [0,5; 1,9]
Monat 5			1,0 (0,48) [-0,1; 2,0]	1,2 (0,37) [0,4; 1,9]
Monat 6	1,6 (0,40) [0,6; 2,7]	n.b.	1,8 (0,61) [0,5; 3,1]	1,8 (0,25) [1,2; 2,3]
Monat 7			1,1 (0,53) [-0,0; 2,3]	1,3 (0,41) [0,5; 2,1]
Monat 8			1,5 (0,52) [0,4; 2,7]	1,7 (0,41) [0,9; 2,6]
Monat 9	1,9 (0,43) [0,8; 3,0]	n.b.	1,6 (0,60) [0,3; 2,8]	1,9 (0,26) [1,3; 2,4]
Monat 10			1,3 (0,61) [0,0; 2,6]	1,5 (0,48) [0,5; 2,5]
Monat 11			1,2 (0,48) [0,2; 2,3]	1,5 (0,38) [0,7; 2,2]
Monat 12	1,4 (0,43) [0,3; 2,5]	n.b.	1,4 (0,79) [-0,2; 3,1]	1,6 (0,27) [1,0; 2,2]
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der Datenschnitt 2022 der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Zur Auswertung wurde ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten Studie (nur für gepoolte Daten), Zeitpunkt, Alter bei Beginn der Gentherapie und Baseline Score genutzt.				

Zeitpunkt	AADC-010 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-011 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-1601 LS-MW (SE) [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien LS-MW (SE) [95%-KI]
Anz. = Anzahl; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Least-Squares Mittelwert; n.b. = nicht berechenbar; Pat. = Patienten; SE = Standardfehler				

1.15 Objektives Ansprechen - PET Bildgebung

Tabelle 2-30: Ergebnisse für "Morbidity: Objektives Ansprechen - PET Bildgebung, Absolutwerte" aus weiteren Untersuchungen.

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
PET linkes Putamen, Absolutwerte						
NTUH-AADC-010	Baseline	10	10 / 0	1,40 (0,36)	1,14; 1,66	1,37 (0,78 - 1,94)
	Monat 12	9	9 / 0	1,63 (0,54)	1,22; 2,05	1,64 (1,05 - 2,59)
	Monat 24	9	8 / 1	1,81 (0,42)	1,46; 2,16	1,85 (1,04 - 2,42)
	Monat 60	8	8 / 0	1,70 (0,39)	1,37; 2,03	1,82 (1,20 - 2,16)
NTUH-AADC-011	Baseline	3	3 / 0	1,34 (0,26)	0,70; 1,99	1,20 (1,19 - 1,64)
	Monat 12	3	3 / 0	1,42 (0,06)	1,27; 1,57	1,40 (1,38 - 1,49)
	Monat 24	3	3 / 0	1,02 (0,16)	0,61; 1,42	0,99 (0,87 - 1,19)
	Monat 60	2	2 / 0	1,23 (0,37)	-2,08; 4,54	1,23 (0,97 - 1,49)
NTUH-AADC-1601	Baseline	8	8 / 0	1,34 (0,46)	0,96; 1,73	1,26 (0,75 - 2,05)
	Monat 6	8	6 / 2	1,39 (0,34)	1,03; 1,75	1,33 (0,96 - 1,95)
	Monat 12	8	4 / 4	1,43 (0,23)	1,06; 1,80	1,42 (1,17 - 1,72)
	Monat 60	6	2 / 4	1,01 (0,17)	-0,51; 2,53	1,01 (0,89 - 1,13)
	Monat 66	6	1 / 5	1,88 (n.b.)	n.b.; n.b.	1,88 (1,88 - 1,88)
	Monat 72	6	1 / 5	1,51 (n.b.)	n.b.; n.b.	1,51 (1,51 - 1,51)
	Monat 78	6	1 / 5	1,95 (n.b.)	n.b.; n.b.	1,95 (1,95 - 1,95)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	21 / 0	1,37 (0,37)	1,20; 1,54	1,32 (0,75 - 2,05)
	Monat 6	21	6 / 15	1,39 (0,34)	1,03; 1,75	1,33 (0,96 - 1,95)
	Monat 12	20	16 / 4	1,54 (0,42)	1,32; 1,77	1,44 (1,05 - 2,59)
	Monat 24	19	11 / 8	1,60 (0,52)	1,25; 1,94	1,76 (0,87 - 2,42)
	Monat 60	16	12 / 4	1,51 (0,44)	1,22; 1,79	1,41 (0,89 - 2,16)
	Monat 66	14	1 / 13	1,88 (n.b.)	n.b.; n.b.	1,88 (1,88 - 1,88)
	Monat 72	12	1 / 11	1,51 (n.b.)	n.b.; n.b.	1,51 (1,51 - 1,51)
	Monat 78	10	1 / 9	1,95 (n.b.)	n.b.; n.b.	1,95 (1,95 - 1,95)
PET rechtes Putamen, Absolutwerte	Baseline	10	10 / 0	1,42 (0,39)	1,15; 1,70	1,39 (0,81 - 2,04)
	Monat 12	9	9 / 0	1,65 (0,56)	1,23; 2,08	1,77 (1,05 - 2,36)
	Monat 24	9	8 / 1	1,83 (0,39)	1,50; 2,16	1,96 (1,17 - 2,25)
	Monat 60	8	8 / 0	1,80 (0,40)	1,46; 2,14	1,92 (1,25 - 2,43)
	Baseline	3	3 / 0	1,37 (0,31)	0,59; 2,15	1,28 (1,11 - 1,72)
	Monat 12	3	3 / 0	1,50 (0,04)	1,39; 1,61	1,49 (1,47 - 1,55)
	Monat 24	3	3 / 0	1,07 (0,26)	0,44; 1,71	0,99 (0,87 - 1,36)
	Monat 60	2	2 / 0	1,38 (0,44)	-2,58; 5,35	1,38 (1,07 - 1,69)
	NTUH-AADC-1601	Baseline	8	8 / 0	1,36 (0,45)	0,99; 1,74
Monat 6		8	6 / 2	1,42 (0,38)	1,02; 1,81	1,34 (0,97 - 2,02)
Monat 12		8	4 / 4	1,39 (0,26)	0,97; 1,81	1,39 (1,09 - 1,70)
Monat 60		6	2 / 4	0,98 (0,16)	-0,47; 2,42	0,98 (0,86 - 1,09)
Monat 66		6	1 / 5	1,81 (n.b.)	n.b.; n.b.	1,81 (1,81 - 1,81)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 72	6	1 / 5	1,48 (n.b.)	n.b.; n.b.	1,48 (1,48 - 1,48)
	Monat 78	6	1 / 5	1,84 (n.b.)	n.b.; n.b.	1,84 (1,84 - 1,84)
	Monat 84	6	1 / 5	0,94 (n.b.)	n.b.; n.b.	0,94 (0,94 - 0,94)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	21 / 0	1,39 (0,39)	1,22; 1,57	1,29 (0,80 - 2,09)
	Monat 6	21	6 / 15	1,42 (0,38)	1,02; 1,81	1,34 (0,97 - 2,02)
	Monat 12	20	16 / 4	1,56 (0,44)	1,33; 1,79	1,49 (1,05 - 2,36)
	Monat 24	19	11 / 8	1,62 (0,49)	1,29; 1,96	1,83 (0,87 - 2,25)
	Monat 60	16	12 / 4	1,59 (0,48)	1,29; 1,90	1,62 (0,86 - 2,43)
	Monat 66	14	1 / 13	1,81 (n.b.)	n.b.; n.b.	1,81 (1,81 - 1,81)
	Monat 72	12	1 / 11	1,48 (n.b.)	n.b.; n.b.	1,48 (1,48 - 1,48)
	Monat 78	10	1 / 9	1,84 (n.b.)	n.b.; n.b.	1,84 (1,84 - 1,84)
Monat 84	10	1 / 9	0,94 (n.b.)	n.b.; n.b.	0,94 (0,94 - 0,94)	
PET Okzipitallappen, Absolutwerte						
NTUH-AADC-010	Baseline	10	10 / 0	1,17 (0,31)	0,94; 1,39	1,12 (0,61 - 1,62)
	Monat 12	9	9 / 0	1,03 (0,33)	0,78; 1,28	1,09 (0,57 - 1,57)
	Monat 24	9	8 / 1	1,11 (0,28)	0,88; 1,34	1,15 (0,68 - 1,44)
	Monat 60	8	8 / 0	1,07 (0,24)	0,87; 1,27	1,05 (0,79 - 1,37)
NTUH-AADC-011	Baseline	3	3 / 0	0,89 (0,16)	0,48; 1,30	0,80 (0,79 - 1,08)
	Monat 12	3	3 / 0	0,98 (0,01)	0,97; 1,00	0,98 (0,98 - 0,99)
	Monat 24	3	3 / 0	0,69 (0,15)	0,31; 1,07	0,63 (0,57 - 0,86)
	Monat 60	2	2 / 0	0,80 (0,21)	-1,12; 2,72	0,80 (0,65 - 0,95)
NTUH-AADC-1601	Baseline	8	8 / 0	1,19 (0,36)	0,89; 1,50	1,15 (0,72 - 1,78)
	Monat 6	8	6 / 2	1,08 (0,28)	0,79; 1,37	1,07 (0,71 - 1,42)
	Monat 12	8	4 / 4	1,12 (0,21)	0,79; 1,45	1,12 (0,93 - 1,31)
	Monat 60	6	2 / 4	0,67 (0,04)	0,28; 1,06	0,67 (0,64 - 0,70)
	Monat 66	6	1 / 5	1,14 (n.b.)	n.b.; n.b.	1,14 (1,14 - 1,14)
	Monat 72	6	1 / 5	0,97 (n.b.)	n.b.; n.b.	0,97 (0,97 - 0,97)
	Monat 78	6	1 / 5	1,35 (n.b.)	n.b.; n.b.	1,35 (1,35 - 1,35)
	Monat 84	6	1 / 5	0,61 (n.b.)	n.b.; n.b.	0,61 (0,61 - 0,61)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	21 / 0	1,14 (0,32)	0,99; 1,28	1,08 (0,61 - 1,78)
	Monat 6	21	6 / 15	1,08 (0,28)	0,79; 1,37	1,07 (0,71 - 1,42)
	Monat 12	20	16 / 4	1,04 (0,26)	0,90; 1,18	0,98 (0,57 - 1,57)
	Monat 24	19	11 / 8	0,99 (0,31)	0,79; 1,20	0,99 (0,57 - 1,44)
	Monat 60	16	12 / 4	0,96 (0,26)	0,79; 1,12	0,89 (0,64 - 1,37)
	Monat 66	14	1 / 13	1,14 (n.b.)	n.b.; n.b.	1,14 (1,14 - 1,14)
	Monat 72	12	1 / 11	0,97 (n.b.)	n.b.; n.b.	0,97 (0,97 - 0,97)
	Monat 78	10	1 / 9	1,35 (n.b.)	n.b.; n.b.	1,35 (1,35 - 1,35)
Monat 84	10	1 / 9	0,61 (n.b.)	n.b.; n.b.	0,61 (0,61 - 0,61)	
PET spezifische Aufnahme, Absolutwerte						
NTUH-AADC-010	Baseline	10	10 / 0	0,22 (0,11)	0,14; 0,29	0,21 (0,07 - 0,46)
	Monat 12	9	9 / 0	0,60 (0,22)	0,44; 0,77	0,58 (0,37 - 1,06)
	Monat 24	9	8 / 1	0,66 (0,17)	0,52; 0,81	0,62 (0,47 - 1,01)
	Monat 60	8	8 / 0	0,64 (0,13)	0,54; 0,75	0,64 (0,48 - 0,85)
NTUH-AADC-011	Baseline	3	3 / 0	0,52 (0,05)	0,39; 0,65	0,54 (0,46 - 0,55)
	Monat 12	3	3 / 0	0,49 (0,02)	0,44; 0,54	0,49 (0,47 - 0,50)
	Monat 24	3	3 / 0	0,52 (0,04)	0,43; 0,61	0,52 (0,48 - 0,56)
	Monat 60	2	2 / 0	0,63 (0,07)	-0,02; 1,27	0,63 (0,58 - 0,68)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
NTUH-AADC-1601	Baseline	8	8 / 0	0,13 (0,07)	0,07; 0,19	0,13 (0,01 - 0,22)
	Monat 6	8	6 / 2	0,33 (0,29)	0,03; 0,63	0,21 (0,14 - 0,88)
	Monat 12	8	4 / 4	0,27 (0,11)	0,09; 0,44	0,27 (0,14 - 0,39)
	Monat 60	6	2 / 4	0,47 (0,15)	-0,88; 1,83	0,47 (0,37 - 0,58)
	Monat 66	6	1 / 5	0,61 (n.b.)	n.b.; n.b.	0,61 (0,61 - 0,61)
	Monat 72	6	1 / 5	0,53 (n.b.)	n.b.; n.b.	0,53 (0,53 - 0,53)
	Monat 78	6	1 / 5	0,40 (n.b.)	n.b.; n.b.	0,40 (0,40 - 0,40)
	Monat 84	6	1 / 5	0,65 (n.b.)	n.b.; n.b.	0,65 (0,65 - 0,65)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	21 / 0	0,23 (0,15)	0,15; 0,30	0,20 (0,01 - 0,55)
	Monat 6	21	6 / 15	0,33 (0,29)	0,03; 0,63	0,21 (0,14 - 0,88)
	Monat 12	20	16 / 4	0,50 (0,22)	0,38; 0,62	0,48 (0,14 - 1,06)
	Monat 24	19	11 / 8	0,62 (0,16)	0,52; 0,73	0,59 (0,47 - 1,01)
	Monat 60	16	12 / 4	0,61 (0,13)	0,53; 0,70	0,59 (0,37 - 0,85)
	Monat 66	14	1 / 13	0,61 (n.b.)	n.b.; n.b.	0,61 (0,61 - 0,61)
	Monat 72	12	1 / 11	0,53 (n.b.)	n.b.; n.b.	0,53 (0,53 - 0,53)
	Monat 78	10	1 / 9	0,40 (n.b.)	n.b.; n.b.	0,40 (0,40 - 0,40)
Monat 84	10	1 / 9	0,65 (n.b.)	n.b.; n.b.	0,65 (0,65 - 0,65)	
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der Datenschnitt 2022 der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt.						
Fehlende Werte wurden nicht ersetzt, die Auswertung erfolgte wie beobachtet.						
Anz. = Anzahl; KI = Konfidenzintervall; n.b. = nicht berechenbar; Pat. = Patienten; SD = Standardabweichung						

Tabelle 2-31: Ergebnisse für "Morbidität: Objektives Ansprechen - PET Bildgebung, Veränderung gegenüber Baseline" aus weiteren Untersuchungen.

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)	
PET linkes Putamen, Veränderung gegenüber Baseline							
NTUH-AADC-010	Monat 12	9	9 / 0	0,23 (0,37)	-0,05; 0,52	0,31 (-0,49 - 0,64)	
	Monat 24	9	8 / 1	0,45 (0,63)	-0,08; 0,98	0,57 (-0,79 - 1,26)	
	Monat 60	8	8 / 0	0,33 (0,55)	-0,13; 0,79	0,10 (-0,22 - 1,26)	
NTUH-AADC-011	Monat 12	3	3 / 0	0,08 (0,30)	-0,67; 0,82	0,21 (-0,26 - 0,29)	
	Monat 24	3	3 / 0	-0,33 (0,40)	-1,32; 0,67	-0,21 (-0,77 - 0,00)	
	Monat 60	2	2 / 0	-0,18 (0,69)	-6,37; 6,00	-0,18 (-0,67 - 0,30)	
NTUH-AADC-1601	Monat 6	8	6 / 2	0,17 (0,25)	-0,09; 0,43	0,14 (-0,10 - 0,58)	
	Monat 12	8	4 / 4	-0,03 (0,29)	-0,49; 0,43	-0,08 (-0,33 - 0,36)	
	Monat 60	6	2 / 4	-0,62 (0,42)	-4,42; 3,18	-0,62 (-0,92 - -0,32)	
	Monat 66	6	1 / 5	0,41 (n.b.)	n.b.; n.b.	0,41 (0,41 - 0,41)	
	Monat 72	6	1 / 5	0,38 (n.b.)	n.b.; n.b.	0,38 (0,38 - 0,38)	
	Monat 78	6	1 / 5	1,04 (n.b.)	n.b.; n.b.	1,04 (1,04 - 1,04)	
Gepoolte AADC-Studien	Monat 6	21	6 / 15	0,17 (0,25)	-0,09; 0,43	0,14 (-0,10 - 0,58)	
	Monat 12	20	16 / 4	0,14 (0,34)	-0,04; 0,32	0,19 (-0,49 - 0,64)	
	Monat 24	19	11 / 8	0,24 (0,67)	-0,21; 0,68	0,39 (-0,79 - 1,26)	
	Monat 60	16	12 / 4	0,09 (0,63)	-0,31; 0,49	0,07 (-0,92 - 1,26)	
	Monat 66	14	1 / 13	0,41 (n.b.)	n.b.; n.b.	0,41 (0,41 - 0,41)	
	Monat 72	12	1 / 11	0,38 (n.b.)	n.b.; n.b.	0,38 (0,38 - 0,38)	
	Monat 78	10	1 / 9	1,04 (n.b.)	n.b.; n.b.	1,04 (1,04 - 1,04)	
Gepoolte AADC-Studien	Monat 84	10	1 / 9	-0,13 (n.b.)	n.b.; n.b.	-0,13 (-0,13 - -0,13)	
	PET rechtes Putamen, Veränderung gegenüber Baseline						
	NTUH-AADC-010	Monat 12	9	9 / 0	0,23 (0,44)	-0,11; 0,57	0,24 (-0,52 - 0,85)
		Monat 24	9	8 / 1	0,44 (0,67)	-0,12; 1,00	0,68 (-0,75 - 1,28)
		Monat 60	8	8 / 0	0,41 (0,58)	-0,07; 0,89	0,15 (-0,25 - 1,27)
	NTUH-AADC-011	Monat 12	3	3 / 0	0,13 (0,28)	-0,56; 0,82	0,18 (-0,17 - 0,38)
		Monat 24	3	3 / 0	-0,30 (0,49)	-1,52; 0,92	-0,12 (-0,85 - 0,08)
Monat 60		2	2 / 0	-0,12 (0,75)	-6,87; 6,63	-0,12 (-0,65 - 0,41)	
NTUH-AADC-1601	Monat 6	8	6 / 2	0,16 (0,27)	-0,12; 0,44	0,09 (-0,13 - 0,54)	
	Monat 12	8	4 / 4	-0,10 (0,29)	-0,56; 0,36	-0,16 (-0,38 - 0,30)	
	Monat 60	6	2 / 4	-0,71 (0,40)	-4,34; 2,92	-0,71 (-1,00 - -0,43)	
	Monat 66	6	1 / 5	0,41 (n.b.)	n.b.; n.b.	0,41 (0,41 - 0,41)	
	Monat 72	6	1 / 5	0,29 (n.b.)	n.b.; n.b.	0,29 (0,29 - 0,29)	
	Monat 78	6	1 / 5	0,90 (n.b.)	n.b.; n.b.	0,90 (0,90 - 0,90)	
Gepoolte AADC-Studien	Monat 84	6	1 / 5	-0,35 (n.b.)	n.b.; n.b.	-0,35 (-0,35 - -0,35)	
	Monat 6	21	6 / 15	0,16 (0,27)	-0,12; 0,44	0,09 (-0,13 - 0,54)	
	Monat 12	20	16 / 4	0,13 (0,39)	-0,08; 0,34	0,14 (-0,52 - 0,85)	
	Monat 24	19	11 / 8	0,24 (0,69)	-0,23; 0,70	0,22 (-0,85 - 1,28)	
	Monat 60	16	12 / 4	0,14 (0,69)	-0,30; 0,57	0,10 (-1,00 - 1,27)	
	Monat 66	14	1 / 13	0,41 (n.b.)	n.b.; n.b.	0,41 (0,41 - 0,41)	
	Monat 72	12	1 / 11	0,29 (n.b.)	n.b.; n.b.	0,29 (0,29 - 0,29)	
Monat 78	10	1 / 9	0,90 (n.b.)	n.b.; n.b.	0,90 (0,90 - 0,90)		

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 84	10	1 / 9	-0,35 (n.b.)	n.b.; n.b.	-0,35 (-0,35 - -0,35)
PET Okzipitallappen, Veränderung gegenüber Baseline						
NTUH-AADC-010	Monat 12	9	9 / 0	-0,16 (0,28)	-0,37; 0,06	-0,14 (-0,71 - 0,21)
	Monat 24	9	8 / 1	-0,05 (0,50)	-0,47; 0,37	-0,09 (-0,87 - 0,78)
	Monat 60	8	8 / 0	-0,09 (0,43)	-0,46; 0,27	-0,23 (-0,50 - 0,74)
NTUH-AADC-011	Monat 12	3	3 / 0	0,09 (0,17)	-0,32; 0,51	0,17 (-0,10 - 0,20)
	Monat 24	3	3 / 0	-0,20 (0,29)	-0,92; 0,51	-0,16 (-0,51 - 0,06)
	Monat 60	2	2 / 0	-0,14 (0,41)	-3,84; 3,55	-0,14 (-0,43 - 0,15)
NTUH-AADC-1601	Monat 6	8	6 / 2	-0,04 (0,23)	-0,28; 0,21	0,01 (-0,36 - 0,27)
	Monat 12	8	4 / 4	-0,22 (0,33)	-0,73; 0,30	-0,32 (-0,49 - 0,26)
	Monat 60	6	2 / 4	-0,84 (0,34)	-3,86; 2,19	-0,84 (-1,08 - -0,60)
	Monat 66	6	1 / 5	-0,13 (n.b.)	n.b.; n.b.	-0,13 (-0,13 - -0,13)
	Monat 72	6	1 / 5	-0,07 (n.b.)	n.b.; n.b.	-0,07 (-0,07 - -0,07)
	Monat 78	6	1 / 5	0,54 (n.b.)	n.b.; n.b.	0,54 (0,54 - 0,54)
	Monat 84	6	1 / 5	-0,63 (n.b.)	n.b.; n.b.	-0,63 (-0,63 - -0,63)
Gepoolte AADC-Studien	Monat 6	21	6 / 15	-0,04 (0,23)	-0,28; 0,21	0,01 (-0,36 - 0,27)
	Monat 12	20	16 / 4	-0,13 (0,28)	-0,28; 0,02	-0,12 (-0,71 - 0,26)
	Monat 24	19	11 / 8	-0,09 (0,45)	-0,39; 0,21	-0,12 (-0,87 - 0,78)
	Monat 60	16	12 / 4	-0,23 (0,48)	-0,53; 0,08	-0,35 (-1,08 - 0,74)
	Monat 66	14	1 / 13	-0,13 (n.b.)	n.b.; n.b.	-0,13 (-0,13 - -0,13)
	Monat 72	12	1 / 11	-0,07 (n.b.)	n.b.; n.b.	-0,07 (-0,07 - -0,07)
	Monat 78	10	1 / 9	0,54 (n.b.)	n.b.; n.b.	0,54 (0,54 - 0,54)
	Monat 84	10	1 / 9	-0,63 (n.b.)	n.b.; n.b.	-0,63 (-0,63 - -0,63)
PET spezifische Aufnahme, Veränderung gegenüber Baseline						
NTUH-AADC-010	Monat 12	9	9 / 0	0,42 (0,21)	0,25; 0,58	0,30 (0,22 - 0,87)
	Monat 24	9	8 / 1	0,47 (0,22)	0,29; 0,66	0,45 (0,18 - 0,93)
	Monat 60	8	8 / 0	0,46 (0,17)	0,31; 0,60	0,46 (0,19 - 0,66)
NTUH-AADC-011	Monat 12	3	3 / 0	-0,03 (0,07)	-0,19; 0,13	-0,06 (-0,08 - 0,04)
	Monat 24	3	3 / 0	0,00 (0,08)	-0,21; 0,21	-0,04 (-0,06 - 0,10)
	Monat 60	2	2 / 0	0,08 (0,08)	-0,65; 0,80	0,08 (0,02 - 0,14)
NTUH-AADC-1601	Monat 6	8	6 / 2	0,22 (0,30)	-0,10; 0,54	0,12 (0,01 - 0,81)
	Monat 12	8	4 / 4	0,17 (0,09)	0,02; 0,32	0,19 (0,04 - 0,26)
	Monat 60	6	2 / 4	0,39 (0,04)	0,02; 0,76	0,39 (0,36 - 0,42)
	Monat 66	6	1 / 5	0,48 (n.b.)	n.b.; n.b.	0,48 (0,48 - 0,48)
	Monat 72	6	1 / 5	0,43 (n.b.)	n.b.; n.b.	0,43 (0,43 - 0,43)
	Monat 78	6	1 / 5	0,27 (n.b.)	n.b.; n.b.	0,27 (0,27 - 0,27)
	Monat 84	6	1 / 5	0,64 (n.b.)	n.b.; n.b.	0,64 (0,64 - 0,64)
Gepoolte AADC-Studien	Monat 6	21	6 / 15	0,22 (0,30)	-0,10; 0,54	0,12 (0,01 - 0,81)
	Monat 12	20	16 / 4	0,27 (0,25)	0,14; 0,40	0,27 (-0,08 - 0,87)
	Monat 24	19	11 / 8	0,34 (0,29)	0,15; 0,54	0,39 (-0,06 - 0,93)
	Monat 60	16	12 / 4	0,38 (0,20)	0,26; 0,51	0,38 (0,02 - 0,66)
	Monat 66	14	1 / 13	0,48 (n.b.)	n.b.; n.b.	0,48 (0,48 - 0,48)
	Monat 72	12	1 / 11	0,43 (n.b.)	n.b.; n.b.	0,43 (0,43 - 0,43)
	Monat 78	10	1 / 9	0,27 (n.b.)	n.b.; n.b.	0,27 (0,27 - 0,27)
	Monat 84	10	1 / 9	0,64 (n.b.)	n.b.; n.b.	0,64 (0,64 - 0,64)

Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der Datenschnitt 2022 der integrierten

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95% KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
Wirksamkeitsanalyse genutzt.						
Fehlende Werte wurden nicht ersetzt, die Auswertung erfolgte wie beobachtet.						
Anz. = Anzahl; KI = Konfidenzintervall; n.b. = nicht berechenbar; Pat. = Patienten; SD = Standardabweichung						

Tabelle 2-32: Ergebnisse für "Morbidität: Objektives Ansprechen - PET Bildgebung, gemischtes Modell" aus weiteren Untersuchungen.

Endpunkt	AADC-010		AADC-011		AADC-1601		Gepoolte AADC-Studien	
	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]
PET linkes Putamen	10	0,3 (0,10) [0,1; 0,6]	3	-0,1 (n.b.) [n.b.; n.b.] ^a	8	n.b. (n.b.) [n.b.; n.b.] ^b	21	0,3 (0,12) [0,0; 0,5] ^a
PET rechtes Putamen	10	0,4 (0,12) [0,1; 0,7]	3	-0,1 (0,31) [-1,1; 0,9] ^a	8	n.b. (n.b.) [n.b.; n.b.] ^b	21	0,3 (0,12) [0,0; 0,5] ^a
PET Okzipitallappen	10	-0,1 (0,06) [-0,2; 0,0]	3	-0,1 (0,53) [-1,8; 1,6] ^a	8	-0,2 (0,08) [-0,4; 0,0]	21	-0,1 (0,08) [-0,3; 0,0]
PET spezifische Aufnahme	10	0,5 (0,05) [0,3; 0,6]	3	n.b. (n.b.) [n.b.; n.b.] ^b	8	0,4 (0,10) [0,2; 0,7]	21	0,5 (0,08) [0,3; 0,6]

Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der Datenschnitt 2022 der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt.
Zur Auswertung wurde ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten Studie (nur für gepoolte Daten), Zeitpunkt, Alter bei Beginn der Gentherapie und Baseline Score genutzt.
a: Konvergenzkriterien erfüllt, aber finale Hessematrix ist nicht positiv definit.
b: Modellierung wegen unendlicher Likelihood angehalten.

Anz. = Anzahl; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Least-Squares Mittelwert; n.b. = nicht berechenbar; Pat. = Patienten; SE = Standardfehler

Tabelle 2-33: Ergebnisse für "Morbidity: Objektives Ansprechen - PET Bildgebung, gemischtes Modell, Least-Squares Mittelwerte pro Zeitpunkt" aus weiteren Untersuchungen.

Zeitpunkt	AADC-010 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-011 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-1601 LS-MW (SE) [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien LS-MW (SE) [95%-KI]
PET linkes Putamen				
Monat 6			n.b.	0,1 (0,19) [-0,3; 0,5]
Monat 12	0,3 (0,15) [-0,0; 0,6]	0,1 (0,45) [-1,4; 1,5]	n.b.	0,1 (0,09) [-0,1; 0,3]
Monat 24	0,4 (0,16) [0,1; 0,8]	-0,3 (0,45) [-1,8; 1,1]		0,1 (0,12) [-0,2; 0,3]
Monat 60	0,3 (0,16) [0,0; 0,7]	-0,1 (0,45) [-1,6; 1,3]	n.b.	-0,0 (0,11) [-0,2; 0,2]
Monat 66			n.b.	0,7 (0,39) [-0,0; 1,5]
Monat 72			n.b.	0,3 (0,39) [-0,5; 1,1]
Monat 78			n.b.	0,8 (0,39) [0,0; 1,6]
Monat 84			n.b.	0,0 (0,39) [-0,7; 0,8]
PET rechtes Putamen				
Monat 6			n.b.	0,2 (0,20) [-0,2; 0,6]
Monat 12	0,3 (0,16) [-0,1; 0,6]	n.b.	n.b.	0,1 (0,10) [-0,1; 0,3]
Monat 24	0,5 (0,16) [0,1; 0,8]	n.b.		0,0 (0,13) [-0,2; 0,3]
Monat 60	0,4 (0,16) [0,1; 0,8]	n.b.	n.b.	0,0 (0,12) [-0,2; 0,3]
Monat 66			n.b.	0,7 (0,41) [-0,1; 1,5]
Monat 72			n.b.	0,3 (0,41) [-0,5; 1,1]
Monat 78			n.b.	0,8 (0,42) [-0,1; 1,6]
Monat 84			n.b.	-0,0 (0,39) [-0,8; 0,8]
PET Okzipitallappen				
Monat 6			-0,1 (0,10) [-0,4; 0,1]	-0,1 (0,13) [-0,4; 0,2]
Monat 12	-0,1 (0,09) [-0,3; 0,0]	0,1 (0,37) [-1,1; 1,2]	-0,1 (0,10) [-0,4; 0,1]	-0,1 (0,06) [-0,3; -0,0]
Monat 24	-0,1 (0,09) [-0,3; 0,1]	-0,2 (0,37) [-1,4; 1,0]		-0,2 (0,08) [-0,4; -0,0]
Monat 60	-0,1 (0,09) [-0,3; 0,1]	-0,1 (0,37) [-1,3; 1,1]	-0,6 (0,13) [-1,0; -0,3]	-0,2 (0,08) [-0,4; -0,1]
Monat 66			0,0 (0,21) [-0,5; 0,5]	0,1 (0,26) [-0,4; 0,6]
Monat 72			-0,3 (0,19) [-0,8; 0,1]	-0,2 (0,27) [-0,7; 0,4]
Monat 78			0,3 (0,22) [-0,2; 0,9]	0,2 (0,27) [-0,3; 0,8]
Monat 84			-0,5 (0,17)	-0,4 (0,27)

Zeitpunkt	AADC-010 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-011 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-1601 LS-MW (SE) [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien LS-MW (SE) [95%-KI]
			[-1,0; -0,1]	[-0,9; 0,1]
PET spezifische Aufnahme				
Monat 6			0,2 (0,10) [-0,1; 0,5]	0,3 (0,10) [0,1; 0,5]
Monat 12	0,4 (0,06) [0,3; 0,6]	n.b.	0,2 (0,10) [-0,1; 0,5]	0,3 (0,08) [0,1; 0,4]
Monat 24	0,5 (0,07) [0,3; 0,6]	n.b.		0,4 (0,08) [0,2; 0,5]
Monat 60	0,5 (0,07) [0,3; 0,6]	n.b.	0,4 (0,10) [0,1; 0,7]	0,4 (0,08) [0,2; 0,6]
Monat 66			0,4 (0,11) [0,2; 0,7]	0,5 (0,19) [0,1; 0,9]
Monat 72			0,6 (0,11) [0,3; 0,9]	0,6 (0,17) [0,3; 1,0]
Monat 78			0,5 (0,11) [0,2; 0,8]	0,5 (0,20) [0,1; 0,9]
Monat 84			0,7 (0,11) [0,4; 0,9]	0,7 (0,16) [0,4; 1,0]
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der Datenschnitt 2022 der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Zur Auswertung wurde ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten Studie (nur für gepoolte Daten), Zeitpunkt, Alter bei Beginn der Gentherapie und Baseline Score genutzt.				
Anz. = Anzahl; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Least-Squares Mittelwert; n.b. = nicht berechenbar; Pat. = Patienten; SE = Standardfehler				

Nutzendossier für Upstaza in AADC

Re-run 2022

Tabellen der Ereigniszeit-Efficacy-Analysen, Gesamtanalysen

Version 2

PTC Therapeutics

Inhaltsverzeichnis

4	Mortalität.....	198
4.1	Gesamtüberleben	198

Mortalität

1.16 Gesamtüberleben

Tabelle 2-34: Ergebnisse für "Mortalität: Gesamtüberleben" aus weiteren Untersuchungen.

Studie	Anzahl Patienten	Anzahl Todesfälle	Anzahl zensierter Patienten	Mediane Überlebenszeit [95% KI]
NTUH-AADC-010	10	2 (20,0%)	8 (80,0%)	n.b. [9,23; n.b.]
NTUH-AADC-011	3	0 (0,0%)	3 (100,0%)	n.b. [n.b.; n.b.]
NTUH-AADC-1601	8	4 (50,0%)	4 (50,0%)	137,76 [14,98; n.b.]
Gepoolte AADC-Studien	21	6 (28,6%)	15 (71,4%)	137,76 [119,10; n.b.]
Die Auswertung erfolgte auf Basis der Safety-Population der Studien. Es wurde der Datenschnitt 2022 der integrierten Sicherheitsanalyse genutzt.				
KI = Konfidenzintervall; n.b. = nicht berechenbar				

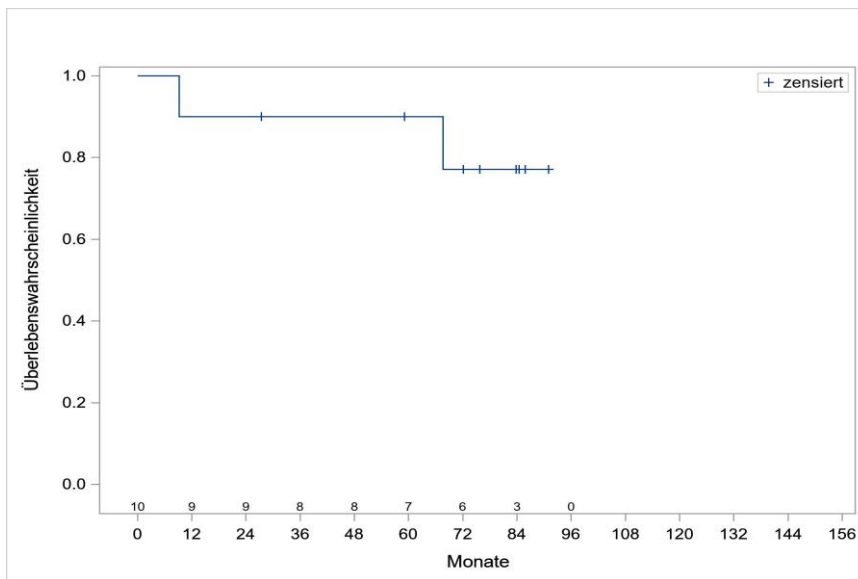


Abbildung 2-1: Kaplan-Meier Plot für Mortalität: Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen, Studie NTUH-AADC-010.

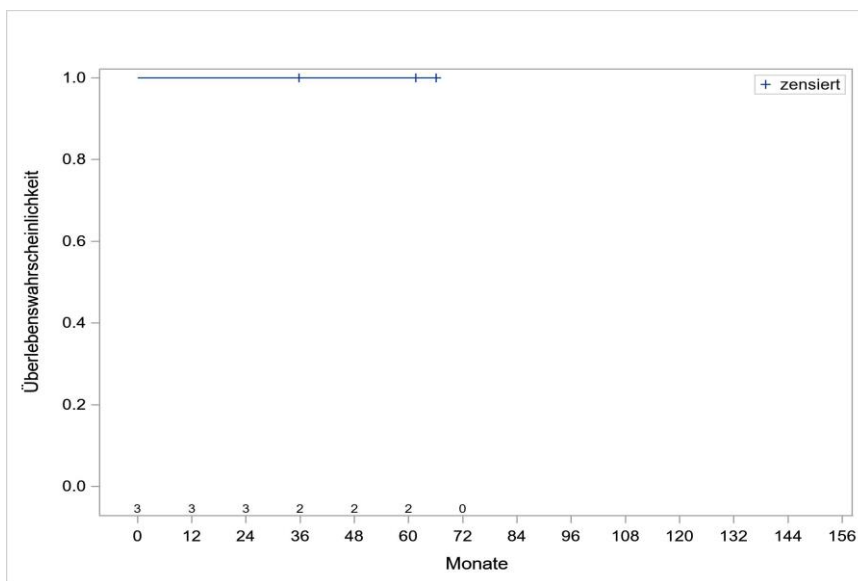


Abbildung 2-2: Kaplan-Meier Plot für Mortalität: Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen, Studie NTUH-AADC-011.

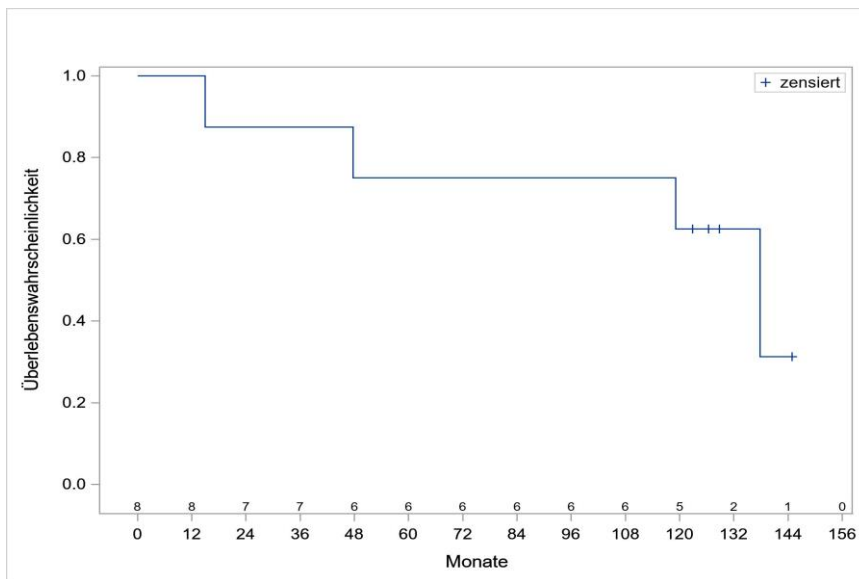


Abbildung 2-3: Kaplan-Meier Plot für Mortalität: Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen, Studie NTUH-AADC-1601.

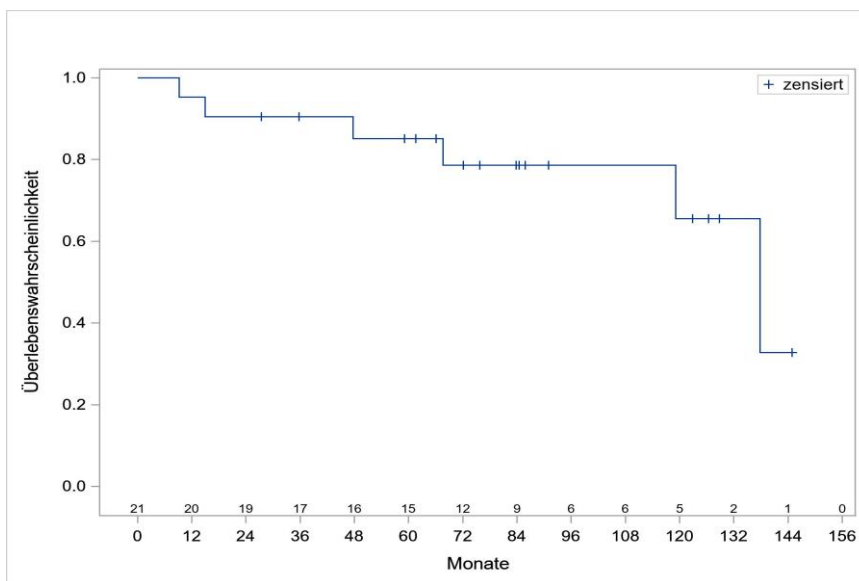


Abbildung 2-4: Kaplan-Meier Plot für Mortalität: Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen, gepoolte AADC-Studien.

Nutzendossier für Upstaza in AADC

Re-run 2022

Tabellen der Safety-Analysen, Gesamtanalysen incl. 1602

Version 2

PTC Therapeutics

Inhaltsverzeichnis

5	Unerwünschte Ereignisse	203
5.1	Überblick	203
5.2	UE nach maximalem Schweregrad	204
5.3	Jegliche UE nach SOC.....	205
5.4	Jegliche UE nach PT	207
5.5	Schwerwiegende UE nach SOC.....	218
5.6	Schwerwiegende UE nach PT	219
5.7	Schwere UE nach SOC	224
5.8	Schwerwiegende UE nach PT	225

Unerwünschte Ereignisse

1.17 Überblick

Tabelle 2-35: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse" aus weiteren Untersuchungen.

NTUH-AADC-010 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-011 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-1601 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
Jegliche UE			
10/10 100,0 [69,2; 100,0]	3/3 100,0 [29,2; 100,0]	8/8 100,0 [63,1; 100,0]	21/21 100,0 [83,9; 100,0]
Schwere UE			
5/10 50,0 [18,7; 81,3]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	6/8 75,0 [34,9; 96,8]	12/21 57,1 [34,0; 78,2]
Schwerwiegende UE			
8/10 80,0 [44,4; 97,5]	3/3 100,0 [29,2; 100,0]	8/8 100,0 [63,1; 100,0]	19/21 90,5 [69,6; 98,8]
Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation der Studien. Der Datenschnitt 2022 der integrierten Sicherheitsanalyse wurde genutzt.			
KI = Konfidenzintervall; Pat. = Patienten; UE = unerwünschte Ereignisse			

1.18 UE nach maximalem Schweregrad

Tabelle 2-36: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse nach maximalem Schweregrad" aus weiteren Untersuchungen.

NTUH-AADC-010 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-011 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-1601 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
UE mit max. Schweregrad 'mild'			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
UE mit max. Schweregrad 'moderat'			
4/10 40,0 [12,2; 73,8]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	8/21 38,1 [18,1; 61,6]
UE mit max. Schweregrad 'schwer'			
5/10 50,0 [18,7; 81,3]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	6/8 75,0 [34,9; 96,8]	12/21 57,1 [34,0; 78,2]
Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation der Studien. Der Datenschnitt 2022 der integrierten Sicherheitsanalyse wurde genutzt.			
KI = Konfidenzintervall; max. = maximalem; Pat. = Patienten; UE = unerwünschte Ereignisse			

1.19 Jegliche UE nach SOC

Tabelle 2-37: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC - mindestens 10% Inzidenz" aus weiteren Untersuchungen.

NTUH-AADC-010 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-011 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-1601 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
10/10 100,0 [69,2; 100,0]	3/3 100,0 [29,2; 100,0]	8/8 100,0 [63,1; 100,0]	21/21 100,0 [83,9; 100,0]
SOC Augenerkrankungen			
3/10 30,0 [6,7; 65,2]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	7/21 33,3 [14,6; 57,0]
SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	4/21 19,0 [5,4; 41,9]
SOC Endokrine Erkrankungen			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
5/10 50,0 [18,7; 81,3]	3/3 100,0 [29,2; 100,0]	7/8 87,5 [47,3; 99,7]	15/21 71,4 [47,8; 88,7]
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
4/10 40,0 [12,2; 73,8]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	6/8 75,0 [34,9; 96,8]	12/21 57,1 [34,0; 78,2]
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	3/21 14,3 [3,0; 36,3]
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	5/21 23,8 [8,2; 47,2]
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
9/10 90,0 [55,5; 99,7]	3/3 100,0 [29,2; 100,0]	8/8 100,0 [63,1; 100,0]	20/21 95,2 [76,2; 99,9]
SOC Erkrankungen des Immunsystems			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
SOC Erkrankungen des Nervensystems			
10/10 100,0 [69,2; 100,0]	3/3 100,0 [29,2; 100,0]	8/8 100,0 [63,1; 100,0]	21/21 100,0 [83,9; 100,0]
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
SOC Gefaesserkrankungen			
7/10 70,0 [34,8; 93,3]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	7/8 87,5 [47,3; 99,7]	15/21 71,4 [47,8; 88,7]

NTUH-AADC-010 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-011 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-1601 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
SOC Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
SOC Herzerkrankungen			
3/10 30,0 [6,7; 65,2]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	5/21 23,8 [8,2; 47,2]
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
10/10 100,0 [69,2; 100,0]	3/3 100,0 [29,2; 100,0]	8/8 100,0 [63,1; 100,0]	21/21 100,0 [83,9; 100,0]
SOC Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen			
5/10 50,0 [18,7; 81,3]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	8/21 38,1 [18,1; 61,6]
SOC Psychiatrische Erkrankungen			
4/10 40,0 [12,2; 73,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	4/21 19,0 [5,4; 41,9]
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			
5/10 50,0 [18,7; 81,3]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	5/8 62,5 [24,5; 91,5]	12/21 57,1 [34,0; 78,2]
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
6/10 60,0 [26,2; 87,8]	3/3 100,0 [29,2; 100,0]	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	12/21 57,1 [34,0; 78,2]
SOC Untersuchungen			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	4/21 19,0 [5,4; 41,9]
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	8/21 38,1 [18,1; 61,6]
Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation der Studien. Der Datenschnitt 2022 der integrierten Sicherheitsanalyse wurde genutzt. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 19.1 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.			
KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; Pat. = Patienten; SOC = MedDRA System Organ Class; UE = unerwünschte Ereignisse			

1.20 Jegliche UE nach PT

Tabelle 2-38: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT - mindestens 10% Inzidenz" aus weiteren Untersuchungen.

NTUH-AADC-010 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-011 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-1601 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
PT akute Nierenschädigung			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT akute Osteomyelitis			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT akute Otitis media			
3/10 30,0 [6,7; 65,2]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	4/21 19,0 [5,4; 41,9]
PT akute Sinusitis			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	3/21 14,3 [3,0; 36,3]
PT allergische Otitis media			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT allergische Rhinitis			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Anaemie			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	5/21 23,8 [8,2; 47,2]
PT Aphasie			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Apnoe			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Aspiration			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Aspirationspneumonie			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Asthma			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	4/21 19,0 [5,4; 41,9]
PT Astigmatismus			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Atemgeräusch anomal			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	3/21 14,3 [3,0; 36,3]

NTUH-AADC-010 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-011 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-1601 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
PT Atemnot			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Ausschlag			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Austritt von Liquor			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	3/21 14,3 [3,0; 36,3]
PT Blaesse			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT blasiger Hautausschlag			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Blickkrampf			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Blount-Krankheit			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Blutstuhl			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich			
4/10 40,0 [12,2; 73,8]	3/3 100,0 [29,2; 100,0]	7/8 87,5 [47,3; 99,7]	14/21 66,7 [43,0; 85,4]
PT Bradykardie			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	3/21 14,3 [3,0; 36,3]
PT Brechreiz			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Bronchiolitis			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Bronchitis			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	5/21 23,8 [8,2; 47,2]
PT Candidose des Oesophagus			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Cholestatom			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Chronische Erkrankung der Luftwege			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT COVID-19			

NTUH-AADC-010 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-011 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-1601 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	5/21 23,8 [8,2; 47,2]
PT Deformitaet des Fusses			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Deformitaet des Knies			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Dehydratation			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	3/3 100,0 [29,2; 100,0]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	6/21 28,6 [11,3; 52,2]
PT Dekubitalgeschwuer			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	3/21 14,3 [3,0; 36,3]
PT Dermatitis			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Dermatitis allergisch			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Diarrhoe			
6/10 60,0 [26,2; 87,8]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	6/8 75,0 [34,9; 96,8]	14/21 66,7 [43,0; 85,4]
PT Dyskinesie			
10/10 100,0 [69,2; 100,0]	3/3 100,0 [29,2; 100,0]	8/8 100,0 [63,1; 100,0]	21/21 100,0 [83,9; 100,0]
PT Dysphagie			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Eingriffsbedingte Haemorrhagie			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Einschlafstoerung			
4/10 40,0 [12,2; 73,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	4/21 19,0 [5,4; 41,9]
PT Eisenmangelanaemie			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Ekchymose			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Ekzem			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	3/21 14,3 [3,0; 36,3]
PT Enteritis			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Enterokolitis			
0/10	0/3	2/8	2/21

NTUH-AADC-010 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-011 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-1601 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
0,0 [0,0; 30,8]	0,0 [0,0; 70,8]	25,0 [3,2; 65,1]	9,5 [1,2; 30,4]
PT Enterovirusinfektion			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Entwicklungsbedingte Hueftdysplasie			
4/10 40,0 [12,2; 73,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	7/21 33,3 [14,6; 57,0]
PT Enzephalitis			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Erbrechen			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Erkrankung des Augenlids			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Erkrankung des Nervensystems			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Erosion an der Mundschleimhaut			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Erstickten			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Fieber			
10/10 100,0 [69,2; 100,0]	3/3 100,0 [29,2; 100,0]	8/8 100,0 [63,1; 100,0]	21/21 100,0 [83,9; 100,0]
PT Fuetterungsstoerung			
3/10 30,0 [6,7; 65,2]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	3/21 14,3 [3,0; 36,3]
PT Fungaemie			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Funktionsstoerung des Gastrointestinaltrakts			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Gastritis			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Gastroenteritis			
6/10 60,0 [26,2; 87,8]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	6/8 75,0 [34,9; 96,8]	14/21 66,7 [43,0; 85,4]
PT Gastrointestinalblutung			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT gastrointestinale Motilitaetsstoerung			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]

NTUH-AADC-010 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-011 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-1601 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
PT gastrooesophageale Refluxerkrankung			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	4/21 19,0 [5,4; 41,9]
PT Gelenksluxation			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	4/21 19,0 [5,4; 41,9]
PT Gingivitis			
4/10 40,0 [12,2; 73,8]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	5/8 62,5 [24,5; 91,5]	11/21 52,4 [29,8; 74,3]
PT Glieddeformitaet			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Grippe			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	5/21 23,8 [8,2; 47,2]
PT Haematurie			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Haemoglobin erniedrigt			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Harnwegsinfektion			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Herpangina			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Herzstillstand			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Hiatushernie			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Hirnoedem			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Hitzschlag			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Hueftdeformierung			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Husten			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	5/21 23,8 [8,2; 47,2]
PT Hypermetropie			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Hypersalivation			

NTUH-AADC-010 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-011 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-1601 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Hypertrophie der Tonsillen			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Hypoglykaemie			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	3/21 14,3 [3,0; 36,3]
PT Hypoglykaemischer Krampfanfall			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Hypokaliaemie			
3/10 30,0 [6,7; 65,2]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	6/21 28,6 [11,3; 52,2]
PT Hypomagnesiaemie			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Hyponatriaemie			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Hypotonie			
5/10 50,0 [18,7; 81,3]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	7/21 33,3 [14,6; 57,0]
PT hypovolaemischer Schock			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	4/21 19,0 [5,4; 41,9]
PT Hypoxie			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT hypoxisch-ischämische Enzephalopathie			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Infektion der oberen Atemwege			
7/10 70,0 [34,8; 93,3]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	6/8 75,0 [34,9; 96,8]	15/21 71,4 [47,8; 88,7]
PT Influenza-Enzephalitis			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Karies			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	4/21 19,0 [5,4; 41,9]
PT Knochendeformitaet			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Knochenerkrankung			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Komplikation bei Endotrachealintubation			
0/10	1/3	0/8	1/21

NTUH-AADC-010 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-011 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-1601 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
0,0 [0,0; 30,8]	33,3 [0,8; 90,6]	0,0 [0,0; 36,9]	4,8 [0,1; 23,8]
PT Konjunktivitis allergisch			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Konjunktivits			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Kontaktdermatitis			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Krampfanfall			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Krupp infektiöes			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Leistenbruch			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Lordose			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Magengeschwuer			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Mundschleimhauthypertrophie			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Mundulzeration			
3/10 30,0 [6,7; 65,2]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	5/21 23,8 [8,2; 47,2]
PT Muskelspastik			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Myringitis			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Nasopharyngitis			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	3/21 14,3 [3,0; 36,3]
PT Neuromuskulaere Skoliose			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Oberschenkelfraktur			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Obstipation			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]

NTUH-AADC-010 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-011 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-1601 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
PT Obstruktion der oberen Atemwege			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Obstruktion der oberen Luftwege			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Oedem			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Oesophagitis			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Oesophagusachalasie			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT okulaere Hyperaemie			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Organversagen			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Otitis externa			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT peptisches Ulkus			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Periphere Schwellung			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Pneumonie			
8/10 80,0 [44,4; 97,5]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	7/8 87,5 [47,3; 99,7]	17/21 81,0 [58,1; 94,6]
PT Pneumonie durch Haemophilus			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Pneumonie durch Mykoplasmen			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Pneumonie grippal			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Pneumonie nach einem Eingriff			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Pneumothorax			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Polydaktylie			

NTUH-AADC-010 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-011 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-1601 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Polyp an der Stomastelle			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Pruritus			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Pubertas praecox			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Radiuskopfluxation			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Rechtsherzhypertrophie			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT respiratorische Insuffizienz			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	3/21 14,3 [3,0; 36,3]
PT Rhinorrhoe			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Roetung im Genitalbereich			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Sauerstoffsättigung erniedrigt			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Schlafapnoe-Syndrom			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Schlafdefizit			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Schock			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Schwellung nach einem Eingriff			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Septischer Schock			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	3/21 14,3 [3,0; 36,3]
PT Sinusbradykardie			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Sinusitis			
1/10	0/3	1/8	2/21

NTUH-AADC-010 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-011 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-1601 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
10,0 [0,3; 44,5]	0,0 [0,0; 70,8]	12,5 [0,3; 52,7]	9,5 [1,2; 30,4]
PT Skoliose			
5/10 50,0 [18,7; 81,3]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	9/21 42,9 [21,8; 66,0]
PT Sputum vermehrt			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Stimmbandlähmung			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Stressulkus			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Supraventrikuläre Extrasystolen			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Testotoxikose			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Thermalverbrennung			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Tod			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Ueberempfindlichkeit			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Vergroesserung der Speicheldruese			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Verlust des Bewusstseins			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT virale Pneumonie			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT viraler Hautausschlag			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Windeldermatitis			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	5/21 23,8 [8,2; 47,2]
PT Zahnabbruch			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Zahnausriss			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]

NTUH-AADC-010 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-011 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-1601 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
PT Zahnextraktion			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	4/21 19,0 [5,4; 41,9]
PT Zahnverlust			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Zellulitis mit Gangraen			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT zerebrale Hypoxie			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Zyanose			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	5/8 62,5 [24,5; 91,5]	7/21 33,3 [14,6; 57,0]
PT Zyste			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation der Studien. Der Datenschnitt 2022 der integrierten Sicherheitsanalyse wurde genutzt. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 19.1 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.			
KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; Pat. = Patienten; PT = MedDRA Preferred Term; UE = unerwünschte Ereignisse			

1.21 Schwerwiegende UE nach SOC

Tabelle 2-39: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC - mindestens 5% Inzidenz" aus weiteren Untersuchungen.

NTUH-AADC-010 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-011 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-1601 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
3/10 30,0 [6,7; 65,2]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	5/21 23,8 [8,2; 47,2]
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
3/10 30,0 [6,7; 65,2]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	5/8 62,5 [24,5; 91,5]	8/21 38,1 [18,1; 61,6]
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	5/8 62,5 [24,5; 91,5]	7/21 33,3 [14,6; 57,0]
SOC Erkrankungen des Nervensystems			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	3/21 14,3 [3,0; 36,3]
SOC Gefaesserkrankungen			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	6/21 28,6 [11,3; 52,2]
SOC Herzerkrankungen			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
8/10 80,0 [44,4; 97,5]	3/3 100,0 [29,2; 100,0]	6/8 75,0 [34,9; 96,8]	17/21 81,0 [58,1; 94,6]
SOC Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	3/21 14,3 [3,0; 36,3]
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	3/3 100,0 [29,2; 100,0]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	5/21 23,8 [8,2; 47,2]
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation der Studien. Der Datenschnitt 2022 der integrierten Sicherheitsanalyse wurde genutzt. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 19.1 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.			
KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; Pat. = Patienten; SOC = MedDRA System Organ Class; UE = unerwünschte Ereignisse			

1.22 Schwerwiegende UE nach PT

Tabelle 2-40: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT - mindestens 5% Inzidenz" aus weiteren Untersuchungen.

NTUH-AADC-010 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-011 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-1601 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
PT akute Nierenschädigung			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT akute Sinusitis			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Apnoe			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Aspiration			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Aspirationspneumonie			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Atemnot			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Austritt von Liquor			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Blount-Krankheit			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Blutstuhl			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Bradykardie			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Bronchiolitis			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Bronchitis			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT COVID-19			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	3/21 14,3 [3,0; 36,3]

NTUH-AADC-010 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-011 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-1601 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
PT Deformitaet des Knies			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Dehydratation			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	3/3 100,0 [29,2; 100,0]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	5/21 23,8 [8,2; 47,2]
PT Diarrhoe			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Enterokolitis			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Enterovirusinfektion			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Entwicklungsbedingte Hueftdysplasie			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Enzephalitis			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Erbrechen			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Erstickten			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Fieber			
3/10 30,0 [6,7; 65,2]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	4/21 19,0 [5,4; 41,9]
PT Gastroenteritis			
4/10 40,0 [12,2; 73,8]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	10/21 47,6 [25,7; 70,2]
PT Gastrointestinalblutung			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT gastrooesophageale Refluxerkrankung			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Gingivitis			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Glieddeformitaet			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Grippe			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	3/21 14,3 [3,0; 36,3]
PT Herzstillstand			

NTUH-AADC-010 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-011 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-1601 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Hiatushernie			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Hueftdeformierung			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Hypoglykaemischer Krampfanfall			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Hypokaliaemie			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Hyponatriaemie			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Hypotonie			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT hypovolaemischer Schock			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	3/21 14,3 [3,0; 36,3]
PT Infektion der oberen Atemwege			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	4/21 19,0 [5,4; 41,9]
PT Influenza-Enzephalitis			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Karies			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Knochendeformitaet			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Knochenerkrankung			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Leistenbruch			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Magengeschwuer			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Oberschenkelfraktur			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Organversagen			
0/10	0/3	1/8	1/21

NTUH-AADC-010 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-011 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-1601 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
0,0 [0,0; 30,8]	0,0 [0,0; 70,8]	12,5 [0,3; 52,7]	4,8 [0,1; 23,8]
PT Pneumonie			
6/10 60,0 [26,2; 87,8]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	6/8 75,0 [34,9; 96,8]	14/21 66,7 [43,0; 85,4]
PT Pneumonie durch Haemophilus			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Pneumonie grippal			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Pneumonie nach einem Eingriff			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Polydaktylie			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT respiratorische Insuffizienz			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Schlafapnoe-Syndrom			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Schock			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Septischer Schock			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Sinusitis			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Tod			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT virale Pneumonie			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT zerebrale Hypoxie			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Zyanose			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Zyste			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation der Studien. Der Datenschnitt 2022 der integrierten Sicherheitsanalyse wurde genutzt. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 19.1 genutzt. Die SOC- und PT-			

NTUH-AADC-010 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-011 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-1601 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.			
KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; Pat. = Patienten; PT = MedDRA Preferred Term; UE = unerwünschte Ereignisse			

1.23 Schwere UE nach SOC

Tabelle 2-41: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC - mindestens 5% Inzidenz" aus weiteren Untersuchungen.

NTUH-AADC-010 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-011 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-1601 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	3/21 14,3 [3,0; 36,3]
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	6/21 28,6 [11,3; 52,2]
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
SOC Erkrankungen des Nervensystems			
3/10 30,0 [6,7; 65,2]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	4/21 19,0 [5,4; 41,9]
SOC Gefaesserkrankungen			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	5/21 23,8 [8,2; 47,2]
SOC Herzerkrankungen			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
SOC Infektionen und parasitaere Erkrankungen			
5/10 50,0 [18,7; 81,3]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	7/21 33,3 [14,6; 57,0]
SOC Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation der Studien. Der Datenschnitt 2022 der integrierten Sicherheitsanalyse wurde genutzt. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 19.1 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.			
KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; Pat. = Patienten; SOC = MedDRA System Organ Class; UE = unerwünschte Ereignisse			

1.24 Schwerwiegende UE nach PT

Tabelle 2-42: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT - mindestens 5% Inzidenz" aus weiteren Untersuchungen.

NTUH-AADC-010 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-011 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-1601 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
PT Apnoe			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Aspiration			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Aspirationspneumonie			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Bradykardie			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Bronchiolitis			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Dyskinesie			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Entwicklungsbedingte Hueftdysplasie			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Enzephalitis			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Ersticken			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Fieber			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Gastroenteritis			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	3/21 14,3 [3,0; 36,3]
PT gastrooesophageale Refluxerkrankung			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Harnwegsinfektion			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]

NTUH-AADC-010 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-011 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-1601 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
PT Herzstillstand			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Hypotonie			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT hypovolaemischer Schock			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Influenza-Enzephalitis			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Komplikation bei Endotrachealintubation			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Krupp infektiöses			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Organversagen			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Pneumonie			
3/10 30,0 [6,7; 65,2]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	5/21 23,8 [8,2; 47,2]
PT respiratorische Insuffizienz			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Schlafapnoe-Syndrom			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Schock			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Septischer Schock			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Sinusitis			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Tod			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Verlust des Bewusstseins			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT zerebrale Hypoxie			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Zyanose			

NTUH-AADC-010 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-011 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	NTUH-AADC-1601 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
<p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation der Studien. Der Datenschnitt 2022 der integrierten Sicherheitsanalyse wurde genutzt. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 19.1 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.</p>			
<p>KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; Pat. = Patienten; PT = MedDRA Preferred Term; UE = unerwünschte Ereignisse</p>			

Nutzendossier für Upstaza in AADC

Re-run 2022

- Historischer Vergleich zur NHDB -

Version 2

PTC Therapeutics

Inhaltsverzeichnis

6	Historischer Vergleich PTC vs. NHDB.....	230
6.1	Gesamtüberleben	230
6.2	Motorische Meilensteine.....	231

Historischer Vergleich PTC vs. NHDB

1.1 Gesamtüberleben

Tabelle 2-43: Gesamtüberleben - historischer Vergleich PTC-Studien vs. NHDB.

PTC	NHDB	PTC vs. NHDB	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Hazard Ratio [95% KI]	p-Wert ¹
Gesamtüberleben			
6/21 (28,6)	3/46 (6,5)	2,20 [0,53; 9,21]	0,2801
1) p-Wert des Cox-Modells			
KI: Konfidenzintervall			

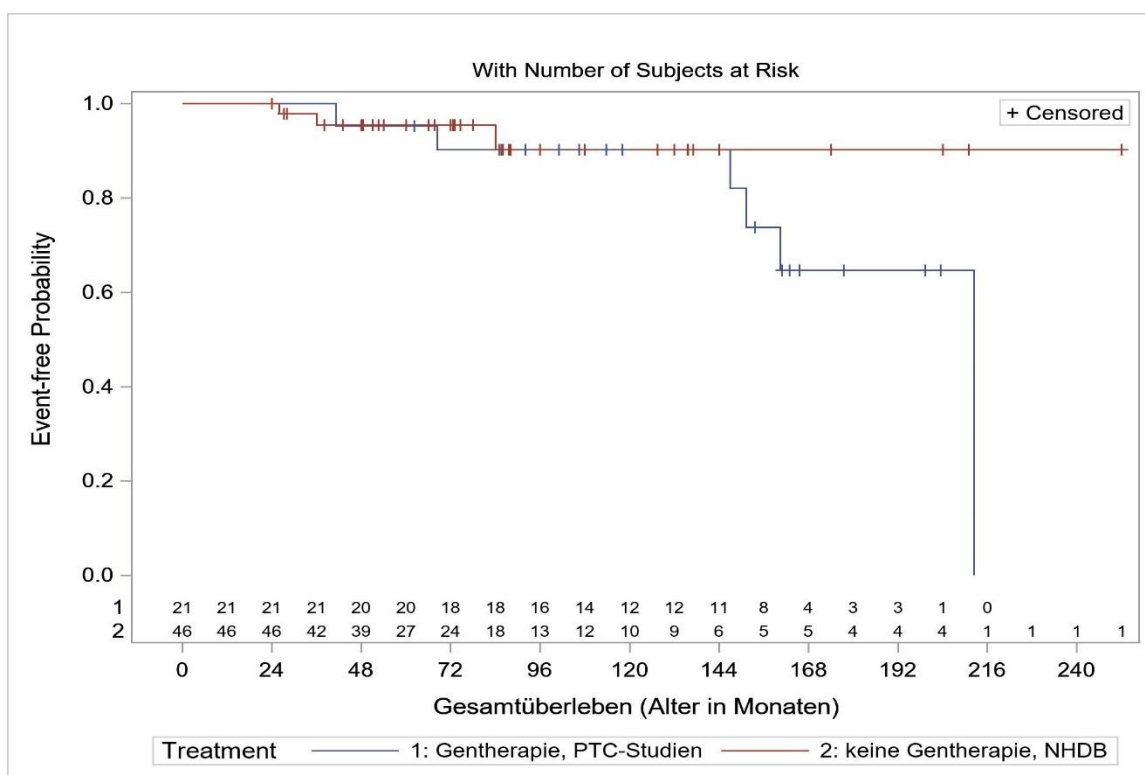


Abbildung 2-5: Kaplan-Meier-Kurve für "Gesamtüberleben" PTC-Studien vs. NHDB - historischer Vergleich.

1.2 Motorische Meilensteine

Tabelle 2-44: Alter bei Erreichen der motorischen Meilensteine - historische Vergleiche PTC-Studien vs. NHDB.

PTC	NHDB	PTC vs. NHDB	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Hazard Ratio [95% KI]	p-Wert ¹
Alter bei Erreichen der Kopfkontrolle			
14/21 (66,7)	3/46 (6,5)	8,62 [2,47; 30,07]	0,0007
Alter bei Erreichen des Sitzens ohne Unterstützung			
13/21 (61,9)	2/46 (4,3)	10,15 [2,28; 45,16]	0,0024
Alter bei Erreichen des Gehens mit Unterstützung			
4/21 (19,0)	2/46 (4,3)	2,38 [0,43; 13,15]	0,3198
1) p-Wert des Cox-Modells			
KI: Konfidenzintervall			

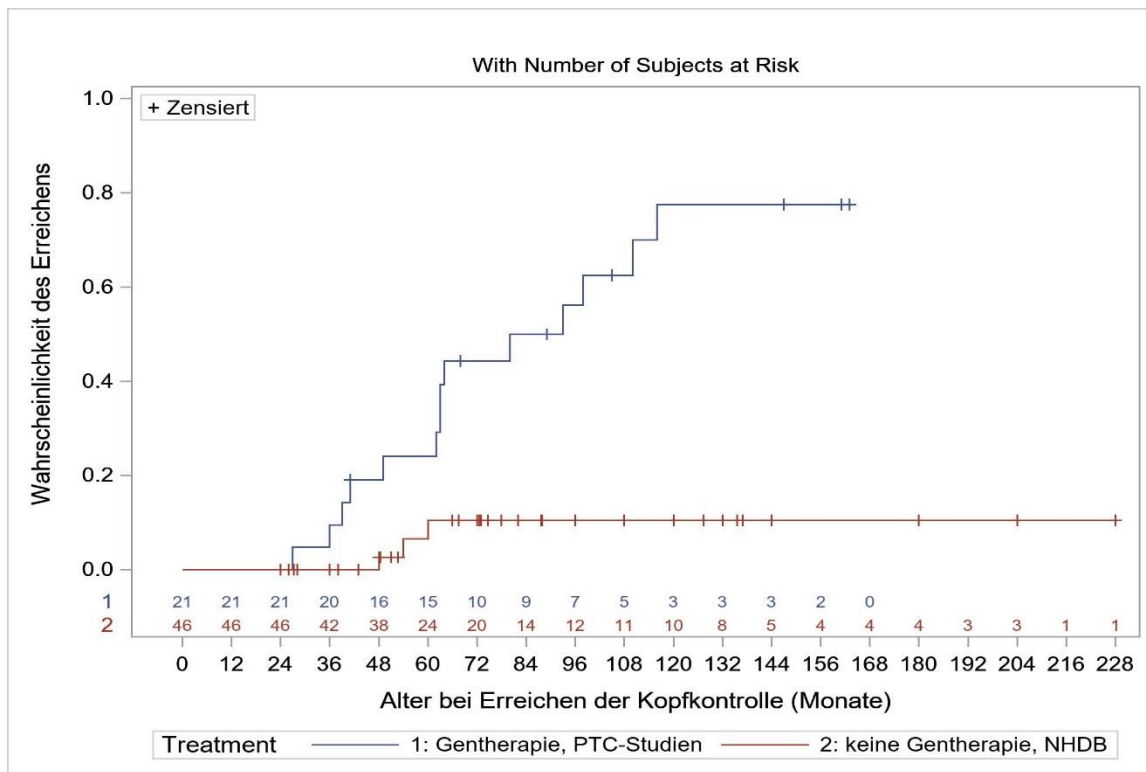


Abbildung 2-6: Kaplan-Meier-Kurve für "Alter bei Erreichen der Kopfkontrolle" PTC-Studien vs. NHDB - historischer Vergleich.

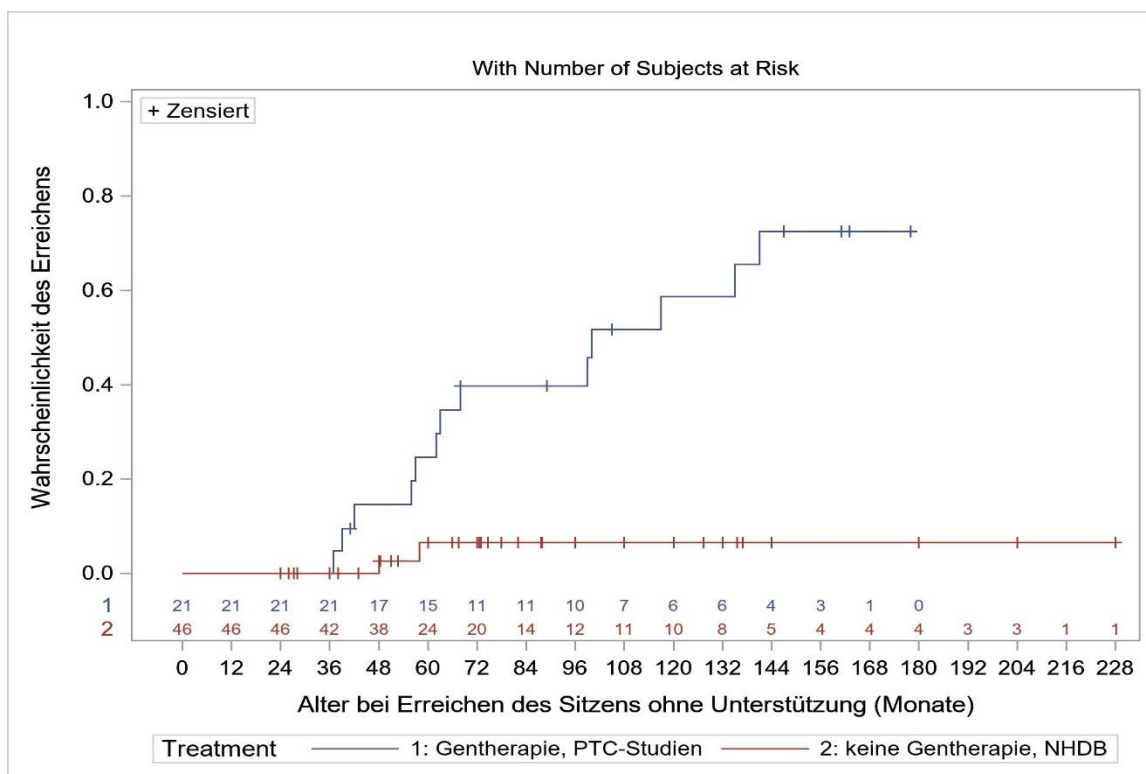


Abbildung 2-7: Kaplan-Meier-Kurve für "Alter bei Erreichen des Sitzens ohne Unterstützung" PTC-Studien vs. NHDB - historischer Vergleich.

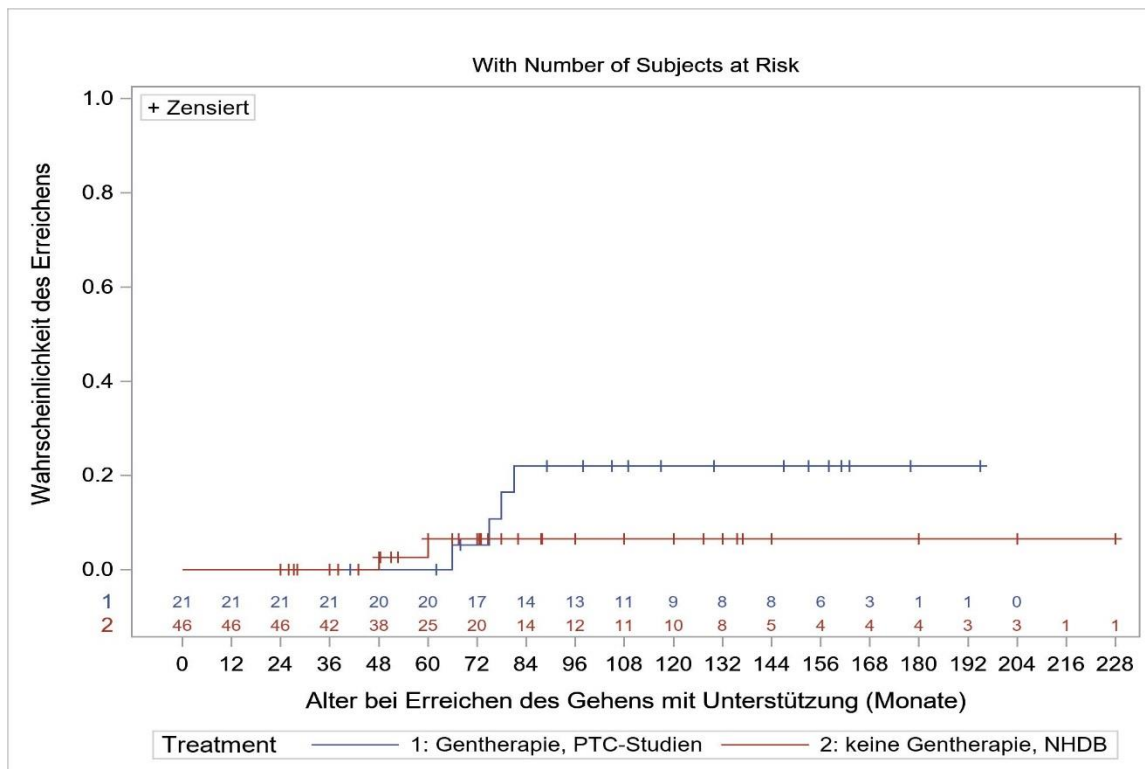


Abbildung 2-8: Kaplan-Meier-Kurve für "Alter bei Erreichen des Gehens mit Unterstützung" PTC-Studien vs. NHDB - historischer Vergleich.

Nutzendossier für Upstaza in AADC

Re-run 2022

- ITC, NHDB-Patienten mit ‚Founder Mutation‘ oder ‚Other Mutation‘, DC4 -

Version 1

PTC Therapeutics

Inhaltsverzeichnis

7	Historischer Vergleich PTC vs. NHDB (mit bekanntem Gendefekt).....	237
7.1	Motorische Meilensteine.....	237

Historischer Vergleich PTC vs. NHDB (mit bekanntem Gendefekt)

NHDB: Nur Patienten, die ein Alter von mindestens 24 Monaten erreicht haben und nur Patienten mit ‚Founder Mutation‘ oder ‚Other Mutation‘ (Patienten mit ‚Unknown‘ oder ‚Not detected‘ ausgeschlossen).

Datenschnitt: DC 4.

1.3 Motorische Meilensteine

Tabelle 2-45: Alter bei Erreichen der motorischen Meilensteine - historische Vergleiche PTC-Studien vs. NHDB.

PTC		NHDB		PTC vs. NHDB	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Hazard Ratio [95% KI]	p-Wert ¹
Alter bei Erreichen der Kopfkontrolle					
14/21 (66,7)	93 [62; 116]	2/35 (5,7)	n.b.	11,00 [2,50; 48,47]	0,0015
Alter bei Erreichen des Sitzens ohne Unterstützung					
13/21 (61,9)	100 [62; 141]	2/35 (5,7)	n.b.	8,70 [1,96; 38,60]	0,0045
Alter bei Erreichen des Gehens mit Unterstützung					
4/21 (19,0)	n.b.	2/35 (5,7)	n.b.	2,03 [0,37; 11,17]	0,4150
1) p-Wert des Cox-Modells					
KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar					

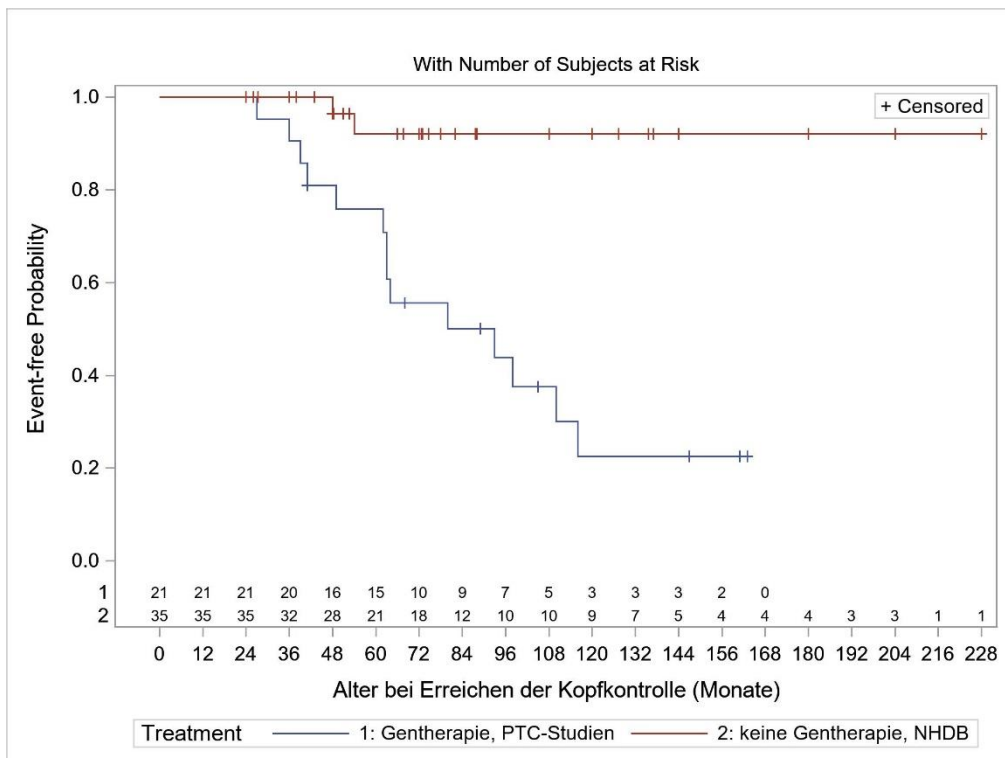


Abbildung 2-9: Kaplan-Meier-Kurve für "Alter bei Erreichen der Kopfkontrolle" PTC-Studien vs. NHDB - historischer Vergleich.

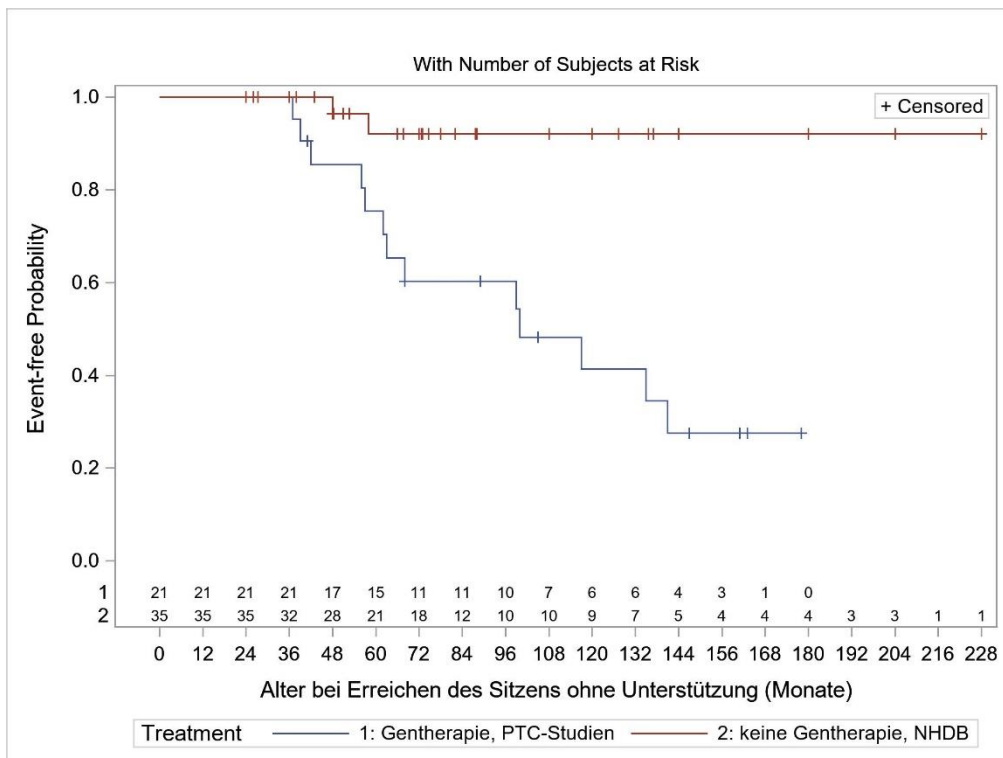


Abbildung 2-10: Kaplan-Meier-Kurve für "Alter bei Erreichen des Sitzens ohne Unterstützung" PTC-Studien vs. NHDB - historischer Vergleich.

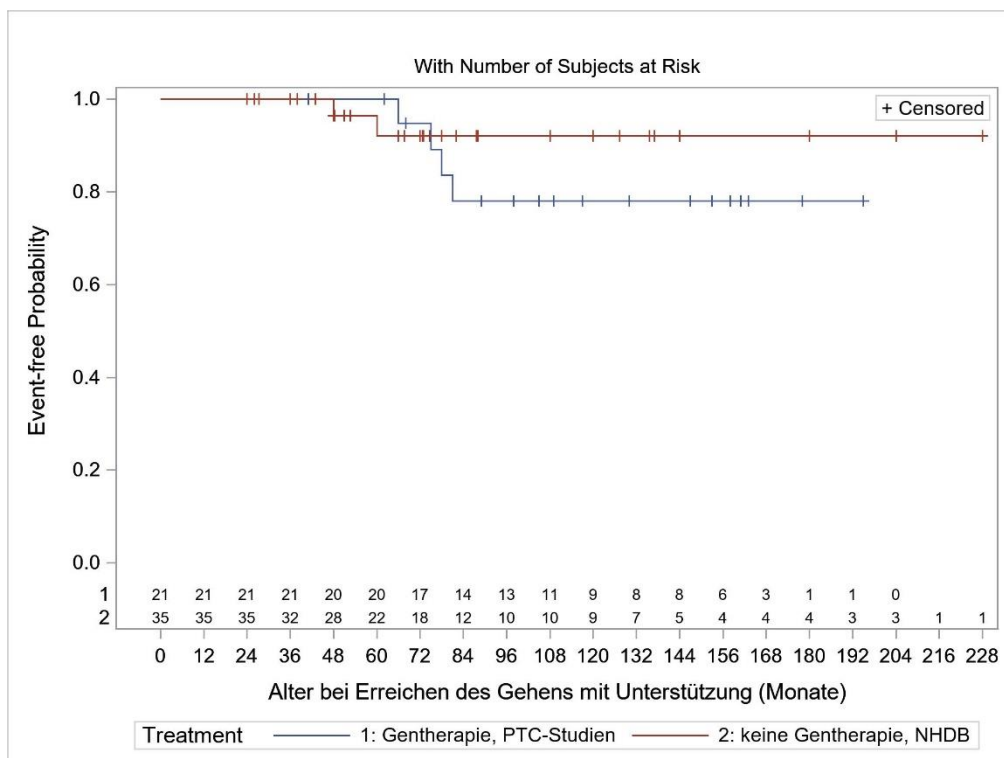


Abbildung 2-11: Kaplan-Meier-Kurve für "Alter bei Erreichen des Gehens mit Unterstützung" PTC-Studien vs. NHDB - historischer Vergleich.