Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Atidarsagen autotemcel (Libmeldy®)

Orchard Therapeutics

Modul 4 A

Behandlung von früheinsetzender metachromatischer Leukodystrophie (MLD)

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 30.06.2026

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **15**
Abkürzungsverzeichnis **17**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **22**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 24
4.2 Methodik 38
4.2.1 Fragestellung 38
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 46
4.2.3 Informationsbeschaffung 48
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 48
4.2.3.2 Bibliografische Recherche 48
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken 50
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss 51
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 52
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 52
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 54
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 54
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 55
4.2.5.3 Metaanalysen 62
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 64
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 64
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 67
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 69
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 70
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche 72
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 73
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 74
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 76
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 79
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 79
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT 80
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 85

4.3.2 Weitere Unterlagen ... 88
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 88
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 88
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 89
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 89
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 90
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 92
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 93
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 93
4.3.2.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 94
4.3.2.2.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche ... 95
4.3.2.2.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 97
4.3.2.2.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 98
4.3.2.2.1.5 Resultierender Studienpool: nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 99
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 100
4.3.2.2.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 100
4.3.2.2.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 119
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 120
4.3.2.2.3.1 Gesamtüberleben – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 126
4.3.2.2.3.2 Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS) – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 132
4.3.2.2.3.3 GMFC-MLD Level – nicht randomisierte vergleichende Studien 138
4.3.2.2.3.4 GMFM Score – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 147
4.3.2.2.3.5 Neuropsychologische Tests – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 170
4.3.2.2.3.6 Entwicklungsquotient (Performance) – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 191
4.3.2.2.3.7 ARSA-Aktivität – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 197
4.3.2.2.3.8 Unerwünschte Ereignisse (UE) – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 204
4.3.2.2.3.9 Therapieabbrüche aufgrund von UE – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 221
4.3.2.2.3.10 SUE – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 226
4.3.2.2.3.11 Hospitalisierungen aufgrund von UE – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 232
4.3.2.2.3.12 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 236
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 239
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 239
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 240
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 241
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 241
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 242
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 242

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 242
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 243
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 253
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 253
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 253
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 253
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 254
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 255
4.6 Referenzliste ... 256
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche ... 261
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ... 264
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche) ... 265
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken) ... 267
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 271
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 290
Anhang 4-G : Darstellung der Daten für Studie 201222 ... 331
Anhang 4-H : Darstellung der Daten für Studie 201222/MSAS ... 426
Anhang 4-I : Darstellung der Daten für frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD basierend auf dem Vergleich des IDS mit der Studie TIGET-NHx ... 471
Anhang 4-J : Darstellung der Daten für IDS + Cryo/MSAS ... 518

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: IDS/MSAS – Übersicht Ergebnisse zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von OTL-200 für präsymptomatische Patienten mit LI- oder EJ-MLD – Nicht randomisierte vergleichende Studien 29
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien 46
Tabelle 4-3: IDS und Studie 201222 – Patientencharakteristika zu Baseline 56
Tabelle 4-4: Klinisch relevante Level der GMFC-MLD 58
Tabelle 4-5: Matrix *a priori* und *post hoc* definierte Subgruppen des IDS 66
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 79
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80
Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 84
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84
Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85
Tabelle 4-19 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 87
Tabelle 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> 87
Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 89

Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 90
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 90
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 91
Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 91
Tabelle 4-26: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 94
Tabelle 4-27: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 95
Tabelle 4-28: Relevante Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 96
Tabelle 4-29: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 97
Tabelle 4-30: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 98
Tabelle 4-31: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 100
Tabelle 4-32: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 102
Tabelle 4-33: Charakterisierung der Interventionen – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 106
Tabelle 4-34: Geschwisterkinder-Analyse des IDS – Baseline-Charakteristika der Studienpopulationen – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 108
Tabelle 4-35: Geschwisterkinder-Analyse des IDS – Dauer des Follow-Ups ... 118
Tabelle 4-36: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 119
Tabelle 4-37: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 121
Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtüberleben“ ... 126
Tabelle 4-39: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 127
Tabelle 4-40: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Überlebensrate“, nicht randomisierte vergleichende Studien ... 129
Tabelle 4-41: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Alter zum Zeitpunkt des Todes“, nicht randomisierte vergleichende Studien ... 130
Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts „Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS)“ ... 132

Tabelle 4-43: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS)“ – nicht randomisierte vergleichende Studien 133
Tabelle 4-44: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Anteil überlebende Patienten ohne schwere motorische Beeinträchtigung“, nicht randomisierte vergleichende Studien 135
Tabelle 4-45: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Alter zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“, nicht randomisierte vergleichende Studien 136
Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts „GMFC-MLD Level“ 138
Tabelle 4-47: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „GMFC-MLD Level“ – nicht randomisierte vergleichende Studien 139
Tabelle 4-48: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit GMFC-MLD Level ≥ 3 zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups“, nicht randomisierte vergleichende Studien 141
Tabelle 4-49: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 3“, nicht randomisierte vergleichende Studien 142
Tabelle 4-50: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit GMFC-MLD Level ≥ 5 zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups“, nicht randomisierte vergleichende Studien 144
Tabelle 4-51: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 5“, nicht randomisierte vergleichende Studien 145
Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts „GMFM Score“ 147
Tabelle 4-53: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „GMFM Score“ – nicht randomisierte vergleichende Studien 148
Tabelle 4-54: IDS/MSAS – Ergebnisse für „GMFM Score (%) zu Jahr 2 bis Jahr 5“, nicht randomisierte vergleichende Studien 150
Tabelle 4-55: IDS/MSAS – Deskriptive Ergebnisse für „GMFM Score (%) zu Jahr 6 bis Jahr 10“, nicht randomisierte vergleichende Studien 159
Tabelle 4-56: Operationalisierung des Endpunkts „Neuropsychologische Tests“ 170
Tabelle 4-57: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Neuropsychologische Tests“ – nicht randomisierte vergleichende Studien 172
Tabelle 4-58: IDS/MSAS – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Gesamt IQ Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“, nicht randomisierte vergleichende Studien 174
Tabelle 4-59: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Gesamt IQ Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien 176
Tabelle 4-60: IDS/MSAS – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“, nicht randomisierte vergleichende Studien 177
Tabelle 4-61: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien 180
Tabelle 4-62: IDS/MSAS – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Arbeitsgedächtnis-Index Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“, nicht randomisierte vergleichende Studien 180

Tabelle 4-63: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Arbeitsgedächtnis-Index Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien 183
Tabelle 4-64: IDS/MSAS – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verbaler IQ Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“, nicht randomisierte vergleichende Studien 184
Tabelle 4-65: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verbaler IQ Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien 186
Tabelle 4-66: IDS/MSAS – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Performance IQ Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“, nicht randomisierte vergleichende Studien ... 187
Tabelle 4-67: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Performance IQ Score Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien 190
Tabelle 4-68: Operationalisierung des Endpunkts „Entwicklungsquotient (Performance)“ . 191
Tabelle 4-69: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Entwicklungsquotient (Performance)“ – nicht randomisierte vergleichende Studien 192
Tabelle 4-70: IDS/MSAS – Deskriptive Ergebnisse für „Entwicklungsquotient (Performance Score) zu Jahr 2 bis Jahr 10“, nicht randomisierte vergleichende Studien 193
Tabelle 4-71: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Entwicklungsquotient (Performance Score) – Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien 196
Tabelle 4-72: Operationalisierung von „ARSA-Aktivität“ 197
Tabelle 4-73: Verzerrungsaspekte für „ARSA-Aktivität“ – nicht randomisierte vergleichende Studien 198
Tabelle 4-74: IDS – Ergebnisse für „ARSA-Aktivität bis Jahr 7“, nicht randomisierte vergleichende Studien 199
Tabelle 4-75: Operationalisierung des Endpunkts „UE“ 204
Tabelle 4-76: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „UE“ – nicht randomisierte vergleichende Studien 205
Tabelle 4-77: IDS – Ergebnisse für „Patienten mit mindestens einem UE“, nicht randomisierte vergleichende Studien 206
Tabelle 4-78: IDS – Ergebnisse für „Zeit bis zum Auftreten eines UE“, nicht randomisierte vergleichende Studien 207
Tabelle 4-79: IDS – Ergebnisse für „Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT, das bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftrat“, nicht randomisierte vergleichende Studien 209
Tabelle 4-80: IDS – Ergebnisse für „Patienten mit mindestens einem schweren UE“, nicht randomisierte vergleichende Studien 216
Tabelle 4-81: IDS – Ergebnisse für „Zeit bis zum Auftreten eines schweren UE“, nicht randomisierte vergleichende Studien 216
Tabelle 4-82: IDS – Ergebnisse für „Patienten mit mindestens einem schweren UE nach SOC und PT, das bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftrat“, nicht randomisierte vergleichende Studien 218
Tabelle 4-83: Operationalisierung des Endpunkts „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ ... 221

Tabelle 4-84: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ – nicht randomisierte vergleichende Studien 222
Tabelle 4-85: IDS – Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von UE“, nicht randomisierte vergleichende Studien 223
Tabelle 4-86: IDS – Ergebnisse für „Zeit bis Therapieabbruch aufgrund eines UE“, nicht randomisierte vergleichende Studien 224
Tabelle 4-87: IDS – Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von UE **nach SOC und PT**“, nicht randomisierte vergleichende Studien 225
Tabelle 4-88: Operationalisierung des Endpunkts „SUE“ 226
Tabelle 4-89: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „SUE“ – nicht randomisierte vergleichende Studien 227
Tabelle 4-90: IDS – Ergebnisse für „Patienten mit mindestens einem SUE“, nicht randomisierte vergleichende Studien 228
Tabelle 4-91: IDS – Ergebnisse für „Zeit bis zum Auftreten eines SUE“, nicht randomisierte vergleichende Studien 228
Tabelle 4-92: IDS – Ergebnisse für „Patienten mit mindestens einem **SUE nach SOC und PT**, das bei **mindestens 5 %** der Patienten in einem Studienarm auftrat“, nicht randomisierte vergleichende Studien 230
Tabelle 4-93: Operationalisierung des Endpunkts „Hospitalisierungen aufgrund von UE“ .. 232
Tabelle 4-94: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von UE“ – nicht randomisierte vergleichende Studien 233
Tabelle 4-95: IDS – Ergebnisse für „Patienten mit mindestens einem zur Hospitalisierung führenden UE“, nicht randomisierte vergleichende Studien 234
Tabelle 4-96: IDS – Ergebnisse für „Zeit bis zum Auftreten eines zur Hospitalisierung führenden UE“, nicht randomisierte vergleichende Studien 234
Tabelle 4-97: Matrix *a priori* und *post hoc* definierte Subgruppen des IDS 236
Tabelle 4-98: MSAS des IDS– Anforderungen Subgruppenanalyse 237
Tabelle 4-99: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 241
Tabelle 4-100: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 241
Tabelle 4-101: IDS/MSAS – Übersicht Ergebnisse zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von OTL-200 für präsymptomatische Patienten mit LI- oder EJ-MLD – Nicht randomisierte vergleichende Studien 245
Tabelle 4-102: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 253
Tabelle 4-103 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 201222 271
Tabelle 4-104 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CUP 206258 + HE 205029 (EAP) 280
Tabelle 4-105 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CUP 207394 (EAP) 285
Tabelle 4-106 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für das IDS und Studie 201222 291

Tabelle 4-107: Studie 201222 – Baseline-Charakteristika der Studienpopulationen – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 331
Tabelle 4-108: Studie 201222 – Dauer des Follow-Ups ... 335
Tabelle 4-109: Studie 201222 – Ergebnisse für „Überlebensrate“, präsymptomatische Patienten ... 335
Tabelle 4-110: Studie 201222 – Ergebnisse für „Alter zum Zeitpunkt des Todes“, präsymptomatische Patienten ... 336
Tabelle 4-111: Studie 201222 – Ergebnisse für „Anteil überlebende Patienten ohne schwere motorische Beeinträchtigung“, präsymptomatische Patienten ... 337
Tabelle 4-112: Studie 201222 – Ergebnisse für „Alter zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“, präsymptomatische Patienten ... 338
Tabelle 4-113: Studie 201222 – Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit GMFC-MLD Level ≥ 3 zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups“, präsymptomatische Patienten ... 339
Tabelle 4-114: Studie 201222 – Ergebnisse für „Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 3“, präsymptomatische Patienten ... 340
Tabelle 4-115: Studie 201222 – Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit GMFC-MLD Level ≥ 5 zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups“, präsymptomatische Patienten ... 341
Tabelle 4-116: Studie 201222 – Ergebnisse für „Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 5“, präsymptomatische Patienten ... 342
Tabelle 4-117: Studie 201222 – Ergebnisse für „GMFM Score (%) zu Jahr 2 bis Jahr 10“, präsymptomatische Patienten ... 344
Tabelle 4-118: Studie 201222 – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Gesamt IQ Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“, präsymptomatische Patienten ... 359
Tabelle 4-119: Studie 201222 – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Gesamt IQ Responder“, präsymptomatische Patienten ... 361
Tabelle 4-120: Studie 201222 – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“, präsymptomatische Patienten ... 362
Tabelle 4-121: Studie 201222 – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index Responder“, präsymptomatische Patienten ... 365
Tabelle 4-122: Studie 201222 – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Arbeitsgedächtnis-Index Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“, präsymptomatische Patienten ... 366
Tabelle 4-123: Studie 201222 – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Arbeitsgedächtnis-Index Responder“, präsymptomatische Patienten ... 368
Tabelle 4-124: Studie 201222 – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verbaler IQ Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“, präsymptomatische Patienten ... 369
Tabelle 4-125: Studie 201222 – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verbaler IQ Responder“, präsymptomatische Patienten ... 372
Tabelle 4-126: Studie 201222 – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Performance IQ Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“, präsymptomatische Patienten ... 372

Tabelle 4-127: Studie 201222 – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Performance Responder“, präsymptomatische Patienten 375
Tabelle 4-128: Studie 201222 – Deskriptive Ergebnisse für „Entwicklungsquotient (Performance Score) zu Jahr 2 bis Jahr 10“, präsymptomatische Patienten 376
Tabelle 4-129: Studie 201222 – Ergebnisse für „Entwicklungsquotient (Performance Score) – Responder“, präsymptomatische Patienten 379
Tabelle 4-130: Studie 201222 – Ergebnisse für „Überlebensrate“, frühsymptomatische Patienten 379
Tabelle 4-131: Studie 201222 – Ergebnisse für „Alter zum Zeitpunkt des Todes“, frühsymptomatische Patienten 380
Tabelle 4-132: Studie 201222 – Ergebnisse für „Anteil überlebende Patienten ohne schwere motorische Beeinträchtigung“, frühsymptomatische Patienten 381
Tabelle 4-133: Studie 201222 – Ergebnisse für „Alter zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“, frühsymptomatische Patienten 382
Tabelle 4-134: Studie 201222 – Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit GMFC-MLD Level ≥ 3 zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups“, frühsymptomatische Patienten 383
Tabelle 4-135: Studie 201222 – Ergebnisse für „Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 3“, frühsymptomatische Patienten 384
Tabelle 4-136: Studie 201222 – Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit GMFC-MLD Level ≥ 5 zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups“, frühsymptomatische Patienten 385
Tabelle 4-137: Studie 201222 – Ergebnisse für „Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 5“, frühsymptomatische Patienten 386
Tabelle 4-138: Studie 201222 – Ergebnisse für „GMFM Score (%) zu Jahr 2 bis Jahr 9“, frühsymptomatische Patienten 388
Tabelle 4-139: Studie 201222 – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Gesamt IQ Score zu Jahr 2 bis Jahr 9“, frühsymptomatische Patienten 401
Tabelle 4-140: Studie 201222 – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Gesamt IQ Responder“, frühsymptomatische Patienten 404
Tabelle 4-141: Studie 201222 – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index Score zu Jahr 2 bis Jahr 9“, frühsymptomatische Patienten 404
Tabelle 4-142: Studie 201222 – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index Responder“, frühsymptomatische Patienten 407
Tabelle 4-143: Studie 201222 – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Arbeitsgedächtnis-Index Score zu Jahr 2 bis Jahr 9“, frühsymptomatische Patienten 407
Tabelle 4-144: Studie 201222 – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Arbeitsgedächtnis-Index Responder“, frühsymptomatische Patienten 410
Tabelle 4-145: Studie 201222 – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verbaler IQ Score zu Jahr 2 bis Jahr 9“, frühsymptomatische Patienten 410
Tabelle 4-146: Studie 201222 – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verbaler IQ Responder“, frühsymptomatische Patienten 413

Tabelle 4-147: Studie 201222 – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Performance IQ Score zu Jahr 2 bis Jahr 9“, frühsymptomatische Patienten 413
Tabelle 4-148: Studie 201222 – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Performance Responder“, frühsymptomatische Patienten 416
Tabelle 4-149: Studie 201222 – Deskriptive Ergebnisse für „Entwicklungsquotient (Performance Score) zu Jahr 2 bis Jahr 9“, frühsymptomatische Patienten..... 416
Tabelle 4-150: Studie 201222 – Ergebnisse für „Entwicklungsquotient (Performance Score) – Responder“, frühsymptomatische Patienten 419
Tabelle 4-151: Studie 201222 – Sensitivitätsanalyse für GMFM Gesamtscore bis Jahr 5 – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 419
Tabelle 4-152: Studie 201222 – Sensitivitätsanalyse für ARSA-Aktivität bis Jahr 3– nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 421
Tabelle 4-153: Geschwisterkinder-Analyse der Studie 201222 – Dauer des Follow-Ups 426
Tabelle 4-154: Studie 201222/MSAS – Ergebnisse für „Überlebensrate“ 426
Tabelle 4-155: Studie 201222/MSAS – Ergebnisse für „Alter zum Zeitpunkt des Todes“... 427
Tabelle 4-156: Studie 201222/MSAS – Ergebnisse für „Anteil überlebende Patienten ohne schwere motorische Beeinträchtigung“ 428
Tabelle 4-157: Studie 201222/MSAS – Ergebnisse für „Alter zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“ 429
Tabelle 4-158: Studie 201222/MSAS – Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit GMFC-MLD Level ≥ 3 zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups“..... 430
Tabelle 4-159: Studie 201222/MSAS – Ergebnisse für „Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 3“..... 431
Tabelle 4-160: Studie 201222/MSAS – Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit GMFC-MLD Level ≥ 5 zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups“..... 432
Tabelle 4-161: Studie 201222/MSAS – Ergebnisse für „Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 5“..... 433
Tabelle 4-162: Studie 201222/MSAS – Ergebnisse für „GMFM Score (%) zu Jahr 2 bis Jahr 5“ 434
Tabelle 4-163: Studie 201222/MSAS – Deskriptive Ergebnisse für „GMFM Score (%) zu Jahr 6 bis Jahr 10“ 443
Tabelle 4-164: Studie 201222/MSAS – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Gesamt IQ Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“ 452
Tabelle 4-165: Studie 201222/MSAS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Gesamt IQ Responder zu Jahr 2 bis Jahr 10“..... 455
Tabelle 4-166: Studie 201222/MSAS – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“..... 455
Tabelle 4-167: Studie 201222/MSAS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index Responder zu Jahr 2 bis Jahr 10“ 458

Tabelle 4-168: Studie 201222/MSAS – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Arbeitsgedächtnis-Index Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“ 458
Tabelle 4-169: Studie 201222/MSAS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Arbeitsgedächtnis-Index Responder zu Jahr 2 bis Jahr 10“ 461
Tabelle 4-170: Studie 201222/MSAS – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verbaler IQ Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“ 461
Tabelle 4-171: Studie 201222/MSAS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verbaler IQ Responder zu Jahr 2 bis Jahr 10“ 464
Tabelle 4-172: Studie 201222/MSAS – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Performance IQ Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“ 464
Tabelle 4-173: Studie 201222/MSAS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Performance IQ Score Responder zu Jahr 2 bis Jahr 10“ 467
Tabelle 4-174: Studie 201222/MSAS – Deskriptive Ergebnisse für „Entwicklungsquotient (Performance Score) zu Jahr 2 bis Jahr 10“ 467
Tabelle 4-175: Studie 201222/MSAS – Ergebnisse für „Entwicklungsquotient (Performance Score) – Responder zu Jahr 2 bis Jahr 10“ 470
Tabelle 4-176: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Dauer des Follow-Ups 471
Tabelle 4-177: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Ergebnisse für „Überlebensrate“ 471
Tabelle 4-178: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Ergebnisse für „Alter zum Zeitpunkt des Todes“ 472
Tabelle 4-179: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Ergebnisse für „Anteil überlebende Patienten ohne schwere motorische Beeinträchtigung“ 473
Tabelle 4-180: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Ergebnisse für „Alter zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“ 474
Tabelle 4-181: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit GMFC-MLD Level ≥ 3 zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups“ 475
Tabelle 4-182: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Ergebnisse für „Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 3“ 476
Tabelle 4-183: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit GMFC-MLD Level ≥ 5 zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups“ 477
Tabelle 4-184: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Ergebnisse für „Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 5“ 478
Tabelle 4-185: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Ergebnisse für „GMFM Score (%) zu Jahr 2 bis Jahr 5“ 480
Tabelle 4-186: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Deskriptive Ergebnisse für „GMFM Score (%) zu Jahr 6 bis Jahr 10“ 488
Tabelle 4-187: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Gesamt IQ Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“ 499
Tabelle 4-188: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Gesamt IQ Responder“ 502

Tabelle 4-189: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“ 502
Tabelle 4-190: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index Responder“ 505
Tabelle 4-191: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Arbeitsgedächtnis-Index Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“ 505
Tabelle 4-192: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Arbeitsgedächtnis-Index Responder“ 508
Tabelle 4-193: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verbaler IQ Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“ 508
Tabelle 4-194: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verbaler IQ Responder“ 511
Tabelle 4-195: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Performance IQ Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“ 511
Tabelle 4-196: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Performance Responder“ 514
Tabelle 4-197: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Deskriptive Ergebnisse für „Entwicklungsquotient (Performance Score) zu Jahr 2 bis Jahr 10“ 514
Tabelle 4-198: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Ergebnisse für „Entwicklungsquotient (Performance Score) – Responder“ 517
Tabelle 4-199: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Dauer des Follow-Ups 518
Tabelle 4-200: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Ergebnisse für „Überlebensrate“ 518
Tabelle 4-201: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Ergebnisse für „Alter zum Zeitpunkt des Todes“ 519
Tabelle 4-202: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Ergebnisse für „Anteil überlebende Patienten ohne schwere motorische Beeinträchtigung“ 520
Tabelle 4-203: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Ergebnisse für „Alter zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“ 521
Tabelle 4-204: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit GMFC-MLD Level ≥ 3 zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups“ 522
Tabelle 4-205: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Ergebnisse für „Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 3“ 523
Tabelle 4-206: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit GMFC-MLD Level ≥ 5 zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups“ 524
Tabelle 4-207: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Ergebnisse für „Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 5“ 525
Tabelle 4-208: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Ergebnisse für „GMFM Score (%) zu Jahr 2 bis Jahr 5“ 527

Tabelle 4-209: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Deskriptive Ergebnisse für „GMFM Score (%) zu Jahr 6 bis Jahr 10“ 536
Tabelle 4-210: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Gesamt IQ Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“ 546
Tabelle 4-211: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Gesamt IQ Responder“ 549
Tabelle 4-212: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“ 549
Tabelle 4-213: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index Responder“ 552
Tabelle 4-214: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Arbeitsgedächtnis-Index Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“ 552
Tabelle 4-215: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Arbeitsgedächtnis-Index Responder“ 555
Tabelle 4-216: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verbaler IQ Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“ 555
Tabelle 4-217: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verbaler IQ Responder“ 558
Tabelle 4-218: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Performance IQ Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“ 558
Tabelle 4-219: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Performance Responder“ 561
Tabelle 4-220: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Deskriptive Ergebnisse für „Entwicklungsquotient (Performance Score) zu zu Jahr 2 bis Jahr 10“ 561
Tabelle 4-221: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Ergebnisse für „Entwicklungsquotient (Performance Score) – Responder“ 564

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 96

Abbildung 4-3: Studienverlauf Studie 201222 für den Behandlungsarm mit OTL-200..... 115

Abbildung 4-4: IDS/MSAS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter zum Zeitpunkt des Todes“, nicht randomisierte vergleichende Studien..... 131

Abbildung 4-5: IDS/MSAS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“, nicht randomisierte vergleichende Studien 137

Abbildung 4-6: IDS/MSAS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 3“, nicht randomisierte vergleichende Studien..... 143

Abbildung 4-7: IDS/MSAS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 5“, nicht randomisierte vergleichende Studien..... 146

Abbildung 4-8: IDS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Auftreten eines UE“, nicht randomisierte vergleichende Studien..... 208

Abbildung 4-9: IDS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Auftreten eines schweren UE“, nicht randomisierte vergleichende Studien..... 217

Abbildung 4-10: IDS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis Therapieabbruch aufgrund eines UE“, nicht randomisierte vergleichende Studien 225

Abbildung 4-11: IDS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Auftreten eines SUE“, nicht randomisierte vergleichende Studien..... 229

Abbildung 4-12: IDS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Auftreten eines zur Hospitalisierung führenden UE“, nicht randomisierte vergleichende Studien 235

Abbildung 4-13: Patientenfluss in der Studie 201222 279

Abbildung 4-14: Patientenfluss in der Studie CUP 206258 + HE 205029 (EAP)..... 285

Abbildung 4-15: Patientenfluss in der Studie CUP 207394 (EAP) 289

Abbildung 4-16: Studie 201222 – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter zum Zeitpunkt des Todes“, präsymptomatische Patienten 337

Abbildung 4-17: Studie 201222 – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“, präsymptomatische Patienten..... 339

Abbildung 4-18: Studie 201222 – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 3“, präsymptomatische Patienten 341

Abbildung 4-19: Studie 201222 – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 5“, präsymptomatische Patienten 343

Abbildung 4-20: Studie 201222 – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter zum Zeitpunkt des Todes“, frühsymptomatische Patienten..... 381

Abbildung 4-21: Studie 201222 – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“, frühsymptomatische Patienten 383
Abbildung 4-22: Studie 201222 – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 3“, frühsymptomatische Patienten 385
Abbildung 4-23: Studie 201222 – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 5“, frühsymptomatische Patienten 387
Abbildung 4-24: Studie 201222/MSAS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter zum Zeitpunkt des Todes“ 428
Abbildung 4-25: Studie 201222/MSAS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“ 430
Abbildung 4-26: Studie 201222/MSAS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 3“ 432
Abbildung 4-27: Studie 201222/MSAS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 5“ 434
Abbildung 4-28: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter zum Zeitpunkt des Todes“ 473
Abbildung 4-29: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“ 475
Abbildung 4-30: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 3“ 477
Abbildung 4-31: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 5“ 479
Abbildung 4-32: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter zum Zeitpunkt des Todes“ 520
Abbildung 4-33: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“ 522
Abbildung 4-34: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 3“ 524
Abbildung 4-35: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 5“ 526

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
alloHSZT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of Covariance (adjustierte Kovarianzanalyse)
AO	Adult onset (im Erwachsenenalter einsetzend)
ARR	Absolute Risikoreduktion
ARSA	Arysulfatase A
AUC	Area under the curve (Fläche unter der Kurve)
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
BMI	Body-Mass-Index
BSC	Best Supportive Care
$CD34^+$	Cluster of Differentiation 34 positiv
CFU-C	Colony-Forming Units in Culture (koloniebildende Einheiten in der Kultur)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Corona Virus Disease 2019
CSP	Clinical Study Protocol (klinisches Studienprotokoll)
CTC	Common Toxicity Criteria
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trial Information System
CUP	Compassionate Use Program
CVb	between-subject Coefficient of Variance
DBL	Database Lock
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation

Abkürzung	Bedeutung
DNA	Deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
DQ	Developmental Quotient (Entwicklungsquotient)
EAP	Early Access Program
EG	Europäische Gemeinschaft
EJ	Early juvenile (frühjuvenil)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
ENG	Elektroneurographie
EPAR	European Public Assessment Report
ESEJ	Early symptomatic early juvenile (frühsymptomatisch frühjuvenil)
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GMFC-MLD	Gross Motor Function Classification in MLD
GMFM	Gross Motor Function Measure
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HE	Hospital Exemption
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HR	Hazard Ratio

Abkürzung	Bedeutung
HRQoL	Health-Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
HSPC	Hematopoietic Stem and Progenitor Cell (hämatopoetische Stamm- und Vorläuferzelle)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDS	Integrated Data Set (integrierte Analyse)
IQ	Intelligenzquotient
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
i. v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
LI	Late infantile (spätinfantil)
LJ	Late juvenile (spätjuvenil)
LLOQ	Lower limit of quantification (untere Nachweisgrenze)
LS	Least squares
LVV	Lentiviraler Vektor
MAC	Myeloablative conditioning (myeloablative Konditionierung)
MAS	Matched Analysis Set
MASSS	Matched Analysis Set Symptomatic Stage
Max	Maximum
MD	Mean difference (mittlerer Behandlungsunterschied)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
Min	Minimum
MLD	Metachromatische Leukodystrophie
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MNC	Mononuclear cell (mononukleäre Zelle)
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
MSAS	Matched Sibling Analysis Set
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n	Anzahl der Patienten in der Analyse
N	Anzahl der Patienten

Abkürzung	Bedeutung
NB	Nicht berechenbar
NCI	National Cancer Institute
NCV	Nerve Conduction Velocity (Nervenleitgeschwindigkeit)
NHx	Natürliche Verlaufskohorte
OR	Odds Ratio
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cell (mononukleäre Zelle des peripheren Blutes)
Pd	Pseudodefizienz
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PSEJ	Pre-symptomatic early juvenile (präsymptomatisch frühjuvenil)
PSLI	Pre-symptomatic late infantile (präsymptomatisch spätinfantil)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisiert kontrollierte Studie)
REML	Restricted-Maximum-Likelihood
RNA	Ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)
RR	Relatives Risiko
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMAC	Sub-myeloablative conditioning (sub-myeloablative Konditionierung)
sMFS	Severe motor impairment-free survival (Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung)
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TIGET-NHx	Telethon Institute for Gene Therapy Natural History
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design

Abkürzung	Bedeutung
UE	Unerwünschtes Ereignis
VABS	Vineland Adaptive Behavior Scale
VCN	Vector Copy Number (Vektorkopienzahl)
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
WHO	World Health Organization
WISC	Wechsler Intelligence Scale for Children
WPPSI	Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- beziehungsweise Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

Allgemeiner Hinweis: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Dossiers ist die erneute Quantifizierung des Zusatznutzens von Atidarsagen autotemcel (Handelsname: Libmeldy), nachfolgend OTL-200 genannt. Die zugelassene Indikation lautet:

„Libmeldy wird angewendet zur Behandlung von metachromatischer Leukodystrophie (MLD), die durch Mutationen in beiden Allelen des Gens für die Arylsulfatase A (ARSA) gekennzeichnet ist, welche zu einer Verringerung der enzymatischen Aktivität von ARSA führt:

- bei Kindern mit im präsymptomatischen späten Säuglings- (pre-symptomatic late infantile, PSLI) oder präsymptomatischen frühen Kindesalter (pre-symptomatic early juvenile, PSEJ) auftretenden Formen,

- bei Kindern mit der im frühsymptomatischen frühen Kindesalter (early symptomatic early juvenile, ESEJ) auftretenden Form, die jedoch noch selbständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung.“ [1]

Nachfolgend wird die Indikation zusammenfassend der Wortlaut „zur Behandlung von früheinsetzender metachromatischer Leukodystrophie (MLD) (PSLI, PSEJ und ESEJ)“ verwendet. Symptomatische Patienten mit spätinfantiler (late infantile, LI) oder Patienten mit frühjuveniler (early juvenile, EJ) MLD, welche nicht mehr selbständig gehen können oder bereits eine kognitive Verschlechterung aufweisen, sind von der Behandlung mit OTL-200 ausgeschlossen. Die erneute Quantifizierung erfolgt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V und § 12 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) aufgrund der Befristung der Geltungsdauer des initialen Beschlusses zur Nutzenbewertung bis zum 01.07.2026 [2]. Die Auflagen der Befristung umfassen die Vorlage der finalen Analysen für die pivotale Studie 201222 getrennt nach prä- und frühsymptomatischen Patienten sowie insbesondere für präsymptomatische Patienten auch die Vorlage einer Geschwisterkinder-Analyse [3].

OTL-200 wurde für die Indikation MLD am 13.05.2007 als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden („Orphan Drug“) durch die Europäische Kommission ausgewiesen. Dieser Status wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens bestätigt [4; 5]. Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen gilt durch die Zulassung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet. Auf dieser Basis erteilte der G-BA mit seinem Beschluss vom 04.11.2021 für die präsymptomatischen Patienten einen erheblichen Zusatznutzen sowie für die frühsymptomatischen Patienten einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen [6]. Maßgebliche Evidenz für die Erteilung des erheblichen Zusatznutzens für präsymptomatische Patienten bildete gemäß G-BA Beschluss die Geschwisterkinder-Analyse anhand einer integrierten

Analyse mittels des sogenannten Integrated Data Sets (IDS) (zur Definition des IDS folgen weitere Ausführungen unter der Überschrift „Datenquellen“ in diesem Abschnitt) [6].

Die MLD lässt sich insgesamt in vier Formen unterteilen: Die von der Indikation von OTL-200 umfasste LI- und EJ-MLD (gemeinsam auch als „früheinsetzende MLD“ bezeichnet) sowie die spätjuvenile (late juvenile, LJ) MLD und die im Erwachsenenalter einsetzende (adult onset, AO) MLD (gemeinsam auch als „späteinsetzende MLD“ bezeichnet). Das Krankheitsbild wird in eine präsymptomatische Phase mit normaler motorischer und kognitiver Entwicklung, gefolgt von einer symptomatischen Phase mit dem Auftreten der ersten Symptome eingeteilt. Nach Auftreten der ersten Symptome folgt ein Entwicklungsplateau, das bei früheinsetzender MLD (d. h. die von der Zulassung von OTL-200 umfasste LI- und EJ-MLD) kurz und bei spät einsetzender MLD (d. h. LJ und AO) länger und variabler ist [7]. Die sich daran anschließende schnell fortschreitende Phase ist gekennzeichnet durch eine progrediente Demyelinisierung und Neurodegeneration sowie daraus resultierendem Verlust motorischer und kognitiver Funktionen. Dieser Verlust ist ausschlaggebend für die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten, da hiermit ein stetig zunehmender Grad der Behinderung auf körperlicher und geistiger Ebene sowie daraus resultierend entsprechende Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens verbunden sind. Die Erkrankung führt – unabhängig vom Alter bei Auftreten der ersten Symptome und dem damit verbundenen zeitlichen Verlauf – mit Eintritt in die schnell fortschreitende Phase unweigerlich zu einem Verlust der Hirnfunktion und schließlich zum Tod [8]. Die mittlere Überlebenszeit nach Auftreten der ersten Symptome von MLD-Patienten liegt für LI-MLD-Patienten bei 8 Jahren und für juvenile MLD-Patienten (EJ und LJ) bei 10 bis 20 Jahren. Die späteinsetzende juvenile MLD ist weniger progredient, so dass angenommen werden kann, dass die mittlere Überlebenszeit für EJ-MLD-Patienten alleine niedriger ausfällt. OTL-200 ist nicht für die Behandlung von LJ-MLD zugelassen. Dabei gehen Patienten mit LI-MLD bereits etwa ein Jahr nach Beginn der Symptome in das Gross Motor Function Classification in MLD (GMFC-MLD) Level 5 über und Patienten mit EJ-MLD etwa 2 bis 3 Jahre nach Beginn der Symptome. Dementsprechend sind sie damit über den Großteil ihres Lebens bei schlechter Lebensqualität zunehmend auf supportive Maßnahmen angewiesen, bevor die Erkrankung in eine längere Plateauphase mit 24-stündiger intensivpflegerischer Versorgung übergeht [8-11].

Folgende Fragestellung wird im vorliegenden Dossier untersucht:

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von OTL-200 für Patienten mit präsymptomatischer LI- und EJ-MLD bzw. frühsymptomatischer EJ-MLD unter Berücksichtigung der vorliegenden klinischen Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten in Bezug auf Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit zu bewerten?

Datenquellen

Für die erneute Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von OTL-200 werden im vorliegenden Modul 4A zum einen die finalen Daten der Geschwisterkinder-Analyse des IDS vorgelegt, da diese Analyse die Evidenzgrundlage des bisherigen G-BA Beschlusses darstellt und die erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung auch diese reiferen Daten entsprechend berücksichtigen sollte. Diese Daten stellen die primäre Grundlage zur Ableitung des Zusatznutzens für präsymptomatische Patienten mit LI- oder EJ-MLD dar. Zum anderen werden gemäß der Befristungsauflage die finalen Daten der Studie 201222 einschließlich der Geschwisterkinder-Analyse vorgelegt. Die Ergebnisse der Studie 201222 werden anhand der Intention to treat (ITT)-Population getrennt für die prä- und frühsymptomatischen Patienten dargestellt. Für frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD werden zur Ableitung des Zusatznutzens Daten basierend auf einem Vergleich des IDS mit Daten von Patienten aus einer Studie zum natürlichen Verlauf vorgelegt (Telethon Institute for Gene Therapy Natural History, TIGET-NHx).

Das IDS beruht auf einer klinischen Studie (Studie 201222) und drei Early Access Programmen (EAP) zu OTL-200. Die Verwendung des IDS wurde von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Auch der G-BA hat das IDS im Rahmen des ersten Nutzenbewertungsverfahrens für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen [3]. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation, der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien [7]. Es kommt hinzu, dass die Bewertung in der Studie 201222 und den EAPs vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt wurde und so die im Rahmen der EAPs erzeugten klinischen Daten hinsichtlich ihrer Evidenzstärke mit denen der Studie 201222 vergleichbar sind.

Insgesamt besteht das IDS aus folgendem Datenpool:

- der pivotalen Studie 201222: eine nicht-randomisierte, abgeschlossene, offene, prospektive, vergleichende (nicht-parallele Kontrolle), monozentrische Studie mit an früheinsetzender (d. h. LI oder EJ) MLD erkrankten Kindern (n = 20; insgesamt davon verfügbar für die Geschwisterkinder-Analyse: n = 11) sowie

- dem Compassionate Use Program (CUP) 207394 (n = 1), dem CUP 206258 (n = 5) und dem Hospital Exemption (HE) Program HE 205029 (n = 3) (insgesamt davon verfügbar für die Geschwisterkinder-Analyse: n = 6).

Mit OTL-200 steht erstmals eine Behandlungsoption mit einem deutlichen, klinisch bedeutsamen und nachhaltigen Therapieeffekt für Patienten mit früheinsetzender MLD (PSLI, PSEJ und ESEJ) zur Verfügung. Nationale und internationale Leitlinien empfehlen die Behandlung mit OTL-200 für geeignete LI- und EJ-MLD-Patienten nachdrücklich als Standardtherapie [12; 13]. OTL-200 adressiert einen hohen ungedeckten medizinischen Bedarf

bei allen MLD-Patienten, da bislang keine effektiven Therapiealternativen verfügbar waren, insbesondere bei den jüngsten Patienten, die an den aggressivsten Varianten der Erkrankung leiden. Deswegen wurde prospektiv ein Vergleich der Daten zu OTL-200 mit denen von Patienten einer natürlichen Verlaufsstudie geplant.

Das Design der Studie 201222 wurde von der EMA aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und des Orphan-Drug-Status von OTL-200 akzeptiert [7]. Als Vergleich für die Daten der Studien zu OTL-200 werden Daten von Patienten der Studie TIGET-NHx verwendet. Im Rahmen der Zulassung von OTL-200 wurde der präspezifizierte Vergleich mit der natürlichen Verlaufsstudie TIGET-NHx anerkannt, da sie der behandelten Interventionsgruppe in Bezug auf Krankheitsstadium, Alter und Genotyp entspricht [7]. Die Studie TIGET-NHx war als externer Vergleichsarm für die Studie 201222 präspezifiziert, so dass es sich bei der zur Verfügung stehenden Evidenzgrundlage insgesamt um eine nicht randomisierte vergleichende Studie handelt. Die Patienten wurden ab 2002 in die Studie TIGET-NHx eingeschlossen. Hierbei handelt es sich um Patienten, die am selben Studienstandort wie Patienten der Studie 201222 und der EAPs betreut wurden, aber aufgrund fortgeschrittener MLD-Symptome nicht für eine Teilnahme an diesen Studien geeignet waren. Die Daten der TIGET-NHx Studie sind eine Mischung aus Querschnitts- und Längsschnittdaten, wobei einige Patienten Daten zu mehreren Zeitpunkten aufwiesen, während von anderen Patienten nur Daten zu einem Zeitpunkt vorlagen. Dies kann daran liegen, dass die Patienten aufgrund der schnell fortschreitenden Erkrankung nicht in der Lage waren zu den Studienbesuchen zu reisen und/oder verstarben. Zusätzlich zu den prospektiven Daten nach Studieneinschluss standen für einige Patienten retrospektive GMFC-MLD-Daten zur Verfügung, die vor Studieneinschluss erhoben wurden und für Analysen verwendet wurden. In der Studie 201222 und den EAPs gibt es einen hohen Anteil an Patienten mit Geschwisterkindern (59 % der Population im IDS), die in der natürlichen Verlaufsstudie TIGET-NHx untersucht wurden. Die MLD wird aufgrund eines bisher fehlenden Neugeborenen-Screenings überwiegend erst durch bereits erkrankte ältere Geschwisterkinder identifiziert, weshalb eine Geschwisterkinder-Analyse durchgeführt wurde, um zusätzliche Evidenz für die Zulassung zu generieren [7]. Bei der Geschwisterkinder-Analyse handelt es sich insofern um einen geeigneten Vergleich, da Geschwister mit dem gleichen Genotyp und der gleichen familiären und sozialen Umgebung die geringste Variabilität in den Ausgangsbedingungen und im Krankheitsverlaufs zeigen sollten [7; 11; 14]. Die Ableitung des Zusatznutzens für die präsymptomatischen Patienten beruhte im initialen Nutzenbewertungsverfahren auf ebendieser Geschwisterkinder-Analyse des IDS [3; 6].

Im Rahmen der Studie 201222 sowie der EAPs wurden die Patienten mit einer Formulierung von OTL-200 behandelt, welche aus dem frisch hergestellten Zellpräparat bestand. Zur Verlängerung der Haltbarkeit und für eine größere Flexibilität bezüglich der Behandlung außerhalb des Studienzentrums in Italien für die kommerzielle Verfügbarkeit von OTL-200 wurde als weiterer Schritt nach der Herstellung eine Kryokonservierung eingeführt. OTL-200 wird ausschließlich in der kryokonservierten Formulierung vermarktet. Im Rahmen der Zulassung wurde die Vergleichbarkeit zwischen beiden Formulierungen geprüft und bestätigt: Gemäß European Public Assessment Report (EPAR) liegen hinreichende Daten vor, die eine Vergleichbarkeit beider Formulierungen belegen [7]. Die Wirksamkeit und Sicherheit der

kryokonservierten Formulierung von OTL-200 wurde im Rahmen der Studie 205756 untersucht [15]. Als supportive Evidenz wird ergänzend zu den o. g. Daten ebenfalls eine kombinierte Geschwisterkinder-Analyse des IDS einschließlich der Studie 205756 in Anhang 4-J vorgelegt (nachfolgend bezeichnet als IDS + Cryo). Diese Analyse ergänzt die primäre Evidenz der Geschwisterkinder-Analyse des IDS um Daten von weiteren 10 präsymptomatischen Patienten mit LI- oder EJ-MLD und ihrer jeweiligen Geschwisterkinder.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die relevanten Studien wurden anhand definierter Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung selektiert. Diese Kriterien grenzen die Studien hinsichtlich der Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkten, dem Studientyp und der Studiendauer ein. Die Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die vorliegende Nutzenbewertung fasst Tabelle 4-2 zusammen.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Da der Vergleich der Daten zu OTL-200 mit einer externen Kontrollgruppe prospektiv geplant war, wird die vorliegende Evidenz im Rahmen dieses Dossiers als nicht randomisierte vergleichende Studie eingestuft. Die Bewertung der Verzerrungsaspekte befindet sich entsprechend in Abschnitt 4.3.2.2.2.2. Die Beschreibung des Designs und der Methodik erfolgte für die nicht randomisierte vergleichende Studie 201222 anhand des Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND) Statements. Die Beschreibung der EAPs erfolgte anhand des Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statements, da es sich um beobachtende Studien handelt. Allerdings wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation, der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien ermöglicht [7]. Die Ableitung des Zusatznutzens für OTL-200 erfolgt basierend auf den Ergebnissen der Geschwisterkinder-Analyse, da diese einen methodisch robusten Vergleich darstellt und im Rahmen der ersten Nutzenbewertung ebenfalls Grundlage für die Erteilung des Zusatznutzens für präsymptomatische Patienten war.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von OTL-200 werden zum einen die finalen Daten der Geschwisterkinder-Analyse des IDS herangezogen, da diese Analyse die Evidenzgrundlage des bisherigen G-BA Beschlusses darstellt und die erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung auch diese reiferen Daten entsprechend berücksichtigen sollte. Es stehen nun für die Geschwisterkinder-Analyse des IDS Daten von 17 mit OTL-200 behandelten Patienten sowie von 15 Geschwisterkindern als Datengrundlage zur Verfügung, während die Datengrundlage für das erste Nutzenbewertungsverfahren 12 mit OTL-200 behandelte Patienten sowie 11 Geschwisterkinder umfasste. Die nun vorliegenden Langzeitdaten basieren auf einer medianen Nachbeobachtungsdauer im IDS von 10,58 Jahren für die mit OTL-200 behandelten

Patienten und 5,13 Jahren für die natürliche Verlaufskohorte. Gegenüber der Erstbewertung (3,16 bzw. 5,51 Jahre) ermöglicht dies eine deutlich belastbarere Beurteilung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von OTL-200. Die mediane Nachbeobachtungsdauer der natürlichen Verlaufskohorte hat sich aufgrund neu hinzugekommener Studienteilnehmer und der niedrigen Lebenserwartung der unbehandelten Patienten nicht wesentlich verändert. Die aktuellen Langzeitdaten zeigen, dass die bereits im initialen Nutzenbewertungsverfahren beobachteten Therapieeffekte nicht nur kurzfristig bestehen, sondern auch langfristig erhalten bleiben. Dadurch wird eine belastbarere Quantifizierung des Zusatznutzens im Vergleich zur initialen Nutzenbewertung ermöglicht. Die aktualisierten Daten der Geschwisterkinder-Analyse des IDS stellen nachfolgend die primäre Grundlage zur Ableitung des Zusatznutzens für präsymptomatische Patienten mit LI- oder EJ-MLD dar. Als supportive Evidenz für diese Population liegen außerdem die jeweiligen Geschwisterkinder-Analysen der Studie 201222 sowie des IDS + Cryo vor, deren Ergebnisse detailliert in Anhang 4-H bzw. Anhang 4-J dargestellt werden. Für frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD werden zur Ableitung des Zusatznutzens Daten basierend auf einem Vergleich des IDS mit Daten der Studie TIGET-NHx vorgelegt.

Angaben zum Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von OTL-200

Für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von OTL-200 stehen Daten aus den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität zur Verfügung. Im Rahmen der Endpunktkategorie Mortalität werden Daten zum Gesamtüberleben erhoben, während der Fokus für die Endpunktkategorie Morbidität auf der motorischen Funktion der Patienten liegt.

Nachfolgend werden jeweils die Ergebnisse der Geschwisterkinder-Analyse des IDS zur Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens für präsymptomatische Patienten mit LI- oder EJ-MLD detailliert dargestellt inklusive einer Referenz zur supportiven Evidenz der jeweiligen Geschwisterkinder-Analysen der Studie 201222 sowie des IDS + Cryo. Da die Evidenz für frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD basierend auf dem Vergleich des IDS mit Daten der Studie TIGET-NHx aufgrund der kleinen Population von 9 mit OTL-200 behandelten Patienten gewisse Limitationen aufweist, werden die entsprechenden Ergebnisse zusammenfassend dargestellt. Die vollständigen Daten befinden sich in Anhang 4-I.

Tabelle 4-1: IDS/MSAS – Übersicht Ergebnisse zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von OTL-200 für präsymptomatische Patienten mit LI- oder EJ-MLD – Nicht randomisierte vergleichende Studien

Endpunkt IDS/MSAS	**OTL-200 vs. NHx (N = 17 [1] vs. N = 15) Effektmaße**	**Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens**
Gesamtüberleben	Überlebensrate: 17/17 (100 %) vs. 7/15 (47 %); RR: 2,07 [95 %-KI: 1,224; 3,515]; **p = 0,0009** Alter zum Zeitpunkt des Todes: Median: NB (kein Todesfall) vs. 10,19 Jahre [95 %-KI: 5,155; NB]; HR: NB (0 Ereignisse nach Behandlung mit OTL-200)	Erheblich

Endpunkt IDS/MSAS	**OTL-200 vs. NHx (N = 17 [1] vs. N = 15) Effektmaße**	**Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens**
Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS)	Anzahl an Patienten mit sMFS: 15/17 (88 %) vs. 1/15 (7 %); RR: 13,24 [95 %-KI: 1,977; 88,618]; **p < 0,0001**; HR: 0,02 [95 %-KI: 0,003; 0,192]; **p < 0,0001**	Erheblich
GMFC-MLD Level ≥ 3 (Verlust der Gehfähigkeit)	Anteil mit GMFC-MLD ≥ 3: 4/17 (24 %) vs. 14/15 (93 %); RR: 0,25 [95 %-KI: 0,106; 0,600]; **p = 0,0001**	Für die Analysen zum GMFC-MLD wird insgesamt ein erheblicher Zusatznutzen abgeleitet.
Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 3	Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 3: Median: NB [95 %-KI: 10,193; NB] vs. 3,62 Jahre [95 %-KI: 2,667; 5,938]; HR: 0,02 [95 %-KI: 0,003; 0,193]; **p < 0,0001**	
GMFC-MLD Level ≥ 5 (Verlust Fortbewegung/Sitzen)	Anteil mit GMFC-MLD ≥ 5: 2/17 (12 %) vs. 14/15 (93%); RR: 0,13 [95 %-KI: 0,034; 0,467]; **p < 0,0001**	
Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 5	Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 5: Median: NB [95 %-KI: 13,229; NB] vs. 3,62 Jahre [95%-KI: 2,667; 6,324]; HR: 0,02 [95 %-KI: 0,003; 0,193]; **p < 0,0001**	
GMFM Score (Jahr 2)	16/17 vs. 9/11 Patienten LS MD: 50,33 % [95 %-KI: 27,950; 72,705]; **p = 0,0001**; Hedges' g = 1,87 [95 %-KI: 0,882; 2,867]	Für den GMFM Score wird insgesamt ein erheblicher Zusatznutzen abgeleitet.
GMFM Score (Jahr 3)	16/17 vs. 10/10 Patienten LS MD: 74,07 % [95%-KI: 57,136; 91,004]; **p < 0,0001**; Hedges' g = 3,52 [95 %-KI: 2,222; 4,826]	
GMFM Score (Jahr 4)	13/14 vs. 8/8 Patienten LS MD: 72,16 % [95 %-KI: 50,590; 93,735]; **p < 0,0001**; Hedges' g = 3,02 [95 %-KI: 1,682; 4,358]	
GMFM Score (Jahr 5)	9/13 vs. 5/6 Patienten LS MD: 79,68 % [95 %-KI: 61,907; 97,452]; **p < 0,0001**; Hedges' g = 5,10 [95 %-KI: 2,638; 7,561]	

1: Die Analyse beinhaltet zwei Patienten (MLD11 und MLD14), die zum Zeitpunkt der Gentherapie nicht präsymptomatisch waren. Zur Wahrung der Datenintegrität mit der initialen Nutzenbewertung (hier waren beide Patienten Bestandteil der Analyse auf welcher der Zusatznutzen für präsymptomatische Patienten mit LI- und EJ-MLD beruhte) und um eine möglichst breite Datenbasis für die Geschwisterkinder-Analyse zur Verfügung stellen zu können, wurden beide Patienten in die Analyse eingeschlossen. Zudem handelt es sich bei dem Patienten MLD11 um einen Patienten mit LI-MLD, der zum Zeitpunkt des Screenings noch präsymptomatisch war und zum Zeitpunkt der Gentherapie als symptomatisch eingestuft wurde. Die Berücksichtigung dieses Patienten im Rahmen der Analyse ist relevant für die Aufrechterhaltung des ITT-Prinzips. Da der Behandlungseffekt von OTL-200 bei präsymptomatischen Patienten ausgeprägter ist als bei symptomatischen

Endpunkt IDS/MSAS	**OTL-200 vs. NHx (N = 17 [1] vs. N = 15) Effektmaße**	**Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens**
Patienten weisen die Daten eine Verzerrung zuungunsten von OTL-200 auf. Die dargestellten Daten zeigen trotz dieser Verzerrung einen dramatischen Effekt für die Behandlung präsymptomatischer Patienten mit LI- oder EJ-MLD mit OTL-200. Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.		

Die Geschwisterkinder-Analyse des IDS beinhaltet zwei Patienten (MLD11 und MLD14), die zum Zeitpunkt der Gentherapie nicht präsymptomatisch waren. Zur Wahrung der Datenintegrität mit der initialen Nutzenbewertung (hier waren beide Patienten Bestandteil der Analyse auf welcher der Zusatznutzen für präsymptomatische Patienten mit LI- und EJ-MLD beruhte) und um eine möglichst breite Datenbasis für die Geschwisterkinder-Analyse zur Verfügung stellen zu können, wurden beide Patienten in die Analyse eingeschlossen. Zudem handelt es sich bei dem Patienten MLD11 um einen Patienten mit LI-MLD, der zum Zeitpunkt des Screenings noch präsymptomatisch war und zum Zeitpunkt der Gentherapie als symptomatisch eingestuft wurde. Die Berücksichtigung dieses Patienten im Rahmen der Analyse ist relevant für die Aufrechterhaltung des ITT-Prinzips. Da der Behandlungseffekt von OTL-200 bei präsymptomatischen Patienten ausgeprägter ist als bei symptomatischen Patienten weisen die Daten eine Verzerrung zuungunsten von OTL-200 auf. Die dargestellten Daten zeigen trotz dieser Verzerrung einen dramatischen Effekt für die Behandlung präsymptomatischer Patienten mit LI- oder EJ-MLD mit OTL-200.

Gesamtüberleben

Im Rahmen des Gesamtüberlebens werden die Überlebensrate und das Alter zum Zeitpunkt des Todes dargestellt. Das Gesamtüberleben stellt einen direkt messbaren und patientenrelevanten Endpunkt dar.

Für die Geschwisterkinder-Analyse des IDS zeigte sich, dass zum Zeitpunkt der finalen Analyse noch alle mit OTL-200 behandelten Patienten (medianes Alter zum Zeitpunkt des Datenschnitts: 13,56 Jahre) am Leben waren, während in der natürlichen Verlaufskohorte bereits 53 % der Patienten im Median in einem Alter von 10,19 Jahren verstorben waren. Die in der Geschwisterkinder-Analyse des IDS berücksichtigten und mit OTL-200 behandelten Patienten waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts im Median 13,56 Jahre alt, während das mediane Alter für die korrespondierenden unbehandelten Geschwisterkinder 10,64 Jahre betrug. Hieraus ergibt sich ein äußerst relevanter und statistisch signifikanter dramatischer Vorteil für eine Behandlung von präsymptomatischen Patienten mit LI- und EJ-MLD mit OTL-200, welcher die Relevanz einer rechtzeitigen Behandlung unterstreicht. Die Geschwisterkinder-Analysen der Studie 201222 und des IDS + Cryo bestätigen die

Primäranalyse.

Auch für die frühsymptomatischen Patienten mit EJ-MLD zeigte sich für den Vergleich des IDS mit der Studie TIGET-NHx eine hohe Überlebensrate von 78 %, während in der natürlichen Verlaufskohorte bereits 49 % der Patienten verstorben waren. Die im IDS berücksichtigten und mit OTL-200 behandelten frühsymptomatischen Patienten mit EJ-MLD waren zum Zeitpunkt des Datenschnittes im Median 18,24 Jahre alt, während das mediane Alter für die Patienten mit natürlichem Verlauf 12,81 Jahre betrug. Da in beiden Populationen bereits Todesfälle eingetreten waren, lässt sich im Unterschied zur Population der präsymptomatischen Patienten ein Hazard Ratio (HR) für das Alter zum Zeitpunkt des Todes berechnen: Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für OTL-200 und das mediane Alter zum Zeitpunkt des Todes war im Unterschied zur natürlichen Verlaufskohorte aufgrund der hohen Überlebensrate noch nicht bestimmbar; für die natürliche Verlaufskohorte lag dieses bei 11,49 Jahren. Es muss darauf hingewiesen werden, dass die nach Behandlung mit OTL-200 eingetretenen zwei Todesfälle auf Patienten zurückzuführen sind, die zwar in der Studie 201222 behandelt wurden, jedoch nicht der zugelassenen Zielpopulation entsprechen. Demzufolge sind die Ergebnisse zuungunsten von OTL-200 verzerrt. Zur Wahrung des ITT-Prinzips werden diese Patienten jedoch in diese und alle nachfolgenden Analysen eingeschlossen.

Fazit für die Ableitung des Zusatznutzens auf Ebene des Endpunktes: Die nun vorliegenden reiferen Daten mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 10,58 Jahren für die mit OTL-200 behandelten Patienten der Geschwisterkinder-Analyse des IDS ermöglichen im Unterschied zum ersten Nutzenbewertungsverfahren eine Quantifizierung des Zusatznutzen. Aufgrund der sehr deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens lässt sich für präsymptomatische Patienten mit LI- oder EJ-MLD aufgrund des dramatischen Effekts ein erheblicher Zusatznutzen ableiten. Für frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD wird aufgrund der oben genannten Limitation ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von erheblichem Ausmaß abgeleitet, der ebenfalls auf einem dramatischen Effekt beruht.

Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung

Für die Analyse des Überlebens ohne schwere motorische Beeinträchtigung (severe motor impairment-free survival, sMFS) wurde die Zeit von der Geburt bis zum Erreichen eines GMFC-MLD Levels von ≥ 5 (definiert als Verlust der Fortbewegung und Sitzen ohne Unterstützung; Kontrolle des Kopfes möglich) oder höher oder bis zum Tod des Patienten erfasst. Die GMFC-MLD ist ein standardisiertes Bewertungssystem der grobmotorischen Funktion von MLD-Patienten. Bei Erreichen eines GMFC-MLD Levels von 5 gehen die Patienten in ein schwerwiegendes Krankheitsstadium über, da sie sich in diesem Stadium weder fortbewegen noch ohne Unterstützung sitzen können und somit auf Hilfe angewiesen sind und keinen sozialen Aktivitäten mehr nachgehen können [7]. Nur die Kopfkontrolle ist im Level 5 weiterhin erhalten, im Level 6 sind weder Fortbewegung noch Kopf- oder Rumpfkontrolle möglich. Die Aufrechterhaltung des GMFC-MLD Level ≤ 4 ist daher von sehr großer Bedeutung für die Patienten.

Die Ergebnisse des sMFS für die Geschwisterkinder-Analyse des IDS lieferten sowohl für die Anzahl der Patienten mit sMFS als auch für das Alter bis zum Tod oder einer schweren motorischen Beeinträchtigung statistisch signifikante und klinisch relevante Ergebnisse: Während die überwiegende Mehrheit der mit OTL-200 behandelten Patienten ohne schwere motorische Beeinträchtigung lebte (88 %), war dies in der natürlichen Verlaufskohorte nur für einen einzigen Patienten (7 %) der Fall. Insgesamt ergab sich im Vergleich zur natürlichen Verlaufskohorte ein um 98 % geringeres statistisch signifikantes Risiko für die mit OTL-200 behandelten Patienten eine schwere motorische Beeinträchtigung zu erleiden oder zu versterben. Auch dieser Endpunkt bestätigt wie schon das Gesamtüberleben den dramatischen Vorteil für eine Behandlung von präsymptomatischen Patienten mit LI- und EJ-MLD mit OTL-200. Die Geschwisterkinder-Analysen der Studie 201222 und des IDS + Cryo bestätigen die Primäranalyse.

Die Ergebnisse für die frühsymptomatischen Patienten mit EJ-MLD basierend auf dem Vergleich des IDS mit der Studie TIGET-NHx zeigen, dass ein Drittel der mit OTL-200 behandelten Patienten noch keine motorische Einschränkung aufwiesen oder verstorben waren, während diese Ereignisse in der natürlichen Verlaufskohorte bereits bei 88 % der Patienten eingetreten waren. Basierend auf dem medianen Alter bei Eintreten der relevanten Ereignisse ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für OTL-200: Während die mit OTL-200 behandelten Patienten im Median hier bereits 12,42 Jahre alt waren, hatten die Kinder in der natürlichen Verlaufskohorte lediglich ein medianes Alter von 3,32 Jahren bei Ereigniseintritt erreicht. Somit zeigt sich für die Behandlung mit OTL-200 hier eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Ereigniseintritt.

Fazit für die Ableitung des Zusatznutzens auf Ebene des Endpunktes: Aufgrund des erreichten dramatischen Effekts im Hinblick auf das sMFS lässt sich für präsymptomatische Patienten mit LI- oder EJ-MLD ein erheblicher Zusatznutzen ableiten. Für frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD wird aufgrund der oben genannten Limitation ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von erheblichem Ausmaß abgeleitet, der ebenfalls auf einem dramatischen Effekt beruht.

GMFC-MLD Level

Die MLD ist durch eine progrediente Demyelinisierung und Neurodegeneration sowie nachfolgendem Verlust motorischer und kognitiver Funktionen gekennzeichnet, wobei eine solche Erfassung der motorischen Funktionsfähigkeit patientenrelevant ist. Von besonderer Relevanz sind das Erreichen eines GMFC-MLD Levels von 3 oder 5 im Krankheitsverlauf: So bedeutet das Erreichen eines GMFC-MLD Levels von 3 den Verlust der Gehfähigkeit; die Patienten können selbst mit Unterstützung nicht mehr gehen und sind auf Hilfe angewiesen. Bei Erreichen eines GMFC-MLD Levels von 5 gehen die Patienten in ein schwerwiegendes Krankheitsstadium über, da sie sich in diesem Stadium weder fortbewegen noch ohne Unterstützung sitzen und keinen sozialen Aktivitäten mehr nachgehen können.

Alle für das GMFC-MLD Level durchgeführten Analysen zeigten einen klinisch relevanten und statistisch signifikanten Vorteil einer Behandlung präsymptomatischer Patienten mit LI- und EJ-MLD mit OTL-200. Insbesondere hinsichtlich des Erreichens eines GMFC-MLD Levels 3 als Maß für den Verlust der Gehfähigkeit zeigt sich hier eindrücklich der Vorteil für OTL-200: Während zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups nur ein Patient der natürlichen Verlaufskohorte noch gehfähig war, konnten über 75 % der mit OTL-200 behandelten Patienten selbstständig gehen. Insgesamt ergibt sich hier basierend auf der Ereigniszeitanalyse bezüglich des Erreichens eines GMFC-MLD Levels von 3 oder höher ein um 98 % geringeres statistisch signifikantes Risiko für die mit OTL-200 behandelten Patienten, dass sie den Verlust der Gehfähigkeit als einschneidendes Ereignis im Rahmen des Krankheitsverlaufs erleiden. Für das Erreichen eines GMFC-MLD Levels 5 als Maß für den Verlust der meisten motorischen Fähigkeiten zeigt sich ebenfalls ein deutlicher Vorteil mit einem um 98 % geringeren statistisch signifikantes Risiko für die mit OTL-200 behandelten Patienten. Die Geschwisterkinder-Analysen der Studie 201222 und des IDS + Cryo bestätigen die Primäranalyse.

Die für frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD relevanten Daten des IDS zeigten ähnlich zu den Ergebnissen des sMFS, dass 44 % der mit OTL-200 behandelten Patienten ein GMFC-MLD Level ≥ 5 noch nicht erreicht hatten, während dies in der natürlichen Verlaufskohorte nur für 12 % der Patienten der Fall war. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Vergleicht man hier das mediane Alter der mit OTL-200 behandelten Patienten zum Zeitpunkt des Erreichens eines GMFC-MLD Levels ≥ 5 mit dem medianen Alter in der natürlichen Verlaufskohorte, waren diese im Median bei Ereigniseintritt bereits 14,36 Jahre alt, während die Kinder in der natürlichen Verlaufskohorte nur ein medianes Alter von 5,25 Jahren bei Ereigniseintritt erreicht hatten. Die Ereigniszeitanalyse bezüglich des Erreichens eines GMFC-MLD Levels von 5 oder höher war statistisch signifikant. Für den Vergleich des medianen Alters der mit OTL-200 behandelten Patienten mit ESEJ zum Zeitpunkt des Erreichens eines GMFC-MLD Levels ≥ 3 mit dem medianen Alter in der natürlichen Verlaufskohorte waren mit OTL-200 behandelte Patienten mit ESEJ im Median 9,33 Jahre alt, während die Kinder in der natürlichen Verlaufskohorte nur ein medianes Alter von 5,04 Jahren bei Ereigniseintritt erreicht hatten. Die Ereigniszeitanalyse bezüglich des Erreichens eines GMFC-MLD Levels von 3 oder höher war statistisch signifikant. Somit zeigt sich insgesamt für die Behandlung mit OTL-200 eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Eintritt dieser relevanten Ereignisse.

Fazit für die Ableitung des Zusatznutzens auf Ebene des Endpunktes: Aufgrund des erreichten dramatischen Effekts im Hinblick auf das Vermeiden eines Verlustes der Gehfähigkeit (repräsentiert durch das Nicht-Erreichen des GMFC-MLD Levels 3) und eines Verlustes der meisten motorischen Fähigkeiten (repräsentiert durch das Nicht-Erreichen des GMFC-MLD Levels 5) lässt sich für präsymptomatische Patienten mit LI- oder EJ-MLD ein erheblicher Zusatznutzen ableiten. Für frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD lässt sich aufgrund der oben genannten Limitation ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von erheblichem Ausmaß ableiten, der ebenfalls auf einem dramatischen Effekt beruht.

GMFM Score

Der Gross Motor Function Measure (GMFM) ist ein Instrument zur Beurteilung der grobmotorischen Funktion und dokumentiert motorische Fähigkeiten, die für die normale körperliche Entwicklung eines Kindes typisch sind. Der GMFM umfasst die 5 Dimensionen a) Liegen und Rollen; b) Sitzen; c) Krabbeln und Knien; d) Stehen; und e) Gehen, Laufen und Springen und bewertet somit verschiedenste Aspekte der Grobmotorik. Der GMFM kann auch bei älteren Kindern angewendet werden: Dabei ist zu berücksichtigen, dass gesunde Kinder typischerweise bis zum Alter von etwa 5 Jahren einen Gesamtscore von 100 % erreichen. Ab diesem Zeitpunkt spiegelt der GMFM daher besonders deutlich Unterschiede zwischen behandelten und unbehandelten Patienten wider, da der potenzielle Unterschied bei jüngeren Kindern durch den altersbedingt noch nicht erreichbaren Maximalscore komprimiert sein kann.

Für die Geschwisterkinder-Analyse des IDS für die Veränderung des GMFM Scores von Baseline zeigte die altersgematchte Auswertung des GMFM Scores zu allen Jahren bis einschließlich Jahr 5 nach der Behandlung mit OTL-200 bei präsymptomatischen Patienten mit LI- und EJ-MLD im Vergleich zur altersgematchte natürlichen Verlaufskohorte einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschied. Die präspezifizierte Grenze von einem Unterschied von 10 % zwischen einer Behandlung mit OTL-200 und der natürlichen Verlaufskohorte wird mit einem Unterschied von 51,81 % (Jahr 2), 71,69 % (Jahr 3), 66,31 % (Jahr 4) und 82,90 % (Jahr 5) deutlich überschritten. Die Geschwisterkinder-Analysen der Studie 201222 und des IDS + Cryo bestätigen die Primäranalyse.

Die Daten des IDS für die frühsymptomatischen Patienten mit EJ-MLD bestätigen die Wirksamkeit von OTL-200 auch nach Krankheitsbeginn. Obwohl die Effekte im Vergleich zu präsymptomatisch behandelten Patienten geringer ausfielen, zeigen die Daten konsistent eine deutliche Verlangsamung der Krankheitsprogression und eine Verlängerung des Erhalts motorischer Funktionen. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Befunden zum sMFS und zum GMFC-MLD Level.

Fazit für die Ableitung des Zusatznutzens auf Ebene des Endpunktes: Aufgrund der deutlichen Verbesserung der Grobmotorik lässt sich für präsymptomatische Patienten mit LI- oder EJ-MLD aufgrund des beobachteten Effekts ein erheblicher Zusatznutzen ableiten. Aufgrund des geringer ausgeprägten Effektes für frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD lässt sich hier ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen ableiten.

Angaben zum medizinischen Nutzen von OTL-200

Ergänzend zu den vorgenannten Ausführungen zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von OTL-200 lassen die klinischen Daten außerdem Aussagen zum medizinischen Nutzen einer Behandlung mit OTL-200 zu. Da zu den nachfolgend berichteten Endpunkt jedoch nur wenige Vergleichsdaten für die natürliche Verlaufskohorte zu den relevanten Vergleichszeitpunkten vorliegen, eignen sich die Daten nicht zu einer Quantifizierung des Zusatznutzens. Dennoch tragen sie wesentlich zum Verständnis des langfristigen medizinischen Nutzens von OTL-200 bei und ergänzen die Ergebnisse zu Überleben und motorischer Funktion.

Neben der Motorik stellen die kognitiven Fähigkeiten einen weiteren zentralen patientenrelevanten Aspekt dar, der im natürlichen Krankheitsverlauf der MLD zunehmend beeinträchtigt wird. Diese wurden im Rahmen der vorliegenden Evidenz beispielsweise anhand des Intelligenzquotienten (IQ) erhoben. Weitere Erhebungen umfassen Subaspekte wie den Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index IQ, den Arbeitsgedächtnis-Index IQ, den verbalen IQ sowie den Performance Score IQ. Es wurde ebenfalls der Entwicklungsquotient (Developmental Quotient, DQ) Performance analysiert. Insgesamt zeigten die mit OTL-200 behandelten Patienten über alle Populationen hinweg unter Verwendung altersangepasster Skalen im Gegensatz zum natürlichen Krankheitsverlauf überwiegend altersentsprechende kognitive Funktionen und keine Hinweise auf die sonst erwartete progressive schwere kognitive Beeinträchtigung.

Außerdem wurde die ARSA-Aktivität als Maß für das nachhaltige Engraftment der Zellen im Körper der Patienten erhoben. Bei allen mit OTL-200 behandelten Patienten wurde eine Rekonstitution der ARSA-Aktivität im hämatopoetischen System beobachtet. Zu Baseline waren die Werte sehr niedrig oder sogar unterhalb der Nachweisgrenze. Die mittlere ARSA-Aktivität stieg nach Baseline an und erreichte nach 3 Monaten den normalen Referenzbereich. Die Werte lagen während der gesamten Dauer der Nachbeobachtung stabil im normalen Bereich oder darüber und zeigen ein nachhaltiges Engraftment. Die nachhaltige Rekonstitution der ARSA-Aktivität liefert somit einen biologischen Nachweis für den langfristigen Wirkmechanismus von OTL-200 und steht im Einklang mit den beobachteten Effekten auf Motorik und Überleben.

Das Sicherheitsprofil von OTL-200 weist keine relevanten Unterschiede im Vergleich zum bereits beurteilten und bekannten Sicherheitsprofil auf. Veränderungen im Hinblick auf die Häufigkeit einzelner unerwünschter Ereignisse oder das Auftreten bisher nicht beobachteter unerwünschter Ereignisse resultieren aus dem inzwischen deutlich längeren Follow-Up, was die Wahrscheinlichkeit eines Auftretens z. B. von Infektionen wie der neu aufgetretenen Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) erhöht. Relevante kritische potenzielle Nebenwirkungen einer Gentherapie wie z. B. bösartige Neubildungen wurden während der Nachbeobachtung im Rahmen der Studie 201222 sowie der EAPs oder der Studie 205756 nicht beobachtet.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

OTL-200 ist nach wie vor die einzige für die Behandlung von präsymptomatischen Patienten mit LI- oder EJ-MLD sowie von frühsymptomatischen Patienten mit EJ-MLD zugelassene Therapie und wird bereits in der deutschen S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) empfohlen [16]. Bei der MLD handelt es sich um eine lebensbedrohliche Erkrankung mit einer schwerwiegenden und regelhaft fatalen Prognose sowie einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität bei allen betroffenen Patienten, insbesondere bei jüngeren Kindern mit der früheinsetzenden MLD. Durch die Wiederherstellung der ARSA-Aktivität mittels genetisch modifizierter autologer hämatopoetischer Stammzellen greift OTL-200 ursächlich in das Krankheitsgeschehen ein. Dadurch können die für die MLD charakteristischen

motorischen und kognitiven Funktionsverluste verhindert, verzögert bzw. langfristig stabilisiert werden. Dies führt zu einer nachhaltigen Verlangsamung der Krankheitsprogression und ermöglicht den Erhalt zentraler Fähigkeiten, die im natürlichen Krankheitsverlauf typischerweise verloren gehen. So können die motorischen und kognitiven Beeinträchtigungen der Patienten stabilisiert bzw. verzögert werden. Im Gegensatz zum natürlichen Verlauf, der häufig zu schwerster Behinderung, Bettlägerigkeit, vollständiger Pflegebedürftigkeit und letztlich zum vorzeitigen Tod führt, eröffnet OTL-200 den betroffenen Patienten die realistische Perspektive auf ein langfristiges Überleben bei gleichzeitigem Erhalt wesentlicher motorischer und kognitiver Funktionen. Insbesondere präsymptomatische Patienten mit LI- und EJ-MLD können eine normale Entwicklung ohne Krankheitssymptome erreichen. Somit bietet OTL-200 für die betroffenen Patienten im Anwendungsgebiet einen bisher unerreichten Nutzen. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn die Behandlung begonnen wird, bevor der zentrale pathologische Prozess irreversibel wird und die Erkrankung bereits ein fortgeschrittenes Stadium erreicht hat.

Für **präsymptomatische Patienten mit LI- oder EJ-MLD** wird basierend auf den beobachteten dramatischen Effekte der Geschwisterkinder-Analyse insbesondere in Bezug auf das Gesamtüberleben als auch auf die Erhaltung der motorischen Funktion ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet. Für **frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD** ergibt sich aufgrund der Datenlage unter Berücksichtigung des positiven Effektes auf das Gesamtüberleben sowie der relevanten Verzögerung motorischer Einschränkungen ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von erheblichem Ausmaß**.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Das Ziel des vorliegenden Dossiers ist die erneute Quantifizierung des Zusatznutzens von Atidarsagen autotemcel (Handelsname: Libmeldy), nachfolgend OTL-200 genannt. Die zugelassene Indikation lautet:

„Libmeldy wird angewendet zur Behandlung von metachromatischer Leukodystrophie (MLD), die durch Mutationen in beiden Allelen des Gens für die Arylsulfatase A (ARSA) gekennzeichnet ist, welche zu einer Verringerung der enzymatischen Aktivität von ARSA führt:

- bei Kindern mit im präsymptomatischen späten Säuglings- (pre-symptomatic late infantile, PSLI) oder präsymptomatischen frühen Kindesalter (pre-symptomatic early juvenile, PSEJ) auftretenden Formen,

- bei Kindern mit der im frühsymptomatischen frühen Kindesalter (early symptomatic early juvenile, ESEJ) auftretenden Form, die jedoch noch selbständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung.“ [1]

Nachfolgend wird die Indikation zusammenfassend der Wortlaut „zur Behandlung von früheinsetzender metachromatischer Leukodystrophie (MLD) (PSLI, PSEJ und ESEJ)“ verwendet. Symptomatische Patienten mit LI-MLD oder mit EJ-MLD, welche nicht mehr selbständig gehen können oder bereits eine kognitive Verschlechterung aufweisen, sind von der Behandlung mit OTL-200 ausgeschlossen. Die erneute Quantifizierung erfolgt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V und § 12 der VerfO des G-BA aufgrund der Befristung der Geltungsdauer des initialen Beschlusses zur Nutzenbewertung bis zum 01.07.2026 [2]. Die Auflagen der Befristung umfassen die Vorlage der finalen Analysen für die pivotale Studie 201222 getrennt nach prä- und frühsymptomatischen Patienten sowie insbesondere für präsymptomatische Patienten auch die Vorlage einer Geschwisterkinder-Analyse [3].

OTL-200 wurde für die Indikation MLD am 13.05.2007 als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden („Orphan Drug“) durch die Europäische Kommission ausgewiesen. Dieser Status wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens bestätigt [4; 5]. Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen gilt durch die Zulassung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet. Auf dieser Basis erteilte der G-BA mit seinem Beschluss vom 04.11.2021 für die präsymptomatischen Patienten einen erheblichen Zusatznutzen sowie für die frühsymptomatischen Patienten einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen [6]. Maßgebliche Evidenz für die Erteilung des erheblichen Zusatznutzens für präsymptomatische Patienten bildete gemäß G-BA Beschluss die Geschwisterkinder-Analyse anhand einer integrierten Analyse mittels des sogenannten IDS (zur Definition des IDS folgen weitere Ausführungen unter der Überschrift „Studientypen“ in diesem Abschnitt) [6].

Die MLD lässt sich insgesamt in vier Formen unterteilen: Die von der Indikation von OTL-200 umfasste LI- und EJ-MLD (gemeinsam auch als „früheinsetzende MLD“ bezeichnet) sowie die LJ- und AO-MLD (gemeinsam auch als „späteinsetzende MLD“ bezeichnet). Das Krankheitsbild wird in eine präsymptomatische Phase mit normaler motorischer und kognitiver Entwicklung, gefolgt von einer symptomatischen Phase mit dem Auftreten der ersten Symptome eingeteilt. Nach Auftreten der ersten Symptome folgt ein Entwicklungsplateau, das bei früheinsetzender MLD (d. h. die von der Zulassung von OTL-200 umfasste LI- und EJ-MLD) kurz und bei spät einsetzender MLD (d. h. LJ und AO) länger und variabler ist [7]. Die sich daran anschließende schnell fortschreitende Phase ist gekennzeichnet durch eine progrediente Demyelinisierung und Neurodegeneration sowie daraus resultierendem Verlust motorischer und kognitiver Funktionen. Dieser Verlust ist ausschlaggebend für die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten, da hiermit ein stetig zunehmender Grad der Behinderung auf körperlicher und geistiger Ebene sowie daraus resultierend entsprechende Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens verbunden sind. Die Erkrankung führt – unabhängig vom Alter bei Auftreten der ersten Symptome und dem damit verbundenen zeitlichen Verlauf – mit Eintritt in die schnell fortschreitende Phase unweigerlich zu einem Verlust der Hirnfunktion und schließlich zum Tod [8]. Die mittlere Überlebenszeit nach Auftreten der ersten Symptome von MLD-Patienten liegt für LI-MLD-Patienten bei 8 Jahren und für juvenile MLD-Patienten (EJ und LJ) bei 10 bis 20 Jahren. Die späteinsetzende juvenile MLD ist weniger progredient, so dass angenommen werden kann, dass die mittlere Überlebenszeit für EJ-MLD-Patienten alleine niedriger ausfällt. OTL-200 ist nicht für die Behandlung von LJ-MLD zugelassen. Dabei gehen Patienten mit LI-MLD bereits etwa ein Jahr nach Beginn der Symptome in das GMFC-MLD Level 5 über und Patienten mit EJ-MLD etwa 2 bis 3 Jahre nach Beginn der Symptome. Dementsprechend sind sie damit über den Großteil ihres Lebens bei schlechter Lebensqualität zunehmend auf supportive Maßnahmen angewiesen, bevor die Erkrankung in eine längere Plateauphase mit 24-stündiger intensivpflegerischer Versorgung übergeht [8-11].

Folgende Fragestellung wird im vorliegenden Dossier untersucht:

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von OTL-200 für Patienten mit präsymptomatischer LI- und EJ-MLD bzw. frühsymptomatischer EJ-MLD unter Berücksichtigung der vorliegenden klinischen Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten in Bezug auf Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit zu bewerten?

Population

Für die erneute Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von OTL-200 werden im vorliegenden Modul 4A zum einen die finalen Daten der Geschwisterkinder-Analyse des IDS vorgelegt, da diese Analyse die Evidenzgrundlage des bisherigen G-BA Beschlusses darstellt und die erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung auch diese reiferen Daten entsprechend berücksichtigen sollte. Diese Daten stellen die primäre Grundlage zur Ableitung des Zusatznutzens für präsymptomatische Patienten mit LI- oder EJ-MLD dar. Zum anderen werden gemäß der Befristungsauflage die finalen Daten der Studie 201222 einschließlich der Geschwisterkinder-Analyse vorgelegt. Die Ergebnisse der Studie 201222

werden anhand der ITT-Population getrennt für die prä- und frühsymptomatischen Patienten dargestellt. Als supportive Evidenz wird außerdem die Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo vorgelegt. Für frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD werden zur Ableitung des Zusatznutzens Daten basierend auf einem Vergleich des IDS mit Daten von Patienten aus der Studie TIGET-NHx vorgelegt.

Als Vergleich für die Daten der Studien zu OTL-200 werden Daten von Patienten der Studie TIGET-NHx verwendet. Die Studie TIGET-NHx war als externer Vergleichsarm für die Studie 201222 präspezifiziert, so dass es sich bei der zur Verfügung stehenden Evidenzgrundlage insgesamt um eine nicht randomisierte vergleichende Studie handelt. Die Patienten wurden ab 2002 in die Studie TIGET-NHx eingeschlossen. Hierbei handelt es sich um Patienten, die am selben Studienstandort wie Patienten der Studie 201222 und der EAPs betreut wurden, aber aufgrund fortgeschrittener MLD-Symptome nicht für eine Teilnahme an diesen Studien geeignet waren. Die Daten der TIGET-NHx Studie sind eine Mischung aus Querschnitts- und Längsschnittdaten, wobei einige Patienten Daten zu mehreren Zeitpunkten aufwiesen, während von anderen Patienten nur Daten zu einem Zeitpunkt vorlagen. Dies kann daran liegen, dass die Patienten aufgrund der schnell fortschreitenden Erkrankung nicht in der Lage waren zu den Studienbesuchen zu reisen und/oder verstarben. Zusätzlich zu den prospektiven Daten nach Studieneinschluss standen für einige Patienten retrospektive GMFC-MLD-Daten zur Verfügung, die vor Studieneinschluss erhoben wurden und für Analysen verwendet wurden. In der Studie 201222 und den EAPs gibt es einen hohen Anteil an Patienten mit Geschwisterkindern (59 % der Population im IDS), die in der natürlichen Verlaufsstudie TIGET-NHx untersucht wurden. Die MLD wird aufgrund eines bisher fehlenden Neugeborenen-Screenings überwiegend erst durch bereits erkrankte ältere Geschwisterkinder identifiziert, weshalb eine Geschwisterkinder-Analyse durchgeführt wurde, um zusätzliche Evidenz für die Zulassung zu generieren [7]. Bei der Geschwisterkinder-Analyse handelt es sich insofern um einen geeigneten Vergleich, da Geschwister mit dem gleichen Genotyp und der gleichen familiären und sozialen Umgebung die geringste Variabilität in den Ausgangsbedingungen und im Krankheitsverlauf zeigen sollten [7; 11; 14]. Die Ableitung des Zusatznutzens für die präsymptomatischen Patienten beruhte im initialen Nutzenbewertungsverfahren auf ebendieser Geschwisterkinder-Analyse des IDS [3; 6].

Intervention

Die vorliegende Intervention ist die Therapie der MLD mit OTL-200 (Atidarsagen autotemcel, Handelsname: Libmeldy). OTL-200 ist eine Gentherapie, die aus einer autologen $CD34^+$ (Cluster of Differentiation 34 positiv) angereicherten Zellfraktion besteht, die *ex vivo* transduzierte hämatopoetische Stamm- und Vorläuferzellen enthält, die für das humane ARSA-Gen kodieren. Die autologen Zellen werden aus dem peripheren Blut extrahiert, bevor sie mit dem lentiviralen Vektor (LVV) transduziert werden. Die Behandlung ist als einmalige Anwendung konzipiert. Die empfohlene Mindestdosis ist 3×10^6 $CD34^+$ Zellen/kg [1]. Im Rahmen der Studie 201222 sowie der EAPs wurden die Patienten mit einer Formulierung von OTL-200 behandelt, welche aus dem frisch hergestellten Zellpräparat bestand. Zur Verlängerung der Haltbarkeit und für eine größere Flexibilität bezüglich der Behandlung außerhalb des Studienzentrums in Italien für die kommerzielle Verfügbarkeit von OTL-200

wurde als weiterer Schritt nach der Herstellung eine Kryokonservierung eingeführt. OTL-200 wird ausschließlich in der kryokonservierten Formulierung vermarktet. Im Rahmen der Zulassung wurde die Vergleichbarkeit zwischen beiden Formulierungen geprüft und bestätigt: Gemäß EPAR liegen hinreichende Daten vor, die eine Vergleichbarkeit beider Formulierungen belegen [7]. Die Wirksamkeit und Sicherheit der kryokonservierten Formulierung von OTL-200 wurde im Rahmen der Studie 205756 untersucht [15]. Als supportive Evidenz wird ergänzend zu den o. g. Daten ebenfalls die Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo, welche die Studie 205756 zur kommerziellen kryokonservierten Formulierung in das IDS einschließt, vorgelegt. Diese Analyse ergänzt die primäre Evidenz der Geschwisterkinder-Analyse des IDS um Daten von weiteren 10 präsymptomatischen Patienten mit LI- oder EJ-MLD und ihrer jeweiligen Geschwisterkinder.

Vergleichstherapie

Bei OTL-200 handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung. Der Status als Orphan Drug wurde für MLD erstmals am 13.05.2007 erteilt und am 17.12.2020 bestätigt [4; 5]. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V und § 12 der VerfO des G-BA gilt der Zusatznutzen von Orphan Drugs und damit auch von OTL-200 bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die Studie TIGET-NHx war als externer Vergleichsarm für die Studie 201222 präspezifiziert. Die Patienten wurden ab 2002 in die Studie TIGET-NHx eingeschlossen. Hierbei handelt es sich um Patienten, die am selben Studienstandort wie Patienten der Studie 201222 und der EAPs betreut wurden, aber aufgrund fortgeschrittener MLD-Symptome nicht für eine Teilnahme an diesen Studien geeignet waren. Die Daten der TIGET-NHx Studie sind eine Mischung aus Querschnitts- und Längsschnittdaten, wobei einige Patienten Daten zu mehreren Zeitpunkten aufwiesen, während von anderen Patienten nur Daten zu einem Zeitpunkt vorlagen. Dies kann daran liegen, dass die Patienten aufgrund der schnell fortschreitenden Erkrankung nicht in der Lage waren zu den Studienbesuchen zu reisen und/oder verstarben. Zusätzlich zu den prospektiven Daten nach Studieneinschluss standen für einige Patienten retrospektive GMFC-MLD-Daten zur Verfügung, die vor Studieneinschluss erhoben wurden und für Analysen verwendet wurden. Im Rahmen dieses Nutzenbewertungsdossiers wird die bereits beschriebene Geschwisterkinder-Analyse dargestellt, die auf einem Vergleich von in die Studie 201222 bzw. die EAPs und in die Studie TIGET-NHx eingeschlossenen Geschwisterkindern beruht. Die Ableitung des Zusatznutzens für die präsymptomatischen Patienten beruhte im initialen Nutzenbewertungsverfahren auf ebendieser Geschwisterkinder-Analyse des IDS [3; 6].

Studientypen

Zur erneuten Quantifizierung des Zusatznutzens von OTL-200 werden die Ergebnisse der Geschwisterkinder-Analyse des IDS sowie gemäß der Befristungsauflage die finalen Daten der Studie 201222 einschließlich der Geschwisterkinder-Analyse vorgelegt. Als supportive Evidenz wird außerdem die Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo vorgelegt. Für frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD werden zur Ableitung des Zusatznutzens Daten basierend auf einem Vergleich des IDS mit Daten von Patienten aus der Studie TIGET-NHx vorgelegt.

Das IDS beruht auf einer klinischen Studie (Studie 201222) und drei EAPs zu OTL-200. Die Verwendung des IDS wurde von der EMA befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Auch der G-BA hat das IDS im Rahmen des ersten Nutzenbewertungsverfahrens für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen [3]. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation, der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien [7]. Es kommt hinzu, dass die Bewertung in der Studie 201222 und den EAPs vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt wurde und so die im Rahmen der EAPs erzeugten klinischen Daten hinsichtlich ihrer Evidenzstärke mit denen der Studie 201222 vergleichbar sind.

Insgesamt besteht das IDS aus folgendem Datenpool:

- der pivotalen Studie 201222: eine nicht-randomisierte, abgeschlossene, offene, prospektive, vergleichende (nicht-parallele Kontrolle), monozentrische Studie mit an früheinsetzender (d. h. LI oder EJ) MLD erkrankten Kindern (n = 20; insgesamt davon verfügbar für die Geschwisterkinder-Analyse: n = 11) sowie

- dem CUP 207394 (n = 1), dem CUP 206258 (n = 5) und dem HE 205029 (n = 3) (insgesamt davon verfügbar für die Geschwisterkinder-Analyse: n = 6).

Mit OTL-200 steht erstmals eine Behandlungsoption mit einem deutlichen, klinisch bedeutsamen und nachhaltigen Therapieeffekt für Patienten mit früheinsetzender MLD (PSLI, PSEJ und ESEJ) zur Verfügung. Nationale und internationale Leitlinien empfehlen die Behandlung mit OTL-200 für geeignete LI- und EJ-MLD-Patienten nachdrücklich als Standardtherapie [12; 13]. OTL-200 adressiert einen hohen ungedeckten medizinischen Bedarf bei allen MLD-Patienten, da bislang keine effektiven Therapiealternativen verfügbar waren, insbesondere bei den jüngsten Patienten, die an den aggressivsten Varianten der Erkrankung leiden. Deswegen wurde prospektiv der Vergleich der Daten aus dem IDS mit denen von Patienten einer natürlichen Verlaufsstudie geplant.

Das Design der Studie 201222 wurde von der EMA aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und des Orphan-Drug-Status von OTL-200 akzeptiert [7]. Im Rahmen der Zulassung von OTL-200 wurde der präspezifizierte Vergleich mit der natürlichen Verlaufsstudie TIGET-NHx anerkannt, da sie der behandelten Interventionsgruppe in Bezug auf Krankheitsstadium, Alter und Genotyp entspricht [7].

Die Studiendauer umfasst für die Studie 201222 und die EAPs ein Follow-Up von mindestens 8 Jahren nach Verabreichung der Therapie. Die mit OTL-200 behandelten Patienten gingen am Ende ihrer Nachbeobachtung in der Studie 201222 und den EAPs in die Langzeit-Follow-Up-Studie LongTERM-MLD (Studie OTL-200-10) über. Die Analyse der primären Endpunkte der Studie 201222 erfolgte nach 2 Jahren und nach 3 Jahren (Anforderung der EMA). Da der Vergleich der Daten zu OTL-200 mit einer externen Kontrollgruppe prospektiv geplant war, wird die vorliegende Evidenz im Rahmen dieses Dossiers als nicht randomisierte vergleichende Studie eingestuft.

Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von OTL-200 werden Ergebnisse zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten herangezogen:

Mortalität

- Überlebensrate
- Alter zum Zeitpunkt des Todes

Morbidität

- Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS)
- Anteil mit GMFC-MLD Level ≥ 3 zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups und Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 3
- Anteil mit GMFC-MLD Level ≥ 5 zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups und Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 5
- GMFM Score
- Neuropsychologische Tests:
    - Gesamt-IQ
    - Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index IQ
    - Arbeitsgedächtnis-Index IQ
    - Verbaler IQ
    - Performance Score IQ

- Entwicklungsquotient (DQ) Performance
- ARSA-Aktivität (indirekter Nachweis für ein nachhaltiges Multilinien-Engraftment der gentherapeutisch veränderten autologen Zellen)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie 201222 und den EAPs nicht direkt erfasst. Supportive Evidenz zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt in der Studie 205756 vor. Die hier erfassten Daten zum Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL), zur Vineland Adaptive Behavior Scale (VABS) sowie zur Teilnahme am Schulunterricht zeigen, dass die Patienten hier vergleichbare Werte wie gesunde Gleichaltrige erreichen und ihren täglichen Aktivitäten ohne besondere Unterstützung nachgehen können. Da jedoch keine direkt vergleichenden Daten aus der Studie TIGET-NHx vorliegen, lassen sich die Daten formal nicht zur Quantifizierung des Zusatznutzens verwenden.

Sicherheit

Die Beurteilung der Sicherheit erfolgt über die folgenden Endpunkte:

- Unerwünschte Ereignisse (UE) und schwere UE
- Therapieabbrüche aufgrund von UE
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Rate der Hospitalisierungen

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (zum Beispiel unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Aus der in Abschnitt 4.2.1 beschriebenen Fragestellung ergeben sich folgende Ein- und Ausschlusskriterien:

Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien

	Einschlusskriterien	**Ausschlusskriterien**
1 Patientenpopulation	Patienten mit MLD, die durch Mutationen in beiden Allelen des ARSA-Gens gekennzeichnet ist, welche zu einer Verringerung der enzymatischen Aktivität von ARSA führt: • Kinder mit PSLI oder PSEJ • Kinder mit ESEJ, die jedoch noch selbständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung.	• Abweichende Patientenpopulation
2 Intervention	• OTL-200 gemäß SmPC	• Behandlung mit anderen Wirkstoffen
3 Zweckmäßige Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
4 Endpunkte	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) • Unerwünschte Ereignisse	Keine patientenrelevanten Endpunkte dargestellt
5 Studientypen	Gültig für Abschnitt 4.3.1.1: RCT Gültig für Abschnitt 4.3.2.2.1: Nicht randomisierte vergleichende Studien	• Meta-Analysen • Case Reports • Tierexperimentelle Studien
6 Studiendauer	Studiendauer von mindestens 2 Jahren	Studiendauer unter 2 Jahren
7 Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-, TREND- oder STROBE-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	• Keine Vollpublikationen • Nicht den CONSORT-, TREND- oder STROBE-Kriterien entsprechende Publikationen • Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen • Meeting-Abstracts oder Poster zu Studien, zu denen bereits Vollpublikationen vorliegen • Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.		

Eine Einschränkung hinsichtlich der Vergleichstherapie wurde nicht vorgenommen, da für OTL-200 als Orphan Drug keine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt ist.

Gemäß der VerfO des G-BA besteht der Nutzen eines Arzneimittels in seinem patientenrelevanten therapeutischen Effekt, vor allem in der Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Daher werden nur Studien eingeschlossen, die Ergebnisse zu mindestens einem als patientenrelevant eingestuften Endpunkt enthalten.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Recherche

Die Durchführung einer bibliografischen Recherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Recherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Recherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich

eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und gegebenenfalls Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (zum Beispiel randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Recherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Eine bibliografische Literaturrecherche wurde am 04.06.2026 in den Datenbanken MEDLINE sowie in der Cochrane Library durchgeführt. Es wurde eine Recherche durchgeführt, die sowohl für die Identifikation von randomisiert kontrollierten Studien (randomized controlled trial, RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1.1), als auch für die Identifikation nach weiterer Evidenz zu OTL-200 für nicht randomisierte vergleichende Studien geeignet ist. Aus diesem Grund wurden keine RCT-Filter verwendet. Gesucht wurde nach dem Arzneimittel inklusive aller Synonyme ohne Verwendung eines Indikationsblocks. Die Treffer wurden anschließend nach den zur Fragestellung passenden Selektionskriterien bewertet. In jeder Datenbank wurde eine angepasste Suchstrategie verwendet. Auf Einschränkungen der Suchkriterien zu Studiendauer, Publikationszeitraum und Sprache wurde verzichtet. Die jeweiligen Suchstrategien zu oben genannter Fragestellung sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS) (https://euclinicaltrials.eu/), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister/Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Eine Suche erfolgte entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, Clinical Trials Information System (CTIS) sowie dem Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA). Eine komplette Suche wurde am 04.06.2026 in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken anhand separater Suchstrategien durchgeführt. Im Rahmen dieser Suchen wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien für die Studienregister sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Suchstrategie für das Clinical Data Portal der EMA wurde nicht dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss

Die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Auf der Homepage des G-BA wurde am 04.06.2026 zu der für diese Nutzenbewertung relevanten Studie mit dem Wirkstoff OTL-200 eine Suche gemäß der Anforderung des G-BA durchgeführt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken und in Studienregistern identifizierten Quellen wurden in einem ersten Schritt durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software (Endnote) um etwaige Dubletten bereinigt. In einem weiteren Schritt wurden verbliebene Dubletten manuell aussortiert. Die Selektion der Treffer erfolgte anhand ihres Titels und – sofern vorhanden – ihres Abstracts anhand der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Kriterien. Die Selektion erfolgte von zwei Personen unabhängig voneinander. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den zwei Personen aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

<u>A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene</u>

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung

– sonstige Aspekte

<u>B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene</u>

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Aufgrund des offenen einarmigen Studiendesigns der berücksichtigten Studie 201222 und den EAPs zu OTL-200 sowie des Vergleichs mit der TIGET-NHx-Studie und der fehlenden Randomisierung erfolgt eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte nach den Vorgaben für nicht randomisierte vergleichende Studien in Abschnitt 4.3.2.2.2.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] beziehungsweise STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik erfolgte für die nicht randomisierte vergleichende Studie 201222 anhand des TREND Statements. Die Beschreibung der EAPs erfolgte anhand des STROBE Statements, da es sich um beobachtende Studien handelt. Allerdings wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation, der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien ermöglicht [7]. Es kommt hinzu, dass die Bewertung in der Studie 201222 und den EAPs vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt wurde und so die im Rahmen der EAPs erzeugten klinischen Daten hinsichtlich ihrer Evidenzstärke mit denen der Studie 201222 vergleichbar sind.

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Informationen zur Ausführung der Items wurden dem jeweiligen Studienprotokoll und/oder Studienbericht der Studien entnommen. Die Daten der integrierten Analyse der Studie 201222 und den Patienten aus den EAPs liegen außerdem im EPAR vor [7]. Die Beschreibung des Designs und der Methodik der Studie 201222 und der EAPs ist ausführlich in Anhang 4-E dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (zum Beispiel zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und gegebenenfalls verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Patientencharakteristika

Die in der Tabelle 4-3 dargestellten Patientencharakteristika zu Baseline werden im Abschnitt 4.3.2.2.1.1 dargestellt.

Tabelle 4-3: IDS und Studie 201222 – Patientencharakteristika zu Baseline

Kategorie	Charakteristika
Demografie	Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt des ersten Kontakts zur Teilnahme an der Studie, Alter zu Krankheitsbeginn (vorhergesagtes Alter zu Krankheitsbeginn bei präsymptomatischen Patienten), Alter zu Diagnosestellung, Alter zu Screening/Studieneinschluss, Alter zum Zeitpunkt der Behandlung,
Ethnie	Hispanoamerikaner/Lateinamerikaner, Nicht-Hispanoamerikaner/Lateinamerikaner
Abstammung	Südostasiatische Herkunft, arabisch/nord-afrikanische Herkunft, Kaukasier
Krankheitsspezifische Charakteristika	Symptomstatus zu Screening/Studieneinschluss, Symptomstatus zum Zeitpunkt der Gentherapie, MLD-Krankheitstyp, GMFM Score, GMFC-MLD Level, in PBMCs gemessene ARSA-Aktivität, verbaler IQ, IQ Performance, MRT Score, NCV Index, Busulfan Konditionierungsregime, AUC Zielwert, $CD34^+$ HSPC Dosis
Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.	

Patientenrelevante Endpunkte

Mortalität

Im vorliegenden Dossier werden die Überlebensrate und das Alter zum Zeitpunkt des Todes dargestellt.

Patientenrelevanz: Die Mortalität ist ein direkt messbarer und patientenrelevanter Endpunkt gemäß der VerfO des G-BA. Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens vorliegt. In der initialen Nutzenbewertung wurde dieser Endpunkt durch den G-BA bereits als patientenrelevant eingestuft [17].

Morbidität

Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS)

Für die Analyse des Überlebens ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS) wurde die Zeit von der Geburt bis zum Erreichen eines GMFC-MLD Levels von ≥ 5 (definiert als Verlust der Fortbewegung und Sitzen ohne Unterstützung; Kontrolle des Kopfes möglich) oder höher oder bis zum Tod des Patienten erfasst.

Die GMFC-MLD ist ein standardisiertes Bewertungssystem der grobmotorischen Funktion von MLD-Patienten. Bei Erreichen eines GMFC-MLD Levels von 5 gehen die Patienten in ein schwerwiegendes Krankheitsstadium über, da sie sich in diesem Stadium weder fortbewegen noch ohne Unterstützung sitzen können und somit auf Hilfe angewiesen sind und keinen sozialen Aktivitäten mehr nachgehen können [7]. Nur die Kopfkontrolle ist im Level 5 weiterhin erhalten, im Level 6 sind weder Fortbewegung noch Kopf- oder Rumpfkontrolle möglich. Die Aufrechterhaltung des GMFC-MLD Level ≤ 4 ist daher von sehr großer Bedeutung für die Patienten.

Daten zu den psychometrischen Eigenschaften des GMFC-MLD sind weiter unten im Zusammenhang mit der Operationalisierung des GMFC-MLD dargestellt.

Patientenrelevanz: Das Krankheitsbild der MLD ist durch eine progrediente Demyelinisierung und Neurodegeneration sowie nachfolgenden fortschreitenden Verlust motorischer und kognitiver Funktionen gekennzeichnet. Der Tod tritt üblicherweise innerhalb von wenigen Jahren nach Einsetzen der Symptome ein. Initial zeigen Patienten häufig Muskelschwächen und Reflexverluste, was sich als Gangstörung oder Gangunsicherheit präsentieren kann bzw. das Nicht-Erreichen des unabhängigen Gehens zur Folge hat. Sie verlieren rasch zuvor erworbene motorische, kognitive und soziale Fähigkeiten und entwickeln Spastiken und Krampfanfälle. Schließlich führt der Verlust über die Rumpf- und Kopfkontrolle zur Bettlägerigkeit, sodass ab einem gewissen Zeitpunkt eine Palliativversorgung der Patienten notwendig wird. Diese wird durch die Eltern sehr unterschiedlich gehandhabt. Es handelt sich hierbei um einen individuellen Entscheidungsprozess der Eltern gemeinsam mit dem betreuenden Arzt: Während einige Eltern eine langfristige Palliativpflege wählen, lehnen andere jegliche palliative Therapie ab, um das Leiden ihres Kindes nicht zu verlängern. Der bewusste Entscheidungsprozess für oder gegen eine Palliativversorgung findet im Regelfall spätestens bei vollständigem Verlust der eigenständigen Fortbewegung und kompletter Bettlägerigkeit des Kindes statt. Im Fall von MLD kann dies messbar operationalisiert werden durch die GMFC-MLD und ist gleichzusetzen mit dem Level 5 und höher auf der zugrundeliegenden Skala. Im Endpunkt sMFS wird daher das Erreichen eines GMFC-MLD Levels von 5 oder höher neben dem Tod als weiteres Ereignis berücksichtigt, da es einen Indikator für die Lebensqualität-fokussierte Überlebenswahrscheinlichkeit darstellt. Durch den Therapieansatz von OTL-200 kann der Verfall der motorischen Funktion stabilisiert oder verzögert werden, wodurch sich das Alter, zu dem motorische Beeinträchtigungen oder Tod auftreten, deutlich verschoben wird. Das Überleben bzw. das Aufrechterhalten der motorischen Funktion gemessen anhand des GMFC-MLD Levels ist für MLD-Patienten relevant. In der initialen Nutzenbewertung wurden

beide Teilkomponenten dieses Endpunktes durch den G-BA bereits als patientenrelevant eingestuft [17].

GMFC-MLD

Die GMFC-MLD ist ein eigens für MLD-Patienten entwickeltes, standardisiertes Bewertungssystem der grobmotorischen Funktion. Die GMFC-MLD wurde anhand der Daten zur motorischen Funktion von insgesamt 59 MLD-Patienten entwickelt und umfasst alle beobachteten und klinisch relevanten Stadien grobmotorischer Funktion, von „Altersentsprechendes, freies Gehen ohne Unterstützung“ (GMFC-MLD Level 0) bis zum „Verlust jeder Fortbewegung, keine Kopf- und Rumpfkontrolle mehr erhalten“ (GMFC-MLD Level 6) (siehe Tabelle 4-4) [18].

Tabelle 4-4: Klinisch relevante Level der GMFC-MLD

Klinisch relevante Stadien bei MLD	
Level 0	Altersentsprechendes, freies Gehen ohne Unterstützung
Level 1	Freies Gehen mit Auffälligkeiten, z. B. Gangunsicherheit
Level 2	Gehen nur mit Unterstützung, freies Gehen nicht möglich (weniger als 5 Schritte)
Level 3	Freies Sitzen **und** Fortbewegung, z. B. Krabbeln. Gehen auch mit Unterstützung nicht möglich
Level 4 a	Freies Sitzen, aber keine Fortbewegung **oder**
Level 4 b	Kein freies Sitzen, aber Fortbewegung, z. B. Krabbeln
Level 5	Keine Fortbewegung und kein Sitzen ohne Unterstützung; Kopfkontrolle erhalten
Level 6	Verlust jeder Fortbewegung, keine Kopf- und Rumpfkontrolle mehr erhalten
Die Tabelle enthält die 7 Level zur Einteilung des grobmotorischen Funktionsverlustes und ist der Arbeit von Kehrer *et al.* nachempfunden [18]. Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.	

Die GMFC-MLD ist unabhängig vom Alter des Kindes (einzusetzen ab einem Alter von 18 Monaten bzw. mit Beginn der Fähigkeit frei zu gehen) und in der Lage, retrospektiv erhobene Daten aus Krankenberichten oder Elterninterviews zu verwenden. Je höher das Krankheitsstadium, desto ausgeprägter ist der Verlust der motorischen Fähigkeiten.

Patientenrelevanz: Es liegen Daten für eine hohe Interrater-Reliabilität der GMFC-MLD vor (Kappa für die Gesamtübereinstimmung aller Rater [N = 4]: 0,90; 95 %-Konfidenzintervall [KI]: [0,87; 0,93]) [18]. Das Instrument wurde im Rahmen früherer Untersuchungen außerdem dazu verwendet, den natürlichen Krankheitsverlauf der MLD im Hinblick auf den Verlust der motorischen Funktion abzubilden [19]. Die MLD ist durch eine progrediente Demyelinisierung und Neurodegeneration sowie nachfolgendem Verlust motorischer und kognitiver Funktionen gekennzeichnet, wobei eine solche Erfassung der motorischen Funktionsfähigkeit patientenrelevant ist. Von besonderer Relevanz sind das Erreichen eines GMFC-MLD Levels von 3 oder 5 im Krankheitsverlauf: So bedeutet das Erreichen eines GMFC-MLD Levels von 3 den Verlust der Gehfähigkeit; die Patienten können selbst mit Unterstützung nicht mehr gehen und sind auf Hilfe angewiesen. Bei Erreichen eines GMFC-MLD Levels von 5 gehen die Patienten in ein schwerwiegendes Krankheitsstadium über, da sie sich in diesem Stadium weder

fortbewegen noch ohne Unterstützung sitzen können. Durch den Therapieansatz von OTL-200 kann der Verfall der motorischen Funktion stabilisiert oder verzögert werden. In der initialen Nutzenbewertung wurde dieser Endpunkt durch den G-BA bereits als patientenrelevant eingestuft [17].

GMFM Score

Der GMFM ist ein Instrument zur Beurteilung der grobmotorischen Funktion und dokumentiert motorische Fähigkeiten, die für die normale körperliche Entwicklung eines Kindes typisch sind. Der GMFM wurde ursprünglich zur Messung der Veränderung der motorischen Funktion über die Zeit bei Kindern mit Zerebralparese entwickelt, deren Erkrankung sich in verschiedensten Arten motorischer Dysfunktion äußert, von leichter Tollpatschigkeit bis hin zu derart schwerwiegenden Behinderungen, dass koordinierte Bewegungsabläufe praktisch unmöglich sind [20; 21]. Die GMFM ist ein standardisierter und validierter Test zur praktischen und wissenschaftlichen Evaluation des Behandlungseffekts einer physiotherapeutischen, orthopädischen, operativen oder einer medikamentösen Therapie. Anhand der Testergebnisse kann der therapeutische Erfolg objektiv erfasst und gegebenenfalls die therapeutische Strategie optimiert werden. Die GMFM ist das weltweit am meisten akzeptierte Evaluationsinstrument für Kinder mit Zerebralparese. Der Test wird aber auch bei Patientengruppen mit anderen Erkrankungen wie z. B. dem Down-Syndrom [22] und der Osteogenesis imperfecta [23] sowie MLD [24; 25] eingesetzt. Der GMFM ist somit ein Instrument, das über ein Spektrum von verschiedenen Graden der körperlichen Fähigkeiten hinweg angewendet werden kann und die Fähigkeit eines Patienten hinsichtlich der Ausführung spezifischer Aufgaben in verschiedenen Körperpositionen bewertet. Die GMFM (GMFM-88) besteht aus 88 Testaufgaben, welche in 5 Dimensionen unterteilt sind: a) Liegen und Rollen; b) Sitzen; c) Krabbeln und Knien; d) Stehen; und e) Gehen, Laufen und Springen. Jede der 88 Fragen wird mit 0 bis 3 Punkten bewertet (maximale Punktzahl: 264). Die Ergebnisse jeder Dimension werden als Prozentsatz der maximalen Punktzahl für diese Dimension ausgedrückt. Der Gesamt-Score ergibt sich aus dem Durchschnitt der prozentualen Ergebnisse über die 5 Dimensionen, wobei 0 % dem Verlust aller willkürlichen Bewegungen entspricht und die meisten gesunden Kinder ihre maximale Punktzahl von näherungsweise 100 % im Alter von 60 Monaten erreichen [26-28].

Patientenrelevanz: Der Test dient der Beurteilung der grobmotorischen Funktion von Kindern. Der GMFM kann auch bei älteren Kindern angewendet werden: Dabei ist zu berücksichtigen, dass gesunde Kinder typischerweise bis zum Alter von etwa 5 Jahren einen Gesamtscore von 100 % erreichen. Ab diesem Zeitpunkt spiegelt der GMFM daher besonders deutlich Unterschiede zwischen behandelten und unbehandelten Patienten wider, da der potenzielle Unterschied bei jüngeren Kindern durch den altersbedingt noch nicht erreichbaren Maximalscore komprimiert sein kann. Verschiedene Studien konnten eine Interrater- sowie Test-Retest-Reliabilität, und eine interne und externe Sensitivität gegenüber Veränderungen für den GMFM demonstrieren [20; 21]. In früheren Untersuchungen wurde der Test für die neurologische Verlaufsevaluation von MLD-Patienten angewendet [24]. Dabei ist hervorzuheben, dass die MLD durch eine progrediente Demyelinisierung und Neurodegeneration sowie nachfolgendem fortschreitenden Verlust motorischer und kognitiver

Funktionen gekennzeichnet ist. Durch den Therapieansatz von OTL-200 kann der Verfall der motorischen Funktion stabilisiert oder verzögert werden.

Eine Übertragbarkeit der GMFM-Testergebnisse von Studien mit Kindern mit Zerebralparese auf andere Erkrankungen mit einem progredienten Verlauf grobmotorischer Einschränkungen, wie die MLD, ist daher angemessen. Es konnte gezeigt werden, dass LI-MLD-Patienten, die typischerweise im Alter von < 30 Monaten offensichtliche Symptome zeigen, eine progressive Abnahme der motorischen Funktion aufweisen und innerhalb von 2 bis 3 Jahren nach Beginn der Erkrankung bettlägerig sind und GMFM Scores von < 2 % des Gesamt-Scores eines gesunden Kindes im Alter von > 50 Monaten erzielen [24]. Somit wäre jedes Erreichen einer verbesserten motorischen Funktion in einer oder mehreren GMFM-Dimensionen, z. B. Sitzen oder Gehen, ein patientenrelevantes Ereignis für MLD-Patienten. In der initialen Nutzenbewertung wurde dieser Endpunkt durch den G-BA bereits als patientenrelevant eingestuft [17].

Neuropsychologische Tests

Neben den Auswirkungen der MLD auf die motorischen Funktionen zeigen MLD-Patienten außerdem einen Verlust kognitiver Funktionen. Diese werden mit fortlaufender Krankheitsprogression und der damit einhergehenden progredienten Demyelinisierung und Hirnatrophie immer weiter eingeschränkt. Historisch wurde die Verwendung des IQ gegenüber altersäquivalenten Scores oder dem DQ bevorzugt, da letztere den Normbereich nicht berücksichtigen. Bei einem IQ < 40 wird jedoch ein Bodeneffekt erreicht; unterhalb dieser Grenze können kognitiv beeinträchtigte Kinder nicht mehr zuverlässig bewertet werden, was die Sensitivität für die Überwachung der kognitiven Funktion über die Zeit vermindert. Um den Grad der kognitiven Beeinträchtigung auch jenseits des Bodeneffektes bei einem IQ < 40 bewerten zu können, wurde der DQ als explorative Analyse der kognitiven Funktion gemessen. In der initialen Nutzenbewertung wurde die Endpunkte dieser Kategorie durch den G-BA als prinzipiell patientenrelevant eingestuft [17].

Intelligenzquotient (IQ)

Der IQ misst die kognitiven und sprachlichen Fähigkeiten des Patienten und ist entscheidend für den Nachweis, dass die durch die MLD ausgelösten Veränderungen des zentralen Nervensystems (ZNS) durch OTL-200 stabilisiert oder verzögert werden. Da die MLD durch den Verlust der Motorik und der Kognition gekennzeichnet ist, ergänzt der IQ die Erfassung der motorischen Funktionen anhand des GMFC-MLD und des GMFM.

Patientenrelevanz: Die Patientenrelevanz der neuropsychologischen Tests wurde eingangs schon erläutert. Ein IQ von ≤ 55 gilt als Schwelle für eine schwere geistige Behinderung [29], daher wurde dieser als Grenze für die Analyse gewählt. Demnach ist der Endpunkt „IQ“ als patientenrelevant anzusehen.

Entwicklungsquotient (DQ) Performance

Die Verwendung von altersäquivalenten Scores und dem DQ ist zum Goldstandard für die Testung der kognitiven Funktion und der verbalen Beeinträchtigung bei hochgradig behinderten Patienten geworden. Der DQ Performance ist ein numerischer Indikator für die kognitive Entwicklung eines Kindes. Basierend auf den für den IQ entwickelten Schwellen für die Einstufung der kognitiven Entwicklung wurden folgende Kategorien für den DQ festgelegt: Eine normale kognitive Entwicklung ist definiert als ein DQ von ≥ 85, weshalb dies als Response-Schwelle für die Analyse verwendet wird. Eine milde kognitive Beeinträchtigung ist als ein DQ von ≥ 70 bis < 85, eine moderate kognitive Beeinträchtigung als ein DQ von ≥ 55 bis < 70 und eine schwere kognitive Beeinträchtigung als ein DQ von < 55 definiert.

Patientenrelevanz: Mit diesem Endpunkt wird die Erfassung von Wendepunkten im Entwicklungsverlauf ermöglicht und die longitudinale kognitive bzw. sprachliche Entwicklung kann im Hinblick auf eine normale Entwicklung, einen Stillstand oder eine Abnahme monitoriert werden. Die Sensitivität dieses Ansatzes wurde bei anderen neuropathischen lysosomalen Speicherkrankheiten gezeigt [30]. Die progrediente Abnahme kognitiver Fähigkeiten ist ein Kerncharakteristikum der MLD; somit wäre jegliches Erreichen und Erhalten eines sprachlichen Entwicklungsmeilensteins ein patientenrelevantes Ereignis. Neben dem IQ ist auch der DQ als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

ARSA-Aktivität

Die MLD repräsentiert ein Spektrum an Dysfunktionen aufgrund von verschiedenen Graden an ARSA-Mangel. Ein ARSA-Mangel führt zu einer toxischen Akkumulation von unzersetztem Substrat in den Lysosomen, welches wiederum zu einer progredienten Demyelinisierung und Neurodegeneration sowie nachfolgendem Verlust motorischer und kognitiver Funktionen und frühem Tod führt, insbesondere bei Patienten mit der früh einsetzenden MLD. Die Bestimmung der Wiederherstellung der ARSA-Aktivität im hämatopoetischen System wurde an verschiedenen Zelltypen der Patienten durchgeführt. Die ARSA-Aktivität in der Liquorflüssigkeit wurde ebenfalls quantifiziert, um indirekt zu belegen, dass transduzierte Zellen in das ZNS migriert sind und somit dort funktionelles ARSA-Enzym produzieren und freisetzen, wo der neurologische Schaden bei der MLD primär auftritt.

Patientenrelevanz: Eine Wiederherstellung der ARSA-Aktivität zeigt ein nachhaltiges Multilinien-Engraftment der gentechnisch veränderten autologen Zellen und bildet somit die Basis für einen kausalen Therapieerfolg. Somit ist sie als patientenrelevant anzusehen.

Sicherheit

Als UE wurde jedes unerwünschte medizinische Ereignis definiert, welches während der klinischen Studie auftrat. Abnormale Laborwerte oder Testergebnisse stellten nur dann ein UE dar, wenn dadurch klinische Zeichen oder Symptome auftraten oder sie einer Therapie bedurften. Die UE wurden durch den Patienten berichtet oder durch Fragen des Untersuchers oder andere Maßnahmen nach Systemorganklasse (kodiert nach Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA]) und Schweregrad erfasst. Therapieabbrüche sowie Hospitalisierungen aufgrund von UE wurden ebenfalls erfasst. Zusätzlich wurden SUEs erhoben; diese stellten jedes unerwünschte medizinische Ereignis dar, welches während der klinischen Studie auftrat und das gemäß den Common Toxicity Criteria (CTC) als Grad 4 (lebensbedrohlich) oder 5 (tödlich) eingestuft wurde.

Patientenrelevanz: Unerwünschte Ereignisse haben einen unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand des Patienten und sind somit als patientenrelevant zu betrachten. Entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verringerung von Nebenwirkungen vorliegt. In der initialen Nutzenbewertung wurde dieser Endpunkt durch den G-BA bereits als patientenrelevant eingestuft [17].

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.

wie zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell[6,7] in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Metaanalysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[8] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität[9, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p-Wert für Heterogenitätsstatistik ≥ 0,05), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

[6] Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. Res Syn Methods 2024; 15: 275-287.
[7] IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln,2023. https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html.
[8] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[9] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Die Patientenzahlen der insgesamt im Rahmen des IDS relevanten Studien sind nicht ausreichend, um eine Meta-Analyse gemäß den Vorgaben durchzuführen. Die Analyse des Evidenzkörper anhand der integrierten Analyse wurde im statistischen Analyseplan geplant und wurde im Rahmen der Zulassung befürwortet [7; 31].

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Für das IDS und die Studie 201222 wurden für beide ko-primären Endpunkte Sensitivitätsanalysen präspezifiziert. Für den GMFM Score bestand die Analyse darin, ein nach Alter und Behandlung adjustiertes Kovarianzanalyse-Modell (Analysis of Covariance, ANCOVA) Modell zu nutzen, bei welchem ein Score von 0 für Patienten angenommen wurde, die verstarben oder die Studie abbrachen. Wegen der potenziellen Decken- und Bodeneffekte beim GMFM Score wurde zusätzlich eine nicht-parametrische Kruskal-Wallis-Analyse durchgeführt. Als Sensitivitätsanalyse für die ARSA-Aktivität in mononukleären Zellen des peripheren Blutes (Peripheral Blood Mononuclear Cells, PBMC) wurde das gleiche Mixed effect Model Repeat Measurement (MMRM) Modell wie für die Auswertung des ko-primären Endpunktes verwendet, jedoch mit Rohdaten anstelle von imputierten Werten.

Die Daten der präspezifizierten Sensitivitätsanalysen zum GMFM Score und zur ARSA-Aktivität werden im Anhang 4-G dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (zum Beispiel die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation

soll anhand von Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere beziehungsweise –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen beziehungsweise die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

In der folgenden Tabelle 4-5 werden die gemäß statistischem Analysenplan *a priori* sowie die *post hoc* definierten Subgruppenanalysen des IDS aufgeführt. Die Wahl der Trennpunkte ist ebenfalls in der Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-5: Matrix *a priori* und *post hoc* definierte Subgruppen des IDS

Studie	**Subgruppen**				
	Geschlecht	Krankheitstyp [1]	Symptomstatus [2]	Konditionierungsregime [3]	Konditionierungsregime /AUC [4]
IDS*	○	●	●	●	●

●: *A priori* definierte Subgruppe. ○: *Post hoc* definierte Subgruppe

1: Krankheitstyp: LI vs. EJ

2: Symptomstatus zum Zeitpunkt der Behandlung: Präsymptomatisch vs. symptomatisch

3: Konditionierungsregime: MAC vs. SMAC vs. NB

4: AUC Schwellenwert: ≤ oder > 76 500 h*ng/ml

*: Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Auch der G-BA hat das IDS im Rahmen des ersten Nutzenbewertungsverfahrens für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen [3]. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation, der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien [7]. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt.

Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.

Im statistischen Analysenplan des IDS wurden zusätzlich die Subgruppe „Alter zum Zeitpunkt der Behandlung mit OTL-200“ und „Alter zum Zeitpunkt des Symptombeginns (tatsächliches oder vorhergesagtes Alter)“ genannt. Es wurden für diese Subgruppen keine Trennkriterien definiert. Eine *post hoc* Alterskategorisierung ist nicht sinnvoll, da in den Baseline-Charakteristika große Altersspannen zu sehen sind (siehe Abschnitt 4.3.2.2.2.1).

Zentrums- und Ländereffekte wurden *a priori* nicht definiert und können *post hoc* nicht ausgewertet werden, da die Studie 201222 und die EAPs in einem Studienzentrum durchgeführt wurden.

Gemäß den Anforderungen für Subgruppenanalysen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2) sind diese nur durchzuführen, wenn die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen. Zudem sind Subgruppenanalysen für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind. Somit ist eine Analyse zu potenziellen Effektmodifikatoren, das heißt klinische Faktoren, welche die Effekte beeinflussen, nur sinnvoll, wenn die Gesamtpopulation groß genug ist, um diese zu identifizieren. In Abschnitt 4.3.2.2.3.12 werden erst die Anforderungen an Subgruppenanalysen überprüft und dann gemäß der Modulvorlage nur die Subgruppenanalysen durchgeführt, für die diese Anforderungen erfüllt sind.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[10]. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)[11] oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes´sche Methoden nach Lu und Ades (2004)[12] sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)[13].

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta[14] etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nur durch Zufall erklärbar ist[15].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

[10] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[11] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
[12] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[13] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[14] Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods.
Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.
[15] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[16, 17, 18]

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und gegebenenfalls Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (gegebenenfalls inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages et cetera; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

[16] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[17] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[18] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (zum Beispiel Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (zum Beispiel basierend auf Metaanalysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (zum Beispiel statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
Es konnte keine RCT identifiziert werden.					
Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, das heißt. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Information hat den Stand vom 04.06.2026.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	---

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

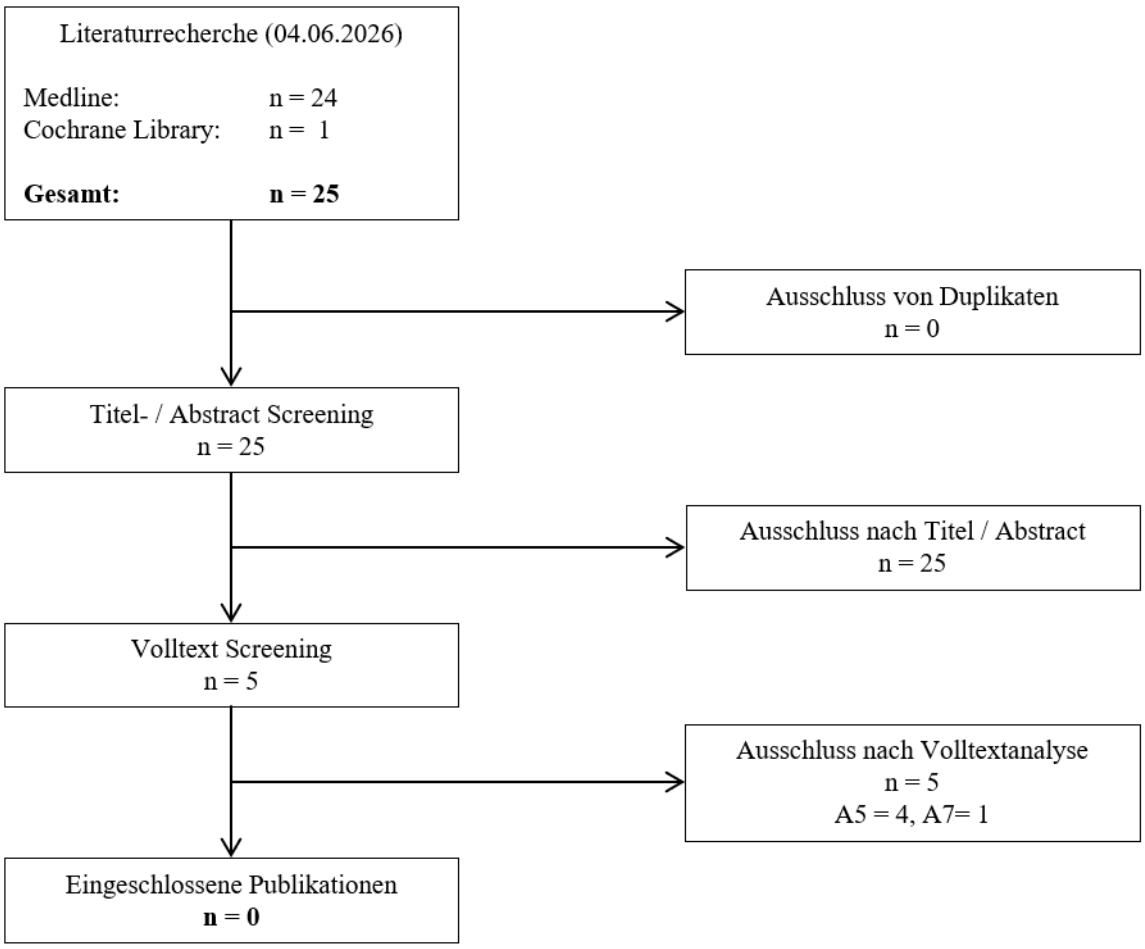


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Insgesamt wurden 25 Treffer in den Datenbanken erzielt. Nach der Prüfung auf Duplikate wurden 25 Publikationen anhand von Titel und Abstract bewertet. Es wurden 5 Treffer einer Volltextsichtung zugeführt. Letztlich konnte keine relevante Publikation identifiziert werden.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
Keine relevanten RCT identifiziert.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Information hat den Stand vom 04.06.2026.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein)
Keine relevanten Quellen identifiziert.				

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, das heißt. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Auf der Homepage des G-BA wurden zum Stand am 04.06.2026 keine relevanten Quellen identifiziert.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften gegebenenfalls sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
gegebenenfalls Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Keine Studien identifiziert.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Keine Studien identifiziert.						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
c: Zitat der Studienregistereinträge.
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.
Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	**Population** <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Nicht zutreffend.	---	---	---	---	---	---
Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.						

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<Gruppe 1>**	**<Gruppe 2>**	***gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera***
Nicht zutreffend.	---	---	---
Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.			

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)**	**Geschlecht w/m (%)**	***gegebenenfalls weitere Spalten mit Populationscharakteristika*** ***zum Beispiel Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig***	
Nicht zutreffend.	---	---	---	---	---	---
Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.						

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (das heißt im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung: Patient	Verblindung: Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
Nicht zutreffend.	---	---	---	---	---	---	---
Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-14 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.	---	---	---	---	---
Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst drei Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Metaanalyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inklusive Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-beobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen gegebenenfalls adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (zum Beispiel Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko sowie zum Anteil der zensierten Patienten im Zeitverlauf (zu mehreren

Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (zum Beispiel zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (zum Beispiel als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte

Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOCs und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

   – UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
   – Schwere UE (zum Beispiel CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
   – zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

6. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (zum Beispiel Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbruch wegen UE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, das heißt für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts beziehungsweise eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (zum Beispiel wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (zum Beispiel Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen die Metaanalysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (zum Beispiel Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	---
Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.	---	---	---	---	---	---
Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-17 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)**					
Nicht zutreffend.	---	---	---	---	---	---
Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.						

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [19]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

– Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.

– Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind.

[16] unbesetzt

- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-19 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Nicht zutreffend.	---	---	---	---	---	---
Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-20 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Nicht zutreffend.	---	---	---	---	---	---
Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Metaanalyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- beziehungsweise Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
Nicht zutreffend.	---	---	---	---	---
Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
Nicht zutreffend.	---	---	---	---	---
Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	---
Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.	---	---	---	---	---	---
Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-24 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)					
Nicht zutreffend.	---	---	---	---	---	---
Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.						

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

4.3.2.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-26: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Studie 201222	ja	ja[1]	abgeschlossen	8 Jahre Finaler Datenschnitt: 30.06.2025	OTL-200 oder BSC in der TIGET-NHx
CUP207394	ja	nein	abgeschlossen	8 Jahre Finaler Datenschnitt: 30.06.2025	OTL-200 kein Kontrollarm
CUP 206258 & HE 205029	ja	nein	abgeschlossen	8 Jahre Finaler Datenschnitt: 26.05.2025	OTL-200 kein Kontrollarm
Studie 205756	ja	ja[2]	abgeschlossen	10 Jahre Primäre Analyse: 22.08.2022 Geplantes Studienende: Q4 2026	OTL-200 kein Kontrollarm
1: Die Studie 201222 wurde von Ospedale San Raffaele / Fondazione Telethon, GlaxoSmithKline R&D Limited und anschließend Orchard Therapeutics R&D Limited gesponsert. 2: Orchard Therapeutics R&D Limited Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-26 hat, das heißt. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Information hat den Stand vom 04.06.2026.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-26 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-27: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Nicht zutreffend.	-
Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.	

4.3.2.2.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

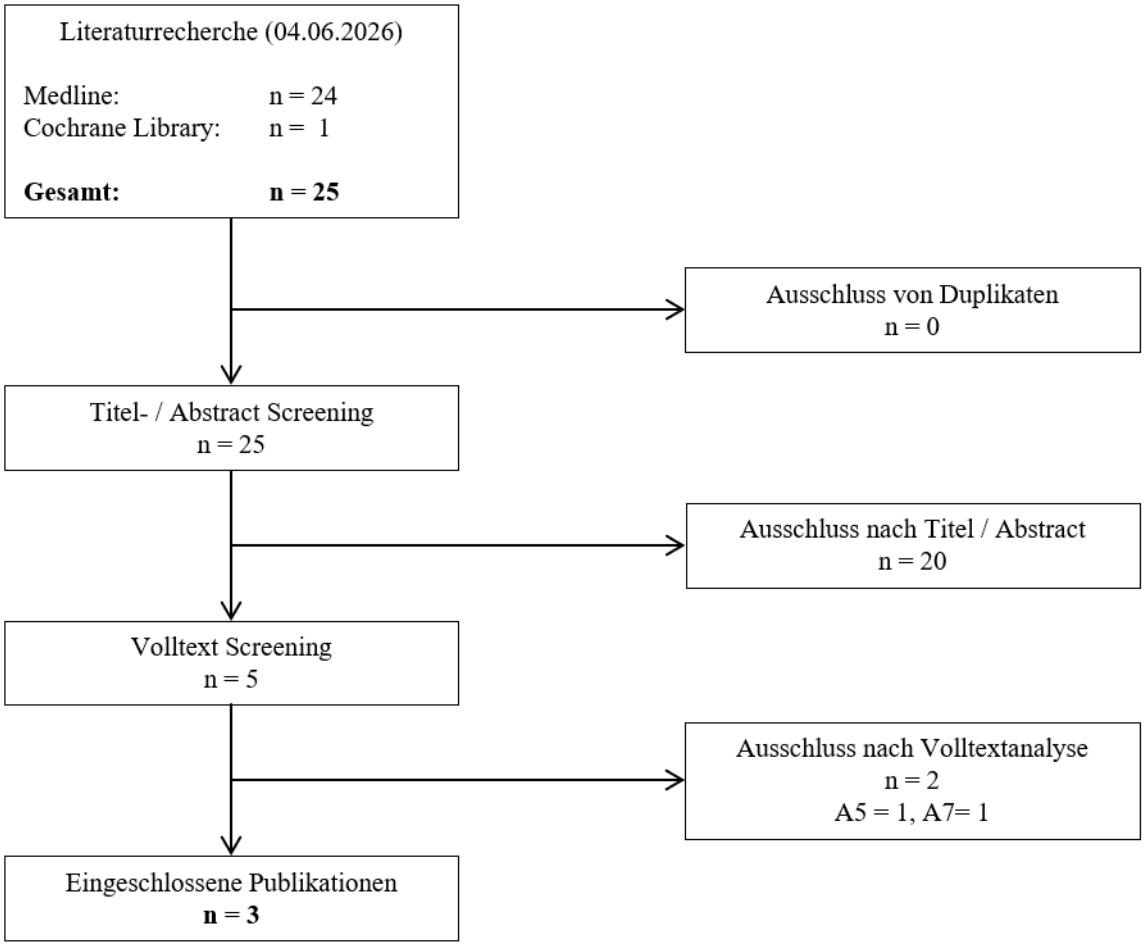


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Insgesamt wurden 25 Treffer in den Datenbanken erzielt. Nach einer Prüfung auf Duplikate wurden 25 Publikationen anhand von Titel und Abstract bewertet. Es konnten 5 Publikation für die Volltextsichtung identifiziert werden. Von diesen wurden 3 Publikationen als relevant eingeschlossen (siehe Tabelle 4-28).

Tabelle 4-28: Relevante Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche

Zitat	Publikation	Studie
[32]	Fumagalli *et al.* 2022	Studien 201222 + 205756
[33]	Fumagalli *et al.* 2025	Studie 201222
[34]	Zambon *et al.* 2025	Studie 205756

4.3.2.2.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-26) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-29: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
Studie 201222	Clincaltrials.gov: NCT01560182 [35] CTIS: 2024-515253-25-00 [36]	ja	ja	abgeschlossen
Studie 205756	Clinicaltrials.gov: NCT03392987 [15] CTIS: 2024-511970-66-00 [37] EU-CTR: 2017-001730-26 [38]	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-29 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Information hat den Stand vom 04.06.2026.

4.3.2.2.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-27) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-30: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein)
Studie 2012 22	Nutzenbewertung G-BA (Vorgangsnummer 2021-05-01-D-678) [17] Amendment 1 zur Nutzenbewertung [39] Amendment 2 zur Nutzenbewertung [40] Tragende Grunde zum Beschluss [3] Modul 4 [41]	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-30 hat, das heißt. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Information hat den Stand vom 04.06.2026.

4.3.2.2.1.5 Resultierender Studienpool: nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.2.1.1, 4.3.2.2.1.2, 4.3.2.2.1.3 und 4.3.2.2.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften gegebenenfalls sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-31: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
Nicht randomisierte vergleichende Studie						
Studie 201222	ja	ja[1]	nein	ja [42]	ja [35; 36]	ja [32; 33]
CUP 207394	ja	nein	nein	ja [43]	nein	ja [7]
CUP 206258 & HE 205029	ja	nein	nein	ja [44]	nein	ja [7]
Studie 205756	ja	ja[2]	nein	ja [45]	ja [15; 37; 38]	ja [34]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.

1: Die Studie 201222 wurde von Ospedale San Raffaele / Fondazione Telethon, GlaxoSmithKline R&D Limited und anschließend Orchard Therapeutics R&D Limited gesponsert.
2: Orchard Therapeutics R&D Limited

Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

4.3.2.2.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften

Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind Anhang 4-E zu hinterlegen.

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-32: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
IDS*						
Studie 201222 [1]	Nicht randomisierte, offene, prospektiv vergleichende monozentrische Studie	Kinder mit LI- oder EJ-MLD	OTL-200 Behandlung in Studie 201222 (n = 20 gesamt; n = 11 MSAS) Natürliche Verlaufskohorte TIGET-NHx (n = 31 gesamt; n = 10 MSAS)	Screening-Phase: Überprüfung der Anforderungen des CSP anhand der Ein-/Ausschlusskriterien Baseline-Phase: Ende der Screening-Phase bis zum Tag -5. Durchführung klinischer und instrumenteller Bewertungen vor Behandlung zur späteren Beurteilung der Wirksamkeit. Behandlungsphase: Von Tag -35 bis Tag 0: - Aufreinigung der Stammzellen des Patienten, - Entnahme von Knochenmark, - Konditionierung mit Busulfan (Tag -4 bis Tag -1), - Verabreichung des	Mailand, Italien 09.04.2010 – 30.06.2025 (DBL)	Ko-primäre Wirksamkeitsendpunkte: - Verbesserung von 10 % des GMFM Scores bei den behandelten Patienten im Vergleich zu den GMFM Scores in der historischen Kontrollpopulation mit MLD, bewertet im Jahr 2 nach der Behandlung - Signifikanter (≥ 2 SD) Anstieg der ARSA-Restaktivität im Vergleich zu den Werten vor der Behandlung, gemessen in PBMCs im Jahr 2 nach der Behandlung Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte: - Gesamtmortalität - GMFC-MLD - IQ/DQ Sicherheit: - UE

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
				Arzneimittels (Tag 0). Follow-Up-Phase: Mindestens 8 Jahre Nachbeobachtung nach der Behandlung [2] Finaler Datenschnitt: 30.06.2025 (DBL)		
CUP 207394	EAP	Kinder mit EJ-MLD	OTL-200 Behandlung in CUP 207394 (n = 1)	Screening-Phase: Überprüfung der Eignung anhand der im CSP genannten Kriterien Baseline-Phase: Durchführung klinischer und instrumenteller Bewertungen vor Behandlung zur späteren Beurteilung der Wirksamkeit Behandlungsphase: - Aufreinigung der Stammzellen des Patienten, - Entnahme von Knochenmark (Tag -4),	Mailand, Italien 23.04.2013 – 30.06.2025 (DBL)	Wirksamkeitsendpunkte: - ARSA-Restaktivität, gemessen in PBMCs, BM, MNCs - GMFM und GMFC-MLD Scores - Gesamtüberleben - IQ/DQ Sicherheitsendpunkte: - UE

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
				- Konditionierung mit Busulfan (Tag -4 bis Tag -1), - Verabreichung des Arzneimittels (Tag 0). Follow-Up-Phase: Mindestens 8 Jahre Nachbeobachtung nach der Behandlung [2] Finaler Datenschnitt: 30.06.2025 (DBL)		
CUP 206258 & HE 205029	EAP	Kinder mit LI- oder EJ-MLD	OTL-200 Behandlung in CUP 206258 & HE 205029 (n = 8)	Screening-Phase: Überprüfung der Anforderungen des CSP anhand der Ein-/Ausschlusskriterien Baseline-Phase: Ende der Screening-Phase bis zum Tag -5. Durchführung klinischer und instrumenteller Bewertungen vor Behandlung zur späteren Beurteilung der Wirksamkeit Behandlungsphase: Von Tag -35 bis Tag 0: - Aufreinigung der	Mailand, Italien CUP 206258: 16.01.2017 – 26.05.2025 (DBL) HE 205029: 29.12.2015 – 26.05.2025 (DBL)	Wirksamkeitsendpunkte: - ARSA-Restaktivität, gemessen in PBMCs, BM MNCs - GMFM und GMFC-MLD Scores - Gesamtüberleben - IQ/DQ - MRT-Score - NCV-Index - Lansky Performance Status - Entwicklungsmeilensteine/ elternberichtete Beobachtungen - Vektorkopienzahl in PBMCs, PB und BM Zellpopulationen Sicherheitsendpunkte: - UE

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
				Stammzellen des Patienten, - Entnahme von Knochenmark, - Konditionierung mit Busulfan (Tag -4 bis Tag -1), - Verabreichung des Arzneimittels (Tag 0 [HE] und Tag 1[CUP]). Follow-Up-Phase: Mindestens 8 Jahre Nachbeobachtung nach der Behandlung [2] Finaler Datenschnitt: 26.05.2025 (DBL)		

1: Die Studie 201222 ist die pivotale Studie.

2: Die mit OTL-200 behandelten Patienten gingen am Ende ihrer Nachbeobachtung in der Studie 201222 und den EAPs in die Langzeit-Follow-Up-Studie LongTERM-MLD (Studie OTL-200-10) über.

*: Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Auch der G-BA hat das IDS im Rahmen des ersten Nutzenbewertungsverfahrens für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen [3]. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation, der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien [7]. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt. Als supportive Evidenz wird ergänzend zu den o. g. Daten ebenfalls eine kombinierte Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo in Anhang 4-J vorgelegt. Diese Analyse ergänzt die primäre Evidenz der Geschwisterkinder-Analyse des IDS um Daten von weiteren 10 präsymptomatischen Patienten mit LI- oder EJ-MLD und ihrer jeweiligen Geschwisterkinder.

Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.

Tabelle 4-33: Charakterisierung der Interventionen – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	OTL-200	*Busulfan-Konditionierungsschema*	TIGET-NHx
IDS*			
Studie 201222 [1]	Autologe $CD34^+$-angereicherte Zellfraktion, die transduzierte $CD34^+$-Zellen enthält, die für das Enzym ARSA kodieren. Die Studienmedikation besteht aus den in Kochsalzlösung resuspendierten Zellen, wobei jeder Patient eine separate Charge erhält [2]. Die minimale Dosis der Studienmedikation, verabreicht an Tag 0, betrug 2×10^6 $CD34^+$ HSPC/kg, mit einem Ziel von 5×10^6 bis 10×10^6 $CD34^+$ HSPC/kg und einer maximalen Dosis von 20×10^6 $CD34^+$ HSPC/kg, abhängig von der Ausbeute der Zellen nach der Herstellung. Die Verabreichung der Studienmedikation erfolgte über eine i. v. Infusion über etwa 10 bis 20 Minuten.	Patienten, die vor Januar 2014 behandelt wurden, erhielten eine SMAC bestehend aus 14 Dosen Busulfan (verabreicht i. v. alle 6 Stunden) von Tag -4 bis Tag -1. Die erste Dosis wurde auf der Grundlage des Körpergewichts des Patienten verabreicht, wobei Dosisanpassungen vorgenommen wurden, um eine AUC von 4 800 µg*h/l (Bereich 4 200 bis 5 600 µg*h/l) zu erreichen, was einer erwarteten kumulativen AUC von 67 200 µg*h/l (Bereich 58 800 bis 78 400 µg*h/l) entsprach. Ab Januar 2014 wurde das Busulfan-Konditionierungsschema modifiziert. Unter dem modifizierten MAC erhielten die Patienten von Tag -4 bis Tag -1 insgesamt 4 Dosen Busulfan (gegeben als 3-stündige i. v. Infusion, die alle 20 bis 24 Stunden verabreicht wurde). Die erste Dosis wurde auf der Grundlage der Körperoberfläche der Testperson und je nach Alter verabreicht. Die nachfolgenden Dosen wurden so angepasst, dass die kumulative Ziel-AUC von 85 000 µg*h/l (Bereich von 76 500 bis 93 500 µg*h/l) erreicht wurde.	Keine Intervention, BSC
CUP 207394	Autologe $CD34^+$-angereicherte Zellfraktion, die transduzierte $CD34^+$-Zellen enthält, die für das Enzym ARSA kodieren. Die Studienmedikation besteht aus den in Kochsalzlösung resuspendierten Zellen, wobei jeder Patient eine separate Charge erhält. Die Zieldosis betrug 2×10^6 bis 25×10^6 $CD34^+$ HSPC/kg, es wurden $6{,}7 \times 10^6$ $CD34^+$ HSPC/kg verabreicht. Die Verabreichung der Studienmedikation erfolgte über eine i. v. Infusion über etwa 10 bis 20 Minuten.	Der Patient erhielt eine SMAC bestehend aus 14 Dosen Busulfan (verabreicht i. v. alle 6 Stunden) von Tag -4 bis Tag -1. Die initiale Dosis war 0,95 mg/kg. Dosisanpassungen wurden vorgenommen, um eine AUC von 4 800 µg*h/l (Bereich 4 200 bis 5 600 µg*h/l) zu erreichen, was einer erwarteten kumulativen AUC von 67 200 µg*h/l (Bereich 58 800 bis 78 400 µg*h/l) entsprach.	Keine Intervention, BSC

Studie	OTL-200	*Busulfan-Konditionierungsschema*	TIGET-NHx
CUP 206258 & HE 205029	Autologe $CD34^+$-angereicherte Zellfraktion, die transduzierte $CD34^+$-Zellen enthält, die für das Enzym ARSA kodieren. Die Studienmedikation besteht aus den in Kochsalzlösung resuspendierten Zellen, wobei jeder Patient eine separate Charge erhält. Die minimale Dosis der Studienmedikation, verabreicht an Tag 0 (HE 205029) bzw. Tag 1 (CUP 206258), betrug 2×10^6 $CD34^+$ HSPC/kg, mit einem Ziel von 5×10^6 bis 10×10^6 $CD34^+$ HSPC/kg und einer maximalen Dosis von 20×10^6 $CD34^+$ HSPC/kg, abhängig von der Ausbeute der Zellen nach der Herstellung. Die Verabreichung der Studienmedikation erfolgte über eine i. v. Infusion über etwa 10 bis 20 Minuten.	Patienten erhielten eine SMAC bestehend aus 14 Dosen Busulfan (verabreicht i. v. alle 6 Stunden) von Tag -4 bis Tag -1. Die erste Dosis wurde auf der Grundlage des Körpergewichts des Patienten verabreicht, wobei Dosisanpassungen vorgenommen wurden, um eine AUC von 4 800 µg*h/l (Bereich 4 200 bis 5 600 µg*h/l) zu erreichen, was einer erwarteten kumulativen AUC von 67 200 µg*h/l (Bereich 58 800 bis 78 400 µg*h/l) entsprach. Unter dem modifizierten MAC erhielten die Patienten von Tag -4 bis Tag -1 insgesamt 4 Dosen Busulfan (gegeben als 3-stündige i. v. Infusion, die alle 20 bis 24 Stunden verabreicht wurde). Die erste Dosis wurde auf der Grundlage der Körperoberfläche der Testperson und je nach Alter verabreicht. Die nachfolgenden Dosen wurden so angepasst, dass die kumulative Ziel-AUC von 85 000 µg*h/l (Bereich von 76 500 bis 93 500 µg*h/l) erreicht wurde.	Keine Intervention, BSC

1: Die Studie 201222 ist die pivotale Studie.

2: Eine separate Charge wurde für jeden Patienten hergestellt. Es erhielten drei Patienten OTL-200 aus zwei Chargen: Zwei Patienten erhielten OTL-200, das aus Stammzellen aus frischem Knochenmark und aus dem eingefrorenen Backup hergestellt wurde. Bei einem Patienten war die Ausbeute der $CD34^+$-HSPC aus der therapeutischen Knochenmark-Entnahme zu gering. Die PBMCs wurden 2 Wochen später entnommen und zusammen mit den aufgetauten Zellen der therapeutischen Entnahme zu 2 Chargen verarbeitet.

*: Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Auch der G-BA hat das IDS im Rahmen des ersten Nutzenbewertungsverfahrens für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen [3]. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation, der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien [7]. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt.

Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.

Die verabreichte Dosis von OTL-200 variierte für jeden Patienten innerhalb des empfohlenen Dosis-Bereichs von $2 – 20 \times 10^6$ $CD34^+$ hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen (Hematopoietic Stem and Progenitor Cell, HSPC)/kg.

Im Rahmen der Studie 201222 sowie der EAPs wurden die Patienten mit einer Formulierung von OTL-200 behandelt, welche aus dem frisch hergestellten Zellpräparat bestand. Zur Verlängerung der Haltbarkeit und für eine größere Flexibilität bezüglich der Behandlung außerhalb des Studienzentrums in Italien für die kommerzielle Verfügbarkeit von OTL-200 wurde als weiterer Schritt nach der Herstellung eine Kryokonservierung eingeführt. OTL-200

wird ausschließlich in der kryokonservierten Formulierung vermarktet. Im Rahmen der Zulassung wurde die Vergleichbarkeit zwischen beiden Formulierungen geprüft und bestätigt: Gemäß EPAR liegen hinreichende Daten vor, die eine Vergleichbarkeit beider Formulierungen belegen [7]. Die Wirksamkeit und Sicherheit der kryokonservierten Formulierung von OTL-200 wurde im Rahmen der Studie 205756 untersucht [15]. Als supportive Evidenz wird ergänzend zu den o. g. Daten ebenfalls eine kombinierte Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo vorgelegt.

Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der in die Geschwisterkinder-Analyse des IDS eingeschlossenen Patienten sowie der Studie 201222 sind in der Tabelle 4-34 und Tabelle 4-107 dargestellt.

Tabelle 4-34: Geschwisterkinder-Analyse des IDS – Baseline-Charakteristika der Studienpopulationen – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

IDS **MSAS**	**Behandlungsarm**	
	OTL-200 **N = 17**	**NHx** **N = 15**
Baseline-Charakteristika		
N		
201222 204949 205029 206258	11 0 3 3	0 15 0 0
Geschlecht		
Weiblich Männlich	7 (41) 10 (59)	9 (60) 6 (40)
Alter zum Zeitpunkt des ersten Kontakts zur Teilnahme an der Studie [Monate]		
n Mittelwert SD Median Minimum Maximum	17 23,81 32,71 12,96 3,59 136,38	15 30,72 20,12 20,13 17,66 74,14

IDS MSAS	Behandlungsarm	
	OTL-200 N = 17	**NHx N = 15**
Baseline-Charakteristika		
Alter zu Krankheitsbeginn (vorhergesagtes Alter zu Krankheitsbeginn bei präsymptomatischen Patienten) [Monate]		
n Mittelwert SD Median Minimum Maximum	17 28,71 19,11 18,00 15,00 75,00	15 27,93 20,90 18,00 15,00 75,00
Alter zu Diagnosestellung MLD [Monate]		
n Mittelwert SD Median Minimum Maximum	17 21,36 32,40 11,02 1,88 131,91	15 42,83 19,59 34,97 21,18 85,23
Alter zu Screening/Studieneinschluss [Monate]		
n Mittelwert SD Median Minimum Maximum	17 24,08 32,49 12,94 6,57 136,21	15 71,75 37,19 60,71 34,89 176,43
Alter zum Zeitpunkt der Gentherapie [Monate]		
n Mittelwert SD Median Minimum Maximum	11 34,07 39,31 17,74 7,56 139,66	---
Ethnie		
Nicht Hispanisch oder Latino Hispanisch oder Latino	16 (94) 1 (6)	14 (93) 1 (7)
Abstammung		
Weiß - Arabisch/Nordafrikanische Herkunft Weiß - Kaukasisch/Europäisch	4 (24) 13 (76)	3 (20) 12 (80)

IDS MSAS	Behandlungsarm	
	OTL-200 N = 17	**NHx N = 15**
Baseline-Charakteristika		
Symptomstatus zu Screening/Studieneinschluss		
Präsymptomatisch Symptomatisch	16 (94) 1 (6)	0 (0) 15 (100)
Symptomstatus zum Zeitpunkt der Gentherapie		
Präsymptomatisch Symptomatisch	15 (88) 2 (12)	0 (NaN) 0 (NaN)
MLD-Krankheitstyp		
Früh juvenil Spät infantil	4 (24) 13 (76)	4 (27) 11 (73)
GMFM Score [%]		
n Mittelwert SD Median Minimum Maximum	17 61,26 26,20 65,02 13,41 98,61	11 21,19 30,42 9,33 1,18 96,40
GMFC-MLD Level		
Level 0 Level 1 Nicht zutreffend [1]	3 (18) 2 (12) 12 (71)	0 (0) 4 (27) 11 (73)
In PBMCs gemessene ARSA-Aktivität [nmol/mg/h] [2]		
n Mittelwert SD Median Minimum Maximum	17 25,79 0,00 25,79 25,79 25,79	1 25,79 NB 25,79 25,79 25,79
Intelligenzquotient – Performance		
n Mittelwert SD Median Minimum Maximum	17 99,29 14,04 95,00 75,00 124,00	5 65,80 12,30 70,00 52,00 82,00

IDS MSAS	Behandlungsarm	
	OTL-200 N = 17	**NHx N = 15**
Baseline-Charakteristika		
Intelligenzquotient – Verbal		
n Mittelwert SD Median Minimum Maximum	16 107,50 15,89 109,00 79,00 130,00	5 78,80 7,56 82,00 68,00 86,00
MRT Score		
n Mittelwert SD Median Minimum Maximum	17 0,88 1,71 0,00 0,00 4,75	11 16,36 6,51 13,50 10,25 28,50
NCV Index		
n Mittelwert SD Median Minimum Maximum	17 -3,94 3,42 -3,14 -10,25 0,55	7 -13,22 1,00 -13,59 -14,30 -11,69
Busulfan Konditionierungsregime		
SMAC MAC	9 (53) 8 (47)	0 (NaN) 0 (NaN)
Exposition gegenüber Busulfan AUC gesamt [µg x h/l]		
n Mittelwert SD Median Minimum Maximum	17 77785,21 8067,60 78574,17 63420,00 87940,00	---

IDS MSAS	Behandlungsarm	
	OTL-200 N = 17	**NHx N = 15**
Baseline-Charakteristika		
CD34+ HSPC Dosis [x 10^6 HSPC/kg] Knochenmark		
n Mittelwert SD Median Minimum Maximum	17 12,46 5,73 12,50 4,20 25,90	---
1: Der GMFC-MLD kann nicht vor einem Alter von 18 Monaten angewendet werden, da er auf der Gehfähigkeit basiert, außer die Person hat bereits im Alter von < 18 Monaten mit dem Laufen begonnen. Für die Patienten der natürlichen Verlaufskohorte stehen retrospektive Daten für die Datenanalysen zur Verfügung. 2: Da sich die Werte für die ARSA-Aktivität unterhalb des messbaren Bereichs bewegten, wurden diese mit dem LLOQ imputiert. Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.		

Die Patienten des für die Geschwisterkinder-Analyse verwendeten Matched Sibling Analysis Sets (MSAS; weitere Ausführungen hierzu siehe im nachfolgenden Abschnitt zur Studienbeschreibung) des IDS, die mit OTL-200 behandelt wurden (N = 17), sind zu 41 % weiblich und zu 59 % männlich. Im MSAS der TIGET-NHx (N = 15) wurden 60 % weibliche Patienten rekrutiert und 40 % männliche Patienten. Im Median hatten die Patienten im Alter von 12,96 Monaten (MSAS des IDS) bzw. 20,13 Monaten (MSAS der TIGET-NHx) den ersten Kontakt zum Studienzentrum. Das mediane Alter zu Krankheitsbeginn (vorhergesagtes Alter zu Krankheitsbeginn bei präsymptomatischen Patienten) lag bei 18 Monaten sowohl für das MSAS des IDS als auch für das MSAS der TIGET-NHx. Das mediane Alter bei Diagnosestellung lag bei 11,02 Monaten bzw. 34,97 Monaten. Die Patienten wurden im medianen Alter von 12,94 Monaten bzw. 60,71 Monaten in die jeweilige Studie eingeschlossen. Die Patienten des MSAS des IDS wurden im medianen Alter von 17,74 Monaten mit OTL-200 behandelt. Der Großteil der Patienten war in beiden Studienarmen nicht-hispanoamerikanischer/lateinamerikanischer Herkunft.

Die krankheitsspezifischen Charakteristika zeigen auf, dass im MSAS des IDS 94 % der Patienten zum Zeitpunkt des Screenings präsymptomatisch waren. Da ein Patient mit LI-MLD Symptome zwischen Studieneinschluss und dem Zeitpunkt der Gentherapie entwickelte, waren zum Zeitpunkt der Gentherapie mit OTL-200 nur noch 88 % der Patienten präsymptomatisch. Dieser Patient wurde zwar in der Studie 201222 behandelt, entspricht jedoch nicht der zugelassenen Zielpopulation. Zur Wahrung des ITT-Prinzips wurde dieser Patient jedoch in alle Analysen eingeschlossen. Alle Patienten des MSAS der TIGET-NHx waren zum Zeitpunkt des Studienbeginns symptomatisch. Basierend auf der Einteilung der MLD anhand von

Krankheitstypen wiesen zu Studienbeginn 76 % im MSAS des IDS die LI-Ausprägung auf und 24 % die EJ-Ausprägung. Im MSAS der TIGET-NHx wurden 73 % der LI-Ausprägung und 27 % der EJ-Ausprägung zugeordnet.

Patienten im MSAS der TIGET-NHx waren zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses im Median älter als die Patienten des MSAS des IDS und alle bereits symptomatisch. Die Identifikation von präsymptomatischen MLD-Patienten ist aufgrund eines bisher fehlenden Neugeborenen-Screenings für die MLD-Erkrankung schwierig.

Die Patienten des MSAS des IDS, die mit OTL-200 behandelt wurden, hatten zu Baseline einen medianen GMFM Score von 65,02 % und befanden sich zu 18 % bzw. 12 % im GMFC-MLD Level 0 bzw. 1. Es wird darauf hingewiesen, dass der GMFC-MLD nicht vor einem Alter von 18 Monaten angewendet werden kann, da er auf der Gehfähigkeit basiert, außer die Person hat bereits im Alter von < 18 Monaten mit dem Laufen begonnen. Der IQ Performance lag bei 95,00 und der verbale IQ bei 109,00, der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) Score bei 0 und der Nervenleitgeschwindigkeit (Nerve Conduction Velocity, NCV)-Index bei -3,14.

Im MSAS der TIGET-NHx lag der GMFM Score bei 9,33 %, kein Patient befand sich im GMFC-MLD Level 0 und 27 % der Patienten befanden sich im GMFC-MLD Level 1. Der IQ Performance lag bei 70,00 und der verbale IQ bei 82,00, der MRT Score bei 13,50 und der NCV-Index bei -13,59.

Die in PBMCs gemessene ARSA-Aktivität lag zu Baseline im Mittel bei 25,79 nmol/mg/h für die Patienten des MSAS des IDS. Da sich die Werte für die ARSA-Aktivität unterhalb des messbaren Bereichs bewegten, wurden diese mit der unteren Nachweisgrenze (lower limit of quantification, LLOQ) imputiert.

Alle mit OTL-200 behandelten Patienten des MSAS des IDS erhielten eine systemische Konditionierungstherapie mit Busulfan vor der Behandlung mit OTL-200. Davon erhielten 53 % der Patienten eine sub-myeloablative Konditionierung (sub-myeloablative conditioning, SMAC) und 47 % der Patienten eine myeloablative Konditionierung (myeloablative conditioning, MAC). Die Exposition gegenüber Busulfan gemessen anhand der Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC) lag im Mittel bei 77 785,21 µg × h/L und die CD34+ HSPC Dosis bei 12,46 × 10^6 HSPC/kg.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (das heißt im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Für die erneute Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von OTL-200 werden im vorliegenden Modul 4A zum einen die finalen Daten der Geschwisterkinder-Analyse des IDS vorgelegt, da diese Analyse die Evidenzgrundlage des bisherigen G-BA Beschlusses darstellt und die erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung auch diese reiferen Daten entsprechend berücksichtigen sollte. Diese Daten stellen die primäre Grundlage zur Ableitung des Zusatznutzens für präsymptomatische Patienten mit LI- oder EJ-MLD dar. Zum anderen werden gemäß der Befristungsauflage die finalen Daten der Studie 201222 einschließlich der Geschwisterkinder-Analyse vorgelegt. Die Ergebnisse der Studie 201222 werden anhand der ITT-Population getrennt für die prä- und frühsymptomatischen Patienten dargestellt. Als supportive Evidenz wird außerdem die Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo vorgelegt. Für frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD werden zur Ableitung des Zusatznutzens Daten basierend auf einem Vergleich des IDS mit Daten von Patienten aus der Studie TIGET-NHx vorgelegt.

Die Verwendung des IDS wurde von der EMA befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Auch der G-BA hat das IDS im Rahmen des ersten Nutzenbewertungsverfahrens für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen [3]. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation, der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien [7]. Es kommt hinzu, dass die Bewertung in der Studie 201222 und den EAPs vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt wurde und so die im Rahmen der EAPs erzeugten klinischen Daten hinsichtlich ihrer Evidenzstärke mit denen der Studie 201222 vergleichbar sind.

Insgesamt besteht das IDS aus folgendem Datenpool:

- der pivotalen Studie 201222: eine nicht-randomisierte, abgeschlossene, offene, prospektive, vergleichende (nicht-parallele Kontrolle), monozentrische Studie mit an früheinsetzender (d. h. LI oder EJ) MLD erkrankten Kindern (n = 20; insgesamt davon verfügbar für die Geschwisterkinder-Analyse: n = 11) sowie

- dem CUP 207394 (n = 1), dem CUP 206258 (n = 5) und dem HE 205029 (n = 3) (insgesamt davon verfügbar für die Geschwisterkinder-Analyse: n = 6).

Die Studie 201222 ist eine nicht-randomisierte, abgeschlossene, offene, prospektive, vergleichende (nicht-parallele Kontrolle), monozentrische Studie mit an LI- oder EJ-MLD erkrankten Kindern. Der Studienverlauf für den Behandlungsarm mit OTL-200 ist in Abbildung 4-3 dargestellt.

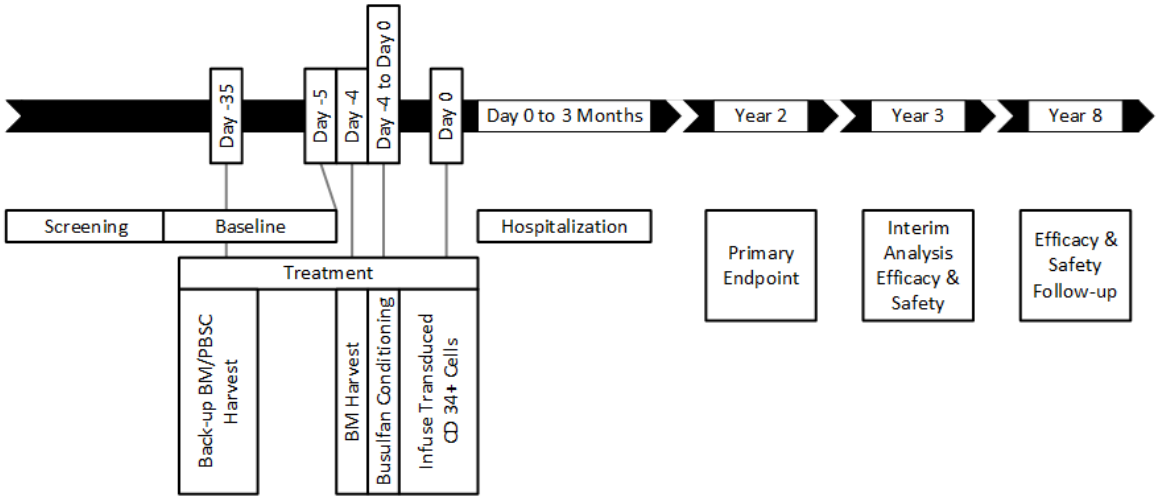


Abbildung 4-3: Studienverlauf Studie 201222 für den Behandlungsarm mit OTL-200

Im Rahmen der Studie 201222 wurden die Patienten für mindestens 8 Jahre nach erfolgter Behandlung nachbeobachtet (siehe Tabelle 4-108). Die mit OTL-200 behandelten Patienten gingen am Ende ihrer Nachbeobachtung in der Studie in die Langzeit-Follow-Up-Studie LongTERM-MLD (Studie OTL-200-10) über. Die Auswertung der primären Endpunkte erfolgte 2 Jahre nach der Gentherapie sowie auf Anforderung der EMA zusätzlich 3 Jahre nach der Gentherapie.

Als Vergleich für die Daten der Studien zu OTL-200 werden Daten der Studie TIGET-NHx verwendet. Die Studie TIGET-NHx war als externer Vergleichsarm für die Studie 201222 präspezifiziert, so dass es sich bei der zur Verfügung stehenden Evidenzgrundlage insgesamt um eine nicht randomisierte vergleichende Studie handelt. Die Patienten wurden ab 2002 in die Studie TIGET-NHx eingeschlossen. Hierbei handelt es sich um Patienten, die am selben Studienstandort wie Patienten der Studie 201222 und der EAPs betreut wurden, aber aufgrund fortgeschrittener MLD-Symptome nicht für eine Teilnahme an diesen Studien geeignet waren. Die Daten der TIGET-NHx Studie sind eine Mischung aus Querschnitts- und Längsschnittdaten, wobei einige Patienten Daten zu mehreren Zeitpunkten aufwiesen, während von anderen Patienten nur Daten zu einem Zeitpunkt vorlagen. Dies kann daran liegen, dass die Patienten aufgrund der schnell fortschreitenden Erkrankung nicht in der Lage waren zu den Studienbesuchen zu reisen und/oder verstarben. Zusätzlich zu den prospektiven Daten nach Studieneinschluss standen für einige Patienten retrospektive GMFC-MLD-Daten zur Verfügung, die vor Studieneinschluss erhoben wurden und für Analysen verwendet wurden. In der Studie 201222 gibt es einen hohen Anteil an Patienten mit Geschwisterkindern (59 % der Population im IDS), die in der natürlichen Verlaufsstudie TIGET-NHx untersucht wurden. Die

MLD wird aufgrund eines bisher fehlenden Neugeborenen-Screenings überwiegend erst durch bereits erkrankte ältere Geschwisterkinder identifiziert, weshalb eine Geschwisterkinder-Analyse durchgeführt wurde, um zusätzliche Evidenz für die Zulassung zu generieren [7]. Bei der Geschwisterkinder-Analyse handelt es sich insofern um einen geeigneten Vergleich, da Geschwister mit dem gleichen Genotyp und der gleichen familiären und sozialen Umgebung die geringste Variabilität in den Ausgangsbedingungen und im Krankheitsverlauf zeigen sollten [7; 11; 14]. Die Ableitung des Zusatznutzens für die präsymptomatischen Patienten beruhte im initialen Nutzenbewertungsverfahren auf ebendieser Geschwisterkinder-Analyse des IDS [3; 6].

Nachdem die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten der Studienteilnehmer ihre Einwilligung nach erfolgter Aufklärung erteilt hatten, wurden die Patienten in die klinische Studie 201222 bzw. in die EAPs aufgenommen. Der Ablauf der vier Protokollphasen war für die Studie 201222 bzw. die EAPs wie folgt:

1. Screening-Phase: Die Anforderungen, die das Studienprotokoll für die Aufnahme der Teilnehmer definiert, wurden anhand der Ein-/Ausschlusskriterien überprüft.

2. Baseline-Phase: Vom Ende der Screening-Phase bis zum Tag -5. Der Zweck der Baseline-Phase war es, klinische und instrumentelle Bewertungen zum letztmöglichen Zeitpunkt vor der Behandlung durchzuführen, mit denen später die Wirksamkeit der Behandlung beurteilt wird. Die Patienten des HE 205029 wurden während der Baseline-Phase 3 – 5 Tage hospitalisiert, um einen zentralen Venenkatheter anzulegen und um die Entnahme des Knochenmarks als Back-up vorzubereiten.

3. Behandlungsphase: Von Tag -35 bis Tag 0 in der Studie 20122 und im CUP 206258. Die Behandlungsphase begann mit der Aufreinigung der Stammzellen des Patienten aus dem Knochenmark oder aus mobilisierten PBMCs für ein Back-up, das beim Auftreten von Transplantatversagen oder technischen Problemen während der Herstellung des Arzneimittels oder für eine zusätzliche Herstellung infundiert werden sollte. Das Datum der Entnahme von Knochenmark oder PBMCs als Back-up war flexibel und hing von den Charakteristika des Patienten und dem klinischen Bedarf ab. Die Behandlungsphase umfasste die Entnahme von Knochenmark (und in einem Fall die Entnahme von mobilisiertem peripherem Blut), die Herstellung des Arzneimittels (Tag -4) und die Konditionierung mit Busulfan (Tag -4 bis Tag -1) und endete mit der Verabreichung des Arzneimittels (Tag 0) in Studie 20122 und im HE 205029. Im CUP 206258 wurde das Arzneimittel an Tag 1 verabreicht.

4. Follow-Up-Phase: Mindestens 8 Jahre Nachbeobachtung nach der Behandlung zur Beurteilung der Erreichung der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte. Die mit OTL-200 behandelten Patienten gingen am Ende ihrer Nachbeobachtung in der Studie 201222 und den EAPs in die Langzeit-Follow-Up-Studie LongTERM-MLD (Studie OTL-200-10) über.

In der Studie TIGET-NHx erhielten die Patienten Best Supportive Care (BSC).

Relevante Analysepopulationen

ITT-Population (Studie 201222 und IDS)

In der ITT-Population werden alle eingeschlossenen Patienten berücksichtigt, welche die Einschlusskriterien beim Screening erfüllten, deren Einwilligung vorlag und die OTL-200 erhalten haben. Die ITT-Population der Studie 201222 umfasst 20 und die ITT-Population des IDS 29 mit OTL-200 behandelte Patienten.

Safety-Population (nur IDS)

Die Safety-Population umfasst alle eingeschlossenen Patienten des IDS, die OTL-200 erhalten haben. Diese Population wurde für Sicherheitsendpunkte herangezogen. Die Safety-Population des IDS umfasst 29 Patienten und ist somit identisch mit der ITT-Population des IDS.

Population für die Geschwisterkinder-Analyse (IDS, IDS + Cryo und Studie 201222)

Die Geschwisterkinder-Analyse wurde basierend auf dem sogenannten MSAS durchgeführt. Diese Population umfasst Patienten der ITT-Population der Studie 201222, der Studie 205756 sowie alle Patienten der EAPs mit unbehandelten Geschwistern in der Studie TIGET-NHx.

Die Patienten im MSAS weisen aufgrund der jeweils vergleichbaren zugrundeliegenden Genetik und des identen sozialen Umfeldes ein niedrigeres Level an Variabilität bezüglich des klinischen Phänotyps auf als Populationen ohne derartige Übereinstimmungen. Die Ableitung des Zusatznutzens für die präsymptomatischen Patienten beruhte im initialen Nutzenbewertungsverfahren auf ebendieser Geschwisterkinder-Analyse des IDS [3; 6].

Für die Analyse des GMFM Scores erfolgte außerdem ein Matching der Patienten basierend auf deren Alter sowie dem Krankheitssubtyp in Übereinstimmung mit dem statistischen Analyseplan. Dort war für diesen Endpunkt ein Matching zum Zeitpunkt Jahr 2 und Jahr 3 nach Behandlung präspezifiziert [31]. Dieser Ansatz wurde gewählt, da für den GMFM Score ein Vergleich zwischen behandelten Patienten und Patienten mit natürlichem Krankheitsverlauf – anders als für die im Rahmen der ITT-Population dargestellten bzw. ausgewerteten Endpunkte – basierend auf der Entwicklung der Patienten zu einem präspezifizierten Zeitpunkt (z. B. Jahr 2) vorgenommen wird.

Das nachfolgend beschriebene Matching wurde für den GMFM Score für alle Populationen und Erhebungszeitpunkte verwendet und wird nachfolgend exemplarisch für das Jahr 2 nach Behandlung beschrieben: Für das Matching wurde die jeweilige Altersspanne aller behandelten LI- bzw. EJ-MLD-Patienten zu Jahr 2 nach Behandlung definiert. Für den Vergleich wurden dann – soweit verfügbar – die Daten der natürlichen Verlaufskohorte verwendet, die zu einem beliebigen Untersuchungszeitpunkt (prospektiv oder retrospektiv) in einem Alter erhoben wurden, das innerhalb der jeweiligen Altersspanne zu Jahr 2 nach Behandlung der mit OTL-200 behandelten Patienten lag. Dabei war eine Abweichung um bis zu 3 Monate im Hinblick auf die Untergrenze der Altersspanne zulässig. Das bedeutet, dass für eine Altersspanne von beispielsweise 43 bis 55 Monaten für alle behandelten LI-MLD-Patienten zu Jahr 2 jeder LI-MLD-Patient der TIGET-NHx Studie zum Zwecke eines Vergleichs eingeschlossen werden konnte, der zum Zeitpunkt seiner Untersuchung zwischen 40 und 55 Monate alt war. Lagen für

einen unbehandelten Patienten mehrere in Frage kommende Untersuchungszeitpunkte vor, wurde der früheste vollständige Datensatz zum Vergleich herangezogen.

Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation

Eine Erhebung der Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation ist aufgrund der einmaligen Verabreichung der Therapie und eines Mangels an alternativen potenziell kurativen Therapieoptionen nicht sinnhaft. Die Patienten erhalten für den Fall des Auftretens von Symptomen nach der Behandlung mit OTL-200 wie für MLD üblich BSC.

Nachbeobachtungsdauer

Die Nachbeobachtungsdauer betrug für alle mit OTL-200 behandelten Patienten in Übereinstimmung mit dem Studienprotokoll mindestens 8 Jahre.

Die in der Geschwisterkinder-Analyse des IDS berücksichtigten und mit OTL-200 behandelten Patienten wurden im Median für 10,58 Jahre nachbeobachtet, während die mediane Nachbeobachtungsdauer für die korrespondierenden Geschwisterkinder 4,54 Jahre betrug (siehe Tabelle 4-35).

Tabelle 4-35: Geschwisterkinder-Analyse des IDS – Dauer des Follow-Ups

Geschwisterkinder-Analyse des IDS*	**Behandlungsarm**	
	OTL-200 (N = 17)	**NHx (N = 15)**
Dauer des Follow-Ups, Jahre		
n	17	15
Mittelwert	10,69	5,36
SD	2,56	3,86
Median	10,58	4,54
Minimum	7,64	1,96
Maximum	15,23	17,94

*: Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Auch der G-BA hat das IDS im Rahmen des ersten Nutzenbewertungsverfahrens für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen [3]. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation, der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien [7]. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt.

Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.

Die mit OTL-200 behandelten Patienten gingen am Ende ihrer Nachbeobachtung in der Studie 201222 und den EAPs in die Langzeit-Follow-Up-Studie LongTERM-MLD (Studie OTL-200-10) über.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulationen der im Rahmen diese Nutzendossiers verwendeten Studien decken die vorgesehene Zielpopulation ab und erfüllen deren demografische und krankheitsspezifische Charakteristika. Es konnten keine maßgeblichen Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen. Die Charakteristika und der Krankheitsverlauf der Patienten der TIGET-NHx Studie sind auf die deutsche Studie zum natürlichen Verlauf der Erkrankung von Kehrer *et al*. übertragbar [46].

4.3.2.2.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-36: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
IDS*						
Studie 201222	nein	ja	nein	nein	ja	ja
CUP 207394	nein	ja	nein	nein	ja	ja
CUP 206258 + HE 205029	nein	ja	nein	nein	ja	ja
*: Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Auch der G-BA hat das IDS im Rahmen des ersten Nutzenbewertungsverfahrens für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen [3]. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation, der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien [7]. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt. Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-36 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Im IDS erfolgt der Vergleich mit den Daten zum natürlichen Verlauf der Erkrankung aus der TIGET-NHx-Studie. Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Auch der G-BA hat das IDS im Rahmen des ersten Nutzenbewertungsverfahrens für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen [3]. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation, der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien. Der nicht randomisierte Vergleich zur TIGET-NHx-Studie war in Studie 201222 präspezifiziert und wurde von der EMA akzeptiert [7]. Die Ableitung des Zusatznutzens für OTL-200 erfolgt basierend auf den Ergebnissen der Geschwisterkinder-Analyse, da diese einen methodisch robusten Vergleich darstellt und im Rahmen der ersten Nutzenbewertung ebenfalls Grundlage für die Erteilung des Zusatznutzens für präsymptomatische Patienten war.

Die Berichterstattung erfolgt unabhängig von den Ergebnissen und es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-37: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Endpunkt	Geschwisterkinder-Analyse des IDS	IDS	Studie 201222	Geschwisterkinder-Analyse der Studie 201222	IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten)	Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo
Mortalität						
Gesamtüberleben	ja	---[3]	ja	ja	ja	ja
Darstellung der Daten in Modul 4A	Tabelle 4-40	---[3]	**Präsympt.** Tabelle 4-109 **Frühsympt.** Tabelle 4-130	Tabelle 4-154	Tabelle 4-177	Tabelle 4-200
Alter zum Zeitpunkt des Todes	ja	---[3]	ja	ja	ja	ja
Darstellung der Daten in Modul 4A	Tabelle 4-41	---[3]	**Präsympt.** Tabelle 4-110 **Frühsympt.** Tabelle 4-131	Tabelle 4-155	Tabelle 4-178	Tabelle 4-201
Morbidität						
Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS)	ja	---[3]	ja	ja	ja	ja
Darstellung der Daten in Modul 4A	Tabelle 4-44 Tabelle 4-45	---[3]	**Präsympt.** Tabelle 4-111 Tabelle 4-112 **Frühsympt.** Tabelle 4-132 Tabelle 4-133	Tabelle 4-156 Tabelle 4-157	Tabelle 4-179 Tabelle 4-180	Tabelle 4-202 Tabelle 4-203

Endpunkt	Geschwisterkinder-Analyse des IDS	IDS	Studie 201222	Geschwisterkinder-Analyse der Studie 201222	IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten)	Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo
GMFC-MLD Level	ja	---[3]	ja	ja	ja	ja
Darstellung der Daten in Modul 4A	Tabelle 4-48 Tabelle 4-49 Tabelle 4-50 Tabelle 4-51	---[3]	**Präsympt.** Tabelle 4-113 Tabelle 4-114 Tabelle 4-115 Tabelle 4-116 **Frühsympt.** Tabelle 4-134 Tabelle 4-135 Tabelle 4-136 Tabelle 4-137	Tabelle 4-158 Tabelle 4-159 Tabelle 4-160 Tabelle 4-161	Tabelle 4-181 Tabelle 4-182 Tabelle 4-183 Tabelle 4-184	Tabelle 4-204 Tabelle 4-205 Tabelle 4-206 Tabelle 4-207
GMFM Score	ja	---[3]	ja	ja	ja	ja
Darstellung der Daten in Modul 4A	Tabelle 4-54 Tabelle 4-55	---[3]	**Präsympt.** Tabelle 4-117 **Frühsympt.** Tabelle 4-138	Tabelle 4-162 Tabelle 4-163	Tabelle 4-185 Tabelle 4-186	Tabelle 4-208 Tabelle 4-209

Endpunkt	Geschwisterkinder-Analyse des IDS	IDS	Studie 201222	Geschwisterkinder-Analyse der Studie 201222	IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten)	Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo
Neuropsychologische Tests [1]	ja	---[3]	ja	ja	ja	ja
Darstellung der Daten in Modul 4A	Tabelle 4-58	---[3]	**Präsympt.**	Tabelle 4-164	Tabelle 4-187	Tabelle 4-210
	Tabelle 4-59		Tabelle 4-118	Tabelle 4-165	Tabelle 4-188	Tabelle 4-211
	Tabelle 4-60		Tabelle 4-119	Tabelle 4-166	Tabelle 4-189	Tabelle 4-212
	Tabelle 4-61		Tabelle 4-120	Tabelle 4-167	Tabelle 4-190	Tabelle 4-213
	Tabelle 4-62		Tabelle 4-121	Tabelle 4-168	Tabelle 4-191	Tabelle 4-214
	Tabelle 4-63		Tabelle 4-122	Tabelle 4-169	Tabelle 4-192	Tabelle 4-215
	Tabelle 4-64		Tabelle 4-123	Tabelle 4-170	Tabelle 4-193	Tabelle 4-216
	Tabelle 4-65		Tabelle 4-124	Tabelle 4-171	Tabelle 4-194	Tabelle 4-217
	Tabelle 4-66		Tabelle 4-125	Tabelle 4-172	Tabelle 4-195	Tabelle 4-218
	Tabelle 4-67		Tabelle 4-126	Tabelle 4-173	Tabelle 4-196	Tabelle 4-219
			Tabelle 4-127			
			Frühsympt.			
			Tabelle 4-139			
			Tabelle 4-140			
			Tabelle 4-141			
			Tabelle 4-142			
			Tabelle 4-143			
			Tabelle 4-144			
			Tabelle 4-145			
			Tabelle 4-146			
			Tabelle 4-147			
			Tabelle 4-148			

Endpunkt	Geschwisterkinder-Analyse des IDS	IDS	Studie 201222	Geschwisterkinder-Analyse der Studie 201222	IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten)	Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo
DQ Performance	ja	---[3]	ja	ja	ja	ja
Darstellung der Daten in Modul 4A	Tabelle 4-70 Tabelle 4-71	---[3]	**Präsympt.** Tabelle 4-128 Tabelle 4-129 **Frühsympt.** Tabelle 4-149 Tabelle 4-150	Tabelle 4-174 Tabelle 4-175	Tabelle 4-197 Tabelle 4-198	Tabelle 4-220 Tabelle 4-221
ARSA-Aktivität	---[2]	ja	---[2]	---[2]	---[2]	---[2]
Darstellung der Daten in Modul 4A	---[2]	Tabelle 4-74	---[2]	---[2]	---[2]	---[2]
Sicherheit						
UE	---[2]	ja	---[2]	---[2]	---[2]	---[2]
Darstellung der Daten in Modul 4A	---[2]	Tabelle 4-77 Tabelle 4-78 Tabelle 4-79	---[2]	---[2]	---[2]	---[2]
Schwere UE (CTCAE ≥ 3)	---[2]	ja	---[2]	---[2]	---[2]	---[2]
Darstellung der Daten in Modul 4A	---[2]	Tabelle 4-80 Tabelle 4-81 Tabelle 4-82	---[2]	---[2]	---[2]	---[2]
Therapieabbrüche aufgrund von UE	---[2]	ja	---[2]	---[2]	---[2]	---[2]
Darstellung der Daten in Modul 4A	---[2]	Tabelle 4-85 Tabelle 4-86 Tabelle 4-87	---[2]	---[2]	---[2]	---[2]

Endpunkt	Geschwisterkinder-Analyse des IDS	IDS	Studie 201222	Geschwisterkinder-Analyse der Studie 201222	IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten)	Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo
SUE	---[2]	ja	---[2]	---[2]	---[2]	---[2]
Darstellung der Daten in Modul 4A	---[2]	Tabelle 4-90 Tabelle 4-91 Tabelle 4-92	---[2]	---[2]	---[2]	---[2]
Hospitalisierungen aufgrund von UE	---[2]	ja	---[2]	---[2]	---[2]	---[2]
Darstellung der Daten in Modul 4A	---[2]	Tabelle 4-95 Tabelle 4-96	---[2]	---[2]	---[2]	---[2]

1: Die folgenden neuropsychologischen Scores wurden erfasst: Gesamt IQ, Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index IQ, Arbeitsgedächtnis-Index IQ, verbaler IQ; Performance Score IQ.

2: Auf eine Darstellung der Daten wird verzichtet, da hinsichtlich der Beurteilung der ARSA-Aktivität bzw. des Sicherheitsprofils von OTL-200 die Daten der Gesamtpopulation des IDS relevanter sind als die Darstellung derjenigen Patienten, welche in die Geschwisterkinder-Analyse eingegangen sind, aufgrund der breiteren Datenbasis und der naturgemäß fehlenden Vergleichsmöglichkeit mit einer externen natürlichen Kontrolle.

3: Die Daten des IDS werden ausschließlich für die Beurteilung der ARSA-Aktivität bzw. des Sicherheitsprofils von OTL-200 dargestellt, um hier die Gesamtheit der mit OTL-200 behandelten Patienten abzubilden.

Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.

4.3.2.2.3.1 Gesamtüberleben – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtüberleben“

Studie	Operationalisierung
IDS*	Für die Analyse des Gesamtüberlebens wurde das Alter zum Zeitpunkt des Todes unabhängig von der Todesursache erfasst. Folgende Annahmen wurden zugrunde gelegt: • Für den Fall, dass der Tag zum Zeitpunkt des Todes nicht berichtet wurde, wurde für Patienten im Behandlungsarm der erste Tag des jeweiligen Monats angenommen, außer es gab Hinweise darauf, dass der Patient zu Beginn des Monats am Leben war. In diesem Fall wurde der Tag nach dem letzten Tag, für den ein Überleben des Patienten bekannt war, als Todeszeitpunkt angenommen. Für Patienten mit natürlichem Verlauf der Erkrankung wurde der letzte Tag eines Monats als Todeszeitpunkt angenommen. • Für den Fall, dass der Monat zum Zeitpunkt des Todes nicht berichtet wurde, wurde für Patienten im Behandlungsarm der Monat Januar des letzten Jahres oder des letzten Datums (der spätere Zeitpunkt zählte), für das ein Überleben des Patienten bekannt war, als Todeszeitpunkt angenommen. Für Patienten mit natürlichem Verlauf der Erkrankung wurde der Monat Dezember als Todeszeitpunkt angenommen. • Für den Fall, dass der Monat und das Jahr zum Zeitpunkt des Todes nicht berichtet wurden, wurde der Patient zum letzten Zeitpunkt, für den ein Überleben des Patienten bekannt war, zensiert. Für die Analyse des Gesamtüberlebens wird Tod als Ereignis betrachtet. • Patienten, für die das Ereignis nicht auftrat oder welche die Studie abbrachen, bevor das Ereignis eintrat, wurden jeweils zum Zeitpunkt der Analyse zensiert. • Falls ein Patient die Studie vor dem Ende der Follow-Up-Phase abbrach, wurde dieser Patient rechtszensiert zum letzten Studienbesuch und kategorisiert als „zensiert, Studienabbruch“. • Falls ein Patient die Studie abgeschlossen hat, wurde dieser Patient rechtszensiert direkt zum letzten Studienbesuch und kategorisiert als „zensiert, Studie abgeschlossen“. • Falls ein Patient zum Zeitpunkt der Analyse weiterhin an der Studie teilnahm, wurde dieser Patient rechtszensiert zum letzten Studienbesuch und kategorisiert als „zensiert, laufendes Follow-Up“ <u>Population</u> Für die Auswertung des Gesamtüberlebens wurde primär das MSAS für das IDS herangezogen (Erläuterung siehe Abschnitt 4.3.2.2.2.1.). Die Darstellung der weiteren Daten erfolgt in den jeweiligen Anhängen: Studie 201222 siehe Anhang 4-G, Studie 201222/MSAS siehe Anhang 4-H, IDS vs. TIGET-NHx für frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD siehe Anhang 4-I sowie IDS + Cryo/MSAS siehe Anhang 4-J. <u>Erhebungszeitraum</u> Die Erfassung von Todesfällen erfolgte während des gesamten Studienzeitraums. <u>Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet</u>: • Überlebensrate • Alter zum Zeitpunkt des Todes

Studie	Operationalisierung
	Statistik/Darstellung der Ergebnisse Die Effektmaße RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiGs eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen angewendet. Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mittels Cox Regression mit Behandlung (OTL-200, TIGET-NHx) als kategoriale Variable bestimmt. Im Plot des Kaplan-Meier-Schätzers wird zusätzlich ein p-Wert des Log-Rank-Tests dargestellt.
*: Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Auch der G-BA hat das IDS im Rahmen des ersten Nutzenbewertungsverfahrens für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen [3]. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation, der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien [7]. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt. Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-39: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
IDS*	nein	ja	ja	ja
*: Das IDS besteht aus den Daten der Studie 201222 sowie aus den Daten der drei EAPs (CUP 207394, CUP 206258 + HE 205029). Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-39 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Im IDS erfolgt der Vergleich mit den Daten zum natürlichen Verlauf der Erkrankung aus der Studie TIGET-NHx. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien. Der nicht randomisierte Vergleich zur TIGET-NHx-Studie war in Studie 201222 präspezifiziert und wurde von der EMA akzeptiert [7]. Die Ableitung des Zusatznutzens für OTL-200 erfolgt basierend auf den Ergebnissen der Geschwisterkinder-Analyse, da diese einen methodisch robusten Vergleich darstellt und im Rahmen der ersten Nutzenbewertung ebenfalls Grundlage für die Erteilung des Zusatznutzens für präsymptomatische Patienten war.

Die Analyse beinhaltet zwei Patienten (MLD11 und MLD14), die zum Zeitpunkt der Gentherapie nicht präsymptomatisch waren. Zur Wahrung der Datenintegrität mit der initialen Nutzenbewertung (hier waren beide Patienten Bestandteil der Analyse auf welcher der Zusatznutzen für präsymptomatische Patienten mit LI- und EJ-MLD beruhte) und um eine möglichst breite Datenbasis für die Geschwisterkinder-Analyse zur Verfügung stellen zu können, wurden beide Patienten in die Analyse eingeschlossen. Zudem handelt es sich bei dem Patienten MLD11 um einen Patienten mit LI-MLD, der zum Zeitpunkt des Screenings noch präsymptomatisch war und zum Zeitpunkt der Gentherapie als symptomatisch eingestuft wurde. Die Berücksichtigung dieses Patienten im Rahmen der Analyse ist relevant für die Aufrechterhaltung des ITT-Prinzips. Da der Behandlungseffekt von OTL-200 bei präsymptomatischen Patienten ausgeprägter ist als bei symptomatischen Patienten weisen die Daten eine Verzerrung zuungunsten von OTL-200 auf. Die dargestellten Daten zeigen trotz dieser Verzerrung einen dramatischen Effekt für die Behandlung präsymptomatischer Patienten mit LI- oder EJ-MLD mit OTL-200.

Die Berichterstattung erfolgt unabhängig von den Ergebnissen und es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Es ist davon auszugehen, dass es bei einem Endpunkt wie „Gesamtüberleben“ zu keiner relevanten Verzerrung kommen kann, da keine Interpretation des Ereignisses notwendig ist.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossier zu verweisen.

IDS/MSAS – Geschwisterkinder-Analyse

Tabelle 4-40: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Überlebensrate“, nicht randomisierte vergleichende Studien

IDS	Behandlungsarm		OTL-200 vs. NHx Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	OTL-200	NHx			
N	**17**	**15**	**RR**	**OR**	**ARR**
Überlebensrate					
n (%)	17 (100 %)	15 (100 %)	2,07 [1,224; 3,515] 0,0009	39,67 [2,019; 779,138] 0,0009	0,53 [0,281; 0,786] < 0,0001
Ja (%) Nein (%)	17 (100 %) 0 (0 %)	7 (47 %) 8 (53 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Die Überlebensrate nach Behandlung mit OTL-200 war in der Geschwisterkinder-Analyse des IDS statistisch signifikant höher im Vergleich zu unbehandelten Patienten aus der Studie TIGET-NHx: Während nach der Behandlung mit OTL-200 noch alle Patienten am Leben waren, waren in der natürlichen Verlaufskohorte bereits 8 Patienten (53 %) verstorben. Das relative Risiko (RR) betrug 2,07 (95 %-KI: [1,224; 3,515]; p = 0,0009).

Tabelle 4-41: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Alter zum Zeitpunkt des Todes“, nicht randomisierte vergleichende Studien

IDS	**Behandlungsarm**		**OTL-200 vs. NHx**
	OTL-200	**NHx**	**Proportional Hazard Annahme**
N	**17**	**15**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
Alter zum Zeitpunkt des Todes [Jahre]			
n (%)	17 (100 %)	15 (100 %)	
Ereignisse (%)	0 (0 %)	8 (53 %)	
[Min, Max]* (Jahre)	[8,408; 22,398]	[3,526; 19,896]	
10. Perzentil* (Jahre)	NB	5,10	NB
25. Perzentil* (Jahre)	NB	5,69	NB
50. Perzentil/Median [95 %-KI]* (Jahre)	NB [NB; NB]	10,19 [5,155; NB]	[NB; NB] NB
75. Perzentil* (Jahre)	NB	NB	
90. Perzentil* (Jahre)	NB	NB	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.
**: Deskriptive Zeitangaben basieren auf Ereignis- und Zensierungszeitpunkten.*

Das mediane Alter zum Zeitpunkt des Todes betrug in der Studie TIGET-NHx 10,19 Jahre (95 %-KI: [5,155; nicht berechenbar (NB)]). Zum Zeitpunkt der finalen Analyse waren noch alle mit OTL-200 behandelten Patienten (medianes Alter zum Zeitpunkt des Datenschnitts: 13,56 Jahre) am Leben. Da nach der Behandlung mit OTL-200 keine Todesfälle auftraten, konnte das mediane Alter zum Zeitpunkt des Todes nicht berechnet und es konnte dementsprechend auch kein HR abgeleitet werden.

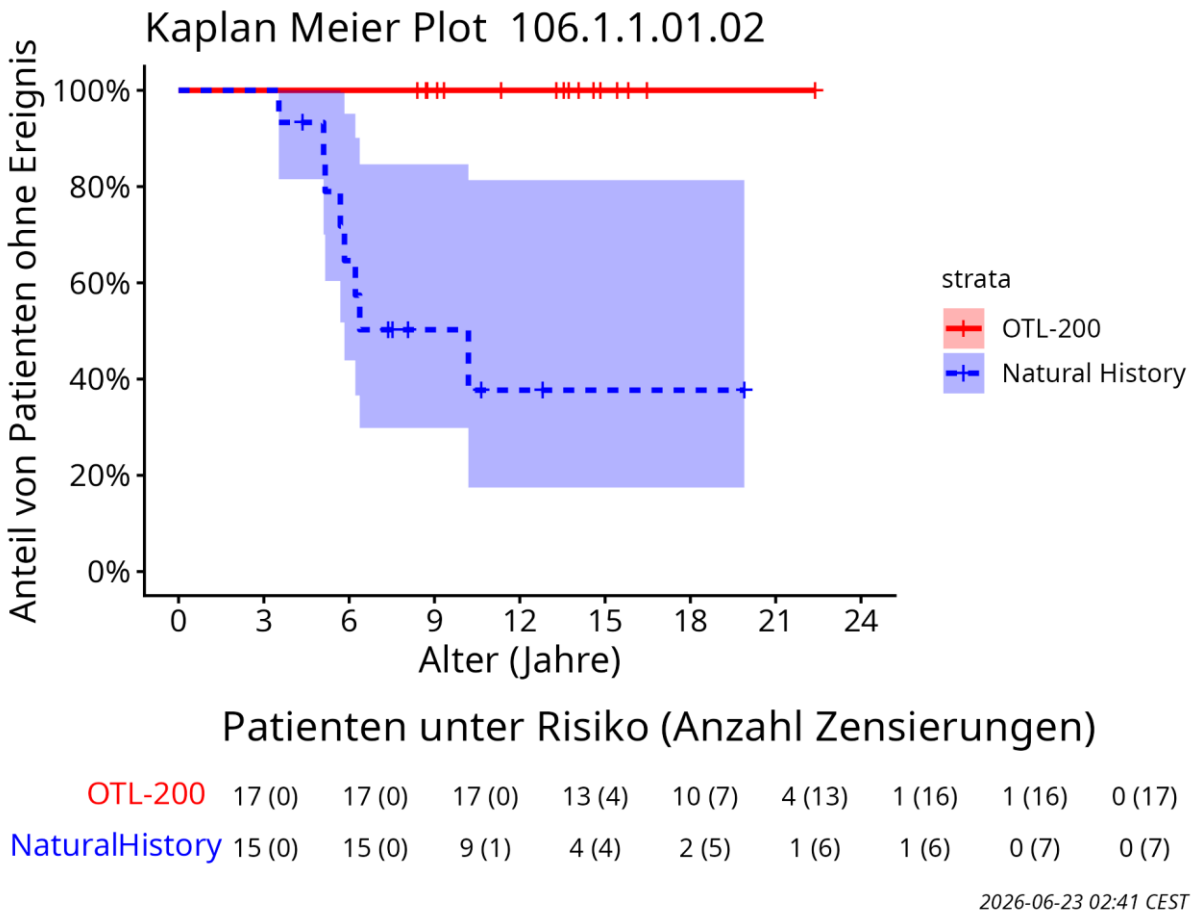


Abbildung 4-4: IDS/MSAS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter zum Zeitpunkt des Todes“, nicht randomisierte vergleichende Studien

Die Kaplan-Meier-Kurve separiert sich ab einem Alter von 5 Jahren deutlich. Nach der Behandlung mit OTL-200 zeigt sich eine wesentlich höhere Wahrscheinlichkeit für eine längere Lebenserwartung (Abbildung 4-4).

Bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.2.2.2.1.

4.3.2.2.3.2 Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS) – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts „Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS)“

Studie	Operationalisierung
IDS*	Das Alter zum Zeitpunkt einer schweren motorischen Beeinträchtigung oder Tod (Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung, sMFS) ist definiert: • als die Zeit von der Geburt bis zum frühesten Verlust der Fortbewegung und des Sitzens ohne Unterstützung, die Kontrolle des Kopfes ist möglich (GMFC-MLD Level 5 oder höher) oder • als Tod aus jeglichen Gründen (andernfalls werden die Patienten zum Datum der letzten GMFC-MLD Bewertung zensiert). Das initiale Datum an dem der Verlust des selbständigen Gehens (oder Tod) auftritt ist das sMFS Datum. Bei Erreichen eines GMFC-MLD Levels von 5 gehen die Patienten in ein schwerwiegendes Krankheitsstadium über, da sie sich in diesem Stadium weder fortbewegen noch ohne Unterstützung sitzen können. Nur die Kopfkontrolle ist im Level 5 weiterhin erhalten, wohingegen im Level 6 dann zusätzlich weder Kopf- noch Rumpfkontrolle möglich sind [7]. Die Aufrechterhaltung eines GMFC-MLD Levels von unter 5 ist daher von sehr großer Bedeutung für die Patienten. <u>Population</u> Für die Auswertung des Alters bei schwerer motorischer Beeinträchtigung oder Tod wurde primär das MSAS für das IDS herangezogen (Erläuterung siehe Abschnitt 4.3.2.2.2.1.). Die Darstellung der weiteren Daten erfolgt in den jeweiligen Anhängen: Studie 201222 siehe Anhang 4-G, Studie 201222/MSAS siehe Anhang 4-H, IDS vs. TIGET-NHx für frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD siehe Anhang 4-I sowie IDS + Cryo/MSAS siehe Anhang 4-J. <u>Erhebungszeitraum</u> Die Erfassung erfolgte während des gesamten Studienzeitraums. <u>Aussagekraft</u> Die GMFC-MLD ist unabhängig vom Alter; dabei ist zu beachten, dass das Instrument die Fähigkeit des Patienten voraussetzt, selbständig zu gehen und daher nicht vor dem Alter von 18 Monaten eingesetzt werden kann. Es gilt: Je niedriger das Level, desto ausgeprägter sind die motorischen Fähigkeiten. Ein GMFC-MLD Level von 5 zeigt eine schwere Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf. <u>Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet</u>: • Anteil überlebende Patienten ohne schwere motorische Beeinträchtigung • Alter zum Zeitpunkt einer schweren motorischen Beeinträchtigung oder Tod

Studie	Operationalisierung
	Statistik/Darstellung der Ergebnisse Die Effektmaße RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiGs eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen angewendet. Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mittels Cox Regression mit Behandlung (OTL-200, TIGET-NHx) als kategoriale Variable bestimmt. Im Plot des Kaplan-Meier-Schätzers wurde zusätzlich ein p-Wert des Log-Rank-Tests dargestellt.
*: Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Auch der G-BA hat das IDS im Rahmen des ersten Nutzenbewertungsverfahrens für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen [3]. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation, der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien [7]. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt. Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-43: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS)“ – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
IDS*	nein	ja	ja	ja
*: Das IDS besteht aus den Daten der Studie 201222 sowie aus den Daten der drei EAPs (CUP 207394, CUP 206258 + HE 205029). Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-43 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Im IDS erfolgt der Vergleich mit den Daten zum natürlichen Verlauf der Erkrankung aus der Studie TIGET-NHx. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien. Der nicht randomisierte Vergleich zur TIGET-NHx-Studie war in Studie 201222 präspezifiziert und wurde von der EMA akzeptiert [7]. Die Ableitung des Zusatznutzens für OTL-200 erfolgt basierend auf den Ergebnissen der Geschwisterkinder-Analyse, da diese einen methodisch robusten Vergleich darstellt und im Rahmen der ersten Nutzenbewertung ebenfalls Grundlage für die Erteilung des Zusatznutzens für präsymptomatische Patienten war.

Die Analyse beinhaltet zwei Patienten (MLD11 und MLD14), die zum Zeitpunkt der Gentherapie nicht präsymptomatisch waren. Zur Wahrung der Datenintegrität mit der initialen Nutzenbewertung (hier waren beide Patienten Bestandteil der Analyse auf welcher der Zusatznutzen für präsymptomatische Patienten mit LI- und EJ-MLD beruhte) und um eine möglichst breite Datenbasis für die Geschwisterkinder-Analyse zur Verfügung stellen zu können, wurden beide Patienten in die Analyse eingeschlossen. Zudem handelt es sich bei dem Patienten MLD11 um einen Patienten mit LI-MLD, der zum Zeitpunkt des Screenings noch präsymptomatisch war und zum Zeitpunkt der Gentherapie als symptomatisch eingestuft wurde. Die Berücksichtigung dieses Patienten im Rahmen der Analyse ist relevant für die Aufrechterhaltung des ITT-Prinzips. Da der Behandlungseffekt von OTL-200 bei präsymptomatischen Patienten ausgeprägter ist als bei symptomatischen Patienten weisen die Daten eine Verzerrung zuungunsten von OTL-200 auf. Die dargestellten Daten zeigen trotz dieser Verzerrung einen dramatischen Effekt für die Behandlung präsymptomatischer Patienten mit LI- oder EJ-MLD mit OTL-200.

Die Berichterstattung erfolgt unabhängig von den Ergebnissen, und es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossier zu verweisen.

IDS/MSAS – Geschwisterkinder-Analyse

Tabelle 4-44: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Anteil überlebende Patienten ohne schwere motorische Beeinträchtigung“, nicht randomisierte vergleichende Studien

IDS	Behandlungsarm		OTL-200 vs. NHx Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	OTL-200	NHx			
N	**17**	**15**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl an Patienten mit sMFS					
n (%)	17 (100 %)	15 (100 %)	13,24 [1,977; 88,618] < 0,0001	105,00 [8,546; > 999] < 0,0001	0,82 [0,617; 1,014] < 0,0001
Ja (%) Nein (%)	15 (88 %) 2 (12 %)	1 (7 %) 14 (93 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Die Überlebenszeitanalyse für das Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung zeigt für die Geschwisterkinder-Analyse des IDS, dass zum Zeitpunkt des Datenschnittes der Großteil der mit OTL-200 behandelten Patienten ohne schwere motorische Beeinträchtigung lebte (15 Patienten; 88 %), während dies in der Studie TIGET-NHx nur für einen Patienten (7 %) der Fall war. Somit war die überwiegende Mehrheit der mit OTL-200 behandelten Patienten ereignisfrei, sodass ihre Fähigkeit der Fortbewegung und/oder die Sitzfähigkeit (GMFC-MLD Level ≤ 4) aufrechterhalten werden konnte. Der statistisch signifikante Behandlungsunterschied zugunsten von OTL-200 zeigt sich mit einem RR von 13,24 (95 %-KI: [1,977; 88,618]; $p < 0,0001$).

Tabelle 4-45: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Alter zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“, nicht randomisierte vergleichende Studien

IDS	**Behandlungsarm**		**OTL-200 vs. NHx**
	OTL-200	**NHx**	**Proportional Hazard Annahme**
N	**17**	**15**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
Alter zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung [Jahre]			
n (%)	17 (100 %)	15 (100 %)	0,0845 0,02 [0,003; 0,192] < 0,0001
Ereignisse (%)	2 (12 %)	14 (93 %)	
[Min, Max]* (Jahre)	[2,661; 22,398]	[1,859; 10,229]	
10. Perzentil* (Jahre)	13,57	2,52	
25. Perzentil* (Jahre)	NB	2,68	
50. Perzentil/Median [95 %-KI]* (Jahre)	NB [13,574; NB]	2,97 [2,541; 5,916]	
75. Perzentil* (Jahre)	NB	5,92	
90. Perzentil* (Jahre)	NB	7,30	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.
**: Deskriptive Zeitangaben basieren auf Ereignis- und Zensierungszeitpunkten.*

Es besteht nach einer Behandlung mit OTL-200 ein um 98 % geringeres Risiko, eine schwere motorische Einschränkung zu Auftreten oder zu versterben gegenüber dem natürlichen Krankheitsverlauf. Dies zeigt daher eine statistisch signifikant höhere Chance nach einer Behandlung mit OTL-200 beeinträchtigungsfrei zu überleben (HR: 0,02; 95 %-KI: [0,003; 0,192]; $p < 0,0001$). Die Proportional-Hazard-Annahme war mit einem p-Wert von 0,0845 erfüllt.

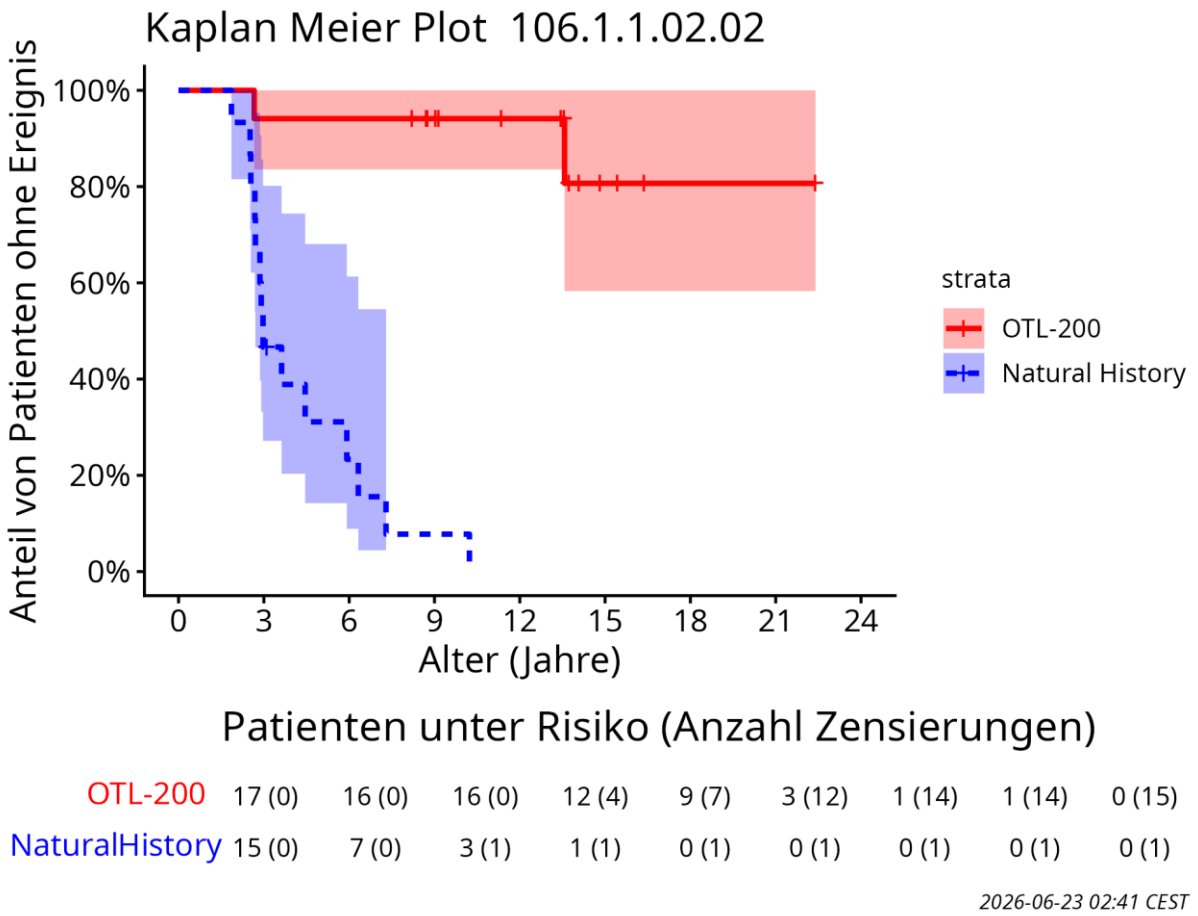


Abbildung 4-5: IDS/MSAS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“, nicht randomisierte vergleichende Studien

Die Kaplan-Meier-Kurve verläuft bis zu einem Alter von 2 Jahren zusammen, danach separieren sich die Kurven deutlich (Abbildung 4-5).

Bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.2.2.2.1.

4.3.2.2.3.3 GMFC-MLD Level – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts „GMFC-MLD Level“

Studie	Operationalisierung
IDS*	Die GMFC-MLD ist ein standardisiertes Bewertungssystem der grobmotorischen Funktion von MLD-Patienten. Sie wird verwendet, um den natürlichen Krankheitsverlauf und Therapieeffekte abzubilden. Die GMFC-MLD wurde mit dem Protokoll-Amendment Version 3.0 vom 4. April 2012 in die Studie 201222 aufgenommen. Aufbau des Instruments/Scoring Die GMFC-MLD unterscheidet die folgenden klinisch-relevanten Stadien: • Level 0: Altersentsprechendes, freies Gehen ohne Unterstützung • Level 1: Freies Gehen mit Auffälligkeiten, z. B. Gangunsicherheit • Level 2: Gehen nur mit Unterstützung, freies Gehen nicht möglich (weniger als 5 Schritte) • Level 3: Freies Sitzen **und** Fortbewegung, z. B. Krabbeln. Gehen auch mit Unterstützung nicht möglich • Level 4 a: Freies Sitzen, aber keine Fortbewegung **oder** • Level 4 b: Kein freies Sitzen, aber Fortbewegung, z. B. Krabbeln • Level 5: Keine Fortbewegung und kein Sitzen ohne Unterstützung; Kopfkontrolle erhalten • Level 6: Verlust jeder Fortbewegung, keine Kopf- und Rumpfkontrolle mehr erhalten Population Für die Auswertung des GMFC-MLD Levels wurde primär das MSAS für das IDS herangezogen (Erläuterung siehe Abschnitt 4.3.2.2.2.1.). Die Darstellung der weiteren Daten erfolgt in den jeweiligen Anhängen: Studie 201222 siehe Anhang 4-G, Studie 201222/MSAS siehe Anhang 4-H, IDS vs. TIGET-NHx für frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD siehe Anhang 4-I sowie IDS + Cryo/MSAS siehe Anhang 4-J. Erhebungszeitraum Der erste Messzeitpunkt (Baseline) fand bis zu 5 Tage vor Beginn der Behandlung mit OTL-200 statt. Die Behandlung mit OTL-200 erfolgte an Tag 0. Die weiteren Messungen wurden in den Monaten 3, 6, 9 und 12 und ab da halbjährlich durchgeführt. Die GMFC-MLD ist in der Lage, retrospektiv erhobene Daten aus Krankenberichten oder Elterninterviews zu verwenden. Nach dem Einschluss der MLD-Patienten in die TIGET-NHx-Studie wurden zusätzlich zu den prospektiven Besuchen die bei den retrospektiven Besuchen gesammelten Daten für die altersgerechten Datenanalysen verwendet. Die GMFC-MLD wurde retrospektiv berechnet auf der Grundlage der Elternbefragung und auf Basis der verfügbaren klinischen Tabellen. Aussagekraft Die GMFC-MLD ist unabhängig vom Alter; dabei ist zu beachten, dass das Instrument die Fähigkeit des Patienten voraussetzt, selbständig zu gehen und daher nicht vor dem Alter von 18 Monaten eingesetzt werden kann. Es gilt: Je niedriger das Level, desto ausgeprägter sind die motorischen Fähigkeiten.

Studie	Operationalisierung
	Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet: • Anteil der Patienten mit GMFC-MLD Level ≥ 3 zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups • Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 3 • Anteil der Patienten mit GMFC-MLD Level ≥ 5 zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups • Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 5 Statistik/Darstellung der Ergebnisse Die Effektmaße RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiGs eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen angewendet. Bei fehlenden Werten wurde eine worst case-Imputation durchgeführt, ein fehlender Wert wurde als Nicht-Response betrachtet. Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mittels Cox Regression mit Behandlung (OTL-200, TIGET-NHx) als kategoriale Variable bestimmt. Im Plot des Kaplan-Meier-Schätzers wurde zusätzlich ein p-Wert des Log-Rank-Tests dargestellt.
*: Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Auch der G-BA hat das IDS im Rahmen des ersten Nutzenbewertungsverfahrens für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen [3]. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation, der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien [7]. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt. Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-47: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „GMFC-MLD Level“ – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
IDS*	nein	ja	ja	ja
*: Das IDS besteht aus den Daten der Studie 201222 sowie aus den Daten der drei EAPs (CUP 207394, CUP 206258 + HE 205029). Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-47 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Im IDS erfolgt der Vergleich mit den Daten zum natürlichen Verlauf der Erkrankung aus der Studie TIGET-NHx. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien. Der nicht randomisierte Vergleich zur TIGET-NHx-Studie war in Studie 201222 präspezifiziert und wurde von der EMA akzeptiert [7]. Die Ableitung des Zusatznutzens für OTL-200 erfolgt basierend auf den Ergebnissen der Geschwisterkinder-Analyse, da diese einen methodisch robusten Vergleich darstellt und im Rahmen der ersten Nutzenbewertung ebenfalls Grundlage für die Erteilung des Zusatznutzens für präsymptomatische Patienten war.

Die Analyse beinhaltet zwei Patienten (MLD11 und MLD14), die zum Zeitpunkt der Gentherapie nicht präsymptomatisch waren. Zur Wahrung der Datenintegrität mit der initialen Nutzenbewertung (hier waren beide Patienten Bestandteil der Analyse auf welcher der Zusatznutzen für präsymptomatische Patienten mit LI- und EJ-MLD beruhte) und um eine möglichst breite Datenbasis für die Geschwisterkinder-Analyse zur Verfügung stellen zu können, wurden beide Patienten in die Analyse eingeschlossen. Zudem handelt es sich bei dem Patienten MLD11 um einen Patienten mit LI-MLD, der zum Zeitpunkt des Screenings noch präsymptomatisch war und zum Zeitpunkt der Gentherapie als symptomatisch eingestuft wurde. Die Berücksichtigung dieses Patienten im Rahmen der Analyse ist relevant für die Aufrechterhaltung des ITT-Prinzips. Da der Behandlungseffekt von OTL-200 bei präsymptomatischen Patienten ausgeprägter ist als bei symptomatischen Patienten weisen die Daten eine Verzerrung zuungunsten von OTL-200 auf. Die dargestellten Daten zeigen trotz dieser Verzerrung einen dramatischen Effekt für die Behandlung präsymptomatischer Patienten mit LI- oder EJ-MLD mit OTL-200.

Die Berichterstattung erfolgt unabhängig von den Ergebnissen und es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossier zu verweisen.

IDS/MSAS – Geschwisterkinder-Analyse

Tabelle 4-48: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit GMFC-MLD Level ≥ 3 zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups“, nicht randomisierte vergleichende Studien

IDS	Behandlungsarm		OTL-200 vs. NHx Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	OTL-200	NHx			
N	**17**	**15**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl an Patienten mit GMFC-MLD Level ≥ 3					
n (%)	17 (100 %)	15 (100 %)	0,25 [0,106; 0,600] 0,0001	0,02 [0,002; 0,223] 0,0001	-0,70 [-0,936; -0,460] < 0,0001
Ja (%) Nein (%)	4 (24 %) 13 (76 %)	14 (93 %) 1 (7 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes befand sich in der Geschwisterkinder-Analyse des IDS der Großteil der Patienten im OTL-200-Arm im GMFC-MLD Level < 3 (13 Patienten; 76 %) im Vergleich zu nur einem Patienten in der Studie TIGET-NHx (7 %). Ab einem GMFC-MLD Level ≥ 3 ist die motorische Funktion der Patienten bereits deutlich eingeschränkt. Die Aufrechterhaltung des GMFC-MLD Level < 3 ist daher von großer Bedeutung für die Patienten. Durch die Therapie mit OTL-200 besteht eine statistisch signifikant geringere Wahrscheinlichkeit, ein GMFC-MLD Level ≥ 3 zu erreichen (RR: 0,25; 95 %-KI: [0,106; 0,600]; p = 0,0001).

Tabelle 4-49: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 3“, nicht randomisierte vergleichende Studien

IDS	**Behandlungsarm**		**OTL-200 vs. NHx**
	OTL-200	**NHx**	**Proportional Hazard Annahme**
N	**17**	**15**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
Alter zum Zeitpunkt des Erreichens eines GMFC-MLD Levels ≥ 3 [Jahre]			
n (%)	17 (100 %)	15 (100 %)	0,0113 0,02 [0,003; 0,193] < 0,0001
Ereignisse (%)	4 (24 %)	14 (93 %)	
[Min, Max]* (Jahre)	[2,223; 16,277]	[2,546; 9,574]	
10. Perzentil* (Jahre)	10,19	2,66	
25. Perzentil* (Jahre)	12,36	2,82	
50. Perzentil/Median [95 %-KI]* (Jahre)	NB [10,193; NB]	3,62 [2,667; 5,938]	
75. Perzentil* (Jahre)	NB	5,94	
90. Perzentil* (Jahre)	NB	7,26	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.
**: Deskriptive Zeitangaben basieren auf Ereignis- und Zensierungszeitpunkten.*

Das Risiko nach einer Behandlung mit OTL-200 ein GMFC-MLD Level ≥ 3 zu erreichen, war um 98 % statistisch signifikant geringer als für den natürlichen Krankheitsverlauf (HR: 0,02; 95 %-KI: [0,003; 0,193]; p < 0,0001). Die Proportional-Hazard-Annahme war mit einem p-Wert von 0,0113 nicht erfüllt. Der Großteil der Patienten in der Studie TIGET-NHx verliert die Fähigkeit sich fortzubewegen oder ohne Unterstützung zu sitzen im Alter von 2 – 3 Jahren (medianes Alter: 3,62 Jahre). Diese Ergebnisse sind konsistent mit der Literatur zum natürlichen Verlauf, die berichten, dass diese Fähigkeiten spätestens ab einem Alter von 3 Jahren verloren gehen [19].

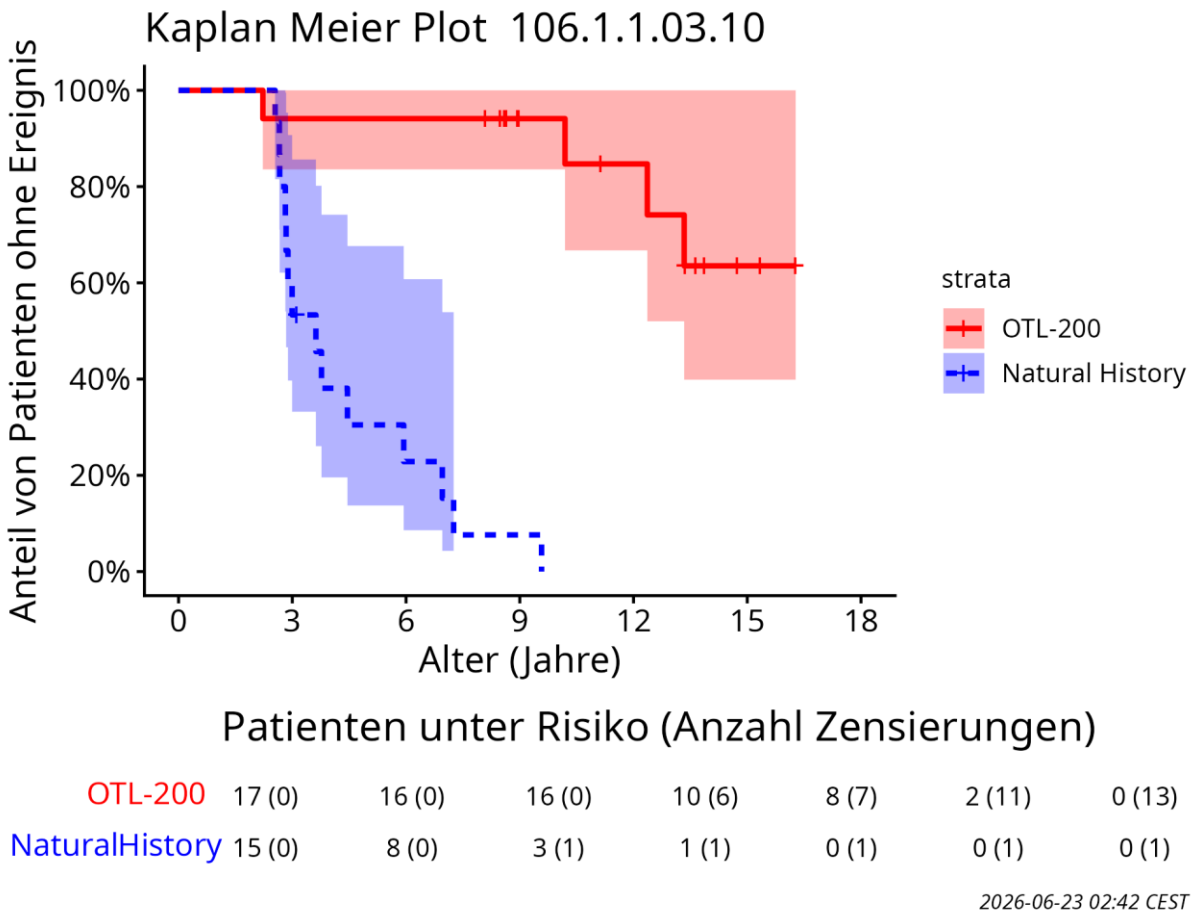


Abbildung 4-6: IDS/MSAS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 3“, nicht randomisierte vergleichende Studien

Die Kaplan-Meier-Kurve separiert sich ab einem Alter von 2 Jahren deutlich (Abbildung 4-6).

Tabelle 4-50: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit GMFC-MLD Level ≥ 5 zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups“, nicht randomisierte vergleichende Studien

IDS	**Behandlungsarm**		**OTL-200 vs. NHx Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	OTL-200	**NHx**			
N	**17**	**15**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl an Patienten mit GMFC-MLD Level ≥ 5					
n (%)	17 (100 %)	15 (100 %)	0,13 [0,034; 0,467] < 0,0001	0,01 [0,001; 0,117] < 0,0001	-0,82 [-1,014; -0,617] < 0,0001
Ja (%) Nein (%)	2 (12 %) 15 (88 %)	14 (93 %) 1 (7 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes befand sich in der Geschwisterkinder-Analyse des IDS der Großteil der Patienten im OTL-200-Arm im GMFC-MLD Level < 5 (15 Patienten; 88 %) im Vergleich zu nur einem Patienten in der Studie TIGET-NHx (7 %). Ab einem GMFC-MLD Level ≥ 5 ist die motorische Funktion der Patienten sehr stark eingeschränkt, da sie sich nicht mehr fortbewegen und nicht mehr ohne Unterstützung sitzen können. Die Aufrechterhaltung des GMFC-MLD Level < 5 ist daher von großer Bedeutung für die Patienten. Durch die Therapie mit OTL-200 besteht eine statistisch signifikant geringere Wahrscheinlichkeit, ein GMFC-MLD Level ≥ 5 zu erreichen (RR: 0,13; 95 %-KI: [0,034; 0,467]; p < 0,0001).

Tabelle 4-51: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 5“, nicht randomisierte vergleichende Studien

IDS	**Behandlungsarm**		**OTL-200 vs. NHx**
	OTL-200	**NHx**	**Proportional Hazard Annahme**
N	**17**	**15**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
Alter zum Zeitpunkt des Erreichens eines GMFC-MLD Levels ≥ 5 [Jahre]			
n (%)	17 (100 %)	15 (100 %)	0,0113 0,02 [0,003; 0,193] < 0,0001
Ereignisse (%)	2 (12 %)	14 (93 %)	
[Min, Max]* (Jahre)	[2,527; 22,114]	[2,546; 10,188]	
10. Perzentil* (Jahre)	13,23	2,66	
25. Perzentil* (Jahre)	NB	2,82	
50. Perzentil/Median [95 %-KI]* (Jahre)	NB [13,229; NB]	3,62 [2,667; 6,324]	
75. Perzentil* (Jahre)	NB	6,32	
90. Perzentil* (Jahre)	NB	7,26	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.
**: Deskriptive Zeitangaben basieren auf Ereignis- und Zensierungszeitpunkten.*

Das Risiko nach einer Behandlung mit OTL-200 ein GMFC-MLD Level ≥ 5 zu erreichen, war um 98 % statistisch signifikant geringer als für den natürlichen Krankheitsverlauf (HR: 0,02; 95 %-KI: [0,003; 0,193]; p < 0,0001). Die Proportional-Hazard-Annahme war mit einem p-Wert von 0,0113 nicht erfüllt. Der Großteil der Patienten in der Studie TIGET-NHx verliert die Fähigkeit sich fortzubewegen oder ohne Unterstützung zu sitzen im Alter von 2 – 3 Jahren (medianes Alter: 3,62 Jahre). Diese Ergebnisse sind konsistent mit der Literatur zum natürlichen Verlauf, die berichten, dass diese Fähigkeiten spätestens ab einem Alter von 3 Jahren verloren gehen [19].

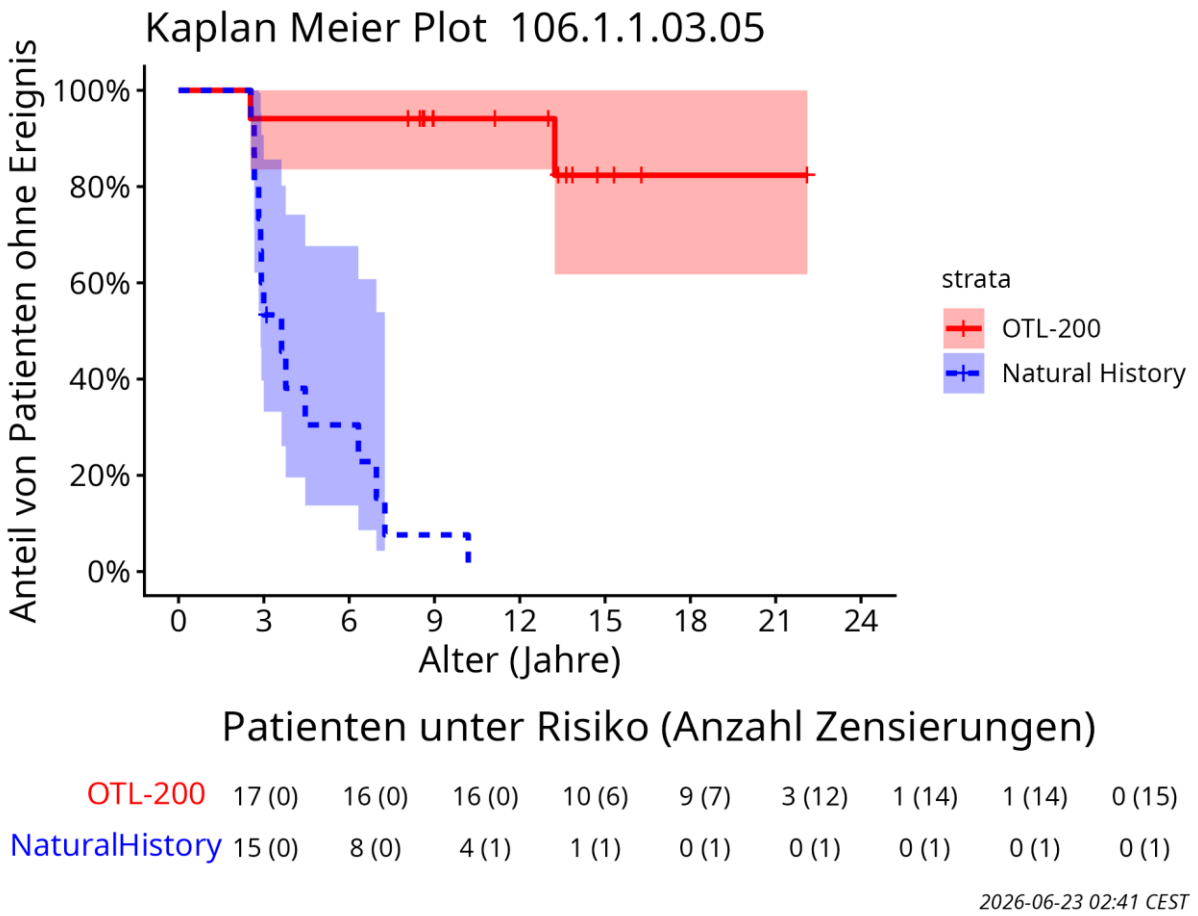


Abbildung 4-7: IDS/MSAS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 5“, nicht randomisierte vergleichende Studien

Die Kaplan-Meier-Kurve separiert sich ab einem Alter von 3 Jahren deutlich (Abbildung 4-7).

Bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.2.2.2.1.

4.3.2.2.3.4 GMFM Score – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts „GMFM Score“

Studie	Operationalisierung
IDS*	Der GMFM ist ein Instrument zur Beurteilung der motorischen Funktion. Das Instrument kann über ein Spektrum von verschiedenen Graden der körperlichen und motorischen Fähigkeiten hinweg angewendet werden und bewertet die Fähigkeit eines Patienten hinsichtlich der Ausführung spezifischer Aufgaben in verschiedenen Körperpositionen. Ein Unterschied von 10 % des GMFM Scores bei behandelten gegenüber Patienten der natürlichen Verlaufspopulation, bewertet im Jahr 2 nach der Behandlung, wurde als ko-primärer Endpunkt definiert. Aufbau des Instruments/Scoring Das eingesetzte Instrument umfasste 88 Items (GMFM-88), die sich auf fünf Domänen aufteilen: a) Liegen und Rollen; b) Sitzen; c) Krabbeln und Knien; d) Stehen; e) Gehen, Laufen und Springen. Jedes der 88 Items wird auf einer Skala von 0 bis 3 Punkten bewertet (maximale Punktzahl: 264). Der Domänen-Score stellt den prozentualen Anteil der erreichten Punktzahl gemessen an der maximalen Punktzahl der jeweiligen Domäne dar. Die Gesamtpunktzahl ergibt sich aus dem Durchschnitt der prozentualen Ergebnisse über die 5 Dimensionen, wobei 0 % dem Verlust aller willkürlichen Bewegungen entspricht. Population Für die Auswertung des GMFM Scores wurde primär das MSAS für das IDS herangezogen (Erläuterung siehe Abschnitt 4.3.2.2.2.1.). Die Darstellung der weiteren Daten erfolgt in den jeweiligen Anhängen: Studie 201222 siehe Anhang 4-G, Studie 201222/MSAS siehe Anhang 4-H, IDS vs. TIGET-NHx für frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD siehe Anhang 4-I sowie IDS + Cryo/MSAS siehe Anhang 4-J. Erhebungszeitraum Der erste Messzeitpunkt (Baseline) fand bis zu 5 Tage vor Beginn der Behandlung mit OTL-200 statt. Die Behandlung mit OTL-200 erfolgte an Tag 0. Für Patienten des externen Kontrollarms mit gleichem Krankheitstyp (TIGET-NHx-Studie) wurde der Messzeitpunkt mit vorhandenem GMFM Score gewählt, für den das Alter der Patienten mit natürlichem Verlauf der Erkrankung innerhalb des Altersranges der Patienten der Studie 201222 zum jeweiligen Messzeitpunkt lag. Für den Fall, dass mehr als ein Messzeitpunkt geeignet waren, wurde der früheste Messzeitpunkt verwendet. Aussagekraft Der GMFM Score ist abhängig vom Alter. Die meisten gesunden Kinder erreichen ihren maximalen GMFM Score (~ 100 %) i. d. R. im Alter von 60 Monaten; d. h. je höher der Gesamtscore, desto ausgeprägter sind die motorischen Fähigkeiten. Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet: • Mittelwertvergleiche im GMFM Gesamtscore und den fünf Domänen zu Jahr 2 bis Jahr 5 • Ab Jahr 6 Darstellung der Ergebnisse für mit OTL-200 behandelte Patienten

Studie	Operationalisierung
	Statistik/Darstellung der Ergebnisse Die Effektmaße wurden mit einem linearen Modell, adjustiert für das Alter und den Studienarm, berechnet. Hedges'g ist die Differenz der Gruppenmittelwerte (OTL-200, TIGET-NHx) geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.
*: Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Auch der G-BA hat das IDS im Rahmen des ersten Nutzenbewertungsverfahrens für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen [3]. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation, der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien [7]. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt. Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-53: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „GMFM Score" – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
IDS*	nein	ja	ja	ja
*: Das IDS besteht aus den Daten der Studie 201222 sowie aus den Daten der drei EAPs (CUP 207394, CUP 206258 + HE 205029). Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-53 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Im IDS erfolgt der Vergleich mit den Daten zum natürlichen Verlauf der Erkrankung aus der Studie TIGET-NHx. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien. Der nicht randomisierte Vergleich zur TIGET-NHx-Studie war in Studie 201222 präspezifiziert und wurde von der EMA akzeptiert [7]. Die Ableitung des Zusatznutzens für OTL-200 erfolgt basierend auf den Ergebnissen der Geschwisterkinder-Analyse, da diese einen methodisch robusten Vergleich darstellt und im Rahmen der ersten Nutzenbewertung ebenfalls Grundlage für die Erteilung des Zusatznutzens für präsymptomatische Patienten war.

Die Analyse beinhaltet zwei Patienten (MLD11 und MLD14), die zum Zeitpunkt der Gentherapie nicht präsymptomatisch waren. Zur Wahrung der Datenintegrität mit der initialen Nutzenbewertung (hier waren beide Patienten Bestandteil der Analyse auf welcher der Zusatznutzen für präsymptomatische Patienten mit LI- und EJ-MLD beruhte) und um eine möglichst breite Datenbasis für die Geschwisterkinder-Analyse zur Verfügung stellen zu können, wurden beide Patienten in die Analyse eingeschlossen. Zudem handelt es sich bei dem Patienten MLD11 um einen Patienten mit LI-MLD, der zum Zeitpunkt des Screenings noch präsymptomatisch war und zum Zeitpunkt der Gentherapie als symptomatisch eingestuft wurde. Die Berücksichtigung dieses Patienten im Rahmen der Analyse ist relevant für die Aufrechterhaltung des ITT-Prinzips. Da der Behandlungseffekt von OTL-200 bei präsymptomatischen Patienten ausgeprägter ist als bei symptomatischen Patienten weisen die Daten eine Verzerrung zuungunsten von OTL-200 auf. Die dargestellten Daten zeigen trotz dieser Verzerrung einen dramatischen Effekt für die Behandlung präsymptomatischer Patienten mit LI- oder EJ-MLD mit OTL-200.

Die Berichterstattung erfolgt unabhängig von den Ergebnissen und es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossier zu verweisen.

IDS/MSAS – Geschwisterkinder-Analyse

Tabelle 4-54: IDS/MSAS – Ergebnisse für „GMFM Score (%) zu Jahr 2 bis Jahr 5“, nicht randomisierte vergleichende Studien

IDS	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	OTL-200	NHx	
N	17	15	
Gesamt GMFM Score [%]			
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	4/4 (100)	0/0 (NB)	-
MW (SD)	78,65 (22,490)	NB (NB)	
Wert zu Jahr 2			
n/N (%)	16/17 (94)	9/11 (82)	LS MD 50,33 [27,950; 72,705] 0,0001 Hedges' g 1,87 [0,882; 2,867]
MW (SD)	78,82 (21,948)	28,49 (32,165)	
LS MW (SE)	78,82 (6,490)	28,49 (8,654)	
95 %-KI	[65,390; 92,243]	[10,587; 46,391]	
Median [95 %-KI]	86,28 [75,190; 91,010]	19,33 [5,880; 39,580]	
Minimum, Maximum	[8,330; 99,440]	[1,180; 96,400]	
Wert zu Jahr 3			
n/N (%)	16/17 (94)	10/10 (100)	LS MD 74,07 [57,136; 91,004] < 0,0001 Hedges' g 3,52 [2,222; 4,826]
MW (SD)	83,15 (23,083)	9,08 (14,720)	
LS MW (SE)	83,15 (5,088)	9,08 (6,436)	
95 %-KI	[72,648; 93,652]	[-4,204; 22,364]	
Median [95 %-KI]	89,22 [79,560; 96,050]	2,35 [1,180; 3,800]	
Minimum, Maximum	[4,200; 100,000]	[1,180; 39,140]	

IDS	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	OTL-200	NHx	
N	17	15	
Wert zu Jahr 4			
n/N (%)	13/14 (93)	8/8 (100)	LS MD 72,16 [50,590; 93,735] < 0,0001 Hedges' g 3,02 [1,682; 4,358]
MW (SD)	82,36 (25,951)	10,20 (16,538)	
LS MW (SE)	82,36 (6,361)	10,20 (8,109)	
95 %-KI	[69,044; 95,673]	[-6,777; 27,169]	
Median [95 %-KI]	93,63 [76,330; 97,630]	1,57 [0,390; 34,640]	
Minimum, Maximum	[6,040; 100,000]	[0,390; 39,140]	
Wert zu Jahr 5			
n/N (%)	9/13 (69)	5/6 (83)	LS MD 79,68 [61,907; 97,452] < 0,0001 Hedges' g 5,10 [2,638; 7,561]
MW (SD)	87,22 (14,353)	7,54 (15,152)	
LS MW (SE)	87,22 (4,875)	7,54 (6,540)	
95 %-KI	[76,602; 97,844]	[-6,706; 21,794]	
Median [95 %-KI]	95,73 [73,490; 98,140]	1,12 [0,390; 34,640]	
Minimum, Maximum	[65,620; 100,000]	[0,390; 34,640]	
Gesamt Dimension A [%]			
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	4/4 (100)	0/0 (NB)	-
MW (SD)	97,06 (3,753)	NB (NB)	
Wert zu Jahr 2			
n/N (%)	16/17 (94)	5/10 (50)	LS MD 46,03 [21,370; 70,689] 0,0009 Hedges' g 1,92 [0,730; 3,113]
MW (SD)	93,87 (16,698)	47,84 (38,291)	
LS MW (SE)	93,87 (5,749)	47,84 (10,284)	
95 %-KI	[81,840; 105,906]	[26,319; 69,369]	
Median [95 %-KI]	100,00 [100,000; 100,000]	66,67 [5,880; 88,240]	
Minimum, Maximum	[33,330; 100,000]	[5,880; 88,240]	

IDS	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	OTL-200	NHx	
N	17	15	
Wert zu Jahr 3			
n/N (%)	16/17 (94)	8/9 (89)	LS MD 69,85 [50,291; 89,418] < 0,0001 Hedges' g 3,10 [1,819; 4,372]
MW (SD)	93,63 (20,495)	23,77 (24,321)	
LS MW (SE)	93,63 (5,446)	23,77 (7,702)	
95 %-KI	[82,333; 104,923]	[7,800; 39,747]	
Median [95 %-KI]	100,00 [100,000; 100,000]	12,75 [5,880; 60,780]	
Minimum, Maximum	[17,650; 100,000]	[5,880; 64,710]	
Wert zu Jahr 4			
n/N (%)	13/14 (93)	7/7 (100)	LS MD 71,71 [48,411; 95,008] < 0,0001 Hedges' g 2,90 [1,547; 4,259]
MW (SD)	94,12 (21,209)	22,41 (27,911)	
LS MW (SE)	94,12 (6,561)	22,41 (8,941)	
95 %-KI	[80,334; 107,901]	[3,625; 41,192]	
Median [95 %-KI]	100,00 [100,000; 100,000]	9,80 [1,960; 60,780]	
Minimum, Maximum	[23,530; 100,000]	[1,960; 64,710]	
Wert zu Jahr 5			
n/N (%)	9/13 (69)	5/6 (83)	LS MD 84,66 [66,586; 102,743] < 0,0001 Hedges' g 5,33 [2,777; 7,877]
MW (SD)	99,56 (1,307)	14,90 (25,699)	
LS MW (SE)	99,56 (4,959)	14,90 (6,653)	
95 %-KI	[88,761; 110,368]	[0,405; 29,395]	
Median [95 %-KI]	100,00 [100,000; 100,000]	3,92 [1,960; 60,780]	
Minimum, Maximum	[96,080; 100,000]	[1,960; 60,780]	

IDS	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	OTL-200	NHx	
N	17	15	
Gesamt Dimension B [%]			
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	4/4 (100)	0/0 (NB)	-
MW (SD)	91,66 (12,621)	NB (NB)	
Wert zu Jahr 2			
n/N (%)	16/17 (94)	5/10 (50)	LS MD 70,06 [45,313; 94,811] < 0,0001 Hedges' g 2,91 [1,516; 4,312]
MW (SD)	92,40 (22,575)	22,33 (24,877)	
LS MW (SE)	92,40 (5,770)	22,33 (10,321)	
95 %-KI	[80,319; 104,472]	[0,731; 43,937]	
Median [95 %-KI]	99,16 [96,670; 100,000]	21,67 [0,000; 60,000]	
Minimum, Maximum	[8,330; 100,000]	[0,000; 60,000]	
Wert zu Jahr 3			
n/N (%)	16/17 (94)	8/9 (89)	LS MD 76,35 [53,322; 99,385] < 0,0001 Hedges' g 2,87 [1,648; 4,100]
MW (SD)	92,60 (24,160)	16,25 (28,574)	
LS MW (SE)	92,60 (6,412)	16,25 (9,068)	
95 %-KI	[79,306; 105,900]	[-2,555; 35,055]	
Median [95 %-KI]	100,00 [98,330; 100,000]	0,83 [0,000; 61,670]	
Minimum, Maximum	[3,330; 100,000]	[0,000; 63,330]	
Wert zu Jahr 4			
n/N (%)	13/14 (93)	7/7 (100)	LS MD 74,21 [47,256; 101,168] < 0,0001 Hedges' g 2,60 [1,316; 3,878]
MW (SD)	92,31 (25,752)	18,10 (30,344)	
LS MW (SE)	92,31 (7,591)	18,10 (10,344)	
95 %-KI	[76,360; 108,255]	[-3,637; 39,828]	
Median [95 %-KI]	100,00 [98,330; 100,000]	0,00 [0,000; 61,670]	
Minimum, Maximum	[6,670; 100,000]	[0,000; 63,330]	

IDS	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	OTL-200	NHx	
N	17	15	
Wert zu Jahr 5			
n/N (%)	9/13 (69)	5/6 (83)	LS MD 86,59 [67,327; 105,855] < 0,0001 Hedges' g 5,11 [2,646; 7,579]
MW (SD)	99,26 (1,211)	12,67 (27,402)	
LS MW (SE)	99,26 (5,284)	12,67 (7,089)	
95 %-KI	[87,746; 110,772]	[-2,778; 28,114]	
Median [95 %-KI]	100,00 [98,330; 100,000]	0,00 [0,000; 61,670]	
Minimum, Maximum	[96,670; 100,000]	[0,000; 61,670]	
Gesamt Dimension C [%]			
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	4/4 (100)	0/0 (NB)	-
MW (SD)	85,12 (19,284)	NB (NB)	
Wert zu Jahr 2			
n/N (%)	16/17 (94)	5/10 (50)	LS MD 80,51 [57,206; 103,809] < 0,0001 Hedges' g 3,56 [2,002; 5,111]
MW (SD)	85,27 (23,829)	4,76 (10,648)	
LS MW (SE)	85,27 (5,432)	4,76 (9,718)	
95 %-KI	[73,899; 96,639]	[-15,577; 25,101]	
Median [95 %-KI]	90,48 [88,100; 95,240]	0,00 [0,000; 23,810]	
Minimum, Maximum	[0,000; 100,000]	[0,000; 23,810]	
Wert zu Jahr 3			
n/N (%)	16/17 (94)	8/9 (89)	LS MD 78,27 [57,424; 99,123] < 0,0001 Hedges' g 3,25 [1,942; 4,568]
MW (SD)	86,91 (25,820)	8,63 (16,296)	
LS MW (SE)	86,91 (5,804)	8,63 (8,209)	
95 %-KI	[74,867; 98,943]	[-8,392; 25,655]	
Median [95 %-KI]	95,24 [92,860; 100,000]	0,00 [0,000; 28,570]	
Minimum, Maximum	[0,000; 100,000]	[0,000; 40,480]	

IDS	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	OTL-200	NHx	
N	17	15	
Wert zu Jahr 4			
n/N (%)	13/14 (93)	7/7 (100)	LS MD 78,78 [54,692; 102,869] < 0,0001 Hedges' g 3,08 [1,682; 4,488]
MW (SD)	88,64 (27,375)	9,86 (17,194)	
LS MW (SE)	88,64 (6,783)	9,86 (9,244)	
95 %-KI	[74,394; 102,895]	[-9,556; 29,285]	
Median [95 %-KI]	100,00 [90,480; 100,000]	0,00 [0,000; 28,570]	
Minimum, Maximum	[0,000; 100,000]	[0,000; 40,480]	
Wert zu Jahr 5			
n/N (%)	9/13 (69)	5/6 (83)	LS MD 86,61 [71,700; 101,528] < 0,0001 Hedges' g 6,61 [3,547; 9,665]
MW (SD)	94,71 (7,876)	8,10 (18,103)	
LS MW (SE)	94,71 (4,091)	8,10 (5,488)	
95 %-KI	[85,797; 103,623]	[-3,862; 20,054]	
Median [95 %-KI]	100,00 [88,100; 100,000]	0,00 [0,000; 40,480]	
Minimum, Maximum	[78,570; 100,000]	[0,000; 40,480]	
Gesamt Dimension D [%]			
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	4/4 (100)	0/0 (NB)	-
MW (SD)	62,82 (36,295)	NB (NB)	
Wert zu Jahr 2			
n/N (%)	16/17 (94)	5/10 (50)	LS MD 62,31 [34,892; 89,722] 0,0001 Hedges' g 2,34 [1,068; 3,611]
MW (SD)	67,95 (28,025)	5,64 (12,616)	
LS MW (SE)	67,95 (6,391)	5,64 (11,433)	
95 %-KI	[54,572; 81,326]	[-18,288; 29,572]	
Median [95 %-KI]	78,20 [64,100; 84,620]	0,00 [0,000; 28,210]	
Minimum, Maximum	[0,000; 100,000]	[0,000; 28,210]	

IDS	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	OTL-200	NHx	
N	17	15	
Wert zu Jahr 3			
n/N (%)	16/17 (94)	8/9 (89)	LS MD 70,03 [51,071; 88,989] < 0,0001 Hedges' g 3,20 [1,902; 4,504]
MW (SD)	75,16 (24,446)	5,13 (10,965)	
LS MW (SE)	75,16 (5,278)	5,13 (7,464)	
95 %-KI	[64,213; 86,104]	[-10,351; 20,608]	
Median [95 %-KI]	80,77 [71,790; 89,740]	0,00 [0,000; 10,260]	
Minimum, Maximum	[0,000; 100,000]	[0,000; 30,770]	
Wert zu Jahr 4			
n/N (%)	13/14 (93)	7/7 (100)	LS MD 66,33 [40,264; 92,390] < 0,0001 Hedges' g 2,40 [1,166; 3,635]
MW (SD)	72,19 (31,348)	5,86 (11,630)	
LS MW (SE)	72,19 (7,339)	5,86 (10,002)	
95 %-KI	[56,769; 87,608]	[-15,151; 26,874]	
Median [95 %-KI]	82,05 [71,790; 92,310]	0,00 [0,000; 10,260]	
Minimum, Maximum	[0,000; 100,000]	[0,000; 30,770]	
Wert zu Jahr 5			
n/N (%)	9/13 (69)	5/6 (83)	LS MD 74,02 [46,988; 101,044] 0,0001 Hedges' g 3,11 [1,380; 4,850]
MW (SD)	76,07 (27,045)	2,05 (4,588)	
LS MW (SE)	76,07 (7,413)	2,05 (9,946)	
95 %-KI	[59,915; 92,220]	[-19,619; 23,723]	
Median [95 %-KI]	89,74 [66,670; 94,870]	0,00 [0,000; 10,260]	
Minimum, Maximum	[30,770; 100,000]	[0,000; 10,260]	

IDS	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	OTL-200	NHx	
N	17	15	
Gesamt Dimension E [%]			
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	4/4 (100)	0/0 (NB)	-
MW (SD)	56,60 (44,029)	NB (NB)	
Wert zu Jahr 2			
n/N (%)	16/17 (94)	5/10 (50)	LS MD 51,54 [21,674; 81,414] 0,0019 Hedges' g 1,78 [0,610; 2,942]
MW (SD)	54,60 (31,150)	3,06 (6,833)	
LS MW (SE)	54,60 (6,964)	3,06 (12,457)	
95 %-KI	[40,025; 69,175]	[-23,017; 29,129]	
Median [95 %-KI]	60,41 [26,390; 77,780]	0,00 [0,000; 15,280]	
Minimum, Maximum	[0,000; 97,220]	[0,000; 15,280]	
Wert zu Jahr 3			
n/N (%)	16/17 (94)	8/9 (89)	LS MD 66,41 [43,625; 89,192] < 0,0001 Hedges' g 2,53 [1,376; 3,678]
MW (SD)	67,45 (30,660)	1,04 (2,945)	
LS MW (SE)	67,45 (6,343)	1,04 (8,970)	
95 %-KI	[54,296; 80,604]	[-17,562; 19,644]	
Median [95 %-KI]	79,17 [55,560; 93,060]	0,00 [0,000; 0,000]	
Minimum, Maximum	[0,000; 100,000]	[0,000; 8,330]	
Wert zu Jahr 4			
n/N (%)	13/14 (93)	7/7 (100)	LS MD 63,34 [32,559; 94,121] 0,0004 Hedges' g 1,94 [0,805; 3,076]
MW (SD)	64,53 (38,211)	1,19 (3,148)	
LS MW (SE)	64,53 (8,668)	1,19 (11,812)	
95 %-KI	[46,320; 82,740]	[-23,627; 26,007]	
Median [95 %-KI]	86,11 [30,560; 94,440]	0,00 [0,000; 0,000]	
Minimum, Maximum	[0,000; 100,000]	[0,000; 8,330]	

IDS	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	OTL-200	NHx	
N	17	15	
Wert zu Jahr 5			
n/N (%)	9/13 (69)	5/6 (83)	LS MD 66,51 [29,432; 103,592] 0,0021 Hedges' g 2,04 [0,635; 3,445]
MW (SD)	66,51 (37,368)	0,00 (0,000)	
LS MW (SE)	66,51 (10,170)	0,00 (13,645)	
95 %-KI	[44,353; 88,672]	[-29,730; 29,730]	
Median [95 %-KI]	88,89 [27,780; 95,830]	0,00 [0,000; 0,000]	
Minimum, Maximum	[8,330; 100,000]	[0,000; 0,000]	

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

Bereits zu Jahr 2 nach der Behandlung mit OTL-200 zeigten die Patienten in der Geschwisterkinder-Analyse des IDS einen höheren GMFM Gesamtscore, d. h. eine geringere motorische Beeinträchtigung als die gematchten, unbehandelten Geschwisterkinder der historischen Kontrollpopulation. Dieser Effekt wird auch 5 Jahre nach der Behandlung aufrechterhalten. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zu allen Jahren bis Jahr 5: Der mittlere Behandlungsunterschied betrug (Prozentangaben stellen absolute Veränderung dar, keine relative): 50,33 % (95 %-KI: [27,950; 72,705]; p = 0,0001) im Jahr 2, 74,07 % (95 %-KI: [57,136; 91,004]; p < 0,0001) im Jahr 3, 72,16 % (95 %-KI: [50,590; 93,735]; p < 0,0001) im Jahr 4 und 79,68 % (95 %-KI: [61,907; 97,452]; p < 0,0001) im Jahr 5. Der Behandlungsunterschied in allen Jahren ist klinisch relevant (Jahr 2: Hedges' g: 1,87; 95 %-KI: [0,882; 2,867]; Jahr 3: Hedges' g: 3,52 [2,222; 4,826]; Jahr 4: Hedges' g: 3,02; 95 %-KI: [1,682; 4,358]; Jahr 5: Hedges' g: 5,10; 95 %-KI: [2,638; 7,561]), da das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [−0,2; 0,2] liegt. Der im Studienprotokoll für den primären Endpunkt festgelegte Unterschied von 10 % des GMFM-Scores bei behandelten Patienten gegenüber der natürlichen Verlaufspopulation wurde weit übertroffen.

Auch die jeweiligen Domänen des GMFM zeigen einen vergleichbaren Verlauf.

Tabelle 4-55: IDS/MSAS – Deskriptive Ergebnisse für „GMFM Score (%) zu Jahr 6 bis Jahr 10“, nicht randomisierte vergleichende Studien

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**17**
Gesamt GMFM Score [%] - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	17/17 (100)
MW (SD)	61,26 (26,198)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/17 (6)
MW (SD)	56,37 (NB)
Wert zu Baseline	
n/N (%)	17/17 (100)
MW (SD)	61,26 (26,198)
Median [95 %-KI]	65,02 [54,930; 75,630]
Minimum, Maximum	[13,410; 98,610]
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	10/17 (59)
MW (SD)	89,23 (12,207)
Median [95 %-KI]	96,31 [83,360; 98,180]
Minimum, Maximum	[67,880; 98,970]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	10/17 (59)
MW (SD)	90,31 (12,639)
Median [95 %-KI]	96,56 [84,480; 100,000]
Minimum, Maximum	[67,130; 100,000]

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**17**
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	8/17 (47)
MW (SD)	87,39 (15,591)
Median [95 %-KI]	94,98 [69,740; 100,000]
Minimum, Maximum	[59,240; 100,000]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	3/17 (18)
MW (SD)	79,29 (18,141)
Median [95 %-KI]	71,66 [66,210; 100,000]
Minimum, Maximum	[66,210; 100,000]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	4/17 (24)
MW (SD)	78,65 (22,490)
Median [95 %-KI]	81,74 [51,130; 100,000]
Minimum, Maximum	[51,130; 100,000]
Gesamt Dimension A [%] - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	17/17 (100)
MW (SD)	91,47 (15,884)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/17 (6)
MW (SD)	90,20 (NB)

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**17**
Wert zu Baseline	
n/N (%)	17/17 (100)
MW (SD)	91,47 (15,884)
Median [95 %-KI]	100,00 [94,120; 100,000]
Minimum, Maximum	[47,060; 100,000]
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	10/17 (59)
MW (SD)	99,41 (1,859)
Median [95 %-KI]	100,00 [100,000; 100,000]
Minimum, Maximum	[94,120; 100,000]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	10/17 (59)
MW (SD)	99,80 (0,620)
Median [95 %-KI]	100,00 [100,000; 100,000]
Minimum, Maximum	[98,040; 100,000]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	8/17 (47)
MW (SD)	99,51 (1,386)
Median [95 %-KI]	100,00 [100,000; 100,000]
Minimum, Maximum	[96,080; 100,000]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	3/17 (18)
MW (SD)	97,39 (2,263)
Median [95 %-KI]	96,08 [96,080; 100,000]
Minimum, Maximum	[96,080; 100,000]

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**17**
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	4/17 (24)
MW (SD)	97,06 (3,753)
Median [95 %-KI]	98,04 [92,160; 100,000]
Minimum, Maximum	[92,160; 100,000]
Gesamt Dimension B [%] - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	17/17 (100)
MW (SD)	78,73 (27,217)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/17 (6)
MW (SD)	98,33 (NB)
Wert zu Baseline	
n/N (%)	17/17 (100)
MW (SD)	78,73 (27,217)
Median [95 %-KI]	91,67 [80,000; 96,670]
Minimum, Maximum	[20,000; 100,000]
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	10/17 (59)
MW (SD)	99,67 (0,704)
Median [95 %-KI]	100,00 [100,000; 100,000]
Minimum, Maximum	[98,330; 100,000]

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**17**
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	10/17 (59)
MW (SD)	99,67 (0,704)
Median [95 %-KI]	100,00 [100,000; 100,000]
Minimum, Maximum	[98,330; 100,000]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	8/17 (47)
MW (SD)	99,79 (0,590)
Median [95 %-KI]	100,00 [100,000; 100,000]
Minimum, Maximum	[98,330; 100,000]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	3/17 (18)
MW (SD)	98,33 (2,887)
Median [95 %-KI]	100,00 [95,000; 100,000]
Minimum, Maximum	[95,000; 100,000]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	4/17 (24)
MW (SD)	91,66 (12,621)
Median [95 %-KI]	96,66 [73,330; 100,000]
Minimum, Maximum	[73,330; 100,000]

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**17**
Gesamt Dimension C [%] - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	17/17 (100)
MW (SD)	61,06 (36,606)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/17 (6)
MW (SD)	54,76 (NB)
Wert zu Baseline	
n/N (%)	17/17 (100)
MW (SD)	61,06 (36,606)
Median [95 %-KI]	73,81 [61,900; 80,950]
Minimum, Maximum	[0,000; 100,000]
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	10/17 (59)
MW (SD)	95,95 (6,049)
Median [95 %-KI]	100,00 [92,860; 100,000]
Minimum, Maximum	[83,330; 100,000]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	10/17 (59)
MW (SD)	95,95 (6,356)
Median [95 %-KI]	100,00 [95,240; 100,000]
Minimum, Maximum	[83,330; 100,000]

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**17**
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	8/17 (47)
MW (SD)	95,53 (7,023)
Median [95 %-KI]	100,00 [85,710; 100,000]
Minimum, Maximum	[83,330; 100,000]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	3/17 (18)
MW (SD)	87,30 (11,984)
Median [95 %-KI]	85,71 [76,190; 100,000]
Minimum, Maximum	[76,190; 100,000]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	4/17 (24)
MW (SD)	85,12 (19,284)
Median [95 %-KI]	90,47 [59,520; 100,000]
Minimum, Maximum	[59,520; 100,000]
Gesamt Dimension D [%] - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	17/17 (100)
MW (SD)	45,70 (33,703)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/17 (6)
MW (SD)	20,51 (NB)

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**17**
Wert zu Baseline	
n/N (%)	17/17 (100)
MW (SD)	45,70 (33,703)
Median [95 %-KI]	51,28 [28,210; 66,670]
Minimum, Maximum	[0,000; 100,000]
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	10/17 (59)
MW (SD)	78,20 (22,098)
Median [95 %-KI]	88,46 [74,360; 94,870]
Minimum, Maximum	[30,770; 94,870]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	10/17 (59)
MW (SD)	81,54 (24,077)
Median [95 %-KI]	89,75 [74,360; 100,000]
Minimum, Maximum	[30,770; 100,000]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	8/17 (47)
MW (SD)	74,04 (31,745)
Median [95 %-KI]	84,62 [48,720; 100,000]
Minimum, Maximum	[7,690; 100,000]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	3/17 (18)
MW (SD)	66,67 (28,896)
Median [95 %-KI]	51,28 [48,720; 100,000]
Minimum, Maximum	[48,720; 100,000]

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**17**
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	4/17 (24)
MW (SD)	62,82 (36,295)
Median [95 %-KI]	67,95 [15,380; 100,000]
Minimum, Maximum	[15,380; 100,000]
Gesamt Dimension E [%] - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	17/17 (100)
MW (SD)	29,33 (29,540)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/17 (6)
MW (SD)	18,06 (NB)
Wert zu Baseline	
n/N (%)	17/17 (100)
MW (SD)	29,33 (29,540)
Median [95 %-KI]	16,67 [12,500; 33,330]
Minimum, Maximum	[0,000; 93,060]
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	10/17 (59)
MW (SD)	72,92 (32,185)
Median [95 %-KI]	92,37 [47,220; 98,610]
Minimum, Maximum	[22,220; 100,000]

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**17**
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	10/17 (59)
MW (SD)	74,58 (32,475)
Median [95 %-KI]	93,06 [52,780; 100,000]
Minimum, Maximum	[20,830; 100,000]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	8/17 (47)
MW (SD)	68,05 (39,875)
Median [95 %-KI]	90,28 [22,220; 100,000]
Minimum, Maximum	[2,780; 100,000]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	3/17 (18)
MW (SD)	46,76 (46,736)
Median [95 %-KI]	27,78 [12,500; 100,000]
Minimum, Maximum	[12,500; 100,000]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	4/17 (24)
MW (SD)	56,60 (44,029)
Median [95 %-KI]	55,55 [15,280; 100,000]
Minimum, Maximum	[15,280; 100,000]
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Der zu Jahr 2 bis Jahr 5 höhere GMFM Gesamtscore bestätigt sich auch über Jahr 6 bis Jahr 10. Die mit OTL-200 behandelten Patienten zeigten über den gesamten Beobachtungszeitraum stabile und hohe GMFM Gesamtscores:

- Jahr 6: MW 89,23 % (95 %-KI: [83,360; 98,180])
- Jahr 7: MW 90,31 % (95 %-KI: [84,480; 100,000])
- Jahr 8: MW 87,39 % (95 %-KI: [69,740; 100,000])
- Jahr 9: MW 79,29 % (95 %-KI: [66,210; 100,000])
- Jahr 10: MW 78,65 % (95 %-KI: [51,130; 100,000])

Auch die jeweiligen Domänen des GMFM zeigen einen vergleichbaren Verlauf.

Bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.2.2.2.1.

4.3.2.2.3.5 Neuropsychologische Tests – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-56: Operationalisierung des Endpunkts „Neuropsychologische Tests“

Studie	Operationalisierung
IDS*	Neuropsychologische Tests wurden zur Untersuchung der kognitiven und sprachlichen Fähigkeiten der Patienten durchgeführt. Ein IQ von > 55 in Jahr 2 und Jahr 3 der Nachbeobachtungsphase stellte einen sekundären Wirksamkeitsendpunkt der Studie dar. Der IQ misst die kognitiven und sprachlichen Fähigkeiten des Patienten. Aufbau der Instrumente Neuropsychologische Tests wurden in Abhängigkeit des Alters und des kognitiven Status des Patienten angewendet. Daher konnten mit zunehmendem Alter des Patienten im Verlauf der Studie verschiedene Instrumente zum Einsatz kommen: • *Bayley Scale of Infant and Toddler Development* (Säuglinge und Kleinkinder im Alter von 1 bis 42 Monaten) • *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence* (Kinder im Alter von 2 Jahren und 6 Monaten und 7 Jahren und 3 Monaten) • *Wechsler Intelligence Scale for Children* (Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 16 Jahren und 11 Monaten) Für Patienten, die eine bekannte kognitive Beeinträchtigung aufwiesen, konnten Instrumente eingesetzt werden, die für jüngere Kinder vorgesehen sind. Scoring Jedes der eingesetzten neuropsychologischen Instrumente umfasste verschiedene Haupttests und ergänzende Subtests, die kombinierte Scores in den spezifischen kognitiven Bereichen umfassen. Die Bayley Skala (3. Edition; geeignet für Kinder im Alter von 1 bis 42 Monaten) ist ein reliables und valides (Inhalts-, Konstrukt-, Known-Groups-Validität) Instrument. Die kognitive Skala umfasst Bewertungen der Fähigkeit eines Kindes, zu spielen, Informationen zu verarbeiten, Probleme zu lösen und mit Zahlen zu arbeiten (z. B. Zählen und Kardinalität). Die Sprachskala umfasst Untertests für rezeptive Kommunikation (d. h. Hörschärfe, welche die Fähigkeit einschließt, auf Geräusche in der Umgebung zu reagieren und/oder diese zu unterscheiden und Geräusche zu lokalisieren) und expressive Kommunikation (d. h. die Fähigkeit zur Vokalisierung). Die Bayley-Skala ist das Instrument der Wahl für Patienten mit einem frühen Krankheitsbeginn aufgrund ihres Alters sowie für ältere Kinder mit kognitiven Beeinträchtigungen. Der WPPSI (3. Edition) ist geeignet für Kinder im Alter von 2 Jahren und 6 Monaten bis 7 Jahren und 3 Monaten. Die Skalen des Performance- und verbalen IQ des WPPSI wurden unabhängig vom Alter des Kindes eingesetzt. Der Performance IQ umfasst Bewertungen zum logischen Denken, räumlichen Denken, Wahrnehmungsverarbeitung und visuell-motorischen Integration. Der verbale IQ bewertet das Wissen eines Kindes, welches es aus der Umgebung aufgenommen hat, die verbale Begriffsbildung und das verbale Denken. Die Gesamt-IQ Skala und die Skala für den IQ zur Verarbeitungsgeschwindigkeit wurden nur für Kinder im Alter von 4 bis 7 Jahren und 3 Monaten eingesetzt. Der IQ zur Verarbeitungsgeschwindigkeit bewertet die Geschwindigkeit mentaler Verarbeitung; die Gesamt-IQ Skala setzt sich aus den vorgenannten Subskalen zusammen (verbaler und Performance IQ für Kinder im Alter von 2 Jahren und 6 Monaten bis 3 Jahren und 11 Monaten; verbaler und Performance IQ und IQ zur Verarbeitungsgeschwindigkeit für Kinder im Alter von 4 bis 7 Jahren und 3 Monaten) und

Studie	Operationalisierung

repräsentiert die allgemeinen intellektuellen Fähigkeiten eines Kindes.

Der WISC (4. Edition) wurde für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 16 Jahren und 11 Monaten angewendet und besteht aus den folgenden vier Index Scores und einem Gesamtscore (Gesamt-IQ Skala): a) Der Index für verbales Verständnis (Verbal Comprehension Index) bewertet die verbalen Fähigkeiten sich logisches Denken, Begreifen und Konzeptualisierung zu Nutze zu machen; b) der Index für visuelles Denken (Perceptual Reasoning Index) bewertet das visuelle Denken und die Wahrnehmungsverarbeitung; c) der Arbeitsgedächtnis Index bewertet die Aufmerksamkeit, Konzentration und das Arbeitsgedächtnis mittels einer Analyse der Fähigkeit eines Kindes, visuelle und akustische Informationen wahrzunehmen, zu behalten und zu manipulieren; d) der Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index bewertet die Geschwindigkeit mentaler und graphisch-motorischer Verarbeitung. Die Gesamt-IQ Skala setzt sich aus den vorgenannten Subskalen zusammen und repräsentiert die allgemeinen intellektuellen Fähigkeiten eines Kindes.

Die Summe der skalierten Scores wurde für jedes eingesetzte neuropsychologische Instrument normalisiert mit einem Mittelwert von 100 und einer Standardabweichung von 15. Um das Profil der kognitiven Funktion über die Zeit abzubilden, wurden die Subtests der einzelnen Instrumente kombiniert:

Zusammengesetzte neuropsychologische Scores	Eingeschlossene Subtests
Performance IQ	• Kognitiver Subtest, Bayley-Skala-III (1 bis 42 Monate) • Performance Subtest, WPPSI-III (2 Jahre und 6 Monate bis 3 Jahre und 11 Monate; 4 bis 7 Jahre und 3 Monate) • Index für visuelles Denken (Perceptual Reasoning Index), WISC-IV (6 bis 16 Jahre)
Verbaler IQ	• Gesamt-Sprachskala, Bayley-Skala-III (1 bis 42 Monate) • Index für verbales Verständnis (Verbal Comprehension Index), WPPSI-III (2 Jahre und 6 Monate bis 3 Jahre und 11 Monate; 4 bis 7 Jahre und 3 Monate) und WISC-IV (6 bis 16 Jahre)
Gesamt-IQ-Skala	• Gesamt-IQ-Skala, WPPSI-III (2 Jahre und 6 Monate bis 3 Jahre und 11 Monate; 4 bis 7 Jahre und 3 Monate) und WISC-IV (6 bis 16 Jahre) • Nicht anwendbar auf Bayley-Skala-III
Verarbeitungs-geschwindigkeits-Index	• Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index, WPPSI-III (4 bis 7 Jahre und 3 Monate) und WISC-IV (6 bis 16 Jahre) • Nicht anwendbar auf Bayley-Skala-III und WPPSI-III (2 Jahre und 6 Monate bis 3 Jahre und 11 Monate)
Arbeitsgedächtnis-Index	• Arbeitsgedächtnis-Index, WISC-IV (6 bis 16 Jahre) • Nicht anwendbar auf Bayley-Skala-III und WPPSI-III (2 Jahre und 6 Monate bis 3 Jahre und 11 Monate; 4 bis 7 Jahre und 3 Monate)

Population

Für die Auswertung der neuropsychologischen Tests wurde primär das MSAS für das IDS herangezogen (Erläuterung siehe Abschnitt 4.3.2.2.2.1.). Die Darstellung der weiteren Daten erfolgt in den jeweiligen Anhängen: Studie 201222 siehe Anhang 4-G, Studie 201222/MSAS siehe Anhang 4-H, IDS vs. TIGET-NHx für frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD siehe Anhang 4-I sowie IDS + Cryo/MSAS siehe Anhang 4-J.

Erhebungszeitraum

Die erste Messung erfolgte innerhalb der Screening-Phase. Weitere Messungen erfolgten zum Zeitpunkt Baseline (bis zu 5 Tage vor Beginn der Behandlung mit OTL-200) und Monat 6 sowie danach halbjährlich (die Behandlung mit OTL-200 erfolgte an Tag 0).

Studie	Operationalisierung
	Aussagekraft Ein IQ von ≤ 55 gilt als Schwelle für eine schwere geistige Behinderung, daher wurde dieser als Grenze für die Analyse gewählt. Weitere Schwellenwerte im Hinblick auf den IQ sind 55 – 70 für eine moderate Behinderung sowie ≥ 85 für eine normale Funktion. Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet: • Deskriptive Darstellung der Ergebnisse für mit OTL-200 behandelte Patienten • Anzahl der Responder (Responseschwelle ≤ 55): Bei Patienten ohne Baseline-Wert wurde keine Imputation vorgenommen. Statistik/Darstellung der Ergebnisse Aufgrund der geringen Anzahl an relevanten Daten für die natürliche Verlaufskohorte werden die Ergebnisse für mit OTL-200 behandelte Patienten deskriptiv dargestellt.
*: Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Auch der G-BA hat das IDS im Rahmen des ersten Nutzenbewertungsverfahrens für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen [3]. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation, der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien [7]. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt. Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-57: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Neuropsychologische Tests“ – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
IDS*	nein	ja	ja	ja
*: Das IDS besteht aus den Daten der Studie 201222 sowie aus den Daten der drei EAPs (CUP 207394, CUP 206258 + HE 205029). Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-57 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Es liegen für diesen Endpunkt keine Vergleichsdaten zur TIGET-NHx-Studie vor.

Die Berichterstattung erfolgt unabhängig von den Ergebnissen und es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossier zu verweisen.

IDS/MSAS – Geschwisterkinder-Analyse

Tabelle 4-58: IDS/MSAS – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Gesamt IQ Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“, nicht randomisierte vergleichende Studien

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**17**
Gesamt-IQ: Score - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	3/17 (18)
MW (SD)	116,33 (17,474)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/17 (6)
MW (SD)	62,00 (NB)
Wert zu Baseline	
n/N (%)	3/3 (100)
MW (SD)	116,33 (17,474)
Median [95 %-KI]	121,00 [97,000; 131,000]
Minimum, Maximum	[97,000; 131,000]
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	5/17 (29)
MW (SD)	103,60 (23,007)
Median [95 %-KI]	90,00 [83,000; 132,000]
Minimum, Maximum	[83,000; 132,000]
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	11/17 (65)
MW (SD)	94,09 (16,134)
Median [95 %-KI]	92,00 [78,000; 109,000]
Minimum, Maximum	[68,000; 119,000]

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**17**
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	11/17 (65)
MW (SD)	103,64 (17,305)
Median [95 %-KI]	99,00 [92,000; 120,000]
Minimum, Maximum	[79,000; 136,000]
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	9/17 (53)
MW (SD)	98,44 (15,597)
Median [95 %-KI]	94,00 [89,000; 103,000]
Minimum, Maximum	[80,000; 132,000]
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	9/17 (53)
MW (SD)	95,44 (15,701)
Median [95 %-KI]	91,00 [90,000; 95,000]
Minimum, Maximum	[72,000; 128,000]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	8/17 (47)
MW (SD)	94,38 (15,334)
Median [95 %-KI]	89,50 [87,000; 114,000]
Minimum, Maximum	[71,000; 118,000]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	8/17 (47)
MW (SD)	97,12 (20,287)
Median [95 %-KI]	88,00 [81,000; 124,000]
Minimum, Maximum	[74,000; 124,000]

IDS	Behandlungsarm
	OTL-200
N	**17**
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	3/17 (18)
MW (SD)	96,33 (33,546)
Median [95 %-KI]	79,00 [75,000; 135,000]
Minimum, Maximum	[75,000; 135,000]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	4/17 (24)
MW (SD)	84,75 (29,409)
Median [95 %-KI]	73,50 [64,000; 128,000]
Minimum, Maximum	[64,000; 128,000]

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

Insgesamt zeigen die verfügbaren Daten eine altersentsprechende kognitive Funktionen und keine Hinweise auf die sonst erwartete progressive schwere kognitive Beeinträchtigung bezüglich des Gesamt IQ.

Tabelle 4-59: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Gesamt IQ Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien

IDS	Behandlungsarm
	OTL-200
Gesamt-IQ: Responder	
Jahr 2	5/15 (33 %)
Jahr 3	11/14 (79 %)
Jahr 4	11/12 (92 %)
Jahr 5	9/11 (82 %)
Jahr 6	9/11 (82 %)
Jahr 7	8/10 (80 %)
Jahr 8	8/8 (100 %)

IDS	Behandlungsarm
	OTL-200
Jahr 9	3/4 (75 %)
Jahr 10	4/4 (100 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Zu nahezu allen Zeitpunkten waren die mit OTL-200 behandelten Patienten, für die bewertbare Daten vorlagen (siehe Tabelle 4-58), Responder bezüglich des Gesamt IQ.

Tabelle 4-60: IDS/MSAS – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“, nicht randomisierte vergleichende Studien

IDS	Behandlungsarm
	OTL-200
N	**17**
Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index: Score - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	3/17 (18)
MW (SD)	92,33 (23,671)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/17 (6)
MW (SD)	47,00 (NB)
Wert zu Baseline	
n/N (%)	3/3 (100)
MW (SD)	92,33 (23,671)
Median [95 %-KI]	106,00 [65,000; 106,000]
Minimum, Maximum	[65,000; 106,000]

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**17**
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	3/17 (18)
MW (SD)	67,67 (22,855)
Median [95 %-KI]	56,00 [53,000; 94,000]
Minimum, Maximum	[53,000; 94,000]
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	7/17 (41)
MW (SD)	84,71 (14,303)
Median [95 %-KI]	91,00 [79,000; 94,000]
Minimum, Maximum	[56,000; 97,000]
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	11/17 (65)
MW (SD)	85,36 (14,334)
Median [95 %-KI]	91,00 [82,000; 94,000]
Minimum, Maximum	[47,000; 97,000]
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	9/17 (53)
MW (SD)	78,56 (16,110)
Median [95 %-KI]	76,00 [67,000; 94,000]
Minimum, Maximum	[56,000; 100,000]
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	9/17 (53)
MW (SD)	78,33 (14,239)
Median [95 %-KI]	76,00 [71,000; 91,000]
Minimum, Maximum	[56,000; 100,000]

IDS	Behandlungsarm
	OTL-200
N	**17**
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	8/17 (47)
MW (SD)	74,38 (16,414)
Median [95 %-KI]	71,00 [56,000; 94,000]
Minimum, Maximum	[53,000; 97,000]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	8/17 (47)
MW (SD)	73,62 (17,574)
Median [95 %-KI]	66,50 [56,000; 91,000]
Minimum, Maximum	[56,000; 100,000]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	3/17 (18)
MW (SD)	71,67 (24,583)
Median [95 %-KI]	59,00 [56,000; 100,000]
Minimum, Maximum	[56,000; 100,000]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	4/17 (24)
MW (SD)	64,75 (15,564)
Median [95 %-KI]	57,50 [56,000; 88,000]
Minimum, Maximum	[56,000; 88,000]
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Insgesamt zeigen die verfügbaren Daten eine altersentsprechende kognitive Funktionen und keine Hinweise auf die sonst erwartete progressive schwere kognitive Beeinträchtigung bezüglich des Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index Scores.

Tabelle 4-61: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index: Responder	
Jahr 2	2/13 (15 %)
Jahr 3	7/12 (58 %)
Jahr 4	10/12 (83 %)
Jahr 5	9/11 (82 %)
Jahr 6	9/11 (82 %)
Jahr 7	7/10 (70 %)
Jahr 8	8/8 (100 %)
Jahr 9	3/4 (75 %)
Jahr 10	4/4 (100 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Zu nahezu allen Zeitpunkten waren die mit OTL-200 behandelten Patienten, für die bewertbare Daten vorlagen (siehe Tabelle 4-60), Responder bezüglich des Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index Scores.

Tabelle 4-62: IDS/MSAS – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Arbeitsgedächtnis-Index Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“, nicht randomisierte vergleichende Studien

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**17**
Arbeitsgedächtnis-Index: Score - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	1/17 (6)
MW (SD)	109,00 (NB)

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**17**
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/17 (6)
MW (SD)	82,00 (NB)
Wert zu Baseline	
n/N (%)	1/1 (100)
MW (SD)	109,00 (NB)
Median [95 %-KI]	109,00 [109,000; 109,000]
Minimum, Maximum	[109,000; 109,000]
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	3/17 (18)
MW (SD)	109,00 (13,077)
Median [95 %-KI]	115,00 [94,000; 118,000]
Minimum, Maximum	[94,000; 118,000]
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	2/17 (12)
MW (SD)	106,00 (0,000)
Median [95 %-KI]	106,00 [106,000; 106,000]
Minimum, Maximum	[106,000; 106,000]
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	2/17 (12)
MW (SD)	115,00 (8,485)
Median [95 %-KI]	115,00 [109,000; 121,000]
Minimum, Maximum	[109,000; 121,000]

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**17**
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	5/17 (29)
MW (SD)	108,80 (19,097)
Median [95 %-KI]	109,00 [88,000; 136,000]
Minimum, Maximum	[88,000; 136,000]
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	7/17 (41)
MW (SD)	97,43 (15,820)
Median [95 %-KI]	94,00 [88,000; 109,000]
Minimum, Maximum	[73,000; 121,000]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	8/17 (47)
MW (SD)	98,12 (11,218)
Median [95 %-KI]	95,50 [88,000; 109,000]
Minimum, Maximum	[85,000; 118,000]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	8/17 (47)
MW (SD)	106,00 (18,213)
Median [95 %-KI]	100,00 [88,000; 127,000]
Minimum, Maximum	[85,000; 130,000]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	3/17 (18)
MW (SD)	107,00 (23,302)
Median [95 %-KI]	100,00 [88,000; 133,000]
Minimum, Maximum	[88,000; 133,000]

IDS	Behandlungsarm
	OTL-200
N	**17**
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	4/17 (24)
MW (SD)	97,75 (19,956)
Median [95 %-KI]	91,00 [82,000; 127,000]
Minimum, Maximum	[82,000; 127,000]
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Insgesamt zeigen die verfügbaren Daten eine altersentsprechende kognitive Funktionen und keine Hinweise auf die sonst erwartete progressive schwere kognitive Beeinträchtigung bezüglich des Arbeitsgedächtnis-Index Scores.

Tabelle 4-63: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Arbeitsgedächtnis-Index Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien

IDS	Behandlungsarm
	OTL-200
Arbeitsgedächtnis-Index: Responder	
Jahr 2	3/11 (27 %)
Jahr 3	2/10 (20 %)
Jahr 4	2/10 (20 %)
Jahr 5	5/10 (50 %)
Jahr 6	7/10 (70 %)
Jahr 7	8/10 (80 %)
Jahr 8	8/8 (100 %)
Jahr 9	3/4 (75 %)
Jahr 10	4/4 (100 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Zu allen Zeitpunkten waren die mit OTL-200 behandelten Patienten, für die bewertbare Daten vorlagen (siehe Tabelle 4-62), Responder bezüglich des Arbeitsgedächtnis-Index Scores.

Tabelle 4-64: IDS/MSAS – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verbaler IQ Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“, nicht randomisierte vergleichende Studien

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**17**
Verbaler IQ: Score - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	16/17 (94)
MW (SD)	107,50 (15,887)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/17 (6)
MW (SD)	78,00 (NB)
Wert zu Baseline	
n/N (%)	11/12 (92)
MW (SD)	104,36 (17,218)
Median [95 %-KI]	109,00 [89,000; 118,000]
Minimum, Maximum	[79,000; 130,000]
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	14/17 (82)
MW (SD)	103,43 (19,930)
Median [95 %-KI]	94,00 [92,000; 112,000]
Minimum, Maximum	[86,000; 146,000]
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	11/17 (65)
MW (SD)	93,45 (15,306)
Median [95 %-KI]	94,00 [80,000; 104,000]
Minimum, Maximum	[72,000; 124,000]

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**17**
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	11/17 (65)
MW (SD)	101,64 (17,060)
Median [95 %-KI]	96,00 [84,000; 114,000]
Minimum, Maximum	[84,000; 136,000]
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	9/17 (53)
MW (SD)	101,44 (17,966)
Median [95 %-KI]	102,00 [88,000; 108,000]
Minimum, Maximum	[78,000; 132,000]
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	9/17 (53)
MW (SD)	102,67 (13,928)
Median [95 %-KI]	100,00 [96,000; 104,000]
Minimum, Maximum	[86,000; 130,000]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	8/17 (47)
MW (SD)	100,75 (16,105)
Median [95 %-KI]	100,00 [96,000; 120,000]
Minimum, Maximum	[70,000; 122,000]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	8/17 (47)
MW (SD)	100,50 (15,297)
Median [95 %-KI]	95,00 [88,000; 118,000]
Minimum, Maximum	[82,000; 122,000]

IDS	Behandlungsarm
	OTL-200
N	**17**
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	3/17 (18)
MW (SD)	99,33 (30,022)
Median [95 %-KI]	82,00 [82,000; 134,000]
Minimum, Maximum	[82,000; 134,000]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	4/17 (24)
MW (SD)	88,50 (31,214)
Median [95 %-KI]	78,00 [64,000; 134,000]
Minimum, Maximum	[64,000; 134,000]
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Insgesamt zeigen die verfügbaren Daten eine altersentsprechende kognitive Funktionen und keine Hinweise auf die sonst erwartete progressive schwere kognitive Beeinträchtigung bezüglich des verbalen IQ Scores.

Tabelle 4-65: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verbaler IQ Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien

IDS	Behandlungsarm
	OTL-200
Verbaler IQ: Responder	
Jahr 2	14/15 (93 %)
Jahr 3	11/14 (79 %)
Jahr 4	11/12 (92 %)
Jahr 5	9/11 (82 %)
Jahr 6	9/11 (82 %)
Jahr 7	8/10 (80 %)
Jahr 8	8/8 (100 %)

IDS	Behandlungsarm
	OTL-200
Jahr 9	3/4 (75 %)
Jahr 10	4/4 (100 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Zu nahezu allen Zeitpunkten waren die mit OTL-200 behandelten Patienten, für die bewertbare Daten vorlagen (siehe Tabelle 4-64), Responder bezüglich des verbalen IQ Scores.

Tabelle 4-66: IDS/MSAS – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Performance IQ Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“, nicht randomisierte vergleichende Studien

IDS	Behandlungsarm
	OTL-200
N	**17**
Performance IQ: Score - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	17/17 (100)
MW (SD)	99,29 (14,039)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/17 (6)
MW (SD)	74,00 (NB)
Wert zu Baseline	
n/N (%)	12/12 (100)
MW (SD)	100,67 (15,394)
Median [95 %-KI]	97,50 [95,000; 115,000]
Minimum, Maximum	[75,000; 124,000]
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	15/17 (88)
MW (SD)	102,73 (22,537)
Median [95 %-KI]	95,00 [93,000; 105,000]
Minimum, Maximum	[55,000; 143,000]

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**17**
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	12/17 (71)
MW (SD)	99,08 (24,396)
Median [95 %-KI]	102,00 [87,000; 113,000]
Minimum, Maximum	[55,000; 135,000]
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	12/17 (71)
MW (SD)	108,67 (25,289)
Median [95 %-KI]	108,00 [96,000; 129,000]
Minimum, Maximum	[55,000; 145,000]
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	9/17 (53)
MW (SD)	107,89 (13,587)
Median [95 %-KI]	107,00 [104,000; 111,000]
Minimum, Maximum	[87,000; 135,000]
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	9/17 (53)
MW (SD)	103,44 (10,273)
Median [95 %-KI]	102,00 [98,000; 104,000]
Minimum, Maximum	[93,000; 128,000]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	8/17 (47)
MW (SD)	104,62 (9,288)
Median [95 %-KI]	104,00 [95,000; 111,000]
Minimum, Maximum	[93,000; 122,000]

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**17**
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	8/17 (47)
MW (SD)	106,75 (13,761)
Median [95 %-KI]	106,00 [91,000; 122,000]
Minimum, Maximum	[91,000; 130,000]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	3/17 (18)
MW (SD)	106,00 (25,060)
Median [95 %-KI]	104,00 [82,000; 132,000]
Minimum, Maximum	[82,000; 132,000]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	4/17 (24)
MW (SD)	99,50 (22,113)
Median [95 %-KI]	94,00 [82,000; 128,000]
Minimum, Maximum	[82,000; 128,000]
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Insgesamt zeigen die verfügbaren Daten eine altersentsprechende kognitive Funktionen und keine Hinweise auf die sonst erwartete progressive schwere kognitive Beeinträchtigung bezüglich des Performance Scores.

Tabelle 4-67: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Performance IQ Score Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
Performance IQ Score: Responder	
Jahr 2	14/15 (93 %)
Jahr 3	11/14 (79 %)
Jahr 4	11/12 (92 %)
Jahr 5	9/11 (82 %)
Jahr 6	9/11 (82 %)
Jahr 7	8/10 (80 %)
Jahr 8	8/8 (100 %)
Jahr 9	3/4 (75 %)
Jahr 10	4/4 (100 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Zu nahezu allen Zeitpunkten waren die mit OTL-200 behandelten Patienten, für die bewertbare Daten vorlagen (siehe Tabelle 4-66), Responder bezüglich des Performance Scores.

Bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.2.2.2.1.

4.3.2.2.3.6 Entwicklungsquotient (Performance) – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-68: Operationalisierung des Endpunkts „Entwicklungsquotient (Performance)“

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Operationalisierung</th></tr>
<tr><td>IDS*</td><td>Zur Beschreibung der kognitiven Beeinträchtigung wurde zusätzlich der Entwicklungsquotient (DQ) erhoben. Die IQ-Werte der neuropsychologischen Tests erreichen einen Bodeneffekt bei einem IQ < 40, ab dem die Reliabilität eingeschränkt ist. Daher wurde zusätzlich der DQ Performance ausgewertet. Der DQ Performance ist ein numerischer Indikator für die kognitive Entwicklung eines Kindes.
<table>
<tr><th>Testbezeichnung</th><th>Herleitung</th></tr>
<tr><td colspan="2">Kognitives Altersäquivalent*</td></tr>
<tr><td>Bayley Scale of Infant and Toddler Development</td><td>Ableitung des Entwicklungsalters gem. äquivalenter kognitiver Rohwerte unter Verwendung des Bayley-III Manuals</td></tr>
<tr><td>Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence</td><td rowspan="2">DQ Performance# x Lebensalter / 100</td></tr>
<tr><td>Wechsler Intelligence Scale for Children</td></tr>
<tr><td colspan="2">*: Für neuropsychologische Untersuchungen, für die aufgrund des klinischen Zustands des Patienten keine Fragebogenanalyse möglich war (d. h. der Patient konnte aufgrund seiner Beeinträchtigung nicht die kognitive Skala bzw. Skalen für expressive und rezeptive Kommunikation von Patienten jüngeren Alters absolvieren), wurde das kognitive bzw. verbale Altersäquivalent gemäß des auf dem Prüfbogen festgehaltenen mentalen Entwicklungsalters festgelegt.
#: Der Performance Score wurde für die Berechnung herangezogen, da dieser Wert einen Subtest innerhalb aller eingesetzten Instrumente darstellt und somit die Berechnung des Altersäquivalents für die Zeit des Follow-Up, unter Berücksichtigung von Wechseln zwischen den Skalen, erlaubt.
Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.</td></tr>
</table>
Der DQ Performance errechnet sich aus dem Verhältnis des kognitiven Altersäquivalents und Lebensalter zum Zeitpunkt des Tests, multipliziert mit 100.
<u>Population</u>
Für die Auswertung des Entwicklungsquotienten (Performance) wurde primär das MSAS für das IDS herangezogen (Erläuterung siehe Abschnitt 4.3.2.2.2.1.). Die Darstellung der weiteren Daten erfolgt in den jeweiligen Anhängen: Studie 201222 siehe Anhang 4-G, Studie 201222/MSAS siehe Anhang 4-H, IDS vs. TIGET-NHx für frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD siehe Anhang 4-I sowie IDS + Cryo/MSAS siehe Anhang 4-J.
<u>Erhebungszeitraum</u>
Die erste Messung erfolgte innerhalb der Screening-Phase. Weitere Messungen erfolgten zum Zeitpunkt Baseline (bis zu 5 Tage vor Beginn der Behandlung mit OTL-200) und Monat 6 sowie danach halbjährlich (die Behandlung mit OTL-200 erfolgte an Tag 0).</td></tr>
</table>

Studie	Operationalisierung
	Aussagekraft Basierend auf den für den IQ entwickelten Schwellen für die Einstufung der kognitiven Entwicklung wurden folgende Kategorien für den DQ festgelegt: Eine normale kognitive Entwicklung ist definiert als ein DQ von ≥ 85, weshalb dies als Response-Schwelle für die Analyse verwendet wird. Eine milde kognitive Beeinträchtigung ist als ein DQ von ≥ 70 bis < 85, eine moderate kognitive Beeinträchtigung als ein DQ von ≥ 55 bis < 70 und eine schwere kognitive Beeinträchtigung als ein DQ von < 55 definiert. Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet: • Deskriptive Darstellung der Ergebnisse für mit OTL-200 behandelte Patienten • Anzahl der Responder (Responseschwelle ≥ 85): Bei Patienten ohne Baseline-Wert wurde keine Imputation vorgenommen. Statistik/Darstellung der Ergebnisse Aufgrund der geringen Anzahl an relevanten Daten für die natürliche Verlaufskohorte werden die Ergebnisse für mit OTL-200 behandelte Patienten deskriptiv dargestellt.
*: Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Auch der G-BA hat das IDS im Rahmen des ersten Nutzenbewertungsverfahrens für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen [3]. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation, der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien [7]. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt. Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-69: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Entwicklungsquotient (Performance)“ – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
IDS*	nein	ja	ja	ja
*: Das IDS besteht aus den Daten der Studie 201222 sowie aus den Daten der drei EAPs (CUP 207394, CUP 206258 + HE 205029). Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-69 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Es liegen für diesen Endpunkt keine Vergleichsdaten zur TIGET-NHx-Studie vor.

Die Berichterstattung erfolgt unabhängig von den Ergebnissen und es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossier zu verweisen.

IDS/MSAS – Geschwisterkinder-Analyse

Tabelle 4-70: IDS/MSAS – Deskriptive Ergebnisse für „Entwicklungsquotient (Performance Score) zu Jahr 2 bis Jahr 10“, nicht randomisierte vergleichende Studien

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**17**
Entwicklungsquotient (Performance Score) - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	4/17 (24)
MW (SD)	103,85 (23,252)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/17 (6)
MW (SD)	74,00 (NB)

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**17**
Wert zu Baseline	
n/N (%)	4/4 (100)
MW (SD)	103,85 (23,252)
Median [95 %-KI]	106,16 [75,318; 127,767]
Minimum, Maximum	[75,318; 127,767]
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	4/17 (24)
MW (SD)	75,99 (51,444)
Median [95 %-KI]	83,81 [6,337; 130,000]
Minimum, Maximum	[6,337; 130,000]
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	3/17 (18)
MW (SD)	71,94 (61,889)
Median [95 %-KI]	85,40 [4,435; 126,000]
Minimum, Maximum	[4,435; 126,000]
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	4/17 (24)
MW (SD)	94,18 (65,679)
Median [95 %-KI]	114,26 [3,219; 145,000]
Minimum, Maximum	[3,219; 145,000]
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	2/17 (12)
MW (SD)	120,46 (20,566)
Median [95 %-KI]	120,46 [105,916; 135,000]
Minimum, Maximum	[105,916; 135,000]

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**17**
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	1/17 (6)
MW (SD)	93,00 (NB)
Median [95 %-KI]	93,00 [93,000; 93,000]
Minimum, Maximum	[93,000; 93,000]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	2/17 (12)
MW (SD)	107,50 (20,506)
Median [95 %-KI]	107,50 [93,000; 122,000]
Minimum, Maximum	[93,000; 122,000]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	2/17 (12)
MW (SD)	110,50 (27,577)
Median [95 %-KI]	110,50 [91,000; 130,000]
Minimum, Maximum	[91,000; 130,000]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	2/17 (12)
MW (SD)	118,00 (19,799)
Median [95 %-KI]	118,00 [104,000; 132,000]
Minimum, Maximum	[104,000; 132,000]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	2/17 (12)
MW (SD)	117,00 (15,556)
Median [95 %-KI]	117,00 [106,000; 128,000]
Minimum, Maximum	[106,000; 128,000]

IDS	Behandlungsarm
	OTL-200
N	17
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Insgesamt liegen für den Entwicklungsquotienten (Performance Score) wenige Daten vor, so dass diese keine Interpretation zulassen.

Tabelle 4-71: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Entwicklungsquotient (Performance Score) – Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien

IDS	Behandlungsarm
	OTL-200
Entwicklungsquotient (Performance): Responder	
Jahr 2	2/4 (50 %)
Jahr 3	2/4 (50 %)
Jahr 4	3/4 (75 %)
Jahr 5	2/2 (100 %)
Jahr 6	1/2 (50 %)
Jahr 7	2/2 (100 %)
Jahr 8	2/2 (100 %)
Jahr 9	2/2 (100 %)
Jahr 10	2/2 (100 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Insgesamt liegen für den Entwicklungsquotienten (Performance Score) wenige Daten vor, so dass diese keine Interpretation zulassen.

Bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.2.2.2.1.

4.3.2.2.3.7 ARSA-Aktivität – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-72: Operationalisierung von „ARSA-Aktivität“

Studie	Operationalisierung
IDS*	Die Erfassung der ARSA-Aktivität dient als indirekter Nachweis für ein nachhaltiges Multilinien-Engraftment, sodass genetisch veränderte Zellen das ARSA-Gen exprimieren und supra-physiologische Mengen an ARSA-Enzym produzieren. Die ARSA-Aktivität wurde in den PBMCs gemessen. Eine signifikante Erhöhung (≥ 2 SD) der ARSA-Aktivität im Vergleich zu den Werten vor der Behandlung, gemessen in PBMCs in Jahr 2 nach Behandlung wurde als ko-primärer Endpunkt der Studie definiert. <u>Population</u> Für die Auswertung der ARSA-Aktivität wurde die ITT-Population des IDS herangezogen (Erläuterung siehe Abschnitt 4.3.2.2.2.1). <u>Erhebungszeitraum</u> Der erste Messzeitpunkt (Baseline) fand bis zu 5 Tage vor Beginn der Behandlung mit OTL-200 statt. Die Behandlung mit OTL-200 erfolgte an Tag 0. Die weiteren Messungen wurden nach 14, 28, 42 und 60 Tagen und in den Monaten 3, 6, 9 und 12 und ab da halbjährlich durchgeführt. <u>Aussagekraft</u> Eine Wiederherstellung der ARSA-Aktivität zeigt den Erfolg der Behandlung an. <u>Statistik/Darstellung der Ergebnisse</u> Mittelwert-Schätzer wurde mit einem linearen gemischten Modell mit der REML-Methode und Autokorrelations-Struktur erster Ordnung berechnet. Baseline-Werte wurden imputiert, wenn diese unter der LLOQ lagen und in der Analyse logarithmiert. Für die Imputation wurden die LLOQ-Werte verwendet. Baseline-Wert, Krankheitstyp, Visite gingen in das Modell als feste Faktoren ein. Zusätzlich wurden ein Interaktionsterme aus Krankheitstyp und Visite sowie Baseline-Wert und Visite als Faktoren berücksichtigt. Als Zufalls-Faktor wurde der Patient in das Modell eingeschlossen. Die Visiten zu Monat 3, Monat 6, Jahr 1, Jahr 1,5, Jahr 2, Jahr 2,5 und Jahr 3 gingen in die Berechnung ein, da es der ko-primäre Endpunkt ist. Des Weiteren werden die Daten zu Jahr 4, 5, 6 und 7 dargestellt. Es wird die Ratio (Verhältnis der ARSA-Aktivität der jeweiligen Visite zur Baseline) und adjustierter LS Means mit jeweils dazugehörigen KI berichtet.
*: Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Auch der G-BA hat das IDS im Rahmen des ersten Nutzenbewertungsverfahrens für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen [3]. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation, der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien [7]. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt. Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-73: Verzerrungsaspekte für „ARSA-Aktivität“ – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
IDS*	nein	ja	ja	ja

*: Das IDS besteht aus den Daten der Studie 201222 sowie aus den Daten der drei EAPs (CUP 207394, CUP 206258 + HE 205029).
Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-73 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Es liegen für diesen Endpunkt keine Vergleichsdaten zur TIGET-NHx-Studie vor.

Die Berichterstattung erfolgt unabhängig von den Ergebnissen und es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossier zu verweisen.

IDS

Tabelle 4-74: IDS – Ergebnisse für „ARSA-Aktivität bis Jahr 7“, nicht randomisierte vergleichende Studien

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**29**
Langzeitdaten zur ARSA Aktivität bis Jahr 7	
Baseline	
n/N (%)	28/29 (97)
MW (SD)	1,88 (1,194)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	13/18 (72)
MW (SD)	2019,16 (1497,981)
Wert zu Tag 14	
n/N (%)	11/29 (38)
MW (SD)	17,65 (11,468)
LS MW (SE)	15,63 (402,301)
95 %-KI	[-775,800; 807,066]
Median [95 %-KI]	21,63 [5,950; 26,190]
Minimum, Maximum	[1,590; 34,520]
Wert zu Tag 28	
n/N (%)	21/29 (72)
MW (SD)	98,01 (127,561)
LS MW (SE)	103,24 (274,024)
95 %-KI	[-435,838; 642,321]
Median [95 %-KI]	48,00 [16,770; 81,150]
Minimum, Maximum	[1,040; 481,480]

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**29**
Wert zu Tag 42	
n/N (%)	19/29 (66)
MW (SD)	114,43 (122,097)
LS MW (SE)	125,97 (303,974)
95 %-KI	[-472,023; 723,973]
Median [95 %-KI]	59,73 [31,750; 167,560]
Minimum, Maximum	[15,870; 490,280]
Wert zu Tag 60	
n/N (%)	24/29 (83)
MW (SD)	315,82 (367,743)
LS MW (SE)	285,38 (257,913)
95 %-KI	[-222,005; 792,761]
Median [95 %-KI]	205,56 [109,720; 283,200]
Minimum, Maximum	[11,430; 1348,020]
Wert zu Monat 3	
n/N (%)	26/29 (90)
MW (SD)	422,38 (425,219)
LS MW (SE)	425,43 (244,267)
95 %-KI	[-55,114; 905,965]
Median [95 %-KI]	242,11 [118,550; 444,350]
Minimum, Maximum	[50,220; 1553,570]

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**29**
Wert zu Monat 6	
n/N (%)	22/28 (79)
MW (SD)	570,17 (780,204)
LS MW (SE)	583,01 (267,217)
95 %-KI	[57,323; 1108,699]
Median [95 %-KI]	156,09 [107,240; 379,170]
Minimum, Maximum	[9,520; 2612,370]
Wert zu Monat 9	
n/N (%)	19/28 (68)
MW (SD)	231,71 (219,266)
LS MW (SE)	244,74 (288,822)
95 %-KI	[-323,452; 812,929]
Median [95 %-KI]	138,43 [61,590; 310,320]
Minimum, Maximum	[12,000; 721,130]
Wert zu Jahr 1	
n/N (%)	26/27 (96)
MW (SD)	1184,16 (1874,857)
LS MW (SE)	1229,06 (243,838)
95 %-KI	[749,362; 1708,752]
Median [95 %-KI]	226,75 [169,440; 548,210]
Minimum, Maximum	[46,300; 6466,870]

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**29**
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	24/26 (92)
MW (SD)	1370,01 (2016,849)
LS MW (SE)	1395,80 (255,821)
95 %-KI	[892,529; 1899,065]
Median [95 %-KI]	254,31 [161,310; 893,060]
Minimum, Maximum	[24,010; 5934,520]
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	25/26 (96)
MW (SD)	1537,76 (1958,062)
LS MW (SE)	1575,42 (249,463)
95 %-KI	[1084,657; 2066,176]
Median [95 %-KI]	538,69 [279,820; 1557,140]
Minimum, Maximum	[17,660; 7091,270]
Minimum, Maximum	25/26 (96)
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	19/26 (73)
MW (SD)	1352,94 (1414,375)
LS MW (SE)	1443,41 (305,547)
95 %-KI	[842,321; 2044,505]
Median [95 %-KI]	859,76 [328,970; 1845,240]
Minimum, Maximum	[36,410; 5222,230]

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**29**
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	13/24 (54)
MW (SD)	1215,49 (1179,731)
LS MW (SE)	1258,17 (352,184)
95 %-KI	[565,327; 1951,008]
Median [95 %-KI]	755,95 [362,850; 1924,600]
Minimum, Maximum	[27,580; 3473,540]
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	14/23 (61)
MW (SD)	1848,56 (1723,071)
LS MW (SE)	1888,49 (339,174)
95 %-KI	[1221,249; 2555,740]
Median [95 %-KI]	1275,89 [392,680; 3494,050]
Minimum, Maximum	[95,360; 5644,840]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	13/18 (72)
MW (SD)	2019,16 (1497,981)
LS MW (SE)	2010,08 (359,537)
95 %-KI	[1302,771; 2717,382]
Median [95 %-KI]	1835,98 [922,030; 2414,680]
Minimum, Maximum	[402,380; 5700,400]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

Bei allen mit OTL-200 behandelten Patienten wurde eine Rekonstitution der ARSA-Aktivität im hämatopoetischen System beobachtet. Zu Baseline waren die Werte sehr niedrig oder sogar unterhalb der Nachweisgrenze. Die mittlere ARSA-Aktivität stieg nach Baseline an und erreichte nach 3 Monaten den normalen Referenzbereich. Die Werte lagen während der gesamten Dauer der Nachbeobachtung stabil im normalen Bereich oder darüber und zeigen ein nachhaltiges Engraftment. Die nachhaltige Rekonstitution der ARSA-Aktivität liefert somit einen biologischen Nachweis für den langfristigen Wirkmechanismus von OTL-200 und steht im Einklang mit den beobachteten Effekten auf Motorik und Überleben.

Bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.2.2.2.1.

4.3.2.2.3.8 Unerwünschte Ereignisse (UE) – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-75: Operationalisierung des Endpunkts „UE“

Studie	Operationalisierung
IDS*	Als UE wurde jedes unerwünschte medizinische Ereignis definiert, welches während der klinischen Studie auftrat. Es musste nicht zwingend ein kausaler Zusammenhang zur Studienmedikation bestehen. Abnormale Laborwerte oder Testergebnisse stellten nur dann ein UE dar, wenn dadurch klinische Zeichen oder Symptome auftraten oder sie einer Therapie bedurften. Die UE wurden durch den Patienten berichtet oder durch Fragen des Untersuchers oder durch andere Maßnahmen erfasst. Der Untersucher und das Studienpersonal waren verantwortlich für die Feststellung, Dokumentation und den Bericht von Ereignissen, die der Definition eines UE entsprachen. Folgende Informationen zu UE wurden erhoben: • Dauer (Datum für Beginn und Ende) • Schweregrad (mild, moderat, schwer) • Kausalzusammenhang (sinnvolle Möglichkeit ja/nein) • Unternommene Maßnahmen und Ergebnis <u>Population</u> Für die Auswertung der Verträglichkeit von OTL-200 wurde die Safety-Population des IDS herangezogen (siehe Definition in Abschnitt 4.3.2.2.2.1). <u>Erhebungszeitraum</u> Die Erfassung der Anzahl und des Anteils von UE erfolgte mit Beginn der Konditionierung vor der Anwendung von OTL-200 bis zum Zeitpunkt des Datenschnittes. Der Zeitpunkt für den Datenschnitt der Sicherheitsdaten war der 26. Mai 2025 (CUP 206258 und HE 205029) bzw. der 30. Juni 2025 (Studie 201222 und CUP 207394).

Studie	Operationalisierung
	Statistik/Darstellung der Ergebnisse Die Ergebnisse für UE wurden ausschließlich deskriptiv dargestellt, da keine Daten zu UE für Patienten mit natürlichem Krankheitsverlauf vorliegen. Im Folgenden werden die UE nach SOC (kodiert nach MedDRA), PT und Schweregrad tabellarisch mit Anzahl und Anteil der betroffenen Patienten dargestellt. Als schwere UE wurden diejenigen Ereignisse gewertet, die nach den Kriterien der CTCAE als Grad 3 oder höher eingestuft wurden. Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben UE werden nur einmal in der jeweiligen SOC bzw. für den jeweiligen PT gezählt.
*: Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Auch der G-BA hat das IDS im Rahmen des ersten Nutzenbewertungsverfahrens für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen [3]. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation, der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien [7]. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt. Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.	

Für die Darstellung nach Organsystem und Einzelereignissen liegt die Grenze von 10 % bzw. 5 % der Patienten in einem Studienarm bei der vorliegenden Studienpopulation unterhalb der Grenze von mindestens 10 Patienten und 1 % der Patienten in einem Studienarm. Demnach werden nur die Daten zu 10 % bzw. 5 % der Patienten in einem Studienarm berichtet, da die Grenze der 10 Patienten und 1 % der Patienten in einem Studienarm bereits mit dieser abgedeckt wird.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-76: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „UE“ – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
IDS*	nein	ja	ja	ja
*: Das IDS besteht aus den Daten der Studie 201222 sowie aus den Daten der drei EAPs (CUP 207394, CUP 206258 + HE 205029). Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-76 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Es liegen für diesen Endpunkt keine Vergleichsdaten zur TIGET-NHx-Studie vor.

Die Berichterstattung erfolgt unabhängig von den Ergebnissen und es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossier zu verweisen.

4.3.2.2.3.8.1 IDS – UE (gesamt) – nicht randomisierte vergleichende Studien

Tabelle 4-77: IDS – Ergebnisse für „Patienten mit mindestens einem UE“, nicht randomisierte vergleichende Studien

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**29**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE	
n (%)	29 (100 %)
Ja (%) Nein (%)	29 (100 %) 0 (0 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Wie in Tabelle 4-77 dargestellt, zeigten alle 29 Patienten bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts mindestens ein UE.

Tabelle 4-78: IDS – Ergebnisse für „Zeit bis zum Auftreten eines UE“, nicht randomisierte vergleichende Studien

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**29**
Zeit bis zum ersten UE	
n (%)	29 (100 %)
Ereignisse (%)	29 (100 %)
[Min, Max]* (Wochen)	[0,143; 17,571]
10. Perzentil* (Wochen)	0,14
25. Perzentil* (Wochen)	0,14
50. Perzentil/Median [95 %-KI]* (Wochen)	0,43 [0,143; 1,714]
75. Perzentil* (Wochen)	1,86
90. Perzentil* (Wochen)	2,29

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.
**: Deskriptive Zeitangaben basieren auf Ereignis- und Zensierungszeitpunkten.*

Wie in Tabelle 4-78 und Abbildung 4-8 dargestellt, betrug die Zeit bis zum Auftreten eines UE, unabhängig vom Schweregrad, im Median 0,43 Wochen.

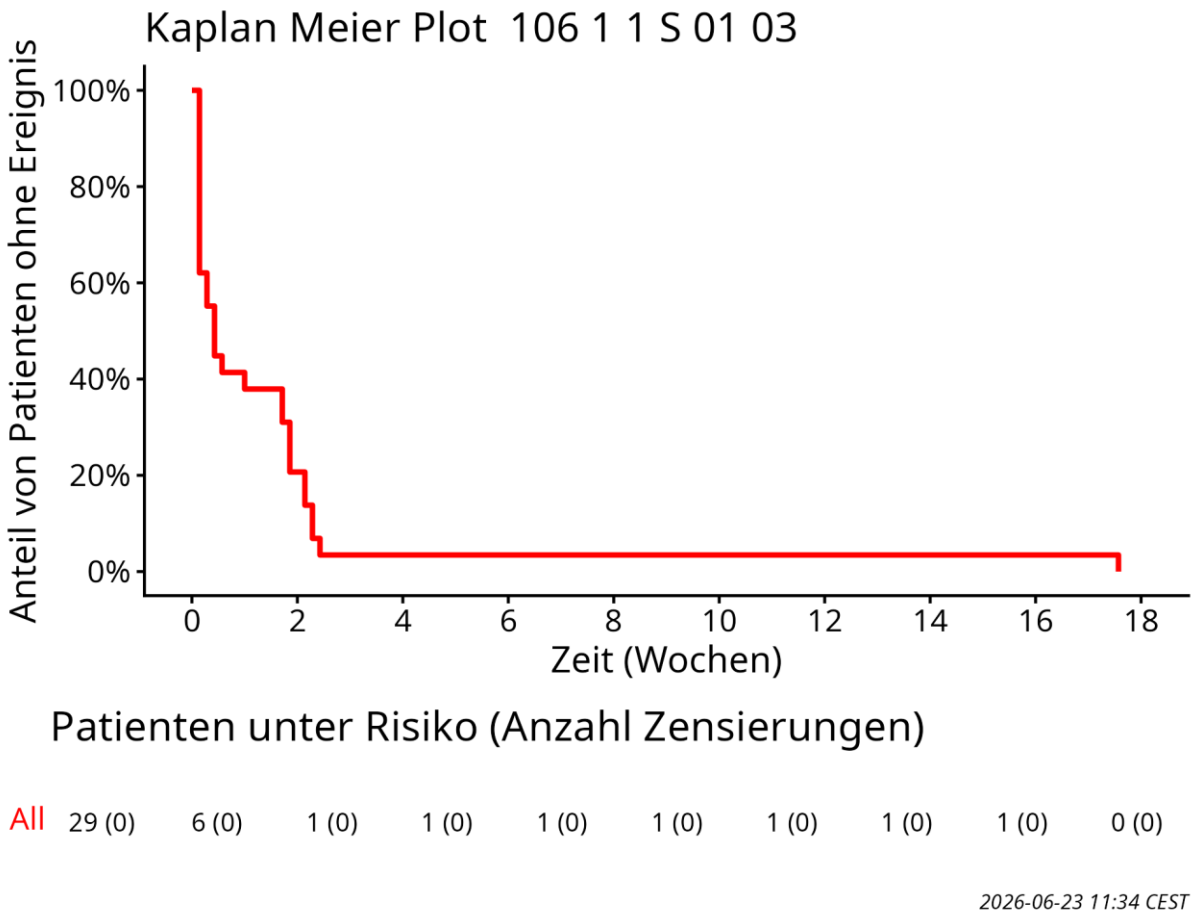


Abbildung 4-8: IDS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Auftreten eines UE“, nicht randomisierte vergleichende Studien

Zusätzlich zur Gesamtrate der UE erfolgt nachfolgend eine Einteilung der UE nach Organsystem und Einzelereignissen (SOC und PT nach MedDRA) sowie nach Schweregrad.

Bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.2.2.2.1.

4.3.2.2.3.8.2 IDS – UE (gesamt nach SOC und PT) – nicht randomisierte vergleichende Studien

Tabelle 4-79: IDS – Ergebnisse für „Patienten mit mindestens einem **UE nach SOC und PT**, das bei **mindestens 10 %** der Patienten in einem Studienarm auftrat“, nicht randomisierte vergleichende Studien

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
	n (%)
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	**29 (100 %)**
Stomatitis (PT)	22 (76 %)
Erbrechen (PT)	11 (38 %)
Obstipation (PT)	8 (28 %)
Enteritis (PT)	6 (21 %)
Dysphagie (PT)	4 (14 %)
Abdominalschmerz (PT)	3 (10 %)
Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT)	3 (10 %)
Karies (PT)	3 (10 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	**27 (93 %)**
Infektion der oberen Atemwege (PT)	18 (62 %)
Gastroenteritis (PT)	15 (52 %)
Coronavirus-Infektion (PT)	9 (31 %)
Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt (PT)	8 (28 %)
Harnwegsinfektion (PT)	7 (24 %)
Ohreninfektion (PT)	7 (24 %)
Konjunktivitis (PT)	6 (21 %)
Scharlach (PT)	6 (21 %)
Windpocken (PT)	6 (21 %)
Grippe (PT)	5 (17 %)

IDS	Behandlungsarm
	OTL-200
	n (%)
Pneumonie (PT)	5 (17 %)
Tonsillitis (PT)	4 (14 %)
Akute Otitis media (PT)	3 (10 %)
Atemwegsinfektion (PT)	3 (10 %)
Clostridium difficile-Kolitis (PT)	3 (10 %)
COVID-19 (PT)	3 (10 %)
Hand-Fuß-Mund-Krankheit (PT)	3 (10 %)
Orale Candidose (PT)	3 (10 %)
Virusinfektion (PT)	3 (10 %)
Untersuchungen (SOC)	**25 (86 %)**
Erhöhtes Immunoglobulin E im Blut (PT)	13 (45 %)
Vitamin D erniedrigt (PT)	10 (34 %)
Erniedrigter BMI (PT)	7 (24 %)
Erhöhtes Serum-Ferritin (PT)	6 (21 %)
Positiver Antikörpertest (PT)	4 (14 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	**24 (83 %)**
Gangstörung (PT)	17 (59 %)
Fieber (PT)	13 (45 %)
Grippeähnliche Erkrankung (PT)	3 (10 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	**23 (79 %)**
Febrile Neutropenie (PT)	23 (79 %)
Neutropenie (PT)	5 (17 %)
Anämie (PT)	3 (10 %)

IDS	Behandlungsarm
	OTL-200
	n (%)
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)	**20 (69 %)**
Gallenblasenpolyp (PT)	6 (21 %)
Hepatomegalie (PT)	6 (21 %)
Vergrößerung der Gallenblase (PT)	5 (17 %)
Hypertransaminasämie (PT)	3 (10 %)
Venöse okklusive Leberkrankheit (PT)	3 (10 %)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	**20 (69 %)**
Spastik (PT)	14 (48 %)
Kognitive Störung (PT)	13 (45 %)
Motorische Funktionsstörung (PT)	13 (45 %)
Aphasie (PT)	10 (34 %)
Ataxie (PT)	7 (24 %)
Dysarthrie (PT)	5 (17 %)
Epilepsie (PT)	4 (14 %)
Krampfanfall (PT)	4 (14 %)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	**17 (59 %)**
Kopfverletzung (PT)	7 (24 %)
Gelenksluxation (PT)	4 (14 %)
Fraktur des Fußes (PT)	3 (10 %)
Schmerzen während eines Eingriffes (PT)	3 (10 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	**17 (59 %)**
Metabolische Azidose (PT)	8 (28 %)
Eisenmangel (PT)	6 (21 %)

IDS	Behandlungsarm
	OTL-200
	n (%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	**16 (55 %)**
Deformität des Fußes (PT)	7 (24 %)
Osteoporose (PT)	6 (21 %)
Osteopenie (PT)	4 (14 %)
Skoliose (PT)	4 (14 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	**16 (55 %)**
Erythematöser Hautausschlag (PT)	8 (28 %)
Ausschlag (PT)	3 (10 %)
Hautläsion (PT)	3 (10 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	**14 (48 %)**
Husten (PT)	5 (17 %)
Epistaxis (PT)	4 (14 %)
Augenerkrankungen (SOC)	**11 (38 %)**
Astigmatismus (PT)	3 (10 %)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen (SOC)	**9 (31 %)**
Phimose (PT)	5 (17 %)
Kryptorchismus (PT)	4 (14 %)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	**9 (31 %)**
Renaltubuläre Azidose (PT)	6 (21 %)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)	**8 (28 %)**
Vorzeitige Menopause (PT)	6 (21 %)

IDS	Behandlungsarm
	OTL-200
	n (%)
Endokrine Erkrankungen (SOC)	**6 (21 %)**
Schilddrüsenzyste (PT)	4 (14 %)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)	**6 (21 %)**
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)	**5 (17 %)**
Hypakusis (PT)	3 (10 %)
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	**3 (10 %)**
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Die häufigsten UE, die bei mindestens 10 % der Patienten beobachtet wurden, traten in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ auf (100 %). Dazu zählten Stomatitis (76 %), Erbrechen (38 %), Obstipation (28 %), Enteritis (21 %), Dysphagie (14 %), Abdominalschmerz, Karies oder gastroösophageale Refluxerkrankung (jeweils 10 %). Insgesamt 93 % der Patienten zeigten UE innerhalb der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“. Dazu zählten Infektion der oberen Atemwege (62 %), Gastroenteritis (52 %), Coronavirus-Infektion (31 %), Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt (28 %), Ohreninfektion oder Harnwegsinfektion (jeweils 24 %), Konjunktivitis, Scharlach oder Windpocken (jeweils 21 %), Grippe oder Pneumonie (jeweils 17 %), Tonsillitis (14 %), Clostridium difficile-Kolitis, COVID-19, Hand-Fuß-Mund-Krankheit, orale Candidose, akute Otitis media, Atemwegsinfektion oder Virusinfektion (jeweils 10 %). Ebenfalls bei 86 % der Patienten zeigten sich UE innerhalb der SOC „Untersuchungen“, wobei 45 % der Patienten erhöhtes Immunoglobulin E im Blut, 34 % erniedrigtes Vitamin D, 24 % einen erniedrigten Body-Mass-Index (BMI), 21 % erhöhtes Serum-Ferritin und 14 % einen positiven Antikörpertest zeigten. Bei 83 % der Patienten traten UE innerhalb der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ auf. Dazu zählten Gangstörung (59 %), Fieber (45 %) und grippeähnliche Erkrankung (10 %). Insgesamt 79 % der Patienten zeigten Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, welche febrile Neutropenie (79 %), Neutropenie (17 %) und Anämie (10 %) beinhalteten. Insgesamt 69 % der Patienten zeigten Leber- und Gallenerkrankungen, wobei 21 % der Patienten eine Hepatomegalie oder einen Gallenblasenpolyp, 17 % eine Vergrößerung der Gallenblase und jeweils 10 % eine Hypertransaminasämie oder eine venöse okklusive Leberkrankheit zeigten. Bei 69 % der Patienten traten Erkrankungen des Nervensystems auf. Dazu zählten Spastik (48 %), kognitive Störung oder motorische Funktionsstörung (jeweils 45 %), Aphasie (34 %), Ataxie (24 %), Dysarthrie (17 %), Epilepsie oder Krampfanfall (jeweils 14 %). Insgesamt 59 % der Patienten

zeigten UE innerhalb der SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“, wobei 24 % der Patienten eine Kopfverletzung, 14 % eine Gelenksluxation und jeweils 10 % eine Fraktur des Fußes oder Schmerzen während eines Eingriffes zeigten. Bei 59 % der Patienten traten Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen auf, wobei 28 % der Patienten eine metabolische Azidose und 21 % einen Eisenmangel zeigten. Bei 55 % der Patienten zeigten sich Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen. Dazu zählten Deformität des Fußes (24 %), Osteoporose (21 %), Osteopenie oder Skoliose (jeweils 14 %). Bei 55 % der Patienten traten Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes auf, wobei 28 % der Patienten einen erythematösen Hautausschlag und jeweils 10 % einen Ausschlag oder eine Hautläsion zeigten. Insgesamt 48 % der Patienten zeigten Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, welche Husten (17 %) und Epistaxis (14 %) beinhalteten. Bei 38 % der Patienten traten Augenerkrankungen auf, wobei 10 % der Patienten einen Astigmatismus zeigten. Bei 31 % der Patienten traten kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen auf, wobei 17 % der Patienten eine Phimose und 14 % einen Kryptorchismus zeigten. Insgesamt 31 % der Patienten zeigten Erkrankungen der Nieren und Harnwege, wobei 21 % der Patienten eine renaltubuläre Azidose zeigten. Bei 28 % der Patienten traten Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse auf, wobei 21 % der Patienten eine vorzeitige Menopause zeigten. Bei 21 % der Patienten traten endokrine Erkrankungen auf, wobei 14 % der Patienten eine Schilddrüsenzyste zeigten. Insgesamt 21 % der Patienten zeigten gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen). Bei 17 % der Patienten traten Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths auf, wobei 10 % der Patienten eine Hypakusis zeigten. Mit einem Anteil von 10 % folgten psychiatrische Erkrankungen **(**Tabelle 4-79).

UE, die OTL-200 zugeschrieben werden

In der Studie wurden UE im Zusammenhang mit OTL-200 (berichtet als Preferred Term Positiver Antikörpertest) bei 14 % der Patienten beobachtet.

UE, die möglicherweise der myeloablativen Konditionierung zuzuschreiben sind

Insgesamt konnten mehrere Preferred Terms aus verschiedenen SOC bestimmt werden, die möglicherweise auf die myeloablative Konditionierung zurückzuführen sind. Dazu zählten: febrile Neutropenie (79 %), Neutropenie (17 %) und Anämie (10 %) („Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“), Stomatitis (76 %), Obstipation (28 %), Erbrechen (38 %) und Abdominalschmerz (10 %) („Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“), Hepatomegalie (21 %), venöse okklusive Leberkrankheit (10 %) und Hypertransaminasämie (10 %) („Leber- und Gallenerkrankungen“), Harnwegsinfektion (24 %), Pneumonie (17 %) und Virusinfektion (10 %) („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“), Fieber (45 %) („Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“), metabolische Azidose (28 %) („Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“), Husten (17 %) und Epistaxis (14 %) („Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“), erythematöser Hautausschlag (28 %) und Ausschlag (10 %) („Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“) und vorzeitige Menopause (21 %) („Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“) [1; 7].

UE, die möglicherweise der MLD zuzuschreiben sind

Die Entscheidung, ob ein UE mit der MLD assoziiert werden kann, erfolgte auf Basis der klinischen Beurteilung und Erfahrungen mit MLD. UE, die während der Nachbeobachtungsphase mit der MLD assoziiert wurden, stellten neben der renaltubulären Azidose (21 %) und metabolischen Azidose (28 %) außerdem Gangstörung (59 %), motorische Funktionsstörung (45 %), Spastik (48 %), Aphasie (34 %), Ataxie (24 %), Dysarthrie (17 %), kognitive Störung (45 %), Dysphagie (14 %) und Krampfanfall (14 %) dar [7].

Weitere, mit der Progression der Erkrankung assoziierte UE stellten Ereignisse im Zusammenhang mit der Gallenblase dar. Patienten mit MLD zeigen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Abnormalitäten der Gallenblase (u. a. Verdickung der Wände, Polypen), einschließlich der Ablagerung von akkumuliertem Sulfatid im viszeralen Gewebe. Das Risiko einer Weiterentwicklung von Gallenblasenpolypen in ein Karzinom wurde für MLD-Patienten berichtet [47; 48]. Im IDS zeigten 17 % der Patienten eine Vergrößerung der Gallenblase und 21% der Patienten Gallenblasenpolypen.

Erhöhtes Immunoglobulin E

Eine Erhöhung des Immunoglobulin E ist typischerweise mit Entzündungsreaktionen assoziiert. Insgesamt zeigten 45 % der Patienten ein erhöhtes Immunoglobulin E im Blut [7]. Keines der berichteten UE stellte ein SUE dar.

Erhöhtes Ferritin

Ferritin ist ein Akute-Phase-Protein, das in Folge einer Entzündung, Infektion oder kürzlichen Bluttransfusion erhöht sein kann. Es zeigten 21 % der Patienten ein erhöhtes Serum-Ferritin. Alle beobachteten UE erhöhtes Serum-Ferritin traten ausschließlich in der Nachbeobachtungsphase auf und waren voraussichtlich mit wiederholten Transfusionen während dieser Phase assoziiert [7]. Keines der berichteten UE stellte ein SUE dar.

Bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.2.2.2.1.

4.3.2.2.3.8.3 IDS – Schwere UE (gesamt) – nicht randomisierte vergleichende Studien

Tabelle 4-80: IDS – Ergebnisse für „Patienten mit mindestens einem schweren UE“, nicht randomisierte vergleichende Studien

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**29**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE mit ≥1 Grad ≥3	
n (%)	29 (100 %)
Ja (%) Nein (%)	29 (100 %) 0 (0 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Wie in Tabelle 4-80 dargestellt, zeigten alle 29 Patienten bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts mindestens ein schweres UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad ≥ 3).

Tabelle 4-81: IDS – Ergebnisse für „Zeit bis zum Auftreten eines schweren UE“, nicht randomisierte vergleichende Studien

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**29**
Zeit bis zum ersten UE mit ≥1 Grad ≥3	
n (%)	29 (100 %)
Ereignisse (%)	29 (100 %)
[Min, Max]* (Wochen)	[0,143; 17,571]
10. Perzentil* (Wochen)	1,71
25. Perzentil* (Wochen)	2,14
50. Perzentil/Median [95 %-KI]* (Wochen)	2,29 [2,143; 2,429]
75. Perzentil* (Wochen)	2,43
90. Perzentil* (Wochen)	2,86
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis. **: Deskriptive Zeitangaben basieren auf Ereignis- und Zensierungszeitpunkten.*	

Wie in Tabelle 4-81 und Abbildung 4-9 dargestellt, betrug die Zeit bis zum Auftreten eines schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) im Median 2,29 Wochen.

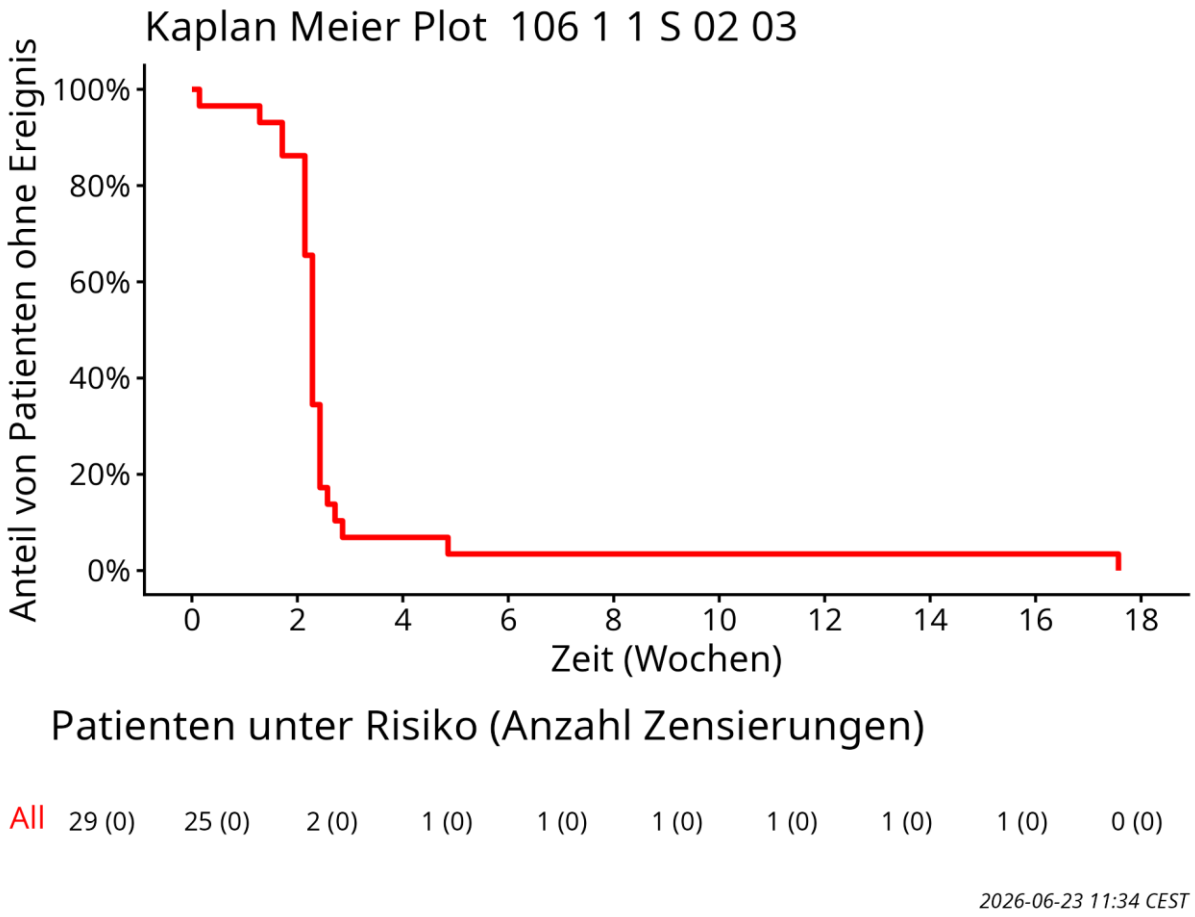


Abbildung 4-9: IDS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Auftreten eines schweren UE“, nicht randomisierte vergleichende Studien

Bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.2.2.2.1.

4.3.2.2.3.8.4 IDS – Schwere UE (nach SOC und PT) – nicht randomisierte vergleichende Studien

Tabelle 4-82: IDS – Ergebnisse für „Patienten mit mindestens einem **schweren UE nach SOC und PT**, das bei **mindestens 5 %** der Patienten in einem Studienarm auftrat“, nicht randomisierte vergleichende Studien

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
	n (%)
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE mit ≥1 Grad ≥3 nach SOC und PT	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	**25 (86 %)**
Stomatitis (PT)	21 (72 %)
Erbrechen (PT)	6 (21 %)
Dysphagie (PT)	4 (14 %)
Enteritis (PT)	3 (10 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	**23 (79 %)**
Febrile Neutropenie (PT)	23 (79 %)
Neutropenie (PT)	5 (17 %)
Atypisches hämolytisches urämisches Syndrom (PT)	2 (7 %)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	**20 (69 %)**
Spastik (PT)	14 (48 %)
Motorische Funktionsstörung (PT)	13 (45 %)
Kognitive Störung (PT)	13 (45 %)
Aphasie (PT)	10 (34 %)
Ataxie (PT)	7 (24 %)
Dysarthrie (PT)	5 (17 %)
Krampfanfall (PT)	3 (10 %)

IDS	Behandlungsarm
	OTL-200
	n (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	**18 (62 %)**
Gangstörung (PT)	17 (59 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	**17 (59 %)**
Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt (PT)	5 (17 %)
Gastroenteritis (PT)	3 (10 %)
Pneumonie (PT)	3 (10 %)
Clostridium difficile-Kolitis (PT)	2 (7 %)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	**12 (41 %)**
Deformität des Fußes (PT)	7 (24 %)
Skoliose (PT)	3 (10 %)
Deformitäten der Extremitäten (PT)	2 (7 %)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)	**4 (14 %)**
Hypakusis (PT)	3 (10 %)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	**4 (14 %)**
Gelenksluxation (PT)	4 (14 %)
Untersuchungen (SOC)	**4 (14 %)**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	**4 (14 %)**
Metabolische Azidose (PT)	3 (10 %)
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)	**3 (10 %)**
Venöse okklusive Leberkrankheit (PT)	3 (10 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	**3 (10 %)**
Epistaxis (PT)	2 (7 %)

IDS	Behandlungsarm
	OTL-200
	n (%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	**3 (10 %)**
Erythematöser Hautausschlag (PT)	3 (10 %)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)	**2 (7 %)**
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Die häufigsten schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3), die bei mindestens 5 % der Patienten beobachtet wurden, traten in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ auf (86 %). Dazu zählten Stomatitis (72 %), Erbrechen (21 %), Dysphagie (14 %) und Enteritis (10 %). Insgesamt 79 % der Patienten zeigten schwere UE innerhalb der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, wobei 79 % der Patienten febrile Neutropenie, 17 % Neutropenie und 7 % atypisches hämolytisches urämisches Syndrom zeigten. Bei 69 % der Patienten traten schwere UE innerhalb der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ auf. Dazu zählten Spastik (48 %), kognitive Störung oder motorische Funktionsstörung (jeweils 45 %), Aphasie (34 %), Ataxie (24 %), Dysarthrie (17 %) und Krampfanfall (10 %). Insgesamt 62 % der Patienten zeigten schwere UE innerhalb der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, wobei 59 % der Patienten eine Gangstörung zeigten. Bei 59 % der Patienten traten schwere UE innerhalb der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ auf. Dazu zählten Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt (17 %), Gastroenteritis oder Pneumonie (jeweils 10 %) und Clostridium difficile-Kolitis (7 %). Insgesamt 41 % der Patienten zeigten schwere UE innerhalb der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“. Dazu zählten Deformität des Fußes (24 %), Skoliose (10 %) und Deformitäten der Extremitäten (7 %). Bei 14 % der Patienten traten schwere UE innerhalb der SOC „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“ auf, wobei 10 % der Patienten eine Hypakusis zeigten. Insgesamt 14 % der Patienten zeigten schwere UE innerhalb der SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“, wobei 14 % der Patienten eine Gelenksluxation zeigten. Insgesamt 14 % der Patienten zeigten schwere UE innerhalb der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, wobei 10 % der Patienten eine metabolische Azidose zeigten. Bei 10 % der Patienten traten schwere UE innerhalb der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ auf, wobei 7 % der Patienten Epistaxis zeigten. Bei 14 % der Patienten traten schwere UE innerhalb der SOC „Untersuchungen“ auf. Insgesamt 10 % der Patienten zeigten schwere UE innerhalb der SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“, wobei 10 % der Patienten eine venöse okklusive Leberkrankheit zeigten. Insgesamt 10 % der Patienten zeigten schwere UE innerhalb der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“, wobei 10 % der Patienten einen

erythematösen Hautausschlag zeigten. Mit einem Anteil von 7 % folgte „gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (Tabelle 4-82).

Bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.2.2.2.1.

4.3.2.2.3.9 Therapieabbrüche aufgrund von UE – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-83: Operationalisierung des Endpunkts „Therapieabbrüche aufgrund von UE“

Studie	Operationalisierung
IDS*	Als UE wurde jedes unerwünschte medizinische Ereignis definiert, welches während der klinischen Studie auftrat. Es musste nicht zwingend ein kausaler Zusammenhang zur Studienmedikation bestehen. Abnormale Laborwerte oder Testergebnisse stellten nur dann ein UE dar, wenn dadurch klinische Zeichen oder Symptome auftraten oder sie einer Therapie bedurften. Die UE wurden durch den Patienten berichtet oder durch Fragen des Untersuchers oder durch andere Maßnahmen erfasst. Der Untersucher und das Studienpersonal waren verantwortlich für die Feststellung, Dokumentation und den Bericht von Ereignissen, die der Definition eines UE entsprachen. Folgende Informationen zu UE wurden erhoben: • Dauer (Datum für Beginn und Ende) • Schweregrad (mild, moderat, schwer) • Kausalzusammenhang (sinnvolle Möglichkeit ja/nein) • Unternommene Maßnahmen und Ergebnis Bei einer gentherapeutischen Einmalbehandlung mit OTL-200 ist nach erfolgreicher Infusion ein Abbruch der Therapie nicht möglich. Das Auftreten eines Todesfalls ist mit einem Therapieabbruch gleichzusetzen. <u>Population</u> Für die Auswertung der Verträglichkeit von OTL-200 wurde die Safety-Population des IDS herangezogen (siehe Definition in Abschnitt 4.3.2.2.2.1). <u>Erhebungszeitraum</u> Die Erfassung der Anzahl und Anteils von UE, welche zu einem Therapieabbruch führte, erfolgte mit Beginn der Konditionierung vor der Anwendung von OTL-200 bis zum Zeitpunkt des Datenschnittes. Der Zeitpunkt für den Datenschnitt der Sicherheitsdaten war der 26. Mai 2025 (CUP 206258 und HE 205029) bzw. der 30. Juni 2025 (Studie 201222 und CUP 207394). <u>Statistik/Darstellung der Ergebnisse</u> Die Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund UE wurden ausschließlich deskriptiv dargestellt, da keine Daten zu UE für Patienten mit natürlichem Krankheitsverlauf vorliegen. Im Folgenden werden die Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC (kodiert nach MedDRA) und PT tabellarisch mit Anzahl und Anteil der betroffenen Patienten dargestellt.

Studie	Operationalisierung
*: Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Auch der G-BA hat das IDS im Rahmen des ersten Nutzenbewertungsverfahrens für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen [3]. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation, der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien [7]. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt. Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-84: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
IDS*	nein	ja	ja	ja
*: Das IDS besteht aus den Daten der Studie 201222 sowie aus den Daten der drei EAPs (CUP 207394, CUP 206258 + HE 205029). Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-84 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Es liegen für diesen Endpunkt keine Vergleichsdaten zur TIGET-NHx-Studie vor.

Die Berichterstattung erfolgt unabhängig von den Ergebnissen und es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossier zu verweisen.

Tabelle 4-85: IDS – Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von UE“, nicht randomisierte vergleichende Studien

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**29**
Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE	
n (%)	29 (100 %)
Ja (%) Nein (%)	3 (10 %) 26 (90 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Wie in Tabelle 4-85 dargestellt, haben 3 Patienten (10 %) bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts die Therapie aufgrund eines tödlichen UE abgebrochen. Der Grund für den Therapieabbruch waren Todesfälle, die nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen.

Tabelle 4-86: IDS – Ergebnisse für „Zeit bis Therapieabbruch aufgrund eines UE“, nicht randomisierte vergleichende Studien

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**29**
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE	
n (%)	29 (100 %)
Ereignisse (%)	3 (10 %)
[Min, Max]* (Wochen)	[26,000; 794,714]
10. Perzentil* (Wochen)	59,86
25. Perzentil* (Wochen)	NB
50. Perzentil/Median [95 %-KI]* (Wochen)	NB [NB; NB]
75. Perzentil* (Wochen)	NB
90. Perzentil* (Wochen)	NB
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis. **: Deskriptive Zeitangaben basieren auf Ereignis- und Zensierungszeitpunkten.*	

Wie in Tabelle 4-86 und Abbildung 4-10 dargestellt, war die mediane Zeit bis zum Auftreten eines tödlichen UE, das zu einem Therapieabbruch führte, nicht erreicht.

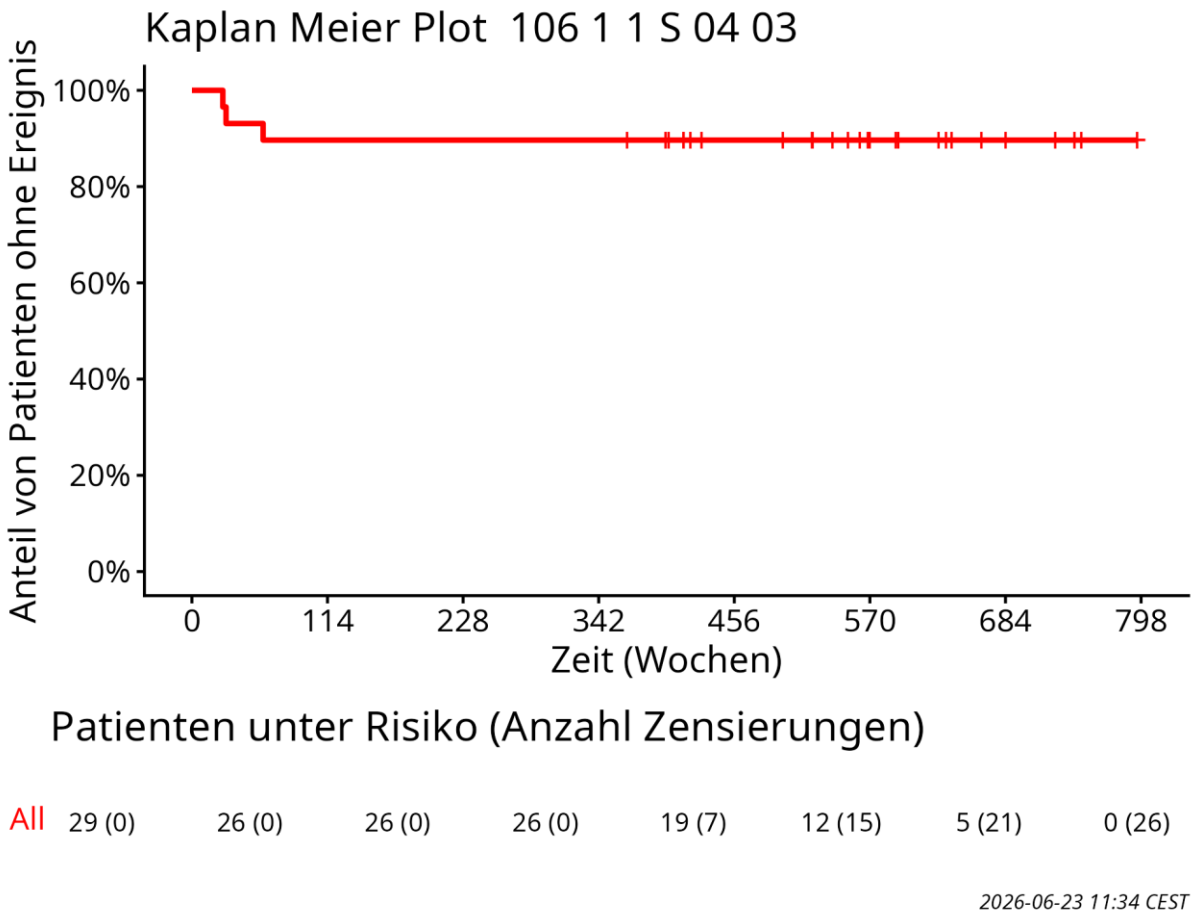


Abbildung 4-10: IDS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis Therapieabbruch aufgrund eines UE“, nicht randomisierte vergleichende Studien

Tabelle 4-87: IDS – Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von UE **nach SOC und PT**“, nicht randomisierte vergleichende Studien

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
	n (%)
Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	**2 (7 %)**
Dysphagie (PT)	2 (7 %)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	**1 (3 %)**
Ischämischer Zerebralinfarkt (PT)	1 (3 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Wie in Tabelle 4-87 dargestellt, traten zwei Therapieabbrüche aufgrund von UE in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (7 %) auf, dazu zählte der PT Dysphagie (7 %). Ebenfalls trat ein Therapieabbruch aufgrund von einem UE in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (3 %) auf, dazu zählte der PT Ischämischer Zerebralinfarkt (3 %).

Bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.2.2.2.1.

4.3.2.2.3.10 SUE – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-88: Operationalisierung des Endpunkts „SUE“

Studie	Operationalisierung
IDS*	Als SUE wurde jedes unerwünschte medizinische Ereignis definiert, welches während der klinischen Studie auftrat und das gemäß den CTCAE als Grad 4 (lebensbedrohlich) oder 5 (tödlich) eingestuft wurde. Die UE wurden durch den Patienten berichtet oder durch Fragen des Untersuchers oder wenn andere Maßnahmen erfasst wurden. Der Untersucher und das Studienpersonal waren verantwortlich für die Feststellung, Dokumentation und den Bericht von Ereignissen, die der Definition eines SUE entsprachen. Population Für die Auswertung der Verträglichkeit von OTL-200 wurde die Safety-Population des IDS herangezogen (siehe Definition in Abschnitt 4.3.2.2.2.1). Erhebungszeitraum Die Erfassung der Anzahl und des Anteils von UE erfolgte mit Beginn der Konditionierung vor der Anwendung von OTL-200 bis zum Zeitpunkt des Datenschnittes. Der Zeitpunkt für den Datenschnitt der Sicherheitsdaten war der 26. Mai 2025 (CUP 206258 und HE 205029) bzw. der 30. Juni 2025 (Studie 201222 und CUP 207394). Statistik/Darstellung der Ergebnisse Die Ergebnisse für SUE wurden deskriptiv ausgewertet, da keine Daten zu SUE für Patienten mit natürlichem Krankheitsverlauf vorlagen. Im Folgenden werden die UE, die hinsichtlich ihrer Intensität als schwerwiegend eingestuft wurden, nach SOC (kodiert nach MedDRA) und PT tabellarisch mit Anzahl und Anteil der betroffenen Patienten dargestellt.
*: Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Auch der G-BA hat das IDS im Rahmen des ersten Nutzenbewertungsverfahrens für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen [3]. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation, der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien [7]. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt. Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.	

Für die Darstellung nach Organsystem und Einzelereignissen liegt die Grenze von 5 % der Patienten in einem Studienarm bei der vorliegenden Studienpopulation unterhalb der Grenze von mindestens 10 Patienten und 1 % der Patienten in einem Studienarm. Demnach werden nur die Daten zu 5 % der Patienten in einem Studienarm berichtet, da die Grenze der 10 Patienten und 1 % der Patienten in einem Studienarm bereits mit dieser abgedeckt wird.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-89: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „SUE“ – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
IDS*	nein	ja	ja	ja

*: Das IDS besteht aus den Daten der Studie 201222 sowie aus den Daten der drei EAPs (CUP 207394, CUP 206258 + HE 205029).
Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-89 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Es liegen für diesen Endpunkt keine Vergleichsdaten zur TIGET-NHx-Studie vor.

Die Berichterstattung erfolgt unabhängig von den Ergebnissen und es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossier zu verweisen.

Tabelle 4-90: IDS – Ergebnisse für „Patienten mit mindestens einem SUE“, nicht randomisierte vergleichende Studien

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**29**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE	
n (%)	29 (100 %)
Ja (%) Nein (%)	26 (90 %) 3 (10 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Wie in Tabelle 4-90 dargestellt, zeigten insgesamt 26 Patienten (90 %) bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts mindestens ein SUE. Für die SUE konnte kein Zusammenhang mit OTL-200 festgestellt werden.

Tabelle 4-91: IDS – Ergebnisse für „Zeit bis zum Auftreten eines SUE“, nicht randomisierte vergleichende Studien

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**29**
Zeit bis zum ersten SUE	
n (%)	29 (100 %)
Ereignisse (%)	26 (90 %)
[Min, Max]* (Wochen)	[0,143; 748,000]
10. Perzentil* (Wochen)	4,00
25. Perzentil* (Wochen)	18,00
50. Perzentil/Median [95 %-KI]* (Wochen)	59,86 [22,429; 125,286]
75. Perzentil* (Wochen)	180,29
90. Perzentil* (Wochen)	433,57

IDS	Behandlungsarm
	OTL-200
N	29
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis. **: Deskriptive Zeitangaben basieren auf Ereignis- und Zensierungszeitpunkten.*	

Wie in Tabelle 4-91 und Abbildung 4-11 dargestellt, betrug die Zeit bis zum Auftreten eines SUE im Median 59,86 Wochen.

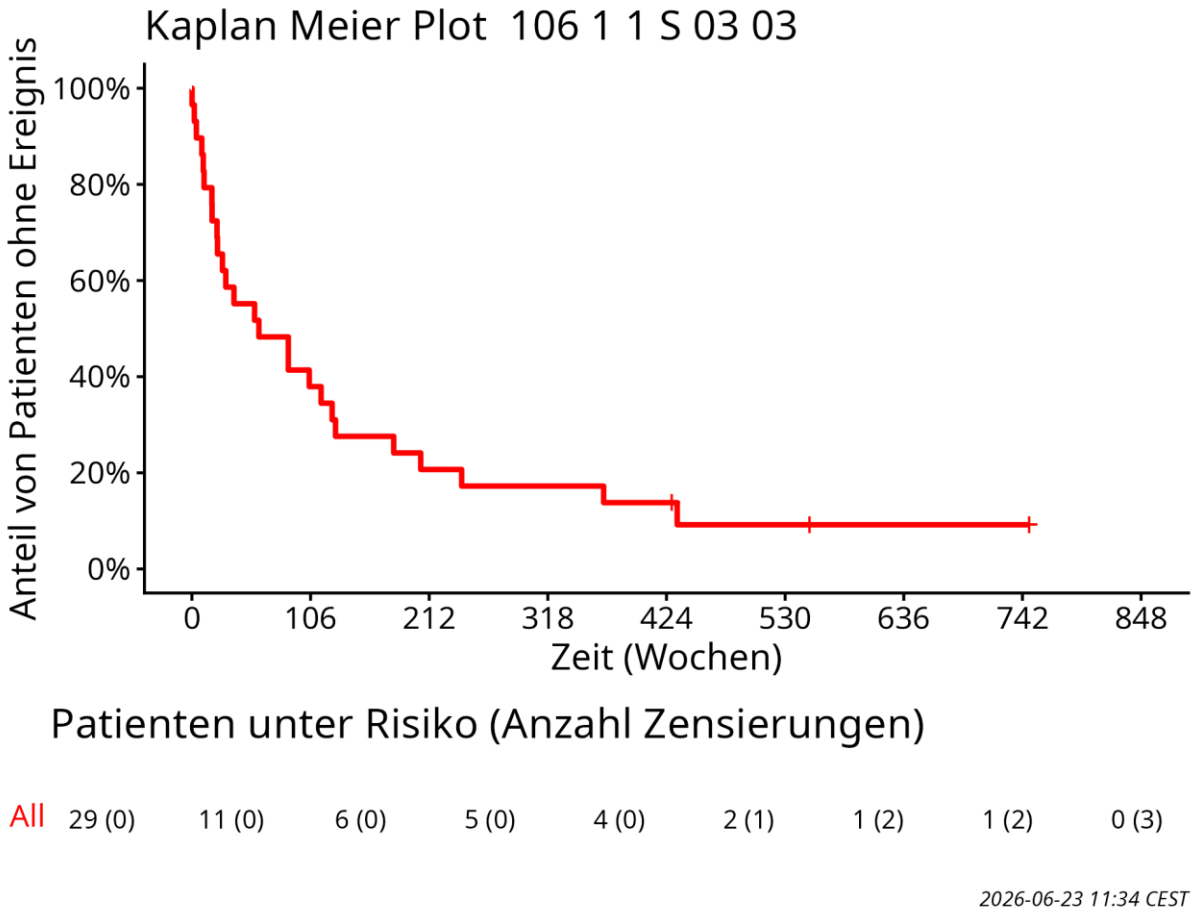


Abbildung 4-11: IDS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Auftreten eines SUE“, nicht randomisierte vergleichende Studien

Tabelle 4-92: IDS – Ergebnisse für „Patienten mit mindestens einem **SUE nach SOC und PT**, das bei **mindestens 5 %** der Patienten in einem Studienarm auftrat“, nicht randomisierte vergleichende Studien

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
	n (%)
Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE nach SOC und PT	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	**11 (38 %)**
Erbrechen (PT)	5 (17 %)
Dysphagie (PT)	4 (14 %)
Enteritis (PT)	2 (7 %)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	**11 (38 %)**
Motorische Funktionsstörung (PT)	8 (28 %)
Aphasie (PT)	5 (17 %)
Kognitive Störung (PT)	5 (17 %)
Epilepsie (PT)	4 (14 %)
Krampfanfall (PT)	3 (10 %)
Spastik (PT)	3 (10 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	**10 (34 %)**
Gastroenteritis (PT)	3 (10 %)
Atemwegsinfektion (PT)	2 (7 %)
Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt (PT)	2 (7 %)
Pneumonie (PT)	2 (7 %)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	**10 (34 %)**
Deformität des Fußes (PT)	7 (24 %)
Deformitäten der Extremitäten (PT)	2 (7 %)

IDS	Behandlungsarm
	OTL-200
	n (%)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)	**6 (21 %)**
Vorzeitige Menopause (PT)	6 (21 %)
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)	**4 (14 %)**
Gallenblasenpolyp (PT)	3 (10 %)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	**2 (7 %)**
Gelenksluxation (PT)	2 (7 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	**2 (7 %)**
Metabolische Azidose (PT)	2 (7 %)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)	**2 (7 %)**
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Die häufigsten SUE, die bei mindestens 5 % der Patienten beobachtet wurden, traten in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ auf (38 %). Dazu zählten Erbrechen (17 %), Dysphagie (14 %) und Enteritis (7 %). Insgesamt 38 % der Patienten zeigten SUE innerhalb der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“. Dazu zählten motorische Funktionsstörung (28 %), Aphasie oder kognitive Störung (jeweils 17 %), Epilepsie (14 %), Spastik oder Krampfanfall (jeweils 10 %). Bei 34 % der Patienten traten SUE innerhalb der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ auf. Dazu zählten Gastroenteritis (10 %) sowie Atemwegsinfektion, Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt oder Pneumonie (jeweils 7 %). Insgesamt 34 % der Patienten zeigten SUE innerhalb der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“, wobei 24 % der Patienten eine Deformität des Fußes und 7 % Deformitäten der Extremitäten zeigten. Bei 21 % der Patienten traten SUE innerhalb der SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ auf, wobei 21 % der Patienten eine vorzeitige Menopause zeigten. Insgesamt 14 % der Patienten zeigten SUE innerhalb der SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“, wobei 10 % der Patienten einen Gallenblasenpolyp zeigten. Bei 7 % der Patienten traten SUE innerhalb der SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ auf, wobei 7 % der Patienten eine Gelenksluxation zeigten. Insgesamt 7 % der Patienten zeigten SUE innerhalb der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, wobei 7 % der Patienten eine metabolische Azidose zeigten. Mit einem Anteil von 7 % folgten „gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ (Tabelle 4-92).

Bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.2.2.2.1.

4.3.2.2.3.11 Hospitalisierungen aufgrund von UE – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-93: Operationalisierung des Endpunkts „Hospitalisierungen aufgrund von UE“

Studie	Operationalisierung
IDS*	Die Hospitalisierungen aufgrund von UE wurden erfasst. Es wurden *a priori* keine weiteren Definitionen festgelegt. Population Für die Auswertung der Verträglichkeit von OTL-200 wurde die Safety-Population des IDS herangezogen (siehe Definition in Abschnitt 4.3.2.2.2.1). Erhebungszeitraum Das Auftreten von Hospitalisierungen wurde über die gesamte Studiendauer erfasst. Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet: • Anzahl an UE, die zu einer Hospitalisierung geführt haben • Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Hospitalisierung geführt hat Statistik/Darstellung der Ergebnisse Die Ergebnisse für Hospitalisierung aufgrund von UE wurden deskriptiv ausgewertet, da keine Daten zu UE für Patienten mit natürlichem Krankheitsverlauf vorlagen. Im Folgenden wird die Hospitalisierung aufgrund von UE tabellarisch mit Anzahl und Anteil der betroffenen Patienten dargestellt.
*: Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Auch der G-BA hat das IDS im Rahmen des ersten Nutzenbewertungsverfahrens für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen [3]. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation, der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien [7]. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt. Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-94: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von UE“ – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
IDS*	nein	ja	ja	ja

*: Das IDS besteht aus den Daten der Studie 201222 sowie aus den Daten der drei EAPs (CUP 207394, CUP 206258 + HE 205029).
Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-94 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Es liegen für diesen Endpunkt keine Vergleichsdaten zur TIGET-NHx-Studie vor.

Die Berichterstattung erfolgt unabhängig von den Ergebnissen und es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossier zu verweisen.

Tabelle 4-95: IDS – Ergebnisse für „Patienten mit mindestens einem zur Hospitalisierung führenden UE“, nicht randomisierte vergleichende Studien

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**29**
Patienten mit mindestens einem zur Hospitalisierung führenden UE	
n (%)	29 (100 %)
Ja (%) Nein (%)	21 (72 %) 8 (28 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Wie in Tabelle 4-95 dargestellt, wurden insgesamt 21 Patienten (72 %) aufgrund eines UE bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts hospitalisiert.

Tabelle 4-96: IDS – Ergebnisse für „Zeit bis zum Auftreten eines zur Hospitalisierung führenden UE“, nicht randomisierte vergleichende Studien

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**29**
Zeit bis zum Erleiden eines zur Hospitalisierung führenden UE	
n (%)	29 (100 %)
Ereignisse (%)	21 (72 %)
[Min, Max]* (Wochen)	[2,143; 748,000]
10. Perzentil* (Wochen)	10,86
25. Perzentil* (Wochen)	53,29
50. Perzentil/Median [95 %-KI]* (Wochen)	115,43 [56,000; 274,286]
75. Perzentil* (Wochen)	507,43
90. Perzentil* (Wochen)	NB
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis. **: Deskriptive Zeitangaben basieren auf Ereignis- und Zensierungszeitpunkten.*	

Wie in Tabelle 4-96 und Abbildung 4-12 dargestellt, betrug die Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund eines UE im Median 115,43 Wochen und damit zeitlich deutlich nach der Anwendung von OTL-200.

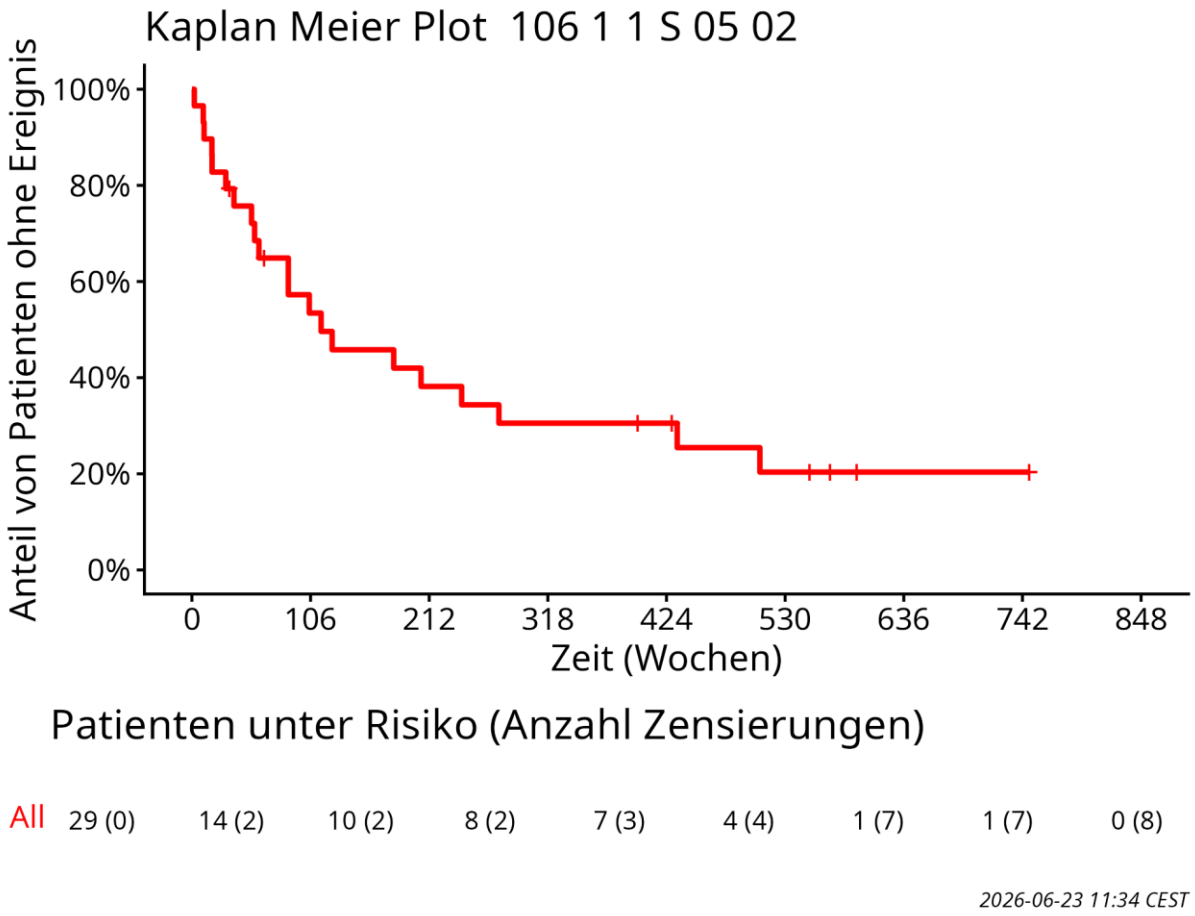


Abbildung 4-12: IDS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Auftreten eines zur Hospitalisierung führenden UE“, nicht randomisierte vergleichende Studien

Bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.2.2.2.1.

4.3.2.2.3.12 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

In Abschnitt 4.2.5.5 wurden die *a priori* definierten Subgruppenanalysen laut statistischen Analyseplan des IDS genannt. In der nachfolgenden Tabelle 4-97 wird die Matrix der *a priori* und *post hoc* definierten Subgruppen präsentiert, die in diesem Abschnitt beschrieben werden.

Tabelle 4-97: Matrix *a priori* und *post hoc* definierte Subgruppen des IDS

Studie	**Subgruppen**				
	Geschlecht	Krankheitstyp [1]	Symptomstatus [2]	Konditionierungsregime [3]	Konditionierungsregime /AUC [4]
IDS*	○	●	●	●	●

●: *A priori* definierte Subgruppe. ○: *Post hoc* definierte Subgruppe

1: Krankheitstyp: LI vs. EJ

2: Symptomstatus zum Zeitpunkt der Behandlung: Präsymptomatisch vs. symptomatisch

3: Konditionierungsregime: MAC vs. SMAC vs. NB

4: AUC Schwellenwert: ≤ oder > 76 500 h*ng/ml

*: Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Auch der G-BA hat das IDS im Rahmen des ersten Nutzenbewertungsverfahrens für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen [3]. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation, der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien [7]. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt.

Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.

Im statistischen Analysenplan des IDS wurden zusätzlich die Subgruppe „Alter zum Zeitpunkt der Behandlung mit OTL-200“ und „Alter zum Zeitpunkt des Symptombeginns (tatsächliches oder vorhergesagtes Alter)“ genannt. Es wurden für diese Subgruppen keine Trennkriterien definiert. Eine *post hoc* Alterskategorisierung ist nicht sinnvoll, da in den Baseline-Charakteristika große Altersspannen zu sehen sind (siehe Abschnitt 4.3.2.2.2.1).

Zentrums- und Ländereffekte wurden *a priori* nicht definiert und können *post hoc* nicht ausgewertet werden, da die Studie 201222 und die EAPs in einem Studienzentrum durchgeführt wurden.

Gemäß den Anforderungen für Subgruppenanalysen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2) sind diese nur durchzuführen, wenn die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen. Zudem sind Subgruppenanalysen für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind. Somit ist eine Analyse zu potenziellen Effektmodifikatoren, das heißt klinische Faktoren, welche die Effekte beeinflussen, nur sinnvoll, wenn die Gesamtpopulation groß genug ist, um diese zu identifizieren.

In der Tabelle 4-98 ist zusammenfassend dargestellt, ob die Anforderungen für Subgruppenanalysen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2) erfüllt werden.

Tabelle 4-98: MSAS des IDS– Anforderungen Subgruppenanalyse

Analyse/Studie	**Anzahl Patienten ≥ 10 pro Behandlungsarm/Subgruppe**
	MSAS des IDS
Geschlecht	
Weiblich	X
Männlich	X
Krankheitstyp	
LI	X
EJ	X
Symptomstatus	
Präsymptomatisch	X
Symptomatisch	X
Busulfankonditionierungsschema	
MAC	X
SMAC	X

Analyse/Studie	Anzahl Patienten ≥ 10 pro Behandlungsarm/Subgruppe
	MSAS des IDS
AUC Schwellenwert (µg x h/l)	
≤ 76 500	X
> 76 500	X
✓ Anforderung erfüllt; X Anforderung nicht erfüllt Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.	

Die Überprüfung, ob für binäre Ereignisse je Merkmal in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind, wurde nicht durchgeführt, da die Prüfung basierend auf der Anzahl an Patienten bereits gezeigt hat, dass die Anforderungen zur Durchführung von Subgruppenanalysen für alle Studienkonstellationen nicht erfüllt wurden, da bei keinem Merkmal die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen (Tabelle 4-98). Somit wurden für Geschwisterkinder-Analysen des IDS keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Stellen Sie anschließend die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Nicht zutreffend, da die Anforderungen zur Durchführung von Subgruppenanalysen für die Geschwisterkinder-Analysen des IDS nicht erfüllt wurden, da bei keinem Merkmal die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen (Tabelle 4-98). Somit wurden für Geschwisterkinder-Analysen des IDS keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Metaanalyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend, da die Anforderungen zur Durchführung von Subgruppenanalysen für die Geschwisterkinder-Analysen des IDS nicht erfüllt wurden, da bei keinem Merkmal die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen (Tabelle 4-98). Somit wurden für Geschwisterkinder-Analysen des IDS keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken*

- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-99: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
Nicht zutreffend.	---	---	---	---	---
Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-100: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
Nicht zutreffend.	---
Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die

Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für die erneute Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von OTL-200 werden im vorliegenden Modul 4A zum einen die finalen Daten der Geschwisterkinder-Analyse des IDS vorgelegt, da diese Analyse die Evidenzgrundlage des bisherigen G-BA Beschlusses darstellt und die erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung auch diese reiferen Daten entsprechend berücksichtigen sollte. Diese Daten stellen die primäre Grundlage zur Ableitung des Zusatznutzens für präsymptomatische Patienten mit LI- oder EJ-MLD dar. Zum anderen werden gemäß der Befristungsauflage die finalen Daten der Studie 201222 einschließlich der Geschwisterkinder-Analyse vorgelegt. Die Ergebnisse der Studie 201222 werden anhand der ITT-Population getrennt für die prä- und frühsymptomatischen Patienten dargestellt. Als supportive Evidenz wird außerdem die Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo vorgelegt. Für frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD werden zur Ableitung des Zusatznutzens Daten basierend auf einem Vergleich des IDS mit Daten von Patienten aus der Studie TIGET-NHx vorgelegt.

Die Verwendung des IDS wurde von der EMA befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Auch der G-BA hat das IDS im Rahmen des ersten Nutzenbewertungsverfahrens für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen [3]. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation, der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien [7]. Es kommt hinzu, dass die Bewertung in der Studie 201222 und den EAPs vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt wurde und so die im Rahmen der EAPs erzeugten klinischen Daten hinsichtlich ihrer Evidenzstärke mit denen der Studie 201222 vergleichbar sind. Auch der G-BA hat das IDS im Rahmen des ersten Nutzenbewertungsverfahrens für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen [3].

Da es zum Zeitpunkt der Studiendurchführung neben OTL-200 keine anderen pharmakologischen Therapieoptionen für MLD gab, wurde prospektiv der Vergleich der Daten zu OTL-200 mit Patienten einer natürlichen Verlaufsstudie geplant und durchgeführt. Hierbei handelt es sich um Patienten, die am selben Studienstandort wie Patienten der Studie 201222 und den EAPs betreut wurden, aber aufgrund fortgeschrittener MLD-Symptome nicht für eine Teilnahme an einer dieser Studien bzw. Programme geeignet waren. Die Daten dieser Patienten wurden im Rahmen einer Studie zum natürlichen Verlauf erhoben (TIGET-NHx).

Die nicht-randomisierte, offene, prospektive, vergleichende, monozentrische Studie 201222 gilt als „prospektiv vergleichende Kohortenstudie“ der Evidenzstufe IIb. Da die EAPs durchgeführt wurden, um Patienten Zugang zu OTL-200 unter Aufsicht eines registrierten Arztes und den länderspezifischen Regularien zu gewähren, gelten diese als „Fallserie oder andere nicht vergleichende Studie“ der Evidenzstufe IV.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, das heißt, beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*

- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von OTL-200 werden zum einen die finalen Daten der Geschwisterkinder-Analyse des IDS herangezogen, da diese Analyse die Evidenzgrundlage des bisherigen G-BA Beschlusses darstellt und die erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung auch diese reiferen Daten entsprechend berücksichtigen sollte. Es stehen nun für die Geschwisterkinder-Analyse des IDS Daten von 17 mit OTL-200 behandelten Patienten sowie von 15 Geschwisterkindern als Datengrundlage zur Verfügung, während die Datengrundlage für das erste Nutzenbewertungsverfahren 12 mit OTL-200 behandelte Patienten sowie 11 Geschwisterkinder umfasste. Die nun vorliegenden Langzeitdaten basieren auf einer medianen Nachbeobachtungsdauer im IDS von 10,58 Jahren für die mit OTL-200 behandelten Patienten und 5,13 Jahren für die natürliche Verlaufskohorte. Gegenüber der Erstbewertung (3,16 bzw. 5,51 Jahre) ermöglicht dies eine deutlich belastbarere Beurteilung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von OTL-200. Die mediane Nachbeobachtungsdauer der natürlichen Verlaufskohorte hat sich aufgrund neu hinzugekommener Studienteilnehmer und der niedrigen Lebenserwartung der unbehandelten Patienten nicht wesentlich verändert. Die aktuellen Langzeitdaten zeigen, dass die bereits im initialen Nutzenbewertungsverfahren beobachteten Therapieeffekte nicht nur kurzfristig bestehen, sondern auch langfristig erhalten bleiben. Dadurch wird eine belastbarere Quantifizierung des Zusatznutzens im Vergleich zur initialen Nutzenbewertung ermöglicht. Die aktualisierten Daten der Geschwisterkinder-Analyse des IDS stellen nachfolgend die primäre Grundlage zur Ableitung des Zusatznutzens für präsymptomatische Patienten mit LI- oder EJ-MLD dar. Als supportive Evidenz für diese Population liegen außerdem die jeweiligen Geschwisterkinder-Analysen der Studie 201222 sowie des IDS + Cryo vor, deren Ergebnisse detailliert in Anhang 4-H bzw. Anhang 4-J dargestellt werden. Für frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD werden zur Ableitung des Zusatznutzens Daten basierend auf einem Vergleich des IDS mit Daten der Studie TIGET-NHx vorgelegt.

Angaben zum Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von OTL-200

Für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von OTL-200 stehen Daten aus den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität zur Verfügung. Im Rahmen der Endpunktkategorie Mortalität werden Daten zum Gesamtüberleben erhoben, während der Fokus für die Endpunktkategorie Morbidität auf der motorischen Funktion der Patienten liegt.

Nachfolgend werden jeweils die Ergebnisse der Geschwisterkinder-Analyse des IDS zur Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens für präsymptomatische Patienten mit LI- oder EJ-MLD detailliert dargestellt inklusive einer Referenz zur supportiven Evidenz der jeweiligen Geschwisterkinder-Analysen der Studie 201222 sowie des IDS + Cryo. Da die Evidenz für frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD basierend auf dem Vergleich des IDS mit Daten der Studie TIGET-NHx aufgrund der kleinen Population von 9 mit OTL-200 behandelten Patienten gewisse Limitationen aufweist, werden die entsprechenden Ergebnisse zusammenfassend dargestellt. Die vollständigen Daten befinden sich in Anhang 4-I.

Tabelle 4-101: IDS/MSAS – Übersicht Ergebnisse zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von OTL-200 für präsymptomatische Patienten mit LI- oder EJ-MLD – Nicht randomisierte vergleichende Studien

Endpunkt IDS/MSAS	**OTL-200 vs. natürliche Verlaufskohorte (N = 17 vs. N = 15) Effektmaße**	**Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens**
Gesamtüberleben	Überlebensrate: 17/17 (100 %) vs. 7/15 (47 %); RR: 2,07 [95 %-KI: 1,224; 3,515]; **p = 0,0009** Alter zum Zeitpunkt des Todes: Median: NB (kein Todesfall) vs. 10,19 Jahre [95 %-KI: 5,155; NB]; HR: NB (0 Ereignisse nach Behandlung mit OTL-200)	Erheblich
Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS)	Anzahl an Patienten mit sMFS: 15/17 (88 %) vs. 1/15 (7 %); RR: 13,24 [95 %-KI: 1,977; 88,618]; **p < 0,0001**; HR: 0,02 [95 %-KI: 0,003; 0,192]; **p < 0,0001**	Erheblich
GMFC-MLD Level ≥ 3 (Verlust der Gehfähigkeit)	Anteil mit GMFC-MLD ≥ 3: 4/17 (24 %) vs. 14/15 (93 %); RR: 0,25 [95 %-KI: 0,106; 0,600]; **p = 0,0001**	Für die Analysen zum GMFC-MLD wird insgesamt ein erheblicher Zusatznutzen abgeleitet.
Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 3	Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 3: Median: NB [95 %-KI: 10,193; NB] vs. 3,62 Jahre [95 %-KI: 2,667; 5,938]; HR: 0,02 [95 %-KI: 0,003; 0,193]; **p < 0,0001**	
GMFC-MLD Level ≥ 5 (Verlust Fortbewegung/Sitzen)	Anteil mit GMFC-MLD ≥ 5: 2/17 (12 %) vs. 14/15 (93%); RR: 0,13 [95 %-KI: 0,034; 0,467]; **p < 0,0001**	
Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 5	Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 5: Median: NB [95 %-KI: 13,229; NB] vs. 3,62 Jahre [95%-KI: 2,667; 6,324]; HR: 0,02 [95 %-KI: 0,003; 0,193]; **p < 0,0001**	

Endpunkt IDS/MSAS	**OTL-200 vs. natürliche Verlaufskohorte (N = 17 vs. N = 15) Effektmaße**	**Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens**
GMFM Score (Jahr 2)	16/17 vs. 9/11 Patienten LS MD: 50,33 % [95 %-KI: 27,950; 72,705]; **p = 0,0001**; Hedges' g = 1,87 [95 %-KI: 0,882; 2,867]	Für den GMFM Score wird insgesamt ein erheblicher Zusatznutzen abgeleitet.
GMFM Score (Jahr 3)	16/17 vs. 10/10 Patienten LS MD: 74,07 % [95%-KI: 57,136; 91,004]; **p < 0,0001**; Hedges' g = 3,52 [95 %-KI: 2,222; 4,826]	
GMFM Score (Jahr 4)	13/14 vs. 8/8 Patienten LS MD: 72,16 % [95 %-KI: 50,590; 93,735]; **p < 0,0001**; Hedges' g = 3,02 [95 %-KI: 1,682; 4,358]	
GMFM Score (Jahr 5)	9/13 vs. 5/6 Patienten LS MD: 79,68 % [95 %-KI: 61,907; 97,452]; **p < 0,0001**; Hedges' g = 5,10 [95 %-KI: 2,638; 7,561]	
1: Die Analyse beinhaltet zwei Patienten (MLD11 und MLD14), die zum Zeitpunkt der Gentherapie nicht präsymptomatisch waren. Zur Wahrung der Datenintegrität mit der initialen Nutzenbewertung (hier waren beide Patienten Bestandteil der Analyse auf welcher der Zusatznutzen für präsymptomatische Patienten mit LI- und EJ-MLD beruhte) und um eine möglichst breite Datenbasis für die Geschwisterkinder-Analyse zur Verfügung stellen zu können, wurden beide Patienten in die Analyse eingeschlossen. Zudem handelt es sich bei dem Patienten MLD11 um einen Patienten mit LI-MLD, der zum Zeitpunkt des Screenings noch präsymptomatisch war und zum Zeitpunkt der Gentherapie als symptomatisch eingestuft wurde. Die Berücksichtigung dieses Patienten im Rahmen der Analyse ist relevant für die Aufrechterhaltung des ITT-Prinzips. Da der Behandlungseffekt von OTL-200 bei präsymptomatischen Patienten ausgeprägter ist als bei symptomatischen Patienten weisen die Daten eine Verzerrung zuungunsten von OTL-200 auf. Die dargestellten Daten zeigen trotz dieser Verzerrung einen dramatischen Effekt für die Behandlung präsymptomatischer Patienten mit LI- oder EJ-MLD mit OTL-200. Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.		

Die Geschwisterkinder-Analyse des IDS beinhaltet zwei Patienten (MLD11 und MLD14), die zum Zeitpunkt der Gentherapie nicht präsymptomatisch waren. Zur Wahrung der Datenintegrität mit der initialen Nutzenbewertung (hier waren beide Patienten Bestandteil der Analyse auf welcher der Zusatznutzen für präsymptomatische Patienten mit LI- und EJ-MLD beruhte) und um eine möglichst breite Datenbasis für die Geschwisterkinder-Analyse zur Verfügung stellen zu können, wurden beide Patienten in die Analyse eingeschlossen. Zudem handelt es sich bei dem Patienten MLD11 um einen Patienten mit LI-MLD, der zum Zeitpunkt des Screenings noch präsymptomatisch war und zum Zeitpunkt der Gentherapie als symptomatisch eingestuft wurde. Die Berücksichtigung dieses Patienten im Rahmen der Analyse ist relevant für die Aufrechterhaltung des ITT-Prinzips. Da der Behandlungseffekt von OTL-200 bei präsymptomatischen Patienten ausgeprägter ist als bei symptomatischen Patienten weisen die Daten eine Verzerrung zuungunsten von OTL-200 auf. Die dargestellten Daten zeigen trotz dieser Verzerrung einen dramatischen Effekt für die Behandlung präsymptomatischer Patienten mit LI- oder EJ-MLD mit OTL-200.

Gesamtüberleben

Im Rahmen des Gesamtüberlebens werden die Überlebensrate und das Alter zum Zeitpunkt des Todes dargestellt. Das Gesamtüberleben stellt einen direkt messbaren und patientenrelevanten Endpunkt dar.

Für die Geschwisterkinder-Analyse des IDS zeigte sich, dass zum Zeitpunkt der finalen Analyse noch alle mit OTL-200 behandelten Patienten (medianes Alter zum Zeitpunkt des Datenschnitts: 13,56 Jahre) am Leben waren, während in der natürlichen Verlaufskohorte bereits 53 % der Patienten im Median in einem Alter von 10,19 Jahren verstorben waren. Die in der Geschwisterkinder-Analyse des IDS berücksichtigten und mit OTL-200 behandelten Patienten waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts im Median 13,56 Jahre alt, während das mediane Alter für die korrespondierenden unbehandelten Geschwisterkinder 10,64 Jahre betrug. Hieraus ergibt sich ein äußerst relevanter und statistisch signifikanter dramatischer Vorteil für eine Behandlung von präsymptomatischen Patienten mit LI- und EJ-MLD mit OTL-200, welcher die Relevanz einer rechtzeitigen Behandlung unterstreicht. Die Geschwisterkinder-Analysen der Studie 201222 und des IDS + Cryo bestätigen die Primäranalyse.

Auch für die frühsymptomatischen Patienten mit EJ-MLD zeigte sich für den Vergleich des IDS mit der Studie TIGET-NHx eine hohe Überlebensrate von 78 %, während in der natürlichen Verlaufskohorte bereits 49 % der Patienten verstorben waren. Die im IDS berücksichtigten und mit OTL-200 behandelten frühsymptomatischen Patienten mit EJ-MLD waren zum Zeitpunkt des Datenschnittes im Median 18,24 Jahre alt, während das mediane Alter für die Patienten mit natürlichem Verlauf 12,81 Jahre betrug. Da in beiden Populationen bereits Todesfälle eingetreten waren, lässt sich im Unterschied zur Population der präsymptomatischen Patienten ein HR für das Alter zum Zeitpunkt des Todes berechnen: Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für OTL-200 und das mediane Alter zum Zeitpunkt des Todes war im Unterschied zur natürlichen Verlaufskohorte aufgrund der hohen Überlebensrate noch nicht bestimmbar; für die natürliche Verlaufskohorte lag dieses bei 11,49 Jahren. Es muss darauf hingewiesen werden, dass die nach Behandlung mit OTL-200 eingetretenen zwei Todesfälle auf Patienten zurückzuführen sind, die zwar in der Studie 201222 behandelt wurden, jedoch nicht der zugelassenen Zielpopulation entsprechen. Demzufolge sind die Ergebnisse zuungunsten von OTL-200 verzerrt. Zur Wahrung des ITT-Prinzips werden diese Patienten jedoch in diese und alle nachfolgenden Analysen eingeschlossen.

Fazit für die Ableitung des Zusatznutzens auf Ebene des Endpunktes: Die nun vorliegenden reiferen Daten mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 10,58 Jahren für die mit OTL-200 behandelten Patienten der Geschwisterkinder-Analyse des IDS ermöglichen im Unterschied zum ersten Nutzenbewertungsverfahren eine Quantifizierung des Zusatznutzen. Aufgrund der sehr deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens lässt sich für präsymptomatische Patienten mit LI- oder EJ-MLD aufgrund des dramatischen Effekts ein erheblicher Zusatznutzen ableiten. Für frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD wird aufgrund der oben genannten Limitation ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von erheblichem Ausmaß abgeleitet, der ebenfalls auf einem dramatischen Effekt beruht.

Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung

Für die Analyse des Überlebens ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS) wurde die Zeit von der Geburt bis zum Erreichen eines GMFC-MLD Levels von ≥ 5 (definiert als Verlust der Fortbewegung und Sitzen ohne Unterstützung; Kontrolle des Kopfes möglich) oder höher oder bis zum Tod des Patienten erfasst. Die GMFC-MLD ist ein standardisiertes Bewertungssystem der grobmotorischen Funktion von MLD-Patienten. Bei Erreichen eines GMFC-MLD Levels von 5 gehen die Patienten in ein schwerwiegendes Krankheitsstadium über, da sie sich in diesem Stadium weder fortbewegen noch ohne Unterstützung sitzen können und somit auf Hilfe angewiesen sind und keinen sozialen Aktivitäten mehr nachgehen können [7]. Nur die Kopfkontrolle ist im Level 5 weiterhin erhalten, im Level 6 sind weder Fortbewegung noch Kopf- oder Rumpfkontrolle möglich. Die Aufrechterhaltung des GMFC-MLD Level ≤ 4 ist daher von sehr großer Bedeutung für die Patienten.

Die Ergebnisse des sMFS für die Geschwisterkinder-Analyse des IDS lieferten sowohl für die Anzahl der Patienten mit sMFS als auch für das Alter bis zum Tod oder einer schweren motorischen Beeinträchtigung statistisch signifikante und klinisch relevante Ergebnisse: Während die überwiegende Mehrheit der mit OTL-200 behandelten Patienten ohne schwere motorische Beeinträchtigung lebte (88 %), war dies in der natürlichen Verlaufskohorte nur für einen einzigen Patienten (7 %) der Fall. Insgesamt ergab sich im Vergleich zur natürlichen Verlaufskohorte ein um 98 % geringeres statistisch signifikantes Risiko für die mit OTL-200 behandelten Patienten eine schwere motorische Beeinträchtigung zu erleiden oder zu versterben. Auch dieser Endpunkt bestätigt wie schon das Gesamtüberleben den dramatischen Vorteil für eine Behandlung von präsymptomatischen Patienten mit LI- und EJ-MLD mit OTL-200. Die Geschwisterkinder-Analysen der Studie 201222 und des IDS + Cryo bestätigen die Primäranalyse.

Die Ergebnisse für die frühsymptomatischen Patienten mit EJ-MLD basierend auf dem Vergleich des IDS mit der Studie TIGET-NHx zeigen, dass ein Drittel der mit OTL-200 behandelten Patienten noch keine motorische Einschränkung aufwiesen oder verstorben waren, während diese Ereignisse in der natürlichen Verlaufskohorte bereits bei 88 % der Patienten eingetreten waren. Basierend auf dem medianen Alter bei Eintreten der relevanten Ereignisse ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für OTL-200: Während die mit OTL-200 behandelten Patienten im Median hier bereits 12,42 Jahre alt waren, hatten die Kinder in der natürlichen Verlaufskohorte lediglich ein medianes Alter von 3,32 Jahren bei Ereigniseintritt erreicht. Somit zeigt sich für die Behandlung mit OTL-200 hier eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Ereigniseintritt.

Fazit für die Ableitung des Zusatznutzens auf Ebene des Endpunktes: Aufgrund des erreichten dramatischen Effekts im Hinblick auf das sMFS lässt sich für präsymptomatische Patienten mit LI- oder EJ-MLD ein erheblicher Zusatznutzen ableiten. Für frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD wird aufgrund der oben genannten Limitation ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von erheblichem Ausmaß abgeleitet, der ebenfalls auf einem dramatischen Effekt beruht.

GMFC-MLD Level

Die MLD ist durch eine progrediente Demyelinisierung und Neurodegeneration sowie nachfolgendem Verlust motorischer und kognitiver Funktionen gekennzeichnet, wobei eine solche Erfassung der motorischen Funktionsfähigkeit patientenrelevant ist. Von besonderer Relevanz sind das Erreichen eines GMFC-MLD Levels von 3 oder 5 im Krankheitsverlauf: So bedeutet das Erreichen eines GMFC-MLD Levels von 3 den Verlust der Gehfähigkeit; die Patienten können selbst mit Unterstützung nicht mehr gehen und sind auf Hilfe angewiesen. Bei Erreichen eines GMFC-MLD Levels von 5 gehen die Patienten in ein schwerwiegendes Krankheitsstadium über, da sie sich in diesem Stadium weder fortbewegen noch ohne Unterstützung sitzen und keinen sozialen Aktivitäten mehr nachgehen können.

Alle für das GMFC-MLD Level durchgeführten Analysen zeigten einen klinisch relevanten und statistisch signifikanten Vorteil einer Behandlung präsymptomatischer Patienten mit LI- und EJ-MLD mit OTL-200. Insbesondere hinsichtlich des Erreichens eines GMFC-MLD Levels 3 als Maß für den Verlust der Gehfähigkeit zeigt sich hier eindrücklich der Vorteil für OTL-200: Während zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups nur ein Patient der natürlichen Verlaufskohorte noch gehfähig war, konnten über 75 % der mit OTL-200 behandelten Patienten selbstständig gehen. Insgesamt ergibt sich hier basierend auf der Ereigniszeitanalyse bezüglich des Erreichens eines GMFC-MLD Levels von 3 oder höher ein um 98 % geringeres statistisch signifikantes Risiko für die mit OTL-200 behandelten Patienten, dass sie den Verlust der Gehfähigkeit als einschneidendes Ereignis im Rahmen des Krankheitsverlaufs erleiden. Für das Erreichen eines GMFC-MLD Levels 5 als Maß für den Verlust der meisten motorischen Fähigkeiten zeigt sich ebenfalls ein deutlicher Vorteil mit einem um 98 % geringeren statistisch signifikantes Risiko für die mit OTL-200 behandelten Patienten. Die Geschwisterkinder-Analysen der Studie 201222 und des IDS + Cryo bestätigen die Primäranalyse.

Die für frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD relevanten Daten des IDS zeigten ähnlich zu den Ergebnissen des sMFS, dass 44 % der mit OTL-200 behandelten Patienten ein GMFC-MLD Level ≥ 5 noch nicht erreicht hatten, während dies in der natürlichen Verlaufskohorte nur für 12 % der Patienten der Fall war. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Vergleicht man hier das mediane Alter der mit OTL-200 behandelten Patienten zum Zeitpunkt des Erreichens eines GMFC-MLD Levels ≥ 5 mit dem medianen Alter in der natürlichen Verlaufskohorte, waren diese im Median bei Ereigniseintritt bereits 14,36 Jahre alt, während die Kinder in der natürlichen Verlaufskohorte nur ein medianes Alter von 5,25 Jahren bei Ereigniseintritt erreicht hatten. Die Ereigniszeitanalyse bezüglich des Erreichens eines GMFC-MLD Levels von 5 oder höher war statistisch signifikant. Für den Vergleich des medianen Alters der mit OTL-200 behandelten Patienten mit ESEJ zum Zeitpunkt des Erreichens eines GMFC-MLD Levels ≥ 3 mit dem medianen Alter in der natürlichen Verlaufskohorte waren mit OTL-200 behandelte Patienten mit ESEJ im Median 9,33 Jahre alt, während die Kinder in der natürlichen Verlaufskohorte nur ein medianes Alter von 5,04 Jahren bei Ereigniseintritt erreicht hatten. Die Ereigniszeitanalyse bezüglich des Erreichens eines GMFC-MLD Levels von 3 oder höher war statistisch signifikant. Somit zeigt sich insgesamt für die Behandlung mit OTL-200 eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Eintritt dieser relevanten Ereignisse.

Fazit für die Ableitung des Zusatznutzens auf Ebene des Endpunktes: Aufgrund des erreichten dramatischen Effekts im Hinblick auf das Vermeiden eines Verlustes der Gehfähigkeit (repräsentiert durch das Nicht-Erreichen des GMFC-MLD Levels 3) und eines Verlustes der meisten motorischen Fähigkeiten (repräsentiert durch das Nicht-Erreichen des GMFC-MLD Levels 5) lässt sich für präsymptomatische Patienten mit LI- oder EJ-MLD ein erheblicher Zusatznutzen ableiten. Für frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD lässt sich aufgrund der oben genannten Limitation ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von erheblichem Ausmaß ableiten, der ebenfalls auf einem dramatischen Effekt beruht.

GMFM Score

Der Gross Motor Function Measure (GMFM) ist ein Instrument zur Beurteilung der grobmotorischen Funktion und dokumentiert motorische Fähigkeiten, die für die normale körperliche Entwicklung eines Kindes typisch sind. Der GMFM umfasst die 5 Dimensionen a) Liegen und Rollen; b) Sitzen; c) Krabbeln und Knien; d) Stehen; und e) Gehen, Laufen und Springen und bewertet somit verschiedenste Aspekte der Grobmotorik. Der GMFM kann auch bei älteren Kindern angewendet werden: Dabei ist zu berücksichtigen, dass gesunde Kinder typischerweise bis zum Alter von etwa 5 Jahren einen Gesamtscore von 100 % erreichen. Ab diesem Zeitpunkt spiegelt der GMFM daher besonders deutlich Unterschiede zwischen behandelten und unbehandelten Patienten wider, da der potenzielle Unterschied bei jüngeren Kindern durch den altersbedingt noch nicht erreichbaren Maximalscore komprimiert sein kann.

Für die Geschwisterkinder-Analyse des IDS für die Veränderung des GMFM Scores von Baseline zeigte die altersgematchte Auswertung des GMFM Scores zu allen Jahren bis einschließlich Jahr 5 nach der Behandlung mit OTL-200 bei präsymptomatischen Patienten mit LI- und EJ-MLD im Vergleich zur altersgematchten natürlichen Verlaufskohorte einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschied. Die präspezifizierte Grenze von einem Unterschied von 10 % zwischen einer Behandlung mit OTL-200 und der natürlichen Verlaufskohorte wird mit einem Unterschied von 51,81 % (Jahr 2), 71,69 % (Jahr 3), 66,31 % (Jahr 4) und 82,90 % (Jahr 5) deutlich überschritten. Die Geschwisterkinder-Analysen der Studie 201222 und des IDS + Cryo bestätigen die Primäranalyse.

Die Daten des IDS für die frühsymptomatischen Patienten mit EJ-MLD bestätigen die Wirksamkeit von OTL-200 auch nach Krankheitsbeginn. Obwohl die Effekte im Vergleich zu präsymptomatisch behandelten Patienten geringer ausfielen, zeigen die Daten konsistent eine deutliche Verlangsamung der Krankheitsprogression und eine Verlängerung des Erhalts motorischer Funktionen. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Befunden zum sMFS und zum GMFC-MLD Level.

Fazit für die Ableitung des Zusatznutzens auf Ebene des Endpunktes: Aufgrund der deutlichen Verbesserung der Grobmotorik lässt sich für präsymptomatische Patienten mit LI- oder EJ-MLD aufgrund des beobachteten Effekts ein erheblicher Zusatznutzen ableiten. Aufgrund des geringer ausgeprägten Effektes für frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD vorliegende Evidenz lässt sich hier ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen ableiten.

Angaben zum medizinischen Nutzen von OTL-200

Ergänzend zu den vorgenannten Ausführungen zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von OTL-200 lassen die klinischen Daten außerdem Aussagen zum medizinischen Nutzen einer Behandlung mit OTL-200 zu. Da zu den nachfolgend berichteten Endpunkt jedoch nur wenige Vergleichsdaten für die natürliche Verlaufskohorte zu den relevanten Vergleichszeitpunkten vorliegen, eignen sich die Daten nicht zu einer Quantifizierung des Zusatznutzens. Dennoch tragen sie wesentlich zum Verständnis des langfristigen medizinischen Nutzens von OTL-200 bei und ergänzen die Ergebnisse zu Überleben und motorischer Funktion.

Neben der Motorik stellen die kognitiven Fähigkeiten einen weiteren zentralen patientenrelevanten Aspekt dar, der im natürlichen Krankheitsverlauf der MLD zunehmend beeinträchtigt wird. Diese wurden im Rahmen der vorliegenden Evidenz beispielsweise anhand des Intelligenzquotienten (IQ) erhoben. Weitere Erhebungen umfassen Subaspekte wie den Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index IQ, den Arbeitsgedächtnis-Index IQ, den verbalen IQ sowie den Performance Score IQ. Es wurde ebenfalls der Entwicklungsquotient (DQ) Performance analysiert. Insgesamt zeigten die mit OTL-200 behandelten Patienten über alle Populationen hinweg unter Verwendung altersangepasster Skalen im Gegensatz zum natürlichen Krankheitsverlauf überwiegend altersentsprechende kognitive Funktionen und keine Hinweise auf die sonst erwartete progressive schwere kognitive Beeinträchtigung.

Außerdem wurde die ARSA-Aktivität als Maß für das nachhaltige Engraftment der Zellen im Körper der Patienten erhoben. Bei allen mit OTL-200 behandelten Patienten wurde eine Rekonstitution der ARSA-Aktivität im hämatopoetischen System beobachtet. Zu Baseline waren die Werte sehr niedrig oder sogar unterhalb der Nachweisgrenze. Die mittlere ARSA-Aktivität stieg nach Baseline an und erreichte nach 3 Monaten den normalen Referenzbereich. Die Werte lagen während der gesamten Dauer der Nachbeobachtung stabil im normalen Bereich oder darüber und zeigen ein nachhaltiges Engraftment. Die nachhaltige Rekonstitution der ARSA-Aktivität liefert somit einen biologischen Nachweis für den langfristigen Wirkmechanismus von OTL-200 und steht im Einklang mit den beobachteten Effekten auf Motorik und Überleben.

Das Sicherheitsprofil von OTL-200 weist keine relevanten Unterschiede im Vergleich zum bereits beurteilten und bekannten Sicherheitsprofil auf. Veränderungen im Hinblick auf die Häufigkeit einzelner unerwünschter Ereignisse oder das Auftreten bisher nicht beobachteter unerwünschter Ereignisse resultieren aus dem inzwischen deutlich längeren Follow-Up, was die Wahrscheinlichkeit eines Auftretens z. B. von Infektionen wie der neu aufgetretenen COVID-19 erhöht. Relevante kritische potenzielle Nebenwirkungen einer Gentherapie wie z. B. bösartige Neubildungen wurden während der Nachbeobachtung im Rahmen der Studie 201222 sowie der EAPs oder der Studie 205756 nicht beobachtet.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

OTL-200 ist nach wie vor die einzige für die Behandlung von präsymptomatischen Patienten mit LI- oder EJ-MLD sowie von frühsymptomatischen Patienten mit EJ-MLD zugelassene Therapie und wird bereits in der deutschen S1-Leitlinie der DGN empfohlen [16]. Bei der MLD handelt es sich um eine lebensbedrohliche Erkrankung mit einer schwerwiegenden und regelhaft fatalen Prognose sowie einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität bei allen betroffenen Patienten, insbesondere bei jüngeren Kindern mit der früheinsetzenden MLD. Durch die Wiederherstellung der ARSA-Aktivität mittels genetisch modifizierter autologer hämatopoetischer Stammzellen greift OTL-200 ursächlich in das Krankheitsgeschehen ein. Dadurch können die für die MLD charakteristischen motorischen und kognitiven Funktionsverluste verhindert, verzögert bzw. langfristig stabilisiert werden. Dies führt zu einer nachhaltigen Verlangsamung der Krankheitsprogression und ermöglicht den Erhalt zentraler Fähigkeiten, die im natürlichen Krankheitsverlauf typischerweise verloren gehen. So können die motorischen und kognitiven Beeinträchtigungen der Patienten stabilisiert bzw. verzögert werden. Im Gegensatz zum natürlichen Verlauf, der häufig zu schwerster Behinderung, Bettlägerigkeit, vollständiger Pflegebedürftigkeit und letztlich zum vorzeitigen Tod führt, eröffnet OTL-200 den betroffenen Patienten die realistische Perspektive auf ein langfristiges Überleben bei gleichzeitigem Erhalt wesentlicher motorischer und kognitiver Funktionen. Insbesondere präsymptomatische Patienten mit LI- und EJ-MLD können eine normale Entwicklung ohne Krankheitssymptome erreichen. Somit bietet OTL-200 für die betroffenen Patienten im Anwendungsgebiet einen bisher unerreichten Nutzen. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn die Behandlung begonnen wird, bevor der zentrale pathologische Prozess irreversibel wird und die Erkrankung bereits ein fortgeschrittenes Stadium erreicht hat.

Für **präsymptomatische Patienten mit LI- oder EJ-MLD** wird basierend auf den beobachteten dramatischen Effekte der Geschwisterkinder-Analyse insbesondere in Bezug auf das Gesamtüberleben als auch auf die Erhaltung der motorischen Funktion ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet. Für **frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD** ergibt sich aufgrund der Datenlage unter Berücksichtigung des positiven Effektes auf das Gesamtüberleben sowie der relevanten Verzögerung motorischer Einschränkungen ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von erheblichem Ausmaß**.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-102: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Präsymptomatische Patienten mit LI- oder EJ-MLD	Erheblich
Frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD	Nicht quantifizierbar von erheblichem Ausmaß
Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien beziehungsweise Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen gilt durch die Zulassung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V als belegt, da OTL-200 zur Behandlung von früheinsetzender MLD durch die EMA als „Orphan Drug“ eingestuft und zugelassen wurde. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht erbracht werden.

Für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens sind gemäß § 35a Abs. 1 S. 10 SGB V grundsätzlich die Zulassungsstudien maßgeblich.

Da es zum Zeitpunkt der Studiendurchführung neben OTL-200 keine anderen pharmakologischen Therapieoptionen für MLD gab, wurde prospektiv der Vergleich der Daten zu OTL-200 mit Patienten einer natürlichen Verlaufsstudie geplant und durchgeführt. Hierbei handelt es sich um Patienten, die am selben Studienstandort wie Patienten der Studie 201222 und den EAPs betreut wurden, aber aufgrund fortgeschrittener MLD-Symptome nicht für eine Teilnahme an einer dieser Studien bzw. Programme geeignet waren. Die Daten dieser Patienten wurden im Rahmen einer Studie zum natürlichen Verlauf erhoben (TIGET-NHx).

Das Design der Studie 201222 wurde von der EMA aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und des Orphan-Status von OTL-200 akzeptiert [7]. Im Rahmen der Zulassung von OTL-200 wurde die Vergleichsgruppe der natürlichen Verlaufsstudie anerkannt, da sie der behandelten Interventionsgruppe in Bezug auf Krankheitsstadium, Alter und Genotyp entspricht [7]. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung, der ethischen und praktischen Limitationen randomisierter Studien bei Erkrankungen wie der rasch progredienten früheinsetzenden MLD wäre es nicht vertretbar gewesen eine randomisierte klinische Studie mit höchster Evidenzstufe durchzuführen.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[20], Molenberghs 2010[21]).

Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten STE (Burzykowski 2006[22]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[23]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– gegebenenfalls Untersuchungen zur Übertragbarkeit

[20] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[21] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[22] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[23] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: https://www.fachinfo.de/) und immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeshna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912-922. https://doi.org/10.1200/jco.18.00915.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. European Medicines Agency (EMA) 2025. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Libmeldy - Stand: 16.12.2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Atidarsagen autotemcel (Metachromatische Leukodystrophie mit biallelischer Mutation im ARSA-Gen) vom 20. Juni 2024.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atidarsagen autotemcel (Metachromatische Leukodystrophie mit biallelischer Mutation im ARSA-Gen) vom 4. November 2021.
4. European Medicines Agency (EMA) 2015. Public summary of opinion on orphan designation: Autologous CD34+ cells transfected with lentiviral vector containing the human arylsulfatase A cDNA for the treatment of metachromatic leukodystrophy.
5. European Medicines Agency (EMA) 2020. Orphan Maintenance Assessment Report: Libmeldy (Autologous CD34+ cells transfected with lentiviral vector containing the human arylsulfatase A cDNA).
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atidarsagen autotemcel (Metachromatische Leukodystrophie mit biallelischer Mutation im ARSA-Gen) vom 4. November 2021.
7. European Medicines Agency (EMA) 2020. European Assessment Report Libmeldy.
8. van Rappard, D. F., Boelens, J. J. & Wolf, N. I. 2015. Metachromatic leukodystrophy: Disease spectrum and approaches for treatment. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism,* 29**,** 261–73.
9. Fumagalli, F., Zambon, A. A., Rancoita, P. M. V., Baldoli, C., Canale, S., Spiga, I., Medaglini, S., Penati, R., Facchini, M., Ciotti, F., Sarzana, M., Lorioli, L., Cesani, M., Natali Sora, M. G., Del Carro, U., Cugnata, F., Antonioli, G., Recupero, S., Calbi, V., Di Serio, C., Aiuti, A., Biffi, A. & Sessa, M. 2021. Metachromatic leukodystrophy: A single-center longitudinal study of 45 patients. *Journal of Inherited Metabolic Disease,* 44**,** 1151–64.

10. Fahim, S. M., Lin, G., Suh, K., Carlson, J. J., Richardson, M., Herce-Hagiwara, B., Dickerson, R., Pearson, S. D., Rind, D. M. & Agboola, F. 2024. Atidarsagene autotemcel for metachromatic leukodystrophy. *J Manag Care Spec Pharm,* 30**,** 201–5.
11. Mahmood, A., Berry, J., Wenger, D. A., Escolar, M., Sobeih, M., Raymond, G. & Eichler, F. S. 2010. Metachromatic leukodystrophy: a case of triplets with the late infantile variant and a systematic review of the literature. *J Child Neurol,* 25**,** 572–80.
12. Adang, L. A., Bonkowsky, J. L., Boelens, J. J., Mallack, E., Ahrens-Nicklas, R., Bernat, J. A., Bley, A., Burton, B., Darling, A. & Eichler, F. 2024. Consensus guidelines for the monitoring and management of metachromatic leukodystrophy in the United States. *Cytotherapy,* 26**,** 739–48.
13. Laugwitz, L., Schoenmakers, D. H., Adang, L. A., Beck-Woedl, S., Bergner, C., Bernard, G., Bley, A., Boyer, A., Calbi, V. & Dekker, H. 2024. Newborn screening in metachromatic leukodystrophy–European consensus-based recommendations on clinical management. *European Journal of Paediatric Neurology,* 49**,** 141–54.
14. Harvey, J. S., Nelson, P. V., Carey, W. F., Robertson, E. F. & Morris, C. P. 1993. An arylsulfatase A (ARSA) missense mutation (T274M) causing late-infantile metachromatic leukodystrophy. *Human Mutation,* 2**,** 261–7.
15. clinicaltrials.gov Registereintrag 2018. A Safety and Efficacy Study of Cryopreserved OTL-200 for Treatment of Metachromatic Leukodystrophy (MLD). *Nct03392987.* https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03392987.
16. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2024. S1-Leitlinie: Leukodystrophien und hereditäre Leukencephalopathien im Erwachsenenalter.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Nutzenbewertung für Orphan Drugs 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: Atidarsagen autotemcel/OTL-200 - Datum der Veröffentlichung: 2. August 2021.
18. Kehrer, C., Blumenstock, G., Raabe, C. & Krageloh-Mann, I. 2011. Development and reliability of a classification system for gross motor function in children with metachromatic leucodystrophy. *Developmental medicine and child neurology,* 53**,** 156–60.
19. Kehrer, C., Blumenstock, G., Gieselmann, V., Krägeloh-Mann, I. & On Behalf Of The German, L. 2011. The natural course of gross motor deterioration in metachromatic leukodystrophy. *Developmental Medicine & Child Neurology,* 53**,** 850–5.
20. Palisano, R., Rosenbaum, P., Walter, S., Russell, D., Wood, E. & Galuppi, B. 1997. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology,* 39**,** 214–23.
21. Russell, D. J., Rosenbaum, P. L., Cadman, D. T., Gowland, C., Hardy, S. & Jarvis, S. 1989. The gross motor function measure: a means to evaluate the effects of physical therapy. *Developmental medicine and child neurology,* 31**,** 341–52.
22. Russell, D., Palisano, R., Walter, S., Rosenbaum, P., Gemus, M., Gowland, C., Galuppi, B. & Lane, M. 1998. Evaluating motor function in children with Down syndrome: validity of the GMFM. *Developmental Medicine & Child Neurology,* 40**,** 693–701.
23. Ruck-Gibis, J., Plotkin, H., Hanley, J. & Wood-Dauphinee, S. 2001. Reliability of the gross motor function measure for children with osteogenesis imperfecta. *Pediatric Physical Therapy,* 13**,** 10–7.
24. Biffi, A., Cesani, M., Fumagalli, F., Del Carro, U., Baldoli, C., Canale, S., Gerevini, S., Amadio, S., Falautano, M., Rovelli, A., Comi, G., Roncarolo, M. G. & Sessa, M. 2008.

Metachromatic leukodystrophy - mutation analysis provides further evidence of genotype-phenotype correlation. *Clinical genetics,* 74**,** 349–57.
25. Dali, C. I., Barton, N. W., Farah, M. H., Moldovan, M., Månsson, J. E., Nair, N., Dunø, M., Risom, L., Cao, H. & Pan, L. 2015. Sulfatide levels correlate with severity of neuropathy in metachromatic leukodystrophy. *Annals of clinical and translational neurology,* 2**,** 518–33.
26. Rosenbaum, P. L., Palisano, R. J., Bartlett, D. J., Galuppi, B. E. & Russell, D. J. 2008. Development of the Gross Motor Function Classification System for cerebral palsy. *Developmental medicine and child neurology,* 50**,** 249–53.
27. Russell, D. J., Avery, L. M., Rosenbaum, P. L., Raina, P. S., Walter, S. D. & Palisano, R. J. 2000. Improved scaling of the gross motor function measure for children with cerebral palsy: evidence of reliability and validity. *Physical therapy,* 80**,** 873–85.
28. Tieman, B. L., Palisano, R. J. & Sutlive, A. C. 2005. Assessment of motor development and function in preschool children. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews,* 11**,** 189–96.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Niederschrift zum Beratungsgespräch Beratungsanforderung 2019-B-297.
30. Shapiro, E. G., Nestrasil, I., Delaney, K. A., Rudser, K., Kovac, V., Nair, N., Richard, C. W., 3rd, Haslett, P. & Whitley, C. B. 2016. A Prospective Natural History Study of Mucopolysaccharidosis Type IIIA. *The Journal of pediatrics,* 170**,** 278–87.e1–4.
31. Orchard Therapeutics 2019. Integrated statistical analysis plan.
32. Fumagalli, F., Calbi, V., Natali Sora, M. G., Sessa, M., Baldoli, C., Rancoita, P. M. V., Ciotti, F., Sarzana, M., Fraschini, M., Zambon, A. A., Acquati, S., Redaelli, D., Attanasio, V., Miglietta, S., De Mattia, F., Barzaghi, F., Ferrua, F., Migliavacca, M., Tucci, F., Gallo, V., Del Carro, U., Canale, S., Spiga, I., Lorioli, L., Recupero, S., Fratini, E. S., Morena, F., Silvani, P., Calvi, M. R., Facchini, M., Locatelli, S., Corti, A., Zancan, S., Antonioli, G., Farinelli, G., Gabaldo, M., Garcia-Segovia, J., Schwab, L. C., Downey, G. F., Filippi, M., Cicalese, M. P., Martino, S., Di Serio, C., Ciceri, F., Bernardo, M. E., Naldini, L., Biffi, A. & Aiuti, A. 2022. Lentiviral haematopoietic stem-cell gene therapy for early-onset metachromatic leukodystrophy: long-term results from a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial and expanded access. *Lancet,* 399**,** 372–83.
33. Fumagalli, F., Calbi, V., Gallo, V., Zambon, A. A., Recupero, S., Ciotti, F., Sarzana, M., Fraschini, M., Scarparo, S. & De Mattia, F. 2025. Long-term effects of atidarsagene autotemcel for metachromatic leukodystrophy. *New England Journal of Medicine,* 392**,** 1609–20.
34. Zambon, A. A., Rancoita, P. M. V., Quattrini, A., Butera, C., Gentile, F., Facchini, M., Mazza, S., Recupero, S., Gallo, V., Shenker, A., Gollop, N. D., Del Carro, U., Calbi, V., Di Serio, C., Natali Sora, M. G., Filippi, M., Aiuti, A. & Fumagalli, F. 2025. Effects of atidarsagene autotemcel gene therapy on peripheral nerves in late-infantile metachromatic leukodystrophy. *Brain,* 148**,** 3727–36.
35. clinicaltrials.gov Registereintrag 2012. Gene Therapy for Metachromatic Leukodystrophy (MLD). *NCT01560182.* https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01560182.
36. CTIS Registereintrag 2010. Hematopoietic stem cell gene therapy study. *2024-515253-25-00.* https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-515253-25-00?lang=en.
37. CTIS Registereintrag 2017. A single arm, open label, clinical study of cryopreserved autologous CD34+ cells transduced with lentiviral vector containing human ARSA

cDNA, for the treatment of early onset Metachromatic Leukodystrophy (MLD). *2024-511970-66-00.* https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-511971-13-00?lang=en.

38. EU-CTR Registereintrag 2017. A single arm, open label, clinical study of cryopreserved autologous CD34+ cells transduced with lentiviral vector containing human ARSA cDNA OTL-200, for the treatment of early onset Metachromatic. *2017-001730-26.* https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001730-26.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Amendment zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Atidarsagen autotemcel/OTL-200 Dossierbewertung vom 2. August 2021; Datum des Amendments: 27. September 2021
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Amendment zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Atidarsagen autotemcel/OTL-200 Dossierbewertung vom 2. August 2021; Datum des Amendments: 14. Oktober 2021
41. Orchard Therapeutics 2021. Dossier zur Nutzenbewertung Modul 4A.
42. Orchard Therapeutics 2026. Study 201222 - A Phase I/II Clinical Trial of Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy for the Treatment of Metachromatic Leukodystrophy (Clinical Study Report).
43. Orchard Therapeutics 2026. Gene Therapy Protocol Using Autologous Hematopoietic Stem Cells for MLD-C02, a Patient with Metachromatic Leukodystrophy (MLD) - Compassionate Use Program 207394 Clinical Report.
44. Orchard Therapeutics 2025. Clinical Program Report for Expanded Access Program (EAP) for Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy OTL-200 in Subjects with Early-Onset Metachromatic Leukodystrophy (MLD) - Hospital Exemption (HE) Protocols 205029 and Compassionate Use Program (CUP) 206258.
45. Orchard Therapeutics 2023. Study 205756 - A Single Arm, Open Label Clinical Study of Cryopreserved Autologous CD34+ Cells Transduced with Lentiviral Vector Containing Human ARSA cDNA (OTL-200) for the Treatment of Early Onset Metachromatic Leukodystrophy (MLD) (Clinical Study Report).
46. Kehrer, C., Elgün, S., Raabe, C., Böhringer, J., Beck-Wödl, S., Bevot, A., Kaiser, N., Schöls, L., Krägeloh-Mann, I. & Groeschel, S. 2020. Association of age at onset and first symptoms with disease progression in patients with metachromatic leukodystrophy. *Neurology*.
47. Agarwal, A. & Shipman, P. J. 2013. Gallbladder polyposis in metachromatic leukodystrophy. *Pediatric radiology,* 43**,** 631–3.
48. Kim, J., Sun, Z., Ezekian, B., Schooler, G. R., Prasad, V. K., Kurtzberg, J., Rice, H. E. & Tracy, E. T. 2017. Gallbladder abnormalities in children with metachromatic leukodystrophy. *Journal of Surgical Research,* 208**,** 187–91.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Datenbankname	Medline
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	23.08.2024
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>
Suchfilter	Lefebvre [Quelle[24]] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)

#	**Suchbegriffe**	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

[24] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	04.06.2026	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	**Suche**	**Treffer**
#1	Atidarsagene autotemcel[Supplementary concept]	1
#2	Atidarsagene autotemcel[tiab] OR OTL-200[tiab] OR OTL 200[tiab] OR Libmeldy[tiab] OR Lenmeldy[tiab]OR GSK 2696274[tiab] OR GSK-2696274[tiab] OR GSK2696274[tiab]	24
#3	#1 OR #2	24

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	04.06.2026	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	**Suche**	**Treffer**
#1	Atidarsagene autotemcel:ti,ab OR OTL-200:ti,ab OR OTL 200:ti,ab OR Libmeldy:ti,ab OR Lenmeldy:ti,ab OR GSK 2696274:ti,ab OR GSK-2696274:ti,ab OR GSK2696274:ti,ab	1

Cochrane Reviews	0
Cochrane Protocols	0
Trials	1
Editorials	0
Special Collections	0
Clinical Answers	0

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurden die gleichen Suchstrategien verwendet wie in Anhang 4-A1 dargestellt.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	ClinicalTrials.gov (CT)
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	04.06.2026
Suchstrategie	**Intervention/treatment:** Atidarsagene autotemcel OR OTL-200 OR OTL 200 OR Libmeldy OR GSK 2696274 OR GSK-2696274 OR GSK2696274 **Study Type:** Interventional
Treffer	3

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EUCTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	04.06.2026
Suchstrategie	“Atidarsagene autotemcel” OR "OTL-200" OR "OTL 200" OR "Libmeldy" OR "GSK 2696274" OR "GSK-2696274" OR "GSK2696274"
Treffer	2

Studienregister	Clinical Trials Information System (CTIS)
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	04.06.2026
Suchstrategie	**Contain any of these terms:** Atidarsagene autotemcel, OTL-200, OTL 200, Libmeldy, GSK 2696274, GSK-2696274, GSK2696274
Treffer	3

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurden die gleichen Suchstrategien verwendet wie in Anhang 4-B1 dargestellt.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nummer	Quelle
1	Fahim, S. M., Lin, G., Suh, K., Carlson, J. J., Richardson, M., Herce-Hagiwara, B., Dickerson, R., Pearson, S. D., Rind, D. M. & Agboola, F. 2024. Atidarsagene autotemcel for metachromatic leukodystrophy. Journal of managed care & specialty pharmacy, 30, 201–5.
2	Fumagalli, F., Calbi, V., Gallo, V., Zambon, A. A., Recupero, S., Ciotti, F., Sarzana, M., Fraschini, M., Scarparo, S., De Mattia, F., Miglietta, S., Pierini, C., Soncini, M., Morena, F., Montini, E., Barzaghi, F., Consiglieri, G., Ferrua, F., Migliavacca, M., Tucci, F., Fratini, E. S., Ippolito, A., Silvani, P., Calvi, M. R., Clerici, A., Corti, A., Facchini, M., Locatelli, S., Sangalli, M., Zancan, S., Miotto, F., Natali Sora, M. G., Baldoli, C., Martino, S., Córdoba-Claros, A., Moro, S. L., Gollop, N. D., Abate, J., Yarzi, M. N., Nutkins, P., Shenker, A., Calissano, M., Brooks, J., Richardson, A., Campbell, L., Filippi, M., Naldini, L., Cicalese, M. P., Ciceri, F., Bernardo, M. E. & Aiuti, A. 2025. Long-Term Effects of Atidarsagene Autotemcel for Metachromatic Leukodystrophy. The New England journal of medicine, 392, 1609–20.
3	Fumagalli, F., Calbi, V., Natali Sora, M. G., Sessa, M., Baldoli, C., Rancoita, P. M. V., Ciotti, F., Sarzana, M., Fraschini, M., Zambon, A. A., Acquati, S., Redaelli, D., Attanasio, V., Miglietta, S., De Mattia, F., Barzaghi, F., Ferrua, F., Migliavacca, M., Tucci, F., Gallo, V., Del Carro, U., Canale, S., Spiga, I., Lorioli, L., Recupero, S., Fratini, E. S., Morena, F., Silvani, P., Calvi, M. R., Facchini, M., Locatelli, S., Corti, A., Zancan, S., Antonioli, G., Farinelli, G., Gabaldo, M., Garcia-Segovia, J., Schwab, L. C., Downey, G. F., Filippi, M., Cicalese, M. P., Martino, S., Di Serio, C., Ciceri, F., Bernardo, M. E., Naldini, L., Biffi, A. & Aiuti, A. 2022. Lentiviral haematopoietic stem-cell gene therapy for early-onset metachromatic leukodystrophy: long-term results from a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial and expanded access. Lancet, 399, 372–83.
4	Horgan, C., Watts, K., Ram, D., Rust, S., Hutton, R., Jones, S. & Wynn, R. 2023. A retrospective cohort study of Libmeldy (atidarsagene autotemcel) for MLD: What we have accomplished and what opportunities lie ahead. JIMD reports, 64, 346–52.
5	Zambon, A. A., Rancoita, P. M. V., Quattrini, A., Butera, C., Gentile, F., Facchini, M., Mazza, S., Recupero, S., Gallo, V., Shenker, A., Gollop, N. D., Del Carro, U., Calbi, V., Di Serio, C., Natali Sora, M. G., Filippi, M., Aiuti, A. & Fumagalli, F. 2025. Effects of atidarsagene autotemcel gene therapy on peripheral nerves in late-infantile metachromatic leukodystrophy. Brain, 148, 3727–36.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nummer	Quelle
1	Fahim, S. M., Lin, G., Suh, K., Carlson, J. J., Richardson, M., Herce-Hagiwara, B., Dickerson, R., Pearson, S. D., Rind, D. M. & Agboola, F. 2024. Atidarsagene autotemcel for metachromatic leukodystrophy. Journal of managed care & specialty pharmacy, 30, 201–5.
2	Horgan, C., Watts, K., Ram, D., Rust, S., Hutton, R., Jones, S. & Wynn, R. 2023. A retrospective cohort study of Libmeldy (atidarsagene autotemcel) for MLD: What we have accomplished and what opportunities lie ahead. JIMD reports, 64, 346–52.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studien registersuche(n)/Studienergebnisdaten-banksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Num-mer	Studien ID	Titel	Jahr	Link	Ein-/Aus-schluss
Clinicaltrials.gov					
1	NCT01560182	A Phase I/II Clinical Trial of Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy for the Treatment of Metachromatic Leukodystrophy	2012	https://clinicaltrials.gov/study/NCT01560182	A5 – Studien-design
2	NCT03392987	A Single Arm, Open Label, Clinical Study of Cryopreserved Autologous CD34+ Cells Transduced With Lentiviral Vector Containing Human ARSA cDNA (OTL-200), for the	2017	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03392987	A5 – Studien-design

Num-mer	Studien ID	Titel	Jahr	Link	Ein-/Aus-schluss
		Treatment of Early Onset Metachromatic Leukodystrophy (MLD)			
3	NCT04283227	An Open Label, Non-randomized Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Infusion of OTL-200 in Patients With Late Juvenile (LJ) Metachromatic Leukodystrophy (MLD)	2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04283227	A5 – Studien-design
CTIS					
1	2024-515253-25-00	A Phase I/II clinical trial of hematopoietic stem cell gene therapy for the treatment of Metachromatic Leukodystrophy	2010	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-515253-25-00?lang=en	A5 – Studien-design
2	2024-511970-66-00	A single arm, open label, clinical study of cryopreserved autologous CD34+ cells transduced with lentiviral vector containing human ARSA cDNA, for the treatment of early onset Metachromatic Leukodystrophy (MLD)	2017	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-511970-66-00?lang=en	A5 – Studien-design
3	2024-511971-13-00	An open label, non-randomized trial to evaluate the safety and efficacy of a single infusion of OTL-200 in patients with Late Juvenile (LJ) Metachromatic Leukodystrophy (MLD)	2020	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-511971-13-00?lang=en	A5 – Studien-design
EU-CTR					
1	2017-001730-26	A single arm, open label, clinical study of cryopreserved autologous CD34+ cells transduced with lentiviral vector containing human ARSA cDNA OTL-200, for the treatment of early onset Metachromatic	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001730-26	A5 – Studien-design
2	2019-002636-82	An open label, non-randomised trial to evaluate the safety and efficacy of a single infusion of OTL-200 in patients with Late Juvenile (LJ) Metachromatic Leukodystrophy (MLD)	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002636-82	A5 – Studien-design

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Num-mer	Studien ID	Titel	Jahr	Link	Ein-/Aus-schluss
Clinicaltrials.gov					
1	NCT01560182	A Phase I/II Clinical Trial of Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy for the Treatment of Metachromatic Leukodystrophy	2012	https://clinicaltrials.gov/study/NCT01560182	eingeschlossen
2	NCT03392987	A Single Arm, Open Label, Clinical Study of Cryopreserved Autologous CD34+ Cells Transduced With Lentiviral Vector Containing Human ARSA cDNA (OTL-200), for the Treatment of Early Onset Metachromatic Leukodystrophy (MLD)	2017	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03392987	eingeschlossen
3	NCT04283227	An Open Label, Non-randomized Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Infusion of OTL-200 in Patients With Late Juvenile (LJ) Metachromatic Leukodystrophy (MLD)	2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04283227	eingeschlossen
CTIS					
1	2024-515253-25-00	A Phase I/II clinical trial of hematopoietic stem cell gene therapy for the treatment of Metachromatic Leukodystrophy	2010	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-515253-25-00?lang=en	eingeschlossen
2	2024-511970-66-00	A single arm, open label, clinical study of cryopreserved autologous CD34+ cells transduced with lentiviral vector containing human ARSA cDNA, for the treatment of early onset Metachromatic Leukodystrophy (MLD)	2017	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-511970-66-00?lang=en	eingeschlossen
3	2024-511971-13-00	An open label, non-randomized trial to evaluate the safety and efficacy of a single infusion of OTL-200 in patients with Late Juvenile (LJ) Metachromatic Leukodystrophy (MLD)	2020	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-511971-13-00?lang=en	eingeschlossen

Num-mer	Studien ID	Titel	Jahr	Link	Ein-/Aus-schluss
EU-CTR					
1	2017-001730-26	A single arm, open label, clinical study of cryopreserved autologous CD34+ cells transduced with lentiviral vector containing human ARSA cDNA OTL-200, for the treatment of early onset Metachromatic	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001730-26	eingeschlossen
2	2019-002636-82	An open label, non-randomised trial to evaluate the safety and efficacy of a single infusion of OTL-200 in patients with Late Juvenile (LJ) Metachromatic Leukodystrophy (MLD)	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002636-82	A1 - Patientenpopulation

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-103 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-103 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-103 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 201222

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting))	**Einschlusskriterien:** • Präsymptomatische MLD-Patienten mit der LI-Variante • Prä- oder frühsymptomatische MLD-Patienten mit der EJ-Variante • Patienten für die von den Eltern oder dem Betreuer eine unterschriebene Einverständniserklärung vorliegt Die MLD-Diagnose basierte auf der Bestimmung der ARSA-Enzymaktivität unterhalb des Normalbereichs und/oder der Identifizierung von zwei krankheitsverursachenden ARSA-Genvarianten. Neue ARSA-Allele wurden als Polymorphismen durch eine Datenbanksuche etablierter Polymorphismen und durch Screening von mindestens 100 Chromosomen von Personen ohne MLD ausgeschlossen. Das Vorliegen von Sulfatid im Urin wurde bei Bedarf getestet. Die LI-Variante wurde durch das Vorliegen der folgenden Kriterien definiert (2 von 3 Kriterien waren zu erfüllen): • Alter bei Auftreten der Symptome bei älteren Geschwisterkindern ≤ 30 Monate und/oder • 2 Null (0) mutierte ARSA-Allele und/oder • periphere Neuropathie in der ENG (NCV-Index < 2 Standardabweichungen des Normalbereichs). Die EJ-Variante wurde durch das Vorliegen der folgenden Kriterien definiert (2 von 3 Kriterien waren zu erfüllen): • Alter bei Auftreten der Symptome (beim Patienten oder bei älteren Geschwisterkindern)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zwischen 30 Monaten und 6 Jahren (d. h. vor dem 7. Geburtstag) und/oder • 1 Null (0) und 1 R mutierte(s) ARSA-Allel(e) und/oder • periphere Neuropathie in der ENG. Präsymptomatische Patienten waren definiert als Patienten ohne neurologische Beeinträchtigung (krankheitsbedingte Symptome), mit oder ohne Anzeichen der Erkrankung, die durch instrumentelle Untersuchungen (ENG und Gehirn-MRT) nachgewiesen wurden. Frühsymptomatische juvenile Studienteilnehmer wurden zunächst als solche definiert, die innerhalb von 6 Monaten nach den ersten berichteten Symptomen identifiziert wurden. Ab Protokollversion 6.0 (10. Dezember 2013) wurden frühsymptomatische EJ-Patienten als Patienten definiert, welche die folgenden 2 Kriterien erfüllen: IQ ≥ 70 und die Fähigkeit, unabhängig für ≥ 10 Schritte gehen zu können. **Ausschlusskriterien:** • Patienten mit positiven Ergebnissen für: HIV-RNA und/oder HCV-RNA und/oder HBV-DNA • Patienten, die von einer neoplastischen Erkrankung betroffen sind • Patienten mit zytogenetischen Veränderungen typisch für myelodysplastische Syndrome/akute myeloische Leukämie • Patienten mit Endorgandysfunktionen oder einer anderen schweren Krankheit, die nach dem Urteil des Prüfers den Patienten für die Aufnahme in diese Studie ungeeignet machen würden • Patienten, die an anderen Studien oder therapeutischen Ansätze, beteiligt sind • Patienten, die sich in den letzten 6 Monaten einer alloHSZT unterzogen haben • Patienten, die sich einer alloHSZT unterzogen haben und einen Nachweis von residualen Zellen des Spenders aufweisen
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	Bei OTL-200 handelt es sich um eine autologe $CD34^+$-angereicherte Zellfraktion, die mit LV-transduzierte $CD34^+$-Zellen enthält, die für die humane ARSA komplementäre DNA-Sequenz unter der Kontrolle des Promotors der humanen Phosphoglyceratkinase kodieren. Die endgültige Studienmedikation besteht aus den in Kochsalzlösung resuspendierten Zellen. Für jeden Patienten wurde eine separate Charge der Studienmedikation hergestellt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Entnahme von > 5×10^6 $CD34^+$ Zellen/kg wurde empfohlen, um die Mindestdosis von 2×10^6 transduzierten $CD34^+$ Zellen/kg (maximal 20×10^6 $CD34^+$ Zellen/kg) für die i. v. Verabreichung zu erreichen. <u>Busulfan-Konditionierungsschema</u> *SMAC* Patienten, die vor Januar 2014 (Protokollversion 6.0) behandelt wurden, erhielten ein SMAC-Konditionierungsschema mit körpergewichtsbasierten Dosen von i. v. Busulfan. Die Patienten erhielten insgesamt 14 Dosen als 2-stündige i. v. Infusion, die alle 6 Stunden von Tag -4 bis Tag -1 verabreicht wurde. Die Ziel-AUC von 4 800 µg*h/l (Bereich 4 200 bis 5 600 µg*h/l) betrug kumulativ 67 200 µg*h/l (Bereich 58 800 bis 78 400 µg*h/l). *MAC* Ab Januar 2014 wurde das Busulfan-Konditionierungsschema von einem SMCA- zu einem MAC-Schema modifiziert, um eine erhöhte kumulative Gesamtexposition zu erreichen und die Variabilität des transduzierten Zell-Engraftments zu reduzieren. Unter dem modifizierten MAC-Schema erhielten die Patienten insgesamt 4 Dosen, verabreicht als 3-stündige i. v. Infusion alle 20 bis 24 Stunden von Tag -4 bis Tag -1. Die Dosierung erfolgte basierend auf der Körperoberfläche (Mosteller-Formel) und dem Alter des Patienten. Die kumulative Ziel-AUC betrug 85 000 µg*h/l (Bereich von 76 500 bis 93 500 µg*h/l). Insgesamt wurden 9 Patienten mit dem SMAC-Schema und 11 Patienten mit dem MAC-Schema behandelt.
5	Studienziel	Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Gentherapie für Patienten mit MLD im Vergleich zu einer natürlichen Verlaufskohorte (NHx-Patienten).
6	Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<u>Ko-primäre Wirksamkeitsendpunkte</u> • Verbesserung von mehr als 10 % des GMFM Scores bei den behandelten Patienten im Vergleich zu den GMFM Scores in der historischen Kontrollpopulation der MLD im Jahr 2 nach der Behandlung • Ein signifikanter Anstieg der ARSA-Restaktivität im Vergleich zu den Werten vor der Behandlung im Jahr 2 nach der Behandlung <u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</u> • Hirn-MRT-Gesamtscore im Jahr 2 nach der Behandlung • NCV-Index im Jahr 2 nach der Behandlung • NCV bei einzelnen sensorischen und motorischen Nerven

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• GMFC-MLD-Werte in verschiedenen Altersstufen bei behandelten Patienten im Vergleich zur historischen Kontrollpopulation • Veränderung der ARSA-Restaktivität gegenüber Baseline, gemessen in gesamten Knochenmarks-MNCs und Peripheres-Blut- und Knochenmark-Subpopulationen im Jahr 2 nach der Behandlung • ARSA-Restaktivität gemessen im Liquor zu mehreren Zeitpunkten • Messung eines Performance-Standard-Scores über 55 (Schwelle für schwere Behinderung) bei neuropsychologischen Tests im Jahr 2, Jahr 2,5 und Jahr 3 • Transduziertes Zell-Engraftment über 4 % in aus Knochenmark abgeleiteten klonogenen Vorläuferzellen im Monat 12 nach der Transplantation. • VCN pro Zelle gemessen in gesamten Knochenmarks-MNCs und Peripheres-Blut- und Knochenmark-Subpopulationen • Bewertung von Korrelationen zwischen transduzierten Zell-Engraftment-Parametern und Busulfan-Exposition • Sterbealter in der behandelten Gruppe im Vergleich zu den NHx-Patienten <u>Primäre Sicherheitsendpunkte</u> • Ausbleiben eines Transplantatversagens oder einer verzögerten hämatopoetischen Rekonstitution (verlängerte Aplasie), definiert als absolute Neutrophilenzahl < 500/µl zu + 60 Tage nach der Transplantation, ohne Anzeichen einer Erholung des Knochenmarks, die eine zelluläre Backup-Verabreichung erfordert • Fehlen einer mit dem Konditionierungsschema zusammenhängenden Toxizität, wie durch die Überwachung von klinischen (NCI ≥ Grad 2) und Laborparametern (NCI ≥ Grad 3) festgestellt • Kurzfristige Sicherheit und Verträglichkeit der LV-transduzierten Zellinfusion: Fehlen schwerwiegender Nebenwirkungen innerhalb von 48 Stunden nach der Infusion • Langfristige Sicherheit der Verabreichung LV-transduzierter Zellen: o Fehlen eines replikationskompetenten Lentivirus o Abwesenheit anormaler klonaler Proliferation

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sekundäre Sicherheitsendpunkte • Ausbleiben von Immunantworten gegen das Transgen (bewertet mittels Immunoassay) • Überwachung von UE und SUE, routinemäßige Laboruntersuchungen, Vitalparameter, körperliche Untersuchungen, fachärztliche Untersuchungen sowie diagnostische Bildgebung und instrumentelle Tests (einschließlich Thoraxröntgen, Elektrokardiogramm, Echokardiogramm und Ultraschall des Abdomens und der Schilddrüse)
7	Fallzahl (falls zutreffend: Interimanalysen und Abbruchregelungen)	Es waren insgesamt 20 Patienten für die Studie vorgesehen. Gescreent und eingeschlossen wurden 22 Patienten, zwei dieser 22 Patienten wurden vor der Behandlung aus der Studie ausgeschlossen. Ein EJ-Patient (Patient MLD18) wurde vom Prüfarzt beim Baseline-Besuch aufgrund des raschen Fortschreitens der Krankheit aus der Studie ausgeschlossen. Der zweite Patient (Patient MLD10) zog seine Einwilligung vor der Behandlung zurück. Insgesamt 20 Patienten erhielten eine Behandlung mit OTL-200. Analysen • Interim CSR Nr. 1 (Stichtag: 24.03.2017): Formale Interimanalyse nach mindestens 8 Patienten mit mindestens 2 Jahren Follow-Up • Interim CSR Nr. 2 (Stichtag: 30.03.2018): Alle überlebenden Patienten mit mindestens 3 Jahren Follow-Up zur Unterstützung des Zulassungsantrags (EMA) • Interim CSR Nr. 3 (Stichtag: 04.03.2022): Zur Unterstützung des Zulassungsantrags (FDA) • Interim CSR Nr. 4 (Stichtag: 29.03.2024): Zur Unterstützung des Renewals bei der EMA • Finale Analyse (Database Lock: 19.09.2025)
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Die Studie 201222 war einarmig und nicht randomisiert. Die natürliche Verlaufskohorte stammt aus der NHx-Studie 204949 (TIGET-NHx Studie) und dient als historische Kontrolle. Matching-Strategie: Gematchte unbehandelte Patienten aus der NHx-Studie 204949 wurden verwendet, um den Behandlungseffekt auf den GMFM Score im Jahr 2 und Jahr 3 zu bewerten. Die für die gematchte Analyse ausgewählten unbehandelten Patienten wurden definiert als Patienten, die: • Dieselbe LI- oder EJ-Variante wie die behandelten Patienten aufweisen und • Einen Studienbesuch hatten, bei dem ihr chronologisches Alter innerhalb des Altersbereichs der mit OTL-200 behandelten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten liegt. Die untere Grenze des Fensters basierte auf dem niedrigsten Alter eines behandelten Patienten in Studie 201222 minus 3 Monate, und die obere Grenze war das höchste Alter eines behandelten Patienten.
9	Verblindung	Die Studie 201222 war nicht verblindet (open-label).
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit waren die Studienteilnehmer.
11	Statistische Methoden	Bei der Hauptanalyse für den ko-primären Wirksamkeitsendpunkt der Motorik (GMFM) wurde die Population des MAS verwendet. Diese Population wurde auch für die sekundären Wirksamkeitsendpunkte verwendet, wenn Vergleiche mit der historischen Kontrollpopulation der MLD durchgeführt wurden. Die ITT-Population wurde für die ARSA-Aktivität im gesamten PBMC-ko-primären Wirksamkeitsendpunkt verwendet. GMFM-88-Analyse Die GMFM Gesamtscores im Jahr 2 und Jahr 3 von mit OTL-200 behandelten Patienten wurden mit den Teilnehmern der NHx-Studie verglichen unter Verwendung eines ANCOVA-Modells, das nach Alter und Behandlungsarm (behandelt versus NHx) adjustiert wurde. Die Kenward-Roger-Methode wurde zur Approximation der Nenner-Freiheitsgrade und zur Korrektur der Verzerrung in der geschätzten Varianz-Kovarianz der festen Effekte verwendet. Für die Nullhypothese, dass der Unterschied in den GMFM-Gesamtergebnissen zwischen behandelten und NHx-Patienten zu den jeweiligen Zeitpunkten gleich oder kleiner als 10 % war, wurden die adjustierten LS MW, der Behandlungsunterschied für das zugehörige 95 %-KI und der p-Wert nach Krankheitssubtyp angegeben (einseitige Hypothese 2,5 %). ARSA-Aktivitäts-Analyse Die gemessene ARSA-Aktivität in den PBMC nach der Behandlung bis Jahr 3 wurde mit den Werten vor Behandlung auf der logarithmischen Skala verglichen, wobei ein MMRM mit fixen Effekten verwendet wurde. Das Modell enthielt Besuch, log(Baseline), log(Baseline)-nach-Besuch-Interaktion, Krankheitssubtyp und Krankheitssubtyp-nach-Besuch-Interaktion als fixe Effekte. Eine unstrukturierte Korrelationsmatrix und die Kenward-Roger-Methode wurden verwendet. Bei der Primäranalyse wurden konservativ Werte an der LLOQ für Daten unterhalb des LLOQ unterstellt. Adjustierung für Multiplizität Innerhalb jedes Krankheitssubtyps wurden die ko-primären Endpunkte unter Verwendung einer sequentiellen Teststrategie analysiert, wobei GMFM zuerst und ARSA-Aktivität als zweites getestet wurde.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Studie 201222: Insgesamt wurden 22 Patienten gescreent und in die Studie 201222 aufgenommen. Zwei dieser 22 Patienten wurden vor der Behandlung aus der Studie ausgeschlossen. Ein EJ-Patient (Patient MLD18) wurde vom Prüfarzt beim Baseline-Besuch aufgrund des raschen Fortschreitens der Krankheit ausgeschlossen. Der zweite Patient (Patient MLD10) zog seine Einwilligung vor der Behandlung zurück. Unter den 20 Patienten, die mit OTL-200 behandelt wurden: • erfüllten 9 Patienten die protokolldefinierte Klassifizierung für LI-MLD • erfüllten 10 Patienten die protokolldefinierte Klassifikation für EJ-MLD. • Ein Patient (Patient MLD09) wurde ursprünglich als präsymptomatischer LI-MLD-Patient klassifiziert, aber spätere Informationen deuteten darauf hin, dass der Patient und seine älteren Geschwister von einer klinischen intermediären Variante zwischen der klassischen LI- und der EJ-Form der MLD betroffen sind. Für die Datenanalyse wurde der Patient MLD09 in die EJ-Subgruppe aufgenommen (konservativerer Ansatz). Daher umfasst die EJ-Subgruppe insgesamt 11 Patienten. Zwei Patienten (beide in der EJ-Subgruppe) verstarben durch rasches Fortschreiten der Erkrankung (Patient MLD19 und Patient MLD21). Nachbeobachtungsdauer Die mediane Nachbeobachtungsdauer nach der Behandlung betrug 12,7 Jahre (Bereich 9,5 bis 15,2 Jahre) bei den behandelten LI-Patienten und 10,8 Jahre (Bereich 0,6 bis 13,9 Jahre) bei den behandelten EJ-Patienten. Alle überlebenden behandelten Patienten (n = 18) hatten mindestens 9 Jahre Nachbeobachtung nach der Behandlung; 16 behandelte Patienten hatten mindestens 10 Jahre Nachbeobachtung, einschließlich 10 Patienten mit ≥ 11 Jahren Nachbeobachtung. NHx Kontrollarm: Die NHx-Vergleichskohorte umfasste: • 28 Patienten mit LI-MLD • 15 Patienten mit EJ-MLD, einschließlich 3 Patienten mit einer intermediären Variante zwischen der klassischen LI- und EJ-Form

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13	Rekrutierung	Der erste Patient wurde am 09.04.2010 eingeschlossen. Der finale Studienbericht stellt die Studienergebnisse der Studie 201222 vor. Das Ende der Studie (Database Lock) war am 19.09.2025. Der finale Bericht wurde am 02.02.2026 veröffentlicht. Das Ende der Studie ist definiert als das Datum des letzten Besuchs des letzten Patienten in der Studie. Nach Abschluss von mindestens 3 Jahren innerhalb dieser klinischen Studie können Patienten in eine Langzeit-Follow-Up-Studie überführt werden, um bis zu 15 Jahre nach der Behandlung nachbeobachtet zu werden.
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	Die Studie 201222 war eine nicht randomisierte Studie. Die Patienten wurden basierend auf ihrer Erkrankung dem OTL-200-Behandlungsarm zugewiesen. Die NHx-Studie 204949 rekrutierte Patienten seit dem Jahr 2002 und die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten sind direkt vergleichbar mit den Endpunkten der Studie 201222. Bei der Klassifizierung der Patienten in beiden Studien wurden dieselben Definitionen von LI und EJ verwendet. Für die Vergleiche wurde ein Matching nach Alter und Krankheitssubtyp durchgeführt.
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten	• Gesamtpopulation: Alle 20 mit OTL-200 behandelten Patienten (9 LI und 11 EJ) und alle 43 NHx-Patienten (28 LI und 15 EJ) • ITT- und Safety-Population: Alle 20 Patienten (9 LI und 11 EJ), die in die Studie 201222 aufgenommen und mit OTL-200 behandelt wurden • MAS: 20 mit OTL-200 behandelte Patienten aus der Studie 201222 und 41 unbehandelte Patienten aus der NHx-Studie 204949 (26 LI und 15 EJ) • MASSS: Alle Patienten aus der ITT-Population, klassifiziert nach symptomatischem Stadium (d. h. PSLI, PSEJ und ESEJ) zum Zeitpunkt der Behandlung mit OTL-200, und gematchte unbehandelte Patienten aus der NHx-Studie 204949 • MSAS: Patienten in der ITT-Population, die unbehandelte Geschwister in der NHx-Studie 204949 haben, und die entsprechenden unbehandelten Geschwister

a: nach TREND 2004.

Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

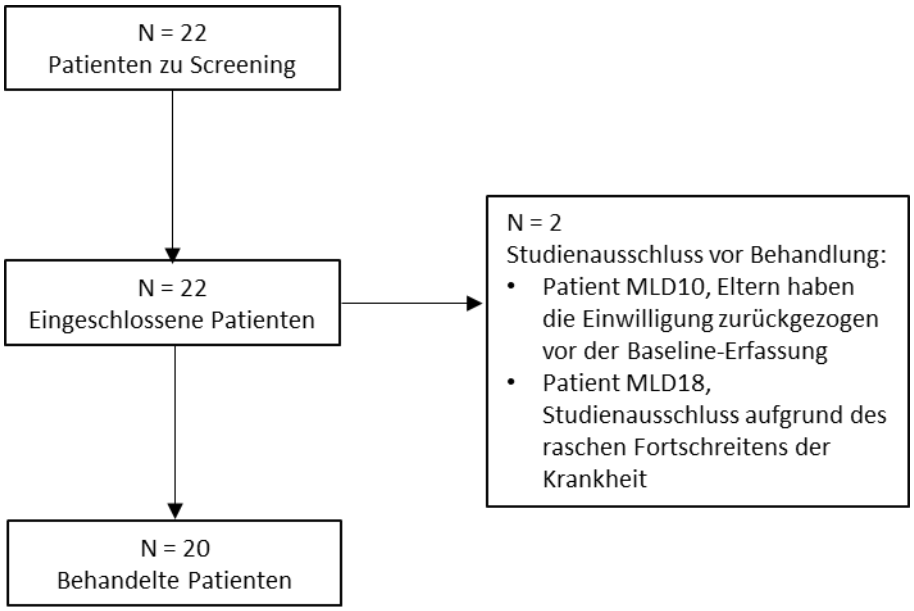


Abbildung 4-13: Patientenfluss in der Studie 201222

Tabelle 4-104 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CUP 206258 + HE 205029 (EAP)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
3	Zielsetzung	Das Ziel dieses Open-Label EAP war die Bereitstellung einer alternativen Therapieoption für MLD-Patienten mit hohem therapeutischem Bedarf vor einer kommerziellen Verfügbarkeit von OTL-200.
Methoden		
4	Studiendesign	Open-Label EAP Die Protokolle des HE- und CUP-EAP basieren auf dem Studiendesign der pivotalen Studie von OTL-200 bei Patienten mit MLD (Studie 201222). Es bestehen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den jeweiligen Protokollen.
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	Die HE- und CUP-Protokolle beinhalteten 4 Phasen: **Screening-Phase:** Auswahl der Patienten anhand von Einschluss-/Ausschlusskriterien. **Baseline Phase:** Die Baseline-Phase umfasste den Zeitraum von Ende der Screening-Phase bis 1 Tag vor Entnahme der Stammzellen (Tag -5). Die Patienten wurden für das Legen eines zentralen Venen-Katheters (falls nicht bereits vorhanden) und die Entnahme von Knochenmark zur Reserve (HE-Protokoll) während der Baseline-Phase 3 – 5 Tage hospitalisiert. **Behandlungsphase:** Die Behandlungsphase startete mit Entnahme von Stammzellen des Patienten aus dem Knochenmark oder der Mobilisation von peripheren Blutstammzellen für die Herstellung der Studienmedikation. Im CUP-Protokoll erfolgte die Entnahme von Knochenmark zur Reserve während der Behandlungsphase. Die Patienten wurden vor der Verabreichung des myeloablativen Konditionierungsschemas (Busulfan) erneut untersucht, um zu bestätigen, dass keine rasche Krankheitsprogression erfolgt ist. Nach Bestätigung der Eignung für die Behandlung wurde vor der Verabreichung der investigativen Gentherapie (OTL-200) Busulfan über einen Zeitraum von 4 Tagen verabreicht. Der Tag der Verabreichung von OTL-200 markierte Tag 0 im HE- bzw. Tag 1 im CUP-Protokoll. Der Patient wurde für die Verabreichung von Busulfan bzw. der Gentherapie hospitalisiert. Der Patient wurde für die Dauer der erwarteten Aplasie nach der Busulfan-Konditionierung in einer sterilen Isolierstation versorgt und überwacht. **Follow-Up-Phase:** HE- und CUP-Protokoll setzten ein Follow-Up über insgesamt mindestens 8 Jahre nach Gentherapie voraus, um die Wirksamkeit und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sicherheit zu untersuchen. Nach Beendigung der ersten 3 Jahre oder zum Zeitpunkt der Zulassung des Produkts konnten Patienten, in eine beobachtende Langzeit-Follow-Up- oder Registrierungsstudie eingeschlossen werden. Über 8 Jahre hinaus werden die Patienten gemäß EMA- und FDA-Richtlinien für Gentherapie-Produkte bis zu 15 Jahre nach der Behandlung mit OTL-200 nachverfolgt.
6	Studienteilnehmer	Insgesamt wurden 8 Patienten mit OTL-200 behandelt: 3 Patienten unter HE 205029 und 5 Patienten unter CUP 206258.
6a	Kohortenstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung) Fallkontrollstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen) Querschnittsstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)	**Einschlusskriterien:** Für beide EAPs (HE und CUP) basierte die MLD-Diagnose auf der Bestimmung der ARSA-Enzymaktivität unterhalb des Normalbereichs und der Identifizierung von zwei krankheitsverursachenden Mutationen. *Klassifikation der MLD-Varianten im HE-Protokoll* Nur die LI-Variante wurde eingeschlossen. Die LI-Variante wurde durch das Vorliegen von 2 der folgenden 3 Kriterien definiert: • Alter bei Auftreten der Symptome bei älteren Geschwisterkindern < 30 Monate • 2 krankheitsverursachende (Null [0]) Allele beim Patienten • Periphere Neuropathie in der ENG (NCV-Index unterhalb von 2 SD vom Normalbereich) *Klassifikation der MLD-Varianten im CUP-Protokoll* Der Protokollversion 1 (v1.0) liegen die obengenannten Kriterien zugrunde (2 von 3 Kriterien waren zu erfüllen). In Protokollversion 2 (v2.0) erfolgte ein Amendment der Einschlusskriterien mit drei wesentlichen Änderungen: (1) das Auftreten einer dokumentierten peripheren Neuropathie als Einschlusskriterium wurde entfernt; (2) die Patientenpopulation wurde auf früheinsetzende MLD ausgeweitet; (3) prä-symptomatische Kinder ohne ein älteres betroffenes Geschwisterkind konnten eingeschlossen werden. Die Einschlusskriterien der CUP-Protokollversion v2.0 wurden daher geändert zu: Geeignete Teilnehmer müssen entweder a) ein älteres Geschwisterkind mit MLD haben, dessen Alter beim Auftreten der Symptome ≤ 6 Jahre war, oder b) falls MLD bei einem prä-symptomatischen Kind ohne älteres betroffenes Geschwisterkind diagnostiziert wurde, die Gesamtheit der dem behandelten Arzt zur Verfügung stehenden Daten deutlich darauf

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		hinwies, dass der Patient eine früheinsetzende Variante der MLD aufwies. *Symptomstatus bei Studieneinschluss* Nur Patienten ohne offenkundige Anzeichen und Symptome der MLD (präsymptomatisch) zum Zeitpunkt des Einschlusses waren geeignet für die Teilnahme. **Ausschlusskriterien:** Patienten waren ungeeignet für eine Teilnahme, wenn sie eines der folgenden Kriterien erfüllten: • Infektionen, inkl. dokumentierte Infektion mit HIV; akute/chronische stabile Hepatitis B; Hepatitis C oder jede andere schwere, aktive Infektion • Maligne Neoplasie oder dokumentierte Vorgeschichte eines hereditären Krebssyndroms, Myelodysplasie, zytogenetische Veränderungen typisch für myelodysplastisches Syndrom/akute myeloische Leukämie • Teilnahme an anderen klinischen Studien • Frühere alloHSZT und Nachweis von residualen Zellen des Spenders • Endorgandysfunktionen oder andere schwere Krankheit *Zusätzliche Ausschlusskriterien des HE umfassten:* • Positiver Treponema-pallidum-Hämagglutinationstest *Zusätzliche Ausschlusskriterien des CUP umfassten:* • Aktive Tuberkulose-Infektion • Symptomatischer Herpes Zoster, der nicht auf eine Behandlung anspricht • Frühere Gentherapie
6b	Kohortenstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer) Fallkontrollstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)	Nicht zutreffend.
7	Variablen	Wirksamkeitsvariablen: • ARSA-Aktivität, gemessen an der Gesamtzahl der PBMCs und PB-Subpopulationen, der Gesamtheit der Knochenmarks mononukleären Zellen und Knochenmark-Subpopulationen und anhand des zerebrospinalen Fluids • GMFM und GMFC-MLD • NCV und NCV Index

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Gehirn-MRT • Neuropsychologische Tests • Neurologische klinische Untersuchungen • Überleben Sicherheitsvariablen: • UE, SUE • UE von besonderem Interesse, einschließlich Immunogenität und bösartiger Tumore • Klinische Laborparameter • Busulfan-Konditionierungsschema • Molekulares Monitoring des vermehrungsfähigen Lentivirus • Abnormale klonale Proliferation
8	Datenquellen/Messmethoden	Eine detaillierte Darstellung der Messmethoden erfolgt einzeln für jede der dargestellten Variablen im Rahmen der Beschreibung der Operationalisierung.
9	Bias	Offene unkontrollierte Studie.
10	Studiengröße	Siehe Punkt 6.
11	Quantitative Variablen	Siehe Punkt 7.
12	Statistische Methoden	Die Protokolle für HE und CUP spezifizierten keine formalen statistischen Analysen, wurden jedoch so konzipiert, dass Daten zur Sicherheit, Verträglichkeit sowie biologischen und klinischen Wirksamkeit von OTL-200 erhoben werden konnten.
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von Confounding	Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte und Variablen wurden mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst. Es wurden keine statistischen Hypothesen getestet. Es wurde keine Fallzahlanalyse für die HE 205029 und CUP 206258-Programme durchgeführt.
12b	Subgruppen und Interaktionen	Innerhalb der Reporting-and-Analysis-Pläne der HE 205029 und CUP 206258-Programme wurde eine Gesamtpopulation, die alle Patienten mit unterschriebener Einverständniserklärung umfasste, die als geeignet in die Studie eingeschlossen wurden und OTL-200 erhielten, für die Analysen der Studienpopulation, Wirksamkeit und Sicherheit definiert. Subgruppen wurden nach Krankheitssubtyp (LI, EJ, intermediär) und Busulfan-Konditionierungsschema (SMAC, MAC) definiert.
12c	Umgang mit fehlenden Daten	Aufgrund der unterschiedlichen Dauer des Follow-Ups und nicht durchgeführten Untersuchungen/Besuchen beinhalten die Ergebnisse zu bestimmten Zeitpunkten nicht alle Patienten. Alle verfügbaren Daten von Patienten, die aus dem Programm ausgeschieden sind, werden aufgelistet und in Zusammenfassungstabellen eingeschlossen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12d	Kohortenstudie (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („lost to follow-Up“) Fallkontrollstudie (Berücksichtigung des Matchings (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung) Querschnittsstudie (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling strategy) berücksichtigen)	Nicht zutreffend.
12e	Sensitivitätsanalysen	Nicht zutreffend.
Ergebnisse		
13	Teilnehmer	Siehe Punkt 6.
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	LI-Subtyp (n = 7): Alle 7 Patienten haben das Programm abgeschlossen; alle 7 hatten ≥ 7 Jahre Follow-Up, und 2 Patienten (29 %) hatten ≥ 8 Jahre Follow-Up. Die mediane Dauer des Follow-Ups im LI-Subtyp betrug 7,9 Jahre (Spanne: 7,0 bis 8,2 Jahre). EJ-Subtyp (n = 1): Der einzige Patient mit EJ-Subtyp (MLDCUP04) verstarb 1,14 Jahre nach OTL-200-Behandlung aufgrund eines ischämischen Hirninfarkts, der als nicht mit OTL-200 zusammenhängend bewertet wurde.
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	Die Teilnahme von Patienten an den EAPs konnte aufgrund der folgenden Gründe zurückgezogen werden: • Zurückziehen der Einverständniserklärung durch die Eltern/den Vormund des Patienten • Jedes UE oder SUE oder jeder klinische Zustand, das/der nach Beurteilung des behandelnden Arztes die Fortführung des Langzeit-Follow-Up verhinderte Ein Patient des CUP 206258 verstarb nach dem 1-Jahres-Besuch in Folge eines ischämischen Hirninfarkts, welcher im Zusammenhang mit OTL-200 stand.
13c	Flussdiagramm	Siehe Punkte 13a und 13b.
17	Weitere Auswertungen	Da die Anzahl der Patienten aus den EAPs sehr gering ist und die EAPs hinsichtlich der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien vergleichbar mit Studie 201222 sind, erfolgte für die EAP-Patienten eine Darstellung als integrierte Analyse (IDS) zusammen mit den Patienten aus der Studie 201222.
a: nach STROBE 2007 Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

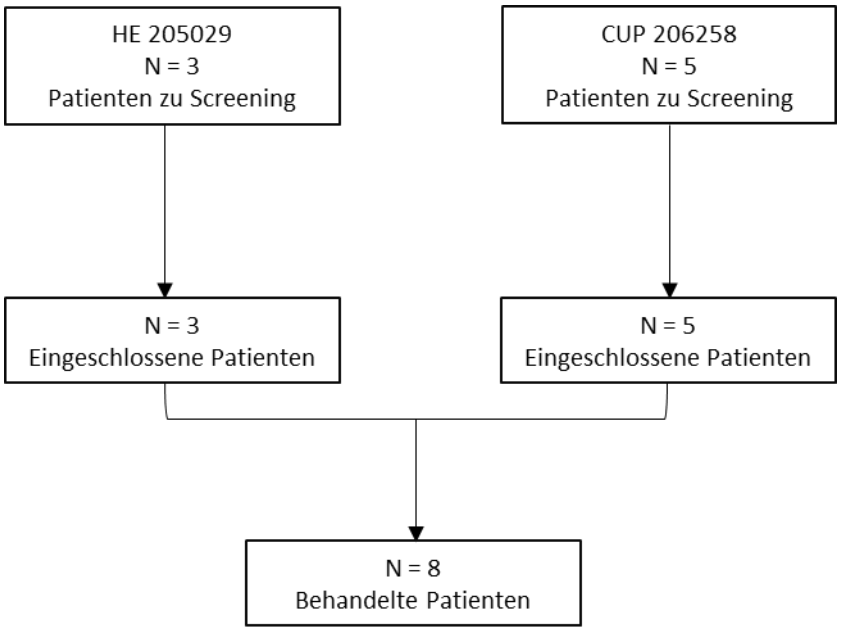


Abbildung 4-14: Patientenfluss in der Studie CUP 206258 + HE 205029 (EAP)

Tabelle 4-105 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CUP 207394 (EAP)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
3	Zielsetzung	Versorgung eines Patienten mit frühsymptomatischer EJ-MLD im Rahmen eines CUP. Das übergeordnete Ziel des Programms war es, einen Mechanismus zur Bereitstellung von OTL-200 auf Compassionate-Use-Basis für die Behandlung des Patienten MLD-C02 zu schaffen.
Methoden		
4	Studiendesign	Open-Label EAP. Das CUP folgte dem Design der Studie 201222. Es handelte sich um ein monozentrisch durchgeführtes Behandlungsprogramm für einen einzelnen Patienten mit frühsymptomatischer EJ-MLD unter Verwendung von OTL-200, gemäß dem italienischen Ministerialdekret vom 08. Mai 2003.
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	Das CUP wurde am Ospedale San Raffaele (Mailand, Italien) durchgeführt. **Screening-Phase:** Untersuchungen vor und nach der Behandlung glichen im Wesentlichen denen der pivotalen Studie 201222. Der Patient wurde auf Basis einer allgemeinen klinischen Untersuchung (medizinische Vorgeschichte, physische Untersuchung, Lansky Performance Score), Routine

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		hämatologischer und klinisch chemischer Analysen, von Untersuchungen des Knochenmarks (einschließlich Immunphänotypisierung, Morphologie und Karyotyp-Analyse), zytogenetischer Analysen der Lymphozyten und einer mikrobiologischen Analyse untersucht. **Baseline Phase:** Prä-Transplantations- und krankheitsspezifische Untersuchungen wurden durchgeführt, um den allgemeinen und krankheitsspezifischen Zustand des Patienten vor der Behandlung zu bestimmen. **Behandlungsphase:** Die Entnahme von Knochenmark erfolgte an Tag -4 und $CD34^+$-HSPCs wurden gereinigt und mittels eines humanen ARSA-LV transduziert. Der Patient erhielt für 4 Tage (Tag -4 bis Tag -1) ein intravenöses Busulfan-basiertes sub-myeloablatives Konditionierungsschema. Nach Prämedikation mit Anti-Histamin wurden dem Patienten an Tag 0 die genetisch korrigierten HSPCs wiederverabreicht. **Follow-Up-Phase:** Der Patient blieb für 1 bis 3 Monate nach der Gentherapie hospitalisiert. Follow-Up-Untersuchungen wurden bis zum Tag 49 alle 7 Tage nach der Verabreichung durchgeführt; an Tag 60 alle 3 Monate bis zu Jahr 1; anschließend alle 6 Monate bis mindestens 8 Jahre nach der Gentherapie. Gemäß den geltenden Richtlinien wird erwartet, dass der Patient bis zu 15 Jahre nach der Behandlung nachbeobachtet wird.
6	Studienteilnehmer	Ein Patient mit frühsymptomatischer EJ-MLD (Patient MLD-C02).
6a	Kohortenstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung) Fallkontrollstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen) Querschnittsstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)	Es wurden keine formalen Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien für das CUP festgelegt. Die Eignung für die Behandlung wurde vom behandelnden Arzt nach Abschluss der Screening-Tests bestätigt. Der Patient erfüllte dennoch alle Kriterien (mit einer Ausnahme), die für eine Geeignetheit für Studie 201222 definiert wurden. Die Dauer, für die der Patient symptomatisch war, betrug 8 Monate und war somit länger als das in der Studie 201222 festgelegte Einschlusskriterium für EJ-Patienten von ≤ 6 Monaten zum Symptombeginn.
6b	Kohortenstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer) Fallkontrollstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)	Nicht zutreffend.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7	Variablen	Es wurden keine formalen Studienendpunkte festgelegt. Da das Protokoll für die Behandlung dieses einzelnen Patienten keine formalen Studienendpunkte oder statistische Analysen beschreibt, wurden die Endpunkte der Studie 201222 für dieses CUP angewendet. Untersuchung der Regeneration (Engraftment) transduzierter HSPCs: • Regeneration transduzierter Zellen (% LVV+), gemessen anhand klonogener Progenitor-Zellen des Knochenmarks • Vektor-Kopienzahl pro Zelle, gemessen in der Gesamtzahl der PBMCs, Gesamt-Knochenmark und PB- und Knochenmark-Subpopulationen Untersuchung der Wirksamkeit der Gentherapie: • ARSA-Aktivität, gemessen in PBMCs, Knochenmarks mononukleären Zellen, PB- und Knochenmark-Subpopulationen und zerebrospinalem Fluid • GMFM und GMFC-MLD • NCV einzelner sensorischer und motorischer Nerven und NCV-Index • Gehirn-MRT und Schweregrad Scores • Ergebnisse neuropsychologischer Tests • Ergebnisse neurologischer klinischer Untersuchungen • Überleben Sicherheitsendpunkte: • Ausbleiben eines Transplantatversagens oder einer verzögerten hämatopoetischen Rekonstitution (verlängerte Aplasie), definiert als absolute Neutrophilenzahl < 500/µl zu +60 Tage nach der Transplantation • Ausbleiben einer mit dem Konditionierungsschema zusammenhängenden Toxizität (CTCAE ≥ Grad 2 klinisch, ≥ Grad 3 Labor) • UE, SUE • Monitoring systematischer Reaktionen auf die Zellinfusion • Ausbleiben von vermehrungsfähigem LV und abnormaler klonaler Proliferation • Ausbleiben von Immunreaktionen gegen das Transgen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8	Datenquellen/Messmethoden	Eine detaillierte Darstellung der Messmethoden erfolgt einzeln für jede der dargestellten Variablen im Rahmen der Beschreibung der Operationalisierung. Daten wurden, sofern angebracht, im selben Format wie in Studie 201222 dargestellt.
9	Bias	Offene unkontrollierte Studie.
10	Studiengröße	Siehe Punkt 6.
11	Quantitative Variablen	Siehe Punkt 7.
12	Statistische Methoden	Es wurden keine statistischen Analysen spezifiziert. Es werden keine statistischen Hypothesen getestet. Die Darstellung der Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit erfolgte tabellarisch und/oder graphisch. Es erfolgte keine Imputation fehlender Daten. Anders als in der Studie 201222 wurde keine Kontrollgruppe (natürlicher Krankheitsverlauf) in die statistischen Analysen des EAP eingeschlossen.
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von Confounding	Es wurden keine statistischen Analysen spezifiziert. Die Darstellung der Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit erfolgte tabellarisch und/oder graphisch.
12b	Subgruppen und Interaktionen	Nicht zutreffend.
12c	Umgang mit fehlenden Daten	Es erfolgte keine Imputation fehlender Daten.
12d	Kohortenstudie (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („lost to follow-Up“) Fallkontrollstudie (Berücksichtigung des Matchings (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung) Querschnittsstudie (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling strategy) berücksichtigen)	Nicht zutreffend.
12e	Sensitivitätsanalysen	Nicht zutreffend.
Ergebnisse		
13	Teilnehmer	Siehe Punkt 6.
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	Der Patient MLD-C02 wurde am 07. Juni 2013 im Alter von 7,8 Jahren (93,1 Monate) mit OTL-200 behandelt. Beim letzten Besuch (19. Juni 2025) war der Patient im Alter von 19,8 Jahren am Leben mit 12,0 Jahren Follow-Up.
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	Nicht zutreffend.
13c	Flussdiagramm	Siehe Punkt 13a.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
17	Weitere Auswertungen	Da nur ein Patient in diesem EAP eingeschlossen ist und der EAPs hinsichtlich der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien vergleichbar mit Studie 201222 ist und die Zulassungsbehörden eine Gesamtanalyse mit der Studie 201222 gefordert haben, erfolgte für den EAP-Patienten eine Darstellung als integrierte Analyse (IDS) zusammen mit den Patienten aus der Studie 201222 und dem CUP 206258 + HE 205029.
a: nach STROBE 2007 Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

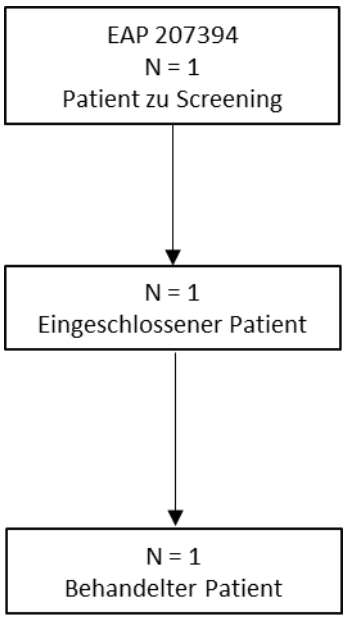


Abbildung 4-15: Patientenfluss in der Studie CUP 207394 (EAP)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen gegebenenfalls, auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (zum Beispiel A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-106 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für das IDS und Studie 201222

IDS

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report A Phase I/II Clinical Trial of Haematopoietic Stem Cell Gene Therapy for the Treatment of Metachromatic Leukodystrophy (Final Version 1.0; 02 Feb 2026)	A
Statistical Analysis Plan for Study 201222 (Version 6.0; 26 Aug 2025)	B
Fumagalli, F., Calbi, V., Natali Sora, M. G., Sessa, M., Baldoli, C., Rancoita, P. M. V., Ciotti, F., Sarzana, M., Fraschini, M., Zambon, A. A., Acquati, S., Redaelli, D., Attanasio, V., Miglietta, S., De Mattia, F., Barzaghi, F., Ferrua, F., Migliavacca, M., Tucci, F., Gallo, V., Del Carro, U., Canale, S., Spiga, I., Lorioli, L., Recupero, S., Fratini, E. S., Morena, F., Silvani, P., Calvi, M. R., Facchini, M., Locatelli, S., Corti, A., Zancan, S., Antonioli, G., Farinelli, G., Gabaldo, M., Garcia-Segovia, J., Schwab, L. C., Downey, G. F., Filippi, M., Cicalese, M. P., Martino, S., Di Serio, C., Ciceri, F., Bernardo, M. E., Naldini, L., Biffi, A. & Aiuti, A. 2022. Lentiviral haematopoietic stem-cell gene therapy for early-onset metachromatic leukodystrophy: long-term results from a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial and expanded access. *Lancet*, 399, 372–83.	C
Zambon, A. A., Rancoita, P. M. V., Quattrini, A., Butera, C., Gentile, F., Facchini, M., Mazza, S., Recupero, S., Gallo, V., Shenker, A., Gollop, N. D., Del Carro, U., Calbi, V., Di Serio, C., Natali Sora, M. G., Filippi, M., Aiuti, A. & Fumagalli, F. 2025. Effects of atidarsagene autotemcel gene therapy on peripheral nerves in late-infantile metachromatic leukodystrophy. *Brain*, 148, 3727–36.	D
Clinical Program Report for Expanded Access Program (EAP) for Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy OTL-200 in Subjects with Early-Onset Metachromatic Leukodystrophy (MLD) – Hospital Exemption (HE) Protocols 205029 and Compassionate Use Program (CUP) 206258 (Final Report; release date: 19 December 2025, Version 3.0)	E
Statistical Analysis Plan for Meta-Analysis of Expanded Access Programs 205029/206258 (Version 3.0; 25 June 2025)	F

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Gene Therapy Protocol Using Autologous Hematopoietic Stem Cells for MLD-C02, a Patient with Metachromatic Leukodystrophy (MLD) – Compassionate Use Program 207394 (Final Report; release date: 27 January 2026, Version 4.0)	G
Statistical Analysis Plan for Study 207394 (Version 5.0; 26 August 2025)	H

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Ergebnisse werden primär anhand der Geschwisterkinder-Analyse des IDS dargestellt. Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation, der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt.
Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie (A, B). Die Studien HE 205029 und CUP 206258 sind Open-Label EAPs, um MLD-Patienten eine alternative Therapieoption vor einer kommerziellen Verfügbarkeit von OTL-200 zu ermöglichen (E, F). Die Studie CUP 207394 ist ein Open-Label EAP zur Versorgung eines Patienten mit frühsymptomatischer EJ-MLD (G, H).

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der integrierten Analyse wird durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation, der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien ermöglicht. In der Studie 201222 wurde die externe Vergleichsgruppe (unbehandelte, historische Kontrollkohorte) als nicht-parallele Kontrolle verwendet. Daten dieser Studie beinhalteten eine Mischung aus retrospektiven und longitudinalen Daten. Zusätzlich zu den prospektiven Daten nach Studieneinschluss waren auch bereits vor Studieneinschluss gesammelte retrospektive Daten für einige Patienten verfügbar, welche für altersgematchte Analysen herangezogen wurden (A, B).

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der integrierten Analyse wird durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation, der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien ermöglicht. In der Studie 201222 stammt der externe Kontrollarm zum Vergleich mit einer unbehandelten, historischen Kontrollkohorte aus der TIGET-NHx-Studie. Diese Auswertung war in Studie 201222 präspezifiziert und daher Teil des Studienberichts (A). Die TIGET-NHx-Studie rekrutiert Patienten seit dem Jahr 2002 und die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten sind direkt vergleichbar mit den Endpunkten der Studie 201222 (A). Bei der Klassifizierung der Patienten in beiden Studien wurden dieselben Definitionen von LI und EJ verwendet, um hinsichtlich prognostisch relevanter Faktoren vergleichbare Gruppen zu erreichen (A). Weiterhin hatten 9 der 20 in der Studie 201222 behandelten Patienten mindestens ein Geschwisterkind in der TIGET-NHx-Studie, was eine gematchte Geschwisteranalyse ermöglichte (A, B). Die Daten beider Studien wurden im gleichen Krankenhaus und gleichen Personal erhoben, wobei die Erhebungen während eines ähnlichen Zeitfensters, mit den gleichen Instrumenten und der gleichen Methodologie erfolgten (A). Anders als in der Registrierungsstudie (Studie 201222) wurde keine Kontrollgruppe (natürlicher Krankheitsverlauf) in die statistischen Analysen der EAPs eingeschlossen (E, F, G, H).

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Im IDS erfolgte keine Verblindung. Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und die Patienten waren nicht verblindet; die Patienten wurden basierend auf ihrer Erkrankung dem OTL-200-Behandlungsarm zugewiesen (A, B). Die Studien HE 205029, CUP 206258 und CUP 207394 sind Open-Label EAPs und die Patienten waren nicht verblindet (E, G).

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Im IDS erfolgte keine Verblindung. Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren nicht verblindet; die Patienten wurden basierend auf ihrer Erkrankung dem OTL-200-Behandlungsarm zugewiesen (A, B). Die Studien HE 205029, CUP 206258 und CUP 207394 sind Open-Label EAPs und behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren nicht verblindet (E, G).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung der relevanten Endpunkte (A, C, D).

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse werden primär anhand der Geschwisterkinder-Analyse des IDS dargestellt. Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation, der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt.
Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A, B). Die Studien HE 205029, CUP 206258 und CUP 207394 sind Open-Label EAPs und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (E, G).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip (A, B, E, G). Die ITT-/Analyse-Population umfasste alle eingeschlossenen Patienten, die die Einschlusskriterien beim Screening erfüllten, deren Einwilligung vorlag und die OTL-200 erhalten haben (A, B, E, G). Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Endpunkt: Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse werden primär anhand der Geschwisterkinder-Analyse des IDS dargestellt. Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation, der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt.
Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A, B). Die Studien HE 205029, CUP 206258 und CUP 207394 sind Open-Label EAPs und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (E, G).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip (A, B, E, G). Die ITT-/Analyse-Population umfasste alle eingeschlossenen Patienten, die die Einschlusskriterien beim Screening erfüllten, deren Einwilligung vorlag und die OTL-200 erhalten haben (A, B, E, G). Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Endpunkt: GMFC-MLD Level

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse werden primär anhand der Geschwisterkinder-Analyse des IDS dargestellt. Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation, der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt.
Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A, B). Die Studien HE 205029, CUP 206258 und CUP 207394 sind Open-Label EAPs und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (E, G).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip (A, B, E, G). Die ITT-/Analyse-Population umfasste alle eingeschlossenen Patienten, die die Einschlusskriterien beim Screening erfüllten, deren Einwilligung vorlag und die OTL-200 erhalten haben (A, B, E, G). Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Endpunkt: GMFM Score

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse werden primär anhand der Geschwisterkinder-Analyse des IDS dargestellt. Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation, der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt. Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A, B). Die Studien HE 205029, CUP 206258 und CUP 207394 sind Open-Label EAPs und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (E, G).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip (A, B, E, G). Die ITT-/Analyse-Population umfasste alle eingeschlossenen Patienten, die die Einschlusskriterien beim Screening erfüllten, deren Einwilligung vorlag und die OTL-200 erhalten haben (A, B, E, G). Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Endpunkt: Neuropsychologische Tests

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse werden primär anhand der Geschwisterkinder-Analyse des IDS dargestellt. Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation, der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt. Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A, B). Die Studien HE 205029, CUP 206258 und CUP 207394 sind Open-Label EAPs und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (E, G).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip (A, B, E, G). Die ITT-/Analyse-Population umfasste alle eingeschlossenen Patienten, die die Einschlusskriterien beim Screening erfüllten, deren Einwilligung vorlag und die OTL-200 erhalten haben (A, B, E, G). Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Endpunkt: Entwicklungsquotient (Performance Score)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse werden primär anhand der Geschwisterkinder-Analyse des IDS dargestellt. Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation, der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt.
Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A, B). Die Studien HE 205029, CUP 206258 und CUP 207394 sind Open-Label EAPs und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (E, G).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip (A, B, E, G). Die ITT-/Analyse-Population umfasste alle eingeschlossenen Patienten, die die Einschlusskriterien beim Screening erfüllten, deren Einwilligung vorlag und die OTL-200 erhalten haben (A, B, E, G). Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Endpunkt: ARSA-Aktivität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse werden anhand des IDS dargestellt. Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation, der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt. Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A, B). Die Studien HE 205029, CUP 206258 und CUP 207394 sind Open-Label EAPs und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (E, G).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip (A, B, E, G). Die ITT-/Analyse-Population umfasste alle eingeschlossenen Patienten, die die Einschlusskriterien beim Screening erfüllten, deren Einwilligung vorlag und die OTL-200 erhalten haben (A, B, E, G). Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse werden anhand des IDS dargestellt. Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation, der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt. Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A, B). Die Studien HE 205029, CUP 206258 und CUP 207394 sind Open-Label EAPs und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (E, G).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip (A, B, E, G). Die ITT-/Analyse-Population umfasste alle eingeschlossenen Patienten, die die Einschlusskriterien beim Screening erfüllten, deren Einwilligung vorlag und die OTL-200 erhalten haben (A, B, E, G). Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund von UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse werden anhand des IDS dargestellt. Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation, der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt.
Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A, B). Die Studien HE 205029, CUP 206258 und CUP 207394 sind Open-Label EAPs und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (E, G).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip (A, B, E, G). Die ITT-/Analyse-Population umfasste alle eingeschlossenen Patienten, die die Einschlusskriterien beim Screening erfüllten, deren Einwilligung vorlag und die OTL-200 erhalten haben (A, B, E, G). Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Endpunkt: SUE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse werden anhand des IDS dargestellt. Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation, der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt. Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A, B). Die Studien HE 205029, CUP 206258 und CUP 207394 sind Open-Label EAPs und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (E, G).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip (A, B, E, G). Die ITT-/Analyse-Population umfasste alle eingeschlossenen Patienten, die die Einschlusskriterien beim Screening erfüllten, deren Einwilligung vorlag und die OTL-200 erhalten haben (A, B, E, G). Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Endpunkt: Hospitalisierungen aufgrund von UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse werden anhand des IDS dargestellt. Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation, der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt. Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A, B). Die Studien HE 205029, CUP 206258 und CUP 207394 sind Open-Label EAPs und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (E, G).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip (A, B, E, G). Die ITT-/Analyse-Population umfasste alle eingeschlossenen Patienten, die die Einschlusskriterien beim Screening erfüllten, deren Einwilligung vorlag und die OTL-200 erhalten haben (A, B, E, G). Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Studie 201222

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report A Phase I/II Clinical Trial of Haematopoietic Stem Cell Gene Therapy for the Treatment of Metachromatic Leukodystrophy (Final Version 1.0; 02 Feb 2026)	A
Statistical Analysis Plan for Study 201222 (Version 6.0; 26 Aug 2025)	B
Fumagalli, F., Calbi, V., Natali Sora, M. G., Sessa, M., Baldoli, C., Rancoita, P. M. V., Ciotti, F., Sarzana, M., Fraschini, M., Zambon, A. A., Acquati, S., Redaelli, D., Attanasio, V., Miglietta, S., De Mattia, F., Barzaghi, F., Ferrua, F., Migliavacca, M., Tucci, F., Gallo, V., Del Carro, U., Canale, S., Spiga, I., Lorioli, L., Recupero, S., Fratini, E. S., Morena, F., Silvani, P., Calvi, M. R., Facchini, M., Locatelli, S., Corti, A., Zancan, S., Antonioli, G., Farinelli, G., Gabaldo, M., Garcia-Segovia, J., Schwab, L. C., Downey, G. F., Filippi, M., Cicalese, M. P., Martino, S., Di Serio, C., Ciceri, F., Bernardo, M. E., Naldini, L., Biffi, A. & Aiuti, A. 2022. Lentiviral haematopoietic stem-cell gene therapy for early-onset metachromatic leukodystrophy: long-term results from a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial and expanded access. *Lancet*, 399, 372–83.	C
Zambon, A. A., Rancoita, P. M. V., Quattrini, A., Butera, C., Gentile, F., Facchini, M., Mazza, S., Recupero, S., Gallo, V., Shenker, A., Gollop, N. D., Del Carro, U., Calbi, V., Di Serio, C., Natali Sora, M. G., Filippi, M., Aiuti, A. & Fumagalli, F. 2025. Effects of atidarsagene autotemcel gene therapy on peripheral nerves in late-infantile metachromatic leukodystrophy. *Brain*, 148, 3727–36.	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie (A, B).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die externe Vergleichsgruppe (unbehandelte, historische Kontrollkohorte) wurde als nicht-parallele Kontrolle verwendet. Daten dieser Studie beinhalteten eine Mischung aus retrospektiven und longitudinalen Daten. Zusätzlich zu den prospektiven Daten nach Studieneinschluss waren auch bereits vor Studieneinschluss gesammelte retrospektive Daten für einige Patienten verfügbar, welche für altersgematchte Analysen herangezogen wurden. (A, B)

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der externe Kontrollarm zum Vergleich mit einer unbehandelten, historischen Kontrollkohorte stammt aus der TIGET-NHx-Studie. Diese Auswertung war in Studie 201222 präspezifiziert und daher Teil des Studienberichts (A). Die TIGET-NHx-Studie rekrutiert Patienten seit dem Jahr 2002 und die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten sind direkt vergleichbar mit den Endpunkten der Studie 201222 (A). Bei der Klassifizierung der Patienten in beiden Studien wurden dieselben Definitionen von LI und EJ verwendet, um hinsichtlich prognostisch relevanter Faktoren vergleichbare Gruppen zu erreichen (A). Weiterhin hatten 9 der 20 in der Studie 201222 behandelten Patienten mindestens ein Geschwisterkind in der TIGET-NHx Studie, was eine gematchte Geschwisteranalyse ermöglichte (A, B). Die Daten beider Studien wurden im gleichen Krankenhaus und gleichen Personal erhoben, wobei die Erhebungen während eines ähnlichen Zeitfensters, mit den gleichen Instrumenten und der gleichen Methodologie erfolgten (A).

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und die Patienten waren nicht verblindet; die Patienten wurden basierend auf ihrer Erkrankung dem OTL-200-Behandlungsarm zugewiesen (A, B).

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren nicht verblindet; die Patienten wurden basierend auf ihrer Erkrankung dem OTL-200-Behandlungsarm zugewiesen (A, B).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung der relevanten Endpunkte (A, C, D).

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A, B). Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A, B).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip (A, B). Die ITT-Population umfasste alle eingeschlossenen Patienten, die die Einschlusskriterien beim Screening erfüllten, deren Einwilligung vorlag und die OTL-200 erhalten haben (A, B). Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Endpunkt: Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A, B). Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A, B).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip (A, B). Die ITT-Population umfasste alle eingeschlossenen Patienten, die die Einschlusskriterien beim Screening erfüllten, deren Einwilligung vorlag und die OTL-200 erhalten haben (A, B). Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Endpunkt: GMFC-MLD Level

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A, B). Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A, B).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip (A, B). Die ITT-Population umfasste alle eingeschlossenen Patienten, die die Einschlusskriterien beim Screening erfüllten, deren Einwilligung vorlag und die OTL-200 erhalten haben (A, B). Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Endpunkt: GMFM Score

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A, B). Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A, B).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip (A, B). Die ITT-Population umfasste alle eingeschlossenen Patienten, die die Einschlusskriterien beim Screening erfüllten, deren Einwilligung vorlag und die OTL-200 erhalten haben (A, B). Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Endpunkt: Neuropsychologische Tests

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A, B). Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A, B).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip (A, B). Die ITT-Population umfasste alle eingeschlossenen Patienten, die die Einschlusskriterien beim Screening erfüllten, deren Einwilligung vorlag und die OTL-200 erhalten haben (A, B). Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Endpunkt: Entwicklungsquotient (Performance Score)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A, B). Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A, B).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip (A, B). Die ITT-Population umfasste alle eingeschlossenen Patienten, die die Einschlusskriterien beim Screening erfüllten, deren Einwilligung vorlag und die OTL-200 erhalten haben (A, B). Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Endpunkt: ARSA-Aktivität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A, B). Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A, B).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip (A, B). Die ITT-Population umfasste alle eingeschlossenen Patienten, die die Einschlusskriterien beim Screening erfüllten, deren Einwilligung vorlag und die OTL-200 erhalten haben (A, B). Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A, B). Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A, B).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip (A, B). Die ITT-Population umfasste alle eingeschlossenen Patienten, die die Einschlusskriterien beim Screening erfüllten, deren Einwilligung vorlag und die OTL-200 erhalten haben (A, B). Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund von UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A, B). Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A, B).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip (A, B). Die ITT-Population umfasste alle eingeschlossenen Patienten, die die Einschlusskriterien beim Screening erfüllten, deren Einwilligung vorlag und die OTL-200 erhalten haben (A, B). Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Endpunkt: SUE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A, B). Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A, B).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip (A, B). Die ITT-Population umfasste alle eingeschlossenen Patienten, die die Einschlusskriterien beim Screening erfüllten, deren Einwilligung vorlag und die OTL-200 erhalten haben (A, B). Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Endpunkt: Hospitalisierungen aufgrund von UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A, B). Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A, B).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip (A, B). Die ITT-Population umfasste alle eingeschlossenen Patienten, die die Einschlusskriterien beim Screening erfüllten, deren Einwilligung vorlag und die OTL-200 erhalten haben (A, B). Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (zum Beispiel wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (zum Beispiel computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (zum Beispiel per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bezüglich der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

1. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (zum Beispiel. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:*
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, zum Beispiel. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- *Gegebenenfalls. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort gegebenenfalls auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen/Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

zum Beispiel
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (zum Beispiel. alpha spending approach nach O’Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (gegebenenfalls. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (in der Regel. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %)

aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (unter anderem Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Zum Beispiel
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante

Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Darstellung der Daten für Studie 201222

Baseline-Charakteristika der Studie 201222

Tabelle 4-107: Studie 201222 – Baseline-Charakteristika der Studienpopulationen – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

201222	OTL-200 N = 20	Präsymptomatisch	Symptomatisch
		OTL-200 N = 12	OTL-200 N = 8
Baseline-Charakteristika			
N			
201222		12	8
Geschlecht			
Weiblich Männlich		5 (42) 7 (58)	6 (75) 2 (25)
Alter zum Zeitpunkt des ersten Kontakts zur Teilnahme an der Studie [Monate]			
n Mittelwert SD Median Minimum Maximum		12 22,24 20,12 13,78 3,59 61,78	8 68,64 34,09 68,54 21,64 136,38
Alter zu Krankheitsbeginn (vorhergesagtes Alter zu Krankheitsbeginn bei präsymptomatischen Patienten) [Monate]			
n Mittelwert SD Median Minimum Maximum		12 35,75 23,71 27,00 15,00 83,00	8 53,25 14,86 58,00 26,00 66,00
Alter zu Diagnosestellung MLD [Monate]			
n Mittelwert SD Median Minimum Maximum		12 19,07 20,55 10,05 1,88 60,89	8 66,14 33,06 66,38 20,16 131,91

201222	OTL-200 N = 20	Präsymptomatisch	Symptomatisch
		OTL-200 N = 12	OTL-200 N = 8
Baseline-Charakteristika			
Alter zu Screening/Studieneinschluss [Monate]			
n Mittelwert SD Median Minimum Maximum		12 22,47 19,86 13,77 6,57 61,70	8 68,56 34,04 68,45 21,62 136,21
Alter zum Zeitpunkt der Gentherapie [Monate]			
n Mittelwert SD Median Minimum Maximum		12 25,29 21,95 16,26 7,56 66,66	8 71,68 35,15 70,03 23,26 139,66
Ethnie			
Nicht Hispanisch oder Latino Hispanisch oder Latino		11 (92) 1 (8)	8 (100) 0 (NaN)
Abstammung			
Asiatisch - Südostasiatische Herkunft Weiß - Arabisch/Nordafrikanische Herkunft Weiß - Kaukasisch/Europäisch		1 (8) 2 (17) 9 (75)	 1 (12) 7 (88)
Symptomstatus zu Screening/Studieneinschluss			
Präsymptomatisch Symptomatisch		12 (100) 0 (NaN)	1 (12) 7 (88)
MLD-Krankheitstyp			
Früh juvenil Spät infantil		4 (33) 8 (67)	7 (88) 1 (12)
GMFM Score [%]			
n Mittelwert SD Median Minimum Maximum		12 69,21 25,37 75,31 20,86 98,61	8 82,86 8,66 83,93 71,09 98,14

201222	OTL-200 N = 20	Präsymptomatisch	Symptomatisch
		OTL-200 N = 12	OTL-200 N = 8
Baseline-Charakteristika			
GMFC-MLD Level			
Level 0 Level 1		4 (33) 0 (NaN)	1 (12) 7 (88)
In PBMCs gemessene ARSA-Aktivität [nmol/mg/h]			
n Mittelwert SD Median Minimum Maximum		11 25,79 0,00 25,79 25,79 25,79	8 26,06 0,77 25,79 25,79 27,98
Intelligenzquotient – Performance			
n Mittelwert SD Median Minimum Maximum		12 104,67 12,50 100,00 90,00 127,00	8 90,75 22,52 88,00 50,00 119,00
Intelligenzquotient – Verbal			
n Mittelwert SD Median Minimum Maximum		11 106,27 16,22 109,00 79,00 130,00	8 98,50 12,05 102,50 76,00 112,00
MRT Score			
n Mittelwert SD Median Minimum Maximum		12 0,98 1,73 0,00 0,00 4,25	8 7,41 4,32 9,38 0,50 12,00

201222	OTL-200 N = 20	Präsymptomatisch	Symptomatisch
		OTL-200 N = 12	OTL-200 N = 8
Baseline-Charakteristika			
NCV Index			
n Mittelwert SD Median Minimum Maximum		12 -4,36 3,26 -3,64 -10,25 -0,16	8 -6,76 2,68 -7,76 -9,45 -3,11
Busulfan Konditionierungsregime			
SMAC MAC		7 (58) 5 (42)	2 (25) 6 (75)
Exposition gegenüber Busulfan AUC gesamt [µg x h/l]			
n Mittelwert SD Median Minimum Maximum		12 77867,03 6825,35 78287,09 68914,00 84995,02	8 82133,74 7224,71 84992,87 70506,00 88310,00
CD34+ HSPC Dosis [x 10^6 HSPC/kg] Knochenmark			
n Mittelwert SD Median Minimum Maximum		12 10,68 5,04 9,35 4,20 19,50	8 8,32 3,02 8,00 3,80 13,10
Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.			

Nachbeobachtungsdauer

Tabelle 4-108: Studie 201222 – Dauer des Follow-Ups

Studie 201222	Population	
	OTL-200: Präsymptomatische Patienten N = 12	OTL-200: Frühsymptomatische Patienten N = 8
Dauer des Follow-Ups, Jahre		
n Mittelwert SD Median Minimum Maximum	12 12,16 1,85 12,20 9,52 15,23	8 8,72 4,94 10,83 0,64 13,91
Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.		

Präsymptomatische Patienten

Gesamtüberleben

Tabelle 4-109: Studie 201222 – Ergebnisse für „Überlebensrate“, präsymptomatische Patienten

201222	Behandlungsarm
	OTL-200
N	**12**
Überlebensrate	
n (%)	12 (100 %)
Ja (%) Nein (%)	12 (100 %) 0 (0 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-110: Studie 201222 – Ergebnisse für „Alter zum Zeitpunkt des Todes“, präsymptomatische Patienten

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**12**
Alter zum Zeitpunkt des Todes [Jahre]	
n (%)	12 (100 %)
Ereignisse (%)	0 (0 %)
[Min, Max]* (Jahre)	[10,201; 16,936]
10. Perzentil* (Jahre)	NB
25. Perzentil* (Jahre)	NB
50. Perzentil/Median [95 %-KI]* (Jahre)	NB [NB; NB]
75. Perzentil* (Jahre)	NB
90. Perzentil* (Jahre)	NB

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.
**: Deskriptive Zeitangaben basieren auf Ereignis- und Zensierungszeitpunkten.*

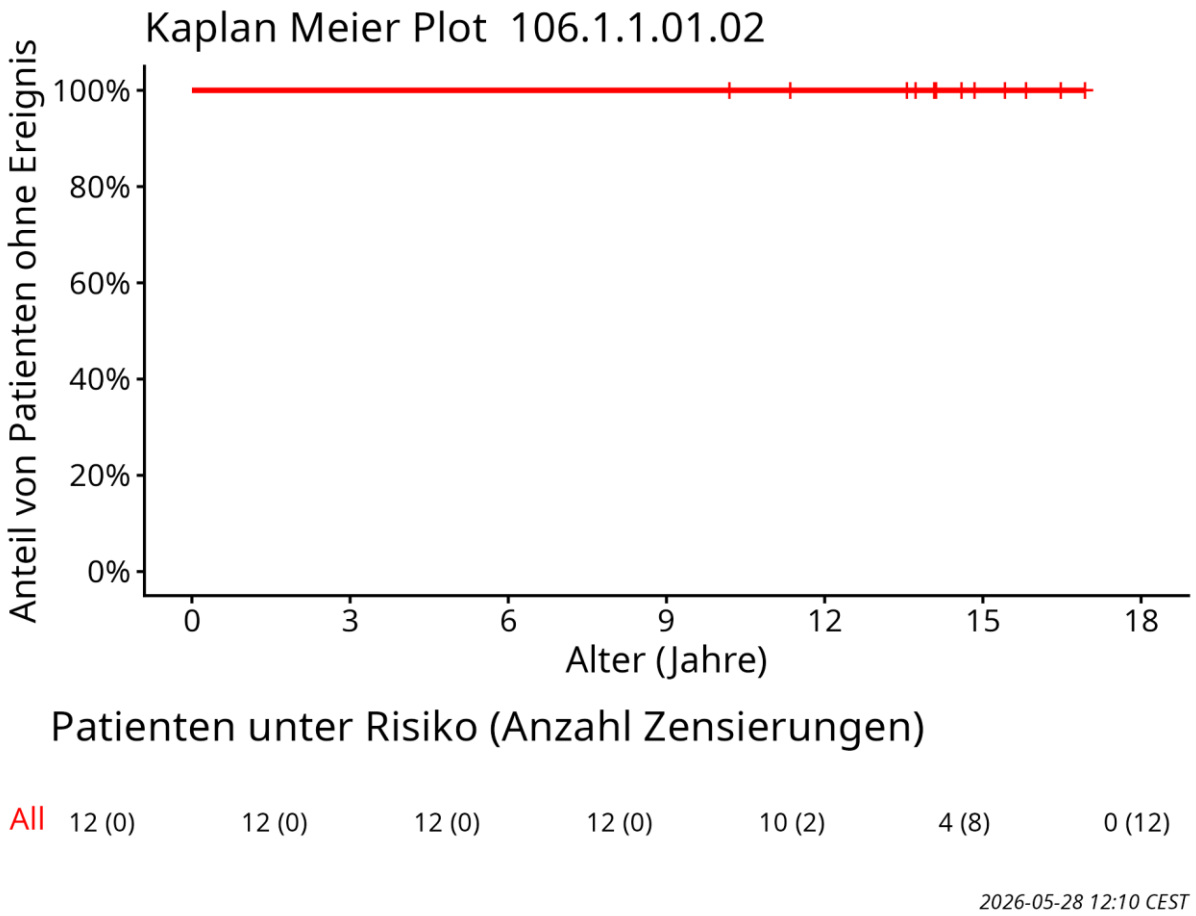


Abbildung 4-16: Studie 201222 – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter zum Zeitpunkt des Todes“, präsymptomatische Patienten

Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS)

Tabelle 4-111: Studie 201222 – Ergebnisse für „Anteil überlebende Patienten ohne schwere motorische Beeinträchtigung“, präsymptomatische Patienten

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**12**
Anzahl an Patienten mit sMFS	
n (%)	12 (100 %)
Ja (%) Nein (%)	10 (83 %) 2 (17 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-112: Studie 201222 – Ergebnisse für „Alter zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“, präsymptomatische Patienten

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**12**
Alter zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung [Jahre]	
n (%)	12 (100 %)
Ereignisse (%)	2 (17 %)
[Min, Max]* (Jahre)	[7,201; 16,936]
10. Perzentil* (Jahre)	13,57
25. Perzentil* (Jahre)	NB
50. Perzentil/Median [95 %-KI]* (Jahre)	NB [13,574; NB]
75. Perzentil* (Jahre)	NB
90. Perzentil* (Jahre)	NB

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.
**: Deskriptive Zeitangaben basieren auf Ereignis- und Zensierungszeitpunkten.*

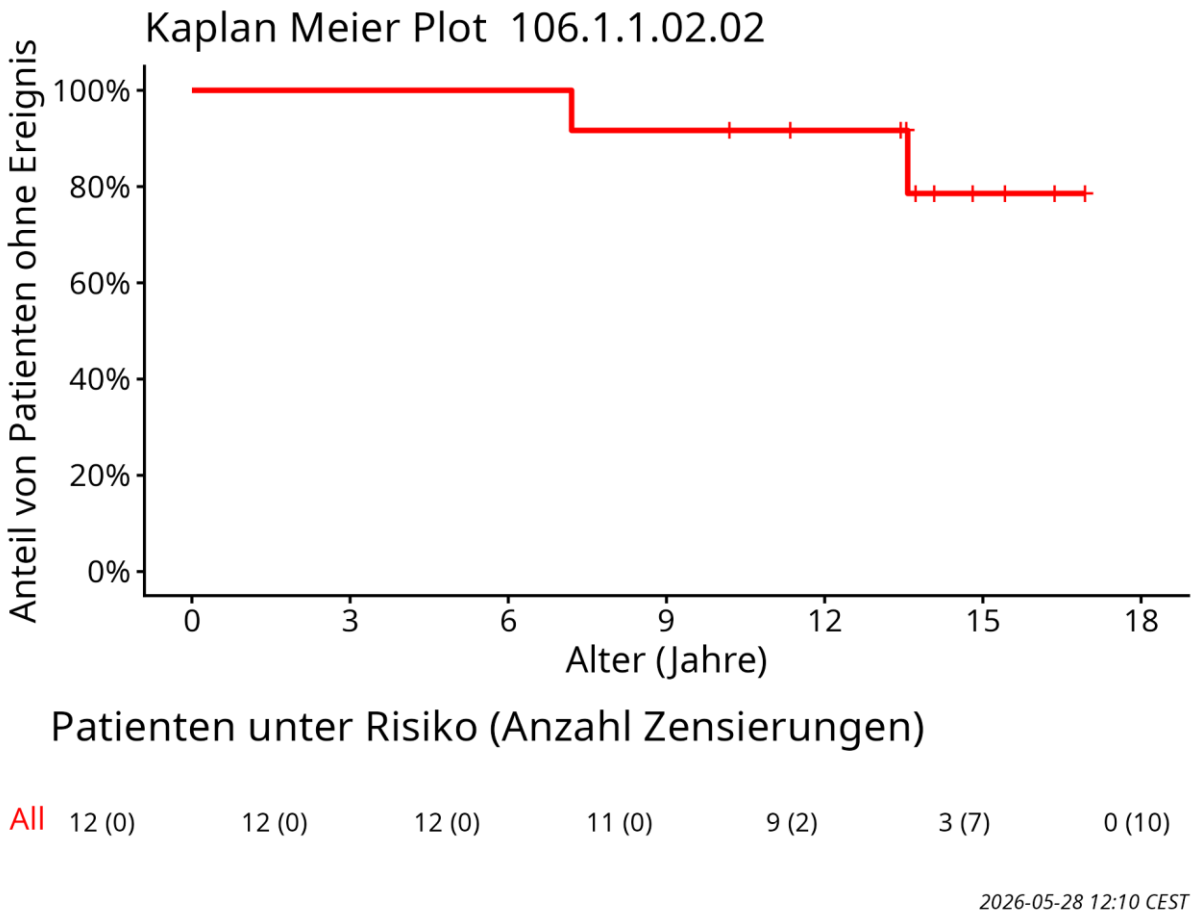


Abbildung 4-17: Studie 201222 – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“, präsymptomatische Patienten

GMFC-MLD Level

Tabelle 4-113: Studie 201222 – Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit GMFC-MLD Level ≥ 3 zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups“, präsymptomatische Patienten

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**12**
Anzahl an Patienten mit GMFC-MLD Level ≥ 3	
n (%)	12 (100 %)
Ja (%) Nein (%)	3 (25 %) 9 (75 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-114: Studie 201222 – Ergebnisse für „Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 3“, präsymptomatische Patienten

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**12**
Alter zum Zeitpunkt des Erreichens eines GMFC-MLD Levels ≥ 3 [Jahre]	
n (%)	12 (100 %)
Ereignisse (%)	3 (25 %)
[Min, Max]* (Jahre)	[4,085; 16,277]
10. Perzentil* (Jahre)	10,19
25. Perzentil* (Jahre)	12,36
50. Perzentil/Median [95 %-KI]* (Jahre)	NB [10,193; NB]
75. Perzentil* (Jahre)	NB
90. Perzentil* (Jahre)	NB

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.
**: Deskriptive Zeitangaben basieren auf Ereignis- und Zensierungszeitpunkten.*

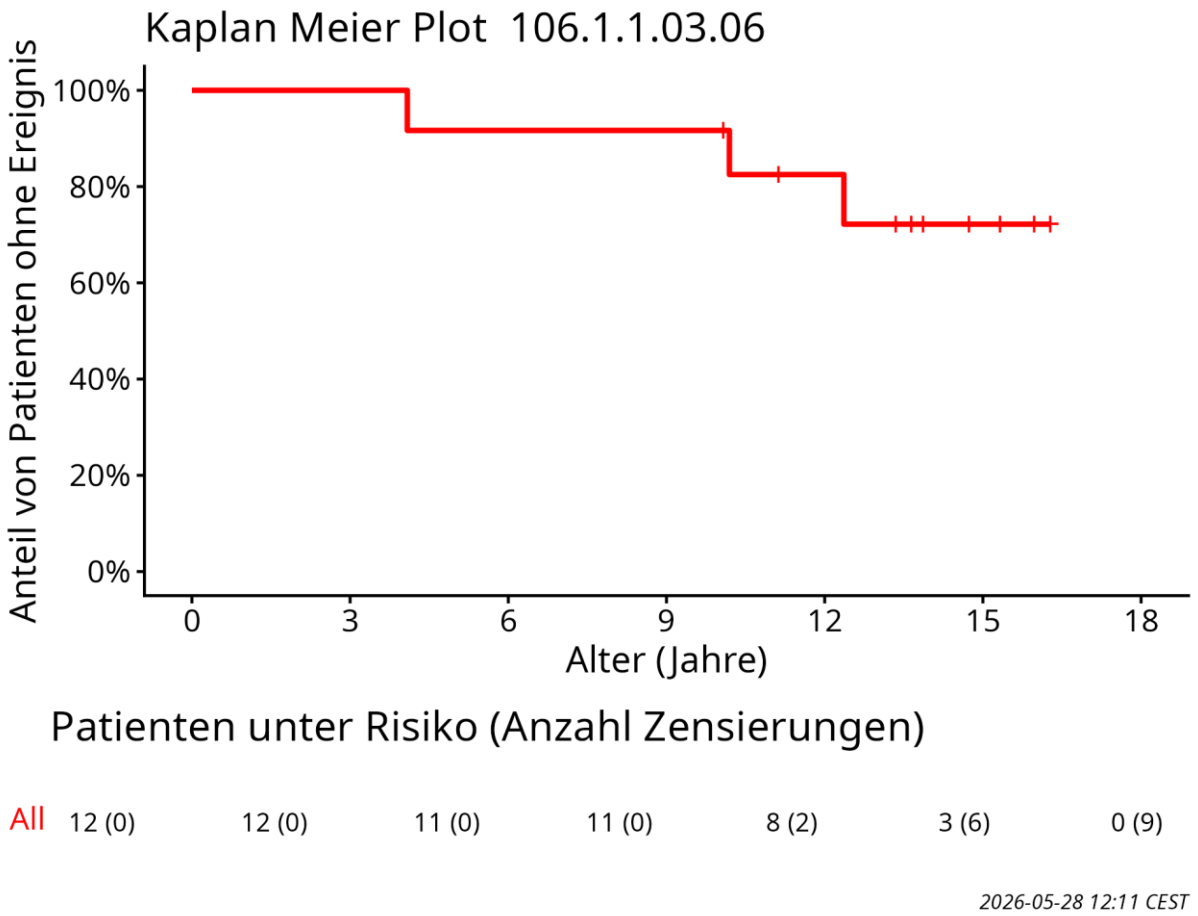


Abbildung 4-18: Studie 201222 – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 3“, präsymptomatische Patienten

Tabelle 4-115: Studie 201222 – Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit GMFC-MLD Level ≥ 5 zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups“, präsymptomatische Patienten

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**12**
Anzahl an Patienten mit GMFC-MLD Level ≥ 5	
n (%)	12 (100 %)
Ja (%) Nein (%)	3 (25 %) 9 (75 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-116: Studie 201222 – Ergebnisse für „Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 5“, präsymptomatische Patienten

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**12**
Alter zum Zeitpunkt des Erreichens eines GMFC-MLD Levels ≥ 5 [Jahre]	
n (%)	12 (100 %)
Ereignisse (%)	3 (25 %)
[Min, Max]* (Jahre)	[4,085; 16,277]
10. Perzentil* (Jahre)	10,19
25. Perzentil* (Jahre)	12,36
50. Perzentil/Median [95 %-KI]* (Jahre)	NB [10,193; NB]
75. Perzentil* (Jahre)	NB
90. Perzentil* (Jahre)	NB

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.
**: Deskriptive Zeitangaben basieren auf Ereignis- und Zensierungszeitpunkten.*

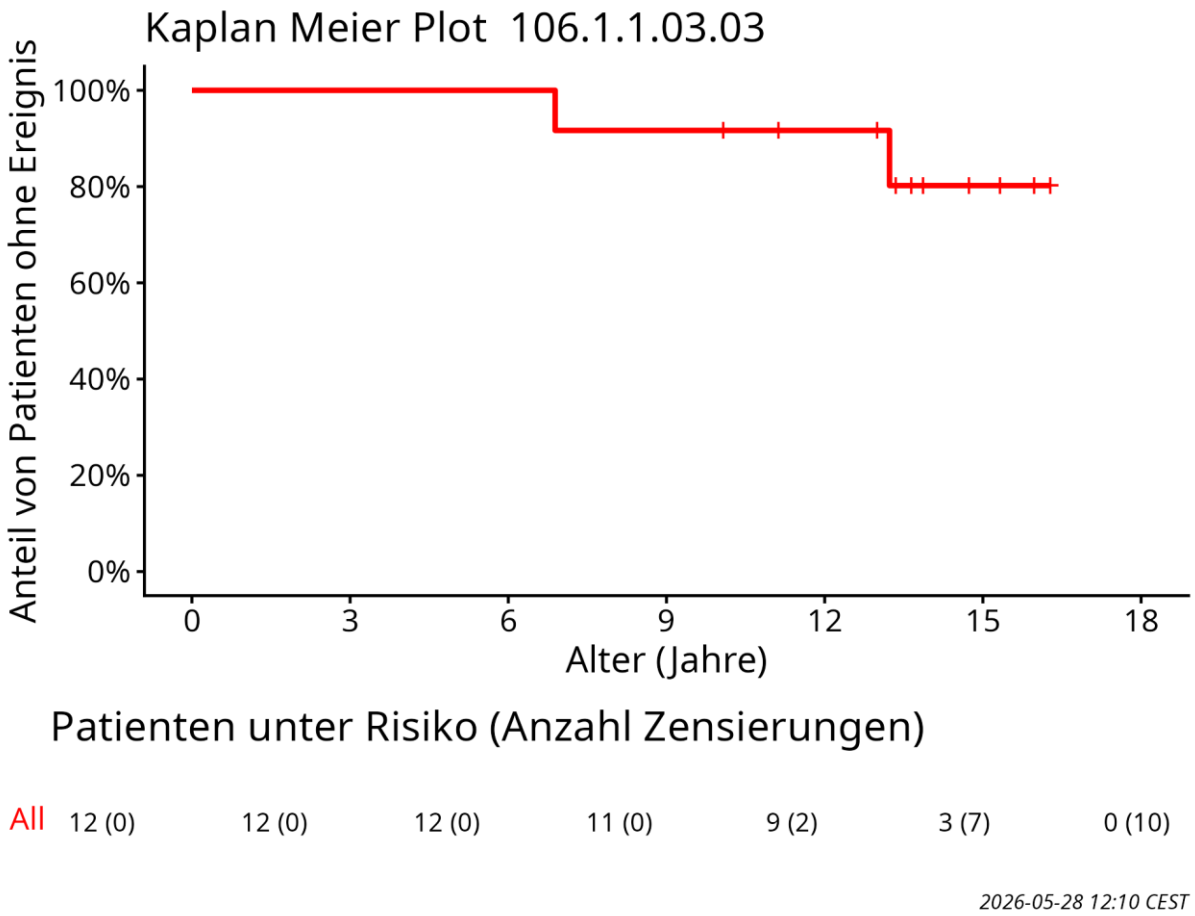


Abbildung 4-19: Studie 201222 – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 5“, präsymptomatische Patienten

GMFM Score

Tabelle 4-117: Studie 201222 – Ergebnisse für „GMFM Score (%) zu Jahr 2 bis Jahr 10“, präsymptomatische Patienten

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**12**
Gesamt GMFM Score [%] - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	12/12 (100)
MW (SD)	69,21 (25,370)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/12 (8)
MW (SD)	56,37 (NB)
Wert zu Baseline	
n/N (%)	12/12 (100)
MW (SD)	69,21 (25,370)
Median [95 %-KI]	75,31 [65,020; 80,110]
Minimum, Maximum	[20,860; 98,610]
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	11/12 (92)
MW (SD)	87,17 (12,900)
Median [95 %-KI]	91,01 [76,230; 97,310]
Minimum, Maximum	[57,450; 100,000]
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	12/12 (100)
MW (SD)	85,74 (17,338)
Median [95 %-KI]	92,67 [79,560; 96,560]
Minimum, Maximum	[40,580; 100,000]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**12**
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	10/12 (83)
MW (SD)	85,07 (23,663)
Median [95 %-KI]	95,09 [76,330; 97,630]
Minimum, Maximum	[22,670; 100,000]
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	6/12 (50)
MW (SD)	78,49 (31,478)
Median [95 %-KI]	91,83 [73,490; 96,560]
Minimum, Maximum	[17,220; 100,000]
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	7/12 (58)
MW (SD)	79,44 (32,128)
Median [95 %-KI]	95,77 [69,340; 98,970]
Minimum, Maximum	[11,060; 100,000]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	7/12 (58)
MW (SD)	79,15 (33,893)
Median [95 %-KI]	95,77 [70,130; 100,000]
Minimum, Maximum	[6,310; 100,000]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	8/12 (67)
MW (SD)	87,22 (15,538)
Median [95 %-KI]	94,98 [69,740; 98,890]
Minimum, Maximum	[58,970; 100,000]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**12**
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	4/12 (33)
MW (SD)	83,80 (17,337)
Median [95 %-KI]	84,48 [66,210; 100,000]
Minimum, Maximum	[66,210; 100,000]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	4/12 (33)
MW (SD)	78,65 (22,490)
Median [95 %-KI]	81,74 [51,130; 100,000]
Minimum, Maximum	[51,130; 100,000]
Gesamt Dimension A [%] - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	12/12 (100)
MW (SD)	95,42 (7,587)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/12 (8)
MW (SD)	90,20 (NB)
Wert zu Baseline	
n/N (%)	12/12 (100)
MW (SD)	95,42 (7,587)
Median [95 %-KI]	100,00 [94,120; 100,000]
Minimum, Maximum	[78,430; 100,000]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**12**
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	11/12 (92)
MW (SD)	98,93 (2,535)
Median [95 %-KI]	100,00 [100,000; 100,000]
Minimum, Maximum	[92,160; 100,000]
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	12/12 (100)
MW (SD)	97,55 (5,860)
Median [95 %-KI]	100,00 [100,000; 100,000]
Minimum, Maximum	[82,350; 100,000]
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	10/12 (83)
MW (SD)	96,67 (10,540)
Median [95 %-KI]	100,00 [100,000; 100,000]
Minimum, Maximum	[66,670; 100,000]
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	6/12 (50)
MW (SD)	93,14 (14,970)
Median [95 %-KI]	100,00 [96,080; 100,000]
Minimum, Maximum	[62,750; 100,000]
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	7/12 (58)
MW (SD)	89,92 (24,187)
Median [95 %-KI]	100,00 [94,120; 100,000]
Minimum, Maximum	[35,290; 100,000]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**12**
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	7/12 (58)
MW (SD)	88,52 (29,529)
Median [95 %-KI]	100,00 [98,040; 100,000]
Minimum, Maximum	[21,570; 100,000]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	8/12 (67)
MW (SD)	99,51 (1,386)
Median [95 %-KI]	100,00 [100,000; 100,000]
Minimum, Maximum	[96,080; 100,000]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	4/12 (33)
MW (SD)	98,04 (2,263)
Median [95 %-KI]	98,04 [96,080; 100,000]
Minimum, Maximum	[96,080; 100,000]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	4/12 (33)
MW (SD)	97,06 (3,753)
Median [95 %-KI]	98,04 [92,160; 100,000]
Minimum, Maximum	[92,160; 100,000]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**12**
Gesamt Dimension B [%] - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	12/12 (100)
MW (SD)	83,06 (24,596)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/12 (8)
MW (SD)	98,33 (NB)
Wert zu Baseline	
n/N (%)	12/12 (100)
MW (SD)	83,06 (24,596)
Median [95 %-KI]	92,50 [83,330; 98,330]
Minimum, Maximum	[20,000; 100,000]
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	11/12 (92)
MW (SD)	98,03 (4,070)
Median [95 %-KI]	100,00 [98,330; 100,000]
Minimum, Maximum	[88,330; 100,000]
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	12/12 (100)
MW (SD)	95,14 (11,556)
Median [95 %-KI]	100,00 [98,330; 100,000]
Minimum, Maximum	[61,670; 100,000]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**12**
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	10/12 (83)
MW (SD)	94,33 (16,761)
Median [95 %-KI]	100,00 [98,330; 100,000]
Minimum, Maximum	[46,670; 100,000]
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	6/12 (50)
MW (SD)	86,94 (31,171)
Median [95 %-KI]	100,00 [98,330; 100,000]
Minimum, Maximum	[23,330; 100,000]
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	7/12 (58)
MW (SD)	88,33 (30,138)
Median [95 %-KI]	100,00 [98,330; 100,000]
Minimum, Maximum	[20,000; 100,000]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	7/12 (58)
MW (SD)	86,90 (33,917)
Median [95 %-KI]	100,00 [98,330; 100,000]
Minimum, Maximum	[10,000; 100,000]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	8/12 (67)
MW (SD)	99,58 (0,773)
Median [95 %-KI]	100,00 [98,330; 100,000]
Minimum, Maximum	[98,330; 100,000]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**12**
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	4/12 (33)
MW (SD)	98,75 (2,500)
Median [95 %-KI]	100,00 [95,000; 100,000]
Minimum, Maximum	[95,000; 100,000]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	4/12 (33)
MW (SD)	91,66 (12,621)
Median [95 %-KI]	96,66 [73,330; 100,000]
Minimum, Maximum	[73,330; 100,000]
Gesamt Dimension C [%] - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	12/12 (100)
MW (SD)	71,03 (34,035)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/12 (8)
MW (SD)	54,76 (NB)
Wert zu Baseline	
n/N (%)	12/12 (100)
MW (SD)	71,03 (34,035)
Median [95 %-KI]	80,95 [73,810; 88,100]
Minimum, Maximum	[0,000; 100,000]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**12**
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	11/12 (92)
MW (SD)	91,13 (10,162)
Median [95 %-KI]	95,24 [88,100; 100,000]
Minimum, Maximum	[69,050; 100,000]
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	12/12 (100)
MW (SD)	88,69 (19,584)
Median [95 %-KI]	97,62 [92,860; 100,000]
Minimum, Maximum	[40,480; 100,000]
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	10/12 (83)
MW (SD)	86,67 (31,149)
Median [95 %-KI]	100,00 [88,100; 100,000]
Minimum, Maximum	[0,000; 100,000]
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	6/12 (50)
MW (SD)	79,36 (39,775)
Median [95 %-KI]	98,81 [78,570; 100,000]
Minimum, Maximum	[0,000; 100,000]
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	7/12 (58)
MW (SD)	82,65 (36,955)
Median [95 %-KI]	100,00 [83,330; 100,000]
Minimum, Maximum	[0,000; 100,000]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**12**
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	7/12 (58)
MW (SD)	82,65 (36,955)
Median [95 %-KI]	100,00 [83,330; 100,000]
Minimum, Maximum	[0,000; 100,000]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	8/12 (67)
MW (SD)	94,64 (8,703)
Median [95 %-KI]	100,00 [83,330; 100,000]
Minimum, Maximum	[78,570; 100,000]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	4/12 (33)
MW (SD)	90,47 (11,665)
Median [95 %-KI]	92,85 [76,190; 100,000]
Minimum, Maximum	[76,190; 100,000]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	4/12 (33)
MW (SD)	85,12 (19,284)
Median [95 %-KI]	90,47 [59,520; 100,000]
Minimum, Maximum	[59,520; 100,000]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**12**
Gesamt Dimension D [%] - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	12/12 (100)
MW (SD)	56,84 (34,829)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/12 (8)
MW (SD)	20,51 (NB)
Wert zu Baseline	
n/N (%)	12/12 (100)
MW (SD)	56,84 (34,829)
Median [95 %-KI]	65,38 [51,280; 79,490]
Minimum, Maximum	[0,000; 100,000]
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	11/12 (92)
MW (SD)	81,12 (20,002)
Median [95 %-KI]	82,05 [71,790; 94,870]
Minimum, Maximum	[30,770; 100,000]
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	12/12 (100)
MW (SD)	77,99 (23,714)
Median [95 %-KI]	84,61 [74,360; 89,740]
Minimum, Maximum	[12,820; 100,000]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**12**
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	10/12 (83)
MW (SD)	77,69 (29,708)
Median [95 %-KI]	85,89 [71,790; 94,870]
Minimum, Maximum	[0,000; 100,000]
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	6/12 (50)
MW (SD)	70,94 (36,538)
Median [95 %-KI]	84,61 [66,670; 89,740]
Minimum, Maximum	[0,000; 100,000]
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	7/12 (58)
MW (SD)	71,43 (36,032)
Median [95 %-KI]	87,18 [48,720; 94,870]
Minimum, Maximum	[0,000; 100,000]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	7/12 (58)
MW (SD)	71,80 (36,383)
Median [95 %-KI]	87,18 [48,720; 100,000]
Minimum, Maximum	[0,000; 100,000]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	8/12 (67)
MW (SD)	75,32 (28,747)
Median [95 %-KI]	84,62 [48,720; 100,000]
Minimum, Maximum	[17,950; 100,000]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**12**
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	4/12 (33)
MW (SD)	73,72 (27,486)
Median [95 %-KI]	73,08 [48,720; 100,000]
Minimum, Maximum	[48,720; 100,000]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	4/12 (33)
MW (SD)	62,82 (36,295)
Median [95 %-KI]	67,95 [15,380; 100,000]
Minimum, Maximum	[15,380; 100,000]
Gesamt Dimension E [%] - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	12/12 (100)
MW (SD)	39,70 (34,627)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/12 (8)
MW (SD)	18,06 (NB)
Wert zu Baseline	
n/N (%)	12/12 (100)
MW (SD)	39,70 (34,627)
Median [95 %-KI]	29,17 [16,670; 48,610]
Minimum, Maximum	[0,000; 93,060]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**12**
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	11/12 (92)
MW (SD)	66,67 (30,467)
Median [95 %-KI]	77,78 [43,060; 91,670]
Minimum, Maximum	[6,940; 100,000]
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	12/12 (100)
MW (SD)	69,33 (32,151)
Median [95 %-KI]	81,94 [55,560; 93,060]
Minimum, Maximum	[5,560; 100,000]
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	10/12 (83)
MW (SD)	70,00 (36,212)
Median [95 %-KI]	89,59 [30,560; 95,830]
Minimum, Maximum	[0,000; 100,000]
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	6/12 (50)
MW (SD)	62,04 (40,366)
Median [95 %-KI]	75,69 [27,780; 93,060]
Minimum, Maximum	[0,000; 100,000]
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	7/12 (58)
MW (SD)	64,88 (41,473)
Median [95 %-KI]	91,67 [22,220; 100,000]
Minimum, Maximum	[0,000; 100,000]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**12**
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	7/12 (58)
MW (SD)	65,87 (41,286)
Median [95 %-KI]	91,67 [22,220; 100,000]
Minimum, Maximum	[0,000; 100,000]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	8/12 (67)
MW (SD)	67,01 (39,942)
Median [95 %-KI]	90,28 [22,220; 98,610]
Minimum, Maximum	[0,000; 100,000]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	4/12 (33)
MW (SD)	57,99 (44,276)
Median [95 %-KI]	59,73 [12,500; 100,000]
Minimum, Maximum	[12,500; 100,000]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	4/12 (33)
MW (SD)	56,60 (44,029)
Median [95 %-KI]	55,55 [15,280; 100,000]
Minimum, Maximum	[15,280; 100,000]
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Neuropsychologische Tests

Tabelle 4-118: Studie 201222 – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Gesamt IQ Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“, präsymptomatische Patienten

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**12**
Gesamt-IQ: Score - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	3/12 (25)
MW (SD)	122,67 (7,638)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/12 (8)
MW (SD)	62,00 (NB)
Wert zu Baseline	
n/N (%)	2/2 (100)
MW (SD)	126,00 (7,071)
Median [95 %-KI]	126,00 [121,000; 131,000]
Minimum, Maximum	[121,000; 131,000]
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	4/12 (33)
MW (SD)	102,75 (22,292)
Median [95 %-KI]	98,00 [83,000; 132,000]
Minimum, Maximum	[83,000; 132,000]
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	9/12 (75)
MW (SD)	98,89 (15,728)
Median [95 %-KI]	102,00 [92,000; 109,000]
Minimum, Maximum	[72,000; 119,000]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**12**
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	9/12 (75)
MW (SD)	102,89 (22,133)
Median [95 %-KI]	98,00 [92,000; 120,000]
Minimum, Maximum	[64,000; 136,000]
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	6/12 (50)
MW (SD)	92,33 (28,759)
Median [95 %-KI]	93,50 [89,000; 103,000]
Minimum, Maximum	[43,000; 132,000]
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	6/12 (50)
MW (SD)	94,50 (18,295)
Median [95 %-KI]	91,00 [90,000; 95,000]
Minimum, Maximum	[72,000; 128,000]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	5/12 (42)
MW (SD)	90,60 (17,009)
Median [95 %-KI]	88,00 [71,000; 118,000]
Minimum, Maximum	[71,000; 118,000]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	7/12 (58)
MW (SD)	96,57 (20,090)
Median [95 %-KI]	91,00 [81,000; 124,000]
Minimum, Maximum	[74,000; 124,000]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**12**
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	4/12 (33)
MW (SD)	93,75 (27,873)
Median [95 %-KI]	82,50 [75,000; 135,000]
Minimum, Maximum	[75,000; 135,000]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	4/12 (33)
MW (SD)	84,75 (29,409)
Median [95 %-KI]	73,50 [64,000; 128,000]
Minimum, Maximum	[64,000; 128,000]
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-119: Studie 201222 – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Gesamt IQ Responder“, präsymptomatische Patienten

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
Gesamt-IQ: Responder	
Jahr 2	4/11 (36 %)
Jahr 3	9/10 (90 %)
Jahr 4	9/10 (90 %)
Jahr 5	5/9 (56 %)
Jahr 6	6/8 (75 %)
Jahr 7	5/8 (62 %)
Jahr 8	7/8 (88 %)

201222	Behandlungsarm
	OTL-200
Jahr 9	4/5 (80 %)
Jahr 10	4/4 (100 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-120: Studie 201222 – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“, präsymptomatische Patienten

201222	Behandlungsarm
	OTL-200
N	**12**
Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index: Score - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	2/12 (17)
MW (SD)	106,00 (0,000)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/12 (8)
MW (SD)	47,00 (NB)
Wert zu Screening	
n/N (%)	1/12 (8)
MW (SD)	97,00 (NB)
Median [95 %-KI]	97,00 [97,000; 97,000]
Minimum, Maximum	[97,000; 97,000]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**12**
Wert zu Baseline	
n/N (%)	2/2 (100)
MW (SD)	106,00 (0,000)
Median [95 %-KI]	106,00 [106,000; 106,000]
Minimum, Maximum	[106,000; 106,000]
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	3/12 (25)
MW (SD)	77,33 (21,548)
Median [95 %-KI]	85,00 [53,000; 94,000]
Minimum, Maximum	[53,000; 94,000]
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	7/12 (58)
MW (SD)	86,29 (10,797)
Median [95 %-KI]	91,00 [79,000; 94,000]
Minimum, Maximum	[67,000; 97,000]
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	9/12 (75)
MW (SD)	87,33 (12,796)
Median [95 %-KI]	91,00 [85,000; 94,000]
Minimum, Maximum	[55,000; 97,000]
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	6/12 (50)
MW (SD)	72,67 (18,801)
Median [95 %-KI]	71,50 [62,000; 85,000]
Minimum, Maximum	[46,000; 100,000]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**12**
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	6/12 (50)
MW (SD)	76,33 (15,345)
Median [95 %-KI]	76,00 [65,000; 85,000]
Minimum, Maximum	[56,000; 100,000]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	5/12 (42)
MW (SD)	68,40 (17,387)
Median [95 %-KI]	68,00 [53,000; 97,000]
Minimum, Maximum	[53,000; 97,000]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	7/12 (58)
MW (SD)	72,00 (16,663)
Median [95 %-KI]	65,00 [62,000; 91,000]
Minimum, Maximum	[56,000; 100,000]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	4/12 (33)
MW (SD)	72,25 (20,106)
Median [95 %-KI]	66,50 [56,000; 100,000]
Minimum, Maximum	[56,000; 100,000]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	4/12 (33)
MW (SD)	64,75 (15,564)
Median [95 %-KI]	57,50 [56,000; 88,000]
Minimum, Maximum	[56,000; 88,000]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**12**
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-121: Studie 201222 – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index Responder“, präsymptomatische Patienten

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index: Responder	
Jahr 2	2/11 (18 %)
Jahr 3	7/10 (70 %)
Jahr 4	8/10 (80 %)
Jahr 5	5/9 (56 %)
Jahr 6	6/8 (75 %)
Jahr 7	4/8 (50 %)
Jahr 8	7/8 (88 %)
Jahr 9	4/5 (80 %)
Jahr 10	4/4 (100 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-122: Studie 201222 – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Arbeitsgedächtnis-Index Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“, präsymptomatische Patienten

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**12**
Arbeitsgedächtnis-Index: Score - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	0/12 (0)
MW (SD)	NB (NB)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/12 (8)
MW (SD)	82,00 (NB)
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	3/12 (25)
MW (SD)	102,00 (11,358)
Median [95 %-KI]	97,00 [94,000; 115,000]
Minimum, Maximum	[94,000; 115,000]
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	2/12 (17)
MW (SD)	101,50 (6,364)
Median [95 %-KI]	101,50 [97,000; 106,000]
Minimum, Maximum	[97,000; 106,000]
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	1/12 (8)
MW (SD)	121,00 (NB)
Median [95 %-KI]	121,00 [121,000; 121,000]
Minimum, Maximum	[121,000; 121,000]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**12**
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	3/12 (25)
MW (SD)	111,00 (24,062)
Median [95 %-KI]	109,00 [88,000; 136,000]
Minimum, Maximum	[88,000; 136,000]
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	6/12 (50)
MW (SD)	94,50 (17,120)
Median [95 %-KI]	92,50 [82,000; 106,000]
Minimum, Maximum	[73,000; 121,000]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	5/12 (42)
MW (SD)	97,00 (8,746)
Median [95 %-KI]	94,00 [88,000; 109,000]
Minimum, Maximum	[88,000; 109,000]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	7/12 (58)
MW (SD)	107,29 (18,482)
Median [95 %-KI]	100,00 [88,000; 124,000]
Minimum, Maximum	[85,000; 130,000]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	4/12 (33)
MW (SD)	100,75 (22,765)
Median [95 %-KI]	94,00 [82,000; 133,000]
Minimum, Maximum	[82,000; 133,000]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**12**
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	4/12 (33)
MW (SD)	97,75 (19,956)
Median [95 %-KI]	91,00 [82,000; 127,000]
Minimum, Maximum	[82,000; 127,000]
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-123: Studie 201222 – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Arbeitsgedächtnis-Index Responder“, präsymptomatische Patienten

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
Arbeitsgedächtnis-Index: Responder	
Jahr 2	3/9 (33 %)
Jahr 3	2/8 (25 %)
Jahr 4	1/8 (12 %)
Jahr 5	3/8 (38 %)
Jahr 6	6/8 (75 %)
Jahr 7	5/8 (62 %)
Jahr 8	7/8 (88 %)
Jahr 9	4/5 (80 %)
Jahr 10	4/4 (100 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-124: Studie 201222 – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verbaler IQ Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“, präsymptomatische Patienten

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**12**
Verbaler IQ: Score - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	11/12 (92)
MW (SD)	106,27 (16,224)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/12 (8)
MW (SD)	78,00 (NB)
Wert zu Baseline	
n/N (%)	10/11 (91)
MW (SD)	106,70 (17,036)
Median [95 %-KI]	109,00 [94,000; 118,000]
Minimum, Maximum	[79,000; 130,000]
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	11/12 (92)
MW (SD)	104,55 (19,222)
Median [95 %-KI]	97,00 [91,000; 120,000]
Minimum, Maximum	[86,000; 146,000]
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	9/12 (75)
MW (SD)	97,11 (15,600)
Median [95 %-KI]	95,00 [89,000; 110,000]
Minimum, Maximum	[76,000; 124,000]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**12**
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	9/12 (75)
MW (SD)	99,56 (22,040)
Median [95 %-KI]	92,00 [84,000; 114,000]
Minimum, Maximum	[66,000; 136,000]
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	6/12 (50)
MW (SD)	94,17 (28,103)
Median [95 %-KI]	100,00 [78,000; 106,000]
Minimum, Maximum	[49,000; 132,000]
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	7/12 (58)
MW (SD)	97,57 (16,206)
Median [95 %-KI]	96,00 [86,000; 104,000]
Minimum, Maximum	[83,000; 130,000]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	6/12 (50)
MW (SD)	89,67 (22,923)
Median [95 %-KI]	96,00 [70,000; 100,000]
Minimum, Maximum	[56,000; 120,000]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	7/12 (58)
MW (SD)	98,00 (15,875)
Median [95 %-KI]	92,00 [86,000; 118,000]
Minimum, Maximum	[82,000; 122,000]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**12**
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	4/12 (33)
MW (SD)	97,50 (24,786)
Median [95 %-KI]	87,00 [82,000; 134,000]
Minimum, Maximum	[82,000; 134,000]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	4/12 (33)
MW (SD)	88,50 (31,214)
Median [95 %-KI]	78,00 [64,000; 134,000]
Minimum, Maximum	[64,000; 134,000]
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-125: Studie 201222 – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verbaler IQ Responder“, präsymptomatische Patienten

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
Verbaler IQ: Responder	
Jahr 2	11/11 (100 %)
Jahr 3	9/10 (90 %)
Jahr 4	9/10 (90 %)
Jahr 5	5/9 (56 %)
Jahr 6	6/8 (75 %)
Jahr 7	5/8 (62 %)
Jahr 8	7/8 (88 %)
Jahr 9	4/5 (80 %)
Jahr 10	4/4 (100 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-126: Studie 201222 – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Performance IQ Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“, präsymptomatische Patienten

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**12**
Performance IQ: Score - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	12/12 (100)
MW (SD)	104,67 (12,500)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/12 (8)
MW (SD)	74,00 (NB)

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**12**
Wert zu Baseline	
n/N (%)	11/11 (100)
MW (SD)	102,64 (10,838)
Median [95 %-KI]	100,00 [95,000; 115,000]
Minimum, Maximum	[90,000; 124,000]
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	11/12 (92)
MW (SD)	105,55 (17,478)
Median [95 %-KI]	95,00 [93,000; 120,000]
Minimum, Maximum	[90,000; 140,000]
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	9/12 (75)
MW (SD)	107,78 (16,107)
Median [95 %-KI]	113,00 [102,000; 119,000]
Minimum, Maximum	[80,000; 126,000]
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	9/12 (75)
MW (SD)	112,22 (21,464)
Median [95 %-KI]	109,00 [102,000; 129,000]
Minimum, Maximum	[73,000; 145,000]
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	6/12 (50)
MW (SD)	101,33 (29,070)
Median [95 %-KI]	105,50 [104,000; 111,000]
Minimum, Maximum	[47,000; 135,000]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**12**
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	7/12 (58)
MW (SD)	103,43 (15,274)
Median [95 %-KI]	102,00 [93,000; 115,000]
Minimum, Maximum	[80,000; 128,000]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	6/12 (50)
MW (SD)	96,33 (22,402)
Median [95 %-KI]	102,00 [93,000; 104,000]
Minimum, Maximum	[55,000; 122,000]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	7/12 (58)
MW (SD)	108,43 (15,285)
Median [95 %-KI]	108,00 [91,000; 122,000]
Minimum, Maximum	[91,000; 130,000]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	4/12 (33)
MW (SD)	105,50 (20,486)
Median [95 %-KI]	104,00 [82,000; 132,000]
Minimum, Maximum	[82,000; 132,000]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	4/12 (33)
MW (SD)	99,50 (22,113)
Median [95 %-KI]	94,00 [82,000; 128,000]
Minimum, Maximum	[82,000; 128,000]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**12**
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-127: Studie 201222 – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Performance Responder“, präsymptomatische Patienten

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
Performance IQ Score: Responder	
Jahr 2	11/11 (100 %)
Jahr 3	9/10 (90 %)
Jahr 4	9/10 (90 %)
Jahr 5	5/9 (56 %)
Jahr 6	6/8 (75 %)
Jahr 7	5/8 (62 %)
Jahr 8	7/8 (88 %)
Jahr 9	4/5 (80 %)
Jahr 10	4/4 (100 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Entwicklungsquotient (Performance Score)

Tabelle 4-128: Studie 201222 – Deskriptive Ergebnisse für „Entwicklungsquotient (Performance Score) zu Jahr 2 bis Jahr 10“, präsymptomatische Patienten

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**12**
Development quotient (performance): Score - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	4/12 (33)
MW (SD)	109,27 (15,674)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/12 (8)
MW (SD)	74,00 (NB)
Wert zu Baseline	
n/N (%)	4/4 (100)
MW (SD)	109,27 (15,674)
Median [95 %-KI]	106,89 [95,544; 127,767]
Minimum, Maximum	[95,544; 127,767]
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	4/12 (33)
MW (SD)	95,73 (23,208)
Median [95 %-KI]	87,01 [78,893; 130,000]
Minimum, Maximum	[78,893; 130,000]
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	3/12 (25)
MW (SD)	99,12 (23,278)
Median [95 %-KI]	85,97 [85,398; 126,000]
Minimum, Maximum	[85,398; 126,000]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**12**
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	4/12 (33)
MW (SD)	112,45 (34,899)
Median [95 %-KI]	114,26 [76,261; 145,000]
Minimum, Maximum	[76,261; 145,000]
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	3/12 (25)
MW (SD)	101,18 (36,420)
Median [95 %-KI]	105,92 [62,623; 135,000]
Minimum, Maximum	[62,623; 135,000]
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	2/12 (17)
MW (SD)	62,12 (43,666)
Median [95 %-KI]	62,12 [31,248; 93,000]
Minimum, Maximum	[31,248; 93,000]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	3/12 (25)
MW (SD)	75,97 (56,511)
Median [95 %-KI]	93,00 [12,897; 122,000]
Minimum, Maximum	[12,897; 122,000]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	2/12 (17)
MW (SD)	110,50 (27,577)
Median [95 %-KI]	110,50 [91,000; 130,000]
Minimum, Maximum	[91,000; 130,000]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**12**
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	2/12 (17)
MW (SD)	118,00 (19,799)
Median [95 %-KI]	118,00 [104,000; 132,000]
Minimum, Maximum	[104,000; 132,000]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	2/12 (17)
MW (SD)	117,00 (15,556)
Median [95 %-KI]	117,00 [106,000; 128,000]
Minimum, Maximum	[106,000; 128,000]
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-129: Studie 201222 – Ergebnisse für „Entwicklungsquotient (Performance Score) – Responder“, präsymptomatische Patienten

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
Entwicklungsquotient (Performance): Responder	
Jahr 2	3/4 (75 %)
Jahr 3	3/4 (75 %)
Jahr 4	3/4 (75 %)
Jahr 5	2/3 (67 %)
Jahr 6	1/3 (33 %)
Jahr 7	2/3 (67 %)
Jahr 8	2/2 (100 %)
Jahr 9	2/2 (100 %)
Jahr 10	2/2 (100 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Frühsymptomatische Patienten

Gesamtüberleben

Tabelle 4-130: Studie 201222 – Ergebnisse für „Überlebensrate“, frühsymptomatische Patienten

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**8**
Überlebensrate	
n (%)	8 (100 %)
Ja (%) Nein (%)	6 (75 %) 2 (25 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-131: Studie 201222 – Ergebnisse für „Alter zum Zeitpunkt des Todes“, frühsymptomatische Patienten

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**8**
Alter zum Zeitpunkt des Todes [Jahre]	
n (%)	8 (100 %)
Ereignisse (%)	2 (25 %)
[Min, Max]* (Jahre)	[6,563; 22,398]
10. Perzentil* (Jahre)	6,56
25. Perzentil* (Jahre)	14,69
50. Perzentil/Median [95 %-KI]* (Jahre)	NB [6,563; NB]
75. Perzentil* (Jahre)	NB
90. Perzentil* (Jahre)	NB

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.
**: Deskriptive Zeitangaben basieren auf Ereignis- und Zensierungszeitpunkten.*

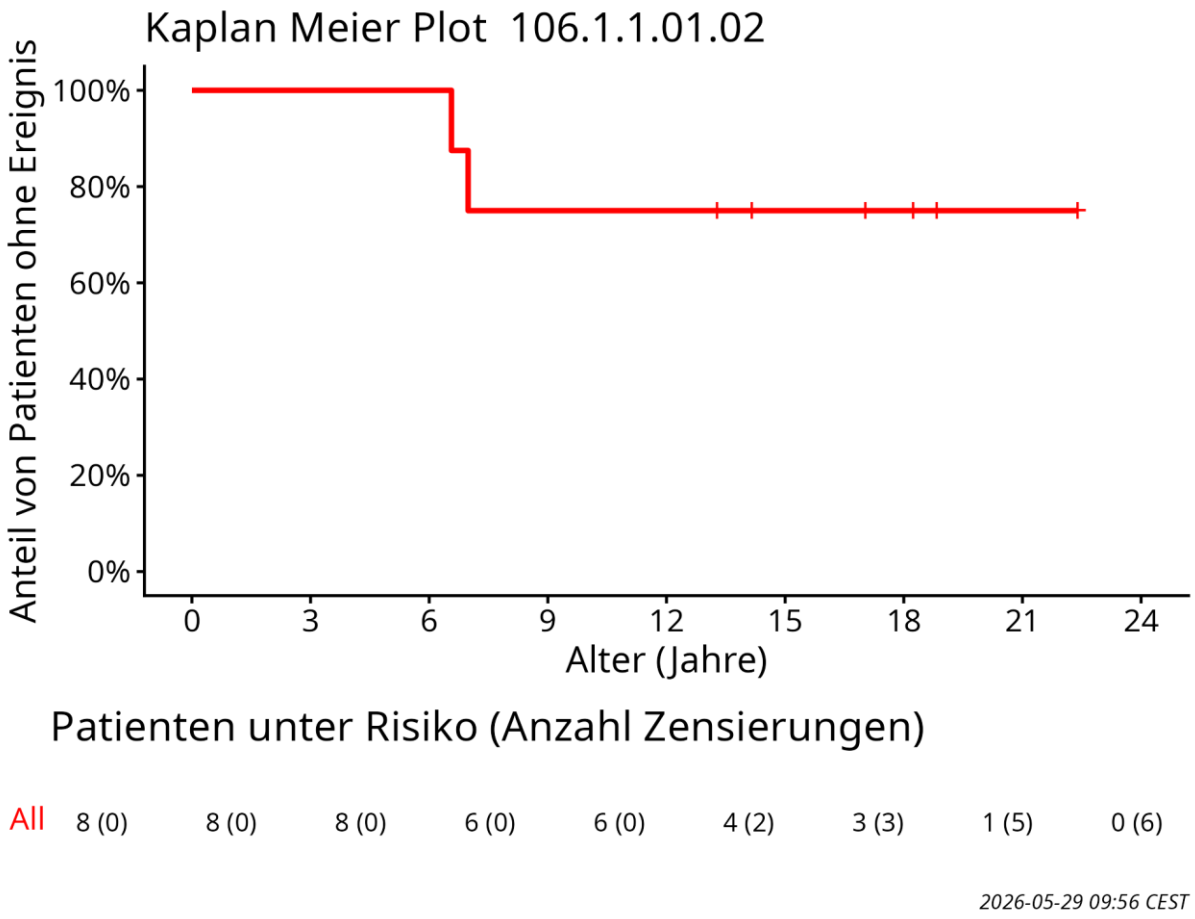


Abbildung 4-20: Studie 201222 – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter zum Zeitpunkt des Todes“, frühsymptomatische Patienten

Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS)

Tabelle 4-132: Studie 201222 – Ergebnisse für „Anteil überlebende Patienten ohne schwere motorische Beeinträchtigung“, frühsymptomatische Patienten

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**8**
Anzahl an Patienten mit sMFS	
n (%)	8 (100 %)
Ja (%) Nein (%)	2 (25 %) 6 (75 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-133: Studie 201222 – Ergebnisse für „Alter zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“, frühsymptomatische Patienten

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**8**
Alter zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung [Jahre]	
n (%)	8 (100 %)
Ereignisse (%)	6 (75 %)
[Min, Max]* (Jahre)	[2,661; 22,398]
10. Perzentil* (Jahre)	2,66
25. Perzentil* (Jahre)	6,08
50. Perzentil/Median [95 %-KI]* (Jahre)	9,49 [2,661; NB]
75. Perzentil* (Jahre)	18,83
90. Perzentil* (Jahre)	NB

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.
**: Deskriptive Zeitangaben basieren auf Ereignis- und Zensierungszeitpunkten.*

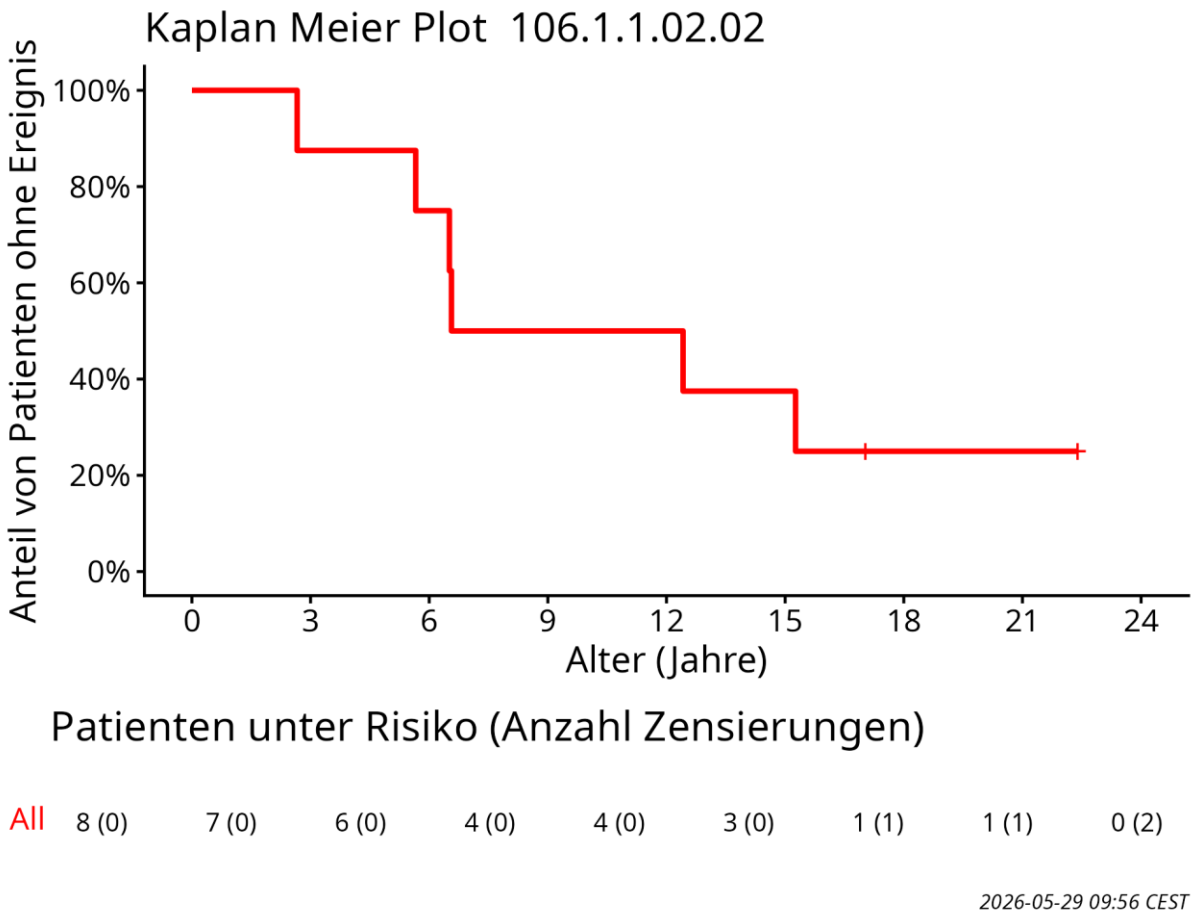


Abbildung 4-21: Studie 201222 – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“, frühsymptomatische Patienten

GMFC-MLD Level

Tabelle 4-134: Studie 201222 – Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit GMFC-MLD Level ≥ 3 zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups“, frühsymptomatische Patienten

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**8**
Anzahl an Patienten mit GMFC-MLD Level ≥ 3	
n (%)	8 (100 %)
Ja (%) Nein (%)	7 (88 %) 1 (12 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-135: Studie 201222 – Ergebnisse für „Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 3“, frühsymptomatische Patienten

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**8**
Alter zum Zeitpunkt des Erreichens eines GMFC-MLD Levels ≥ 3 [Jahre]	
n (%)	8 (100 %)
Ereignisse (%)	7 (88 %)
[Min, Max]* (Jahre)	[2,223; 13,336]
10. Perzentil* (Jahre)	2,22
25. Perzentil* (Jahre)	5,69
50. Perzentil/Median [95 %-KI]* (Jahre)	8,94 [2,223; 10,710]
75. Perzentil* (Jahre)	10,71
90. Perzentil* (Jahre)	13,34

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.
**: Deskriptive Zeitangaben basieren auf Ereignis- und Zensierungszeitpunkten.*

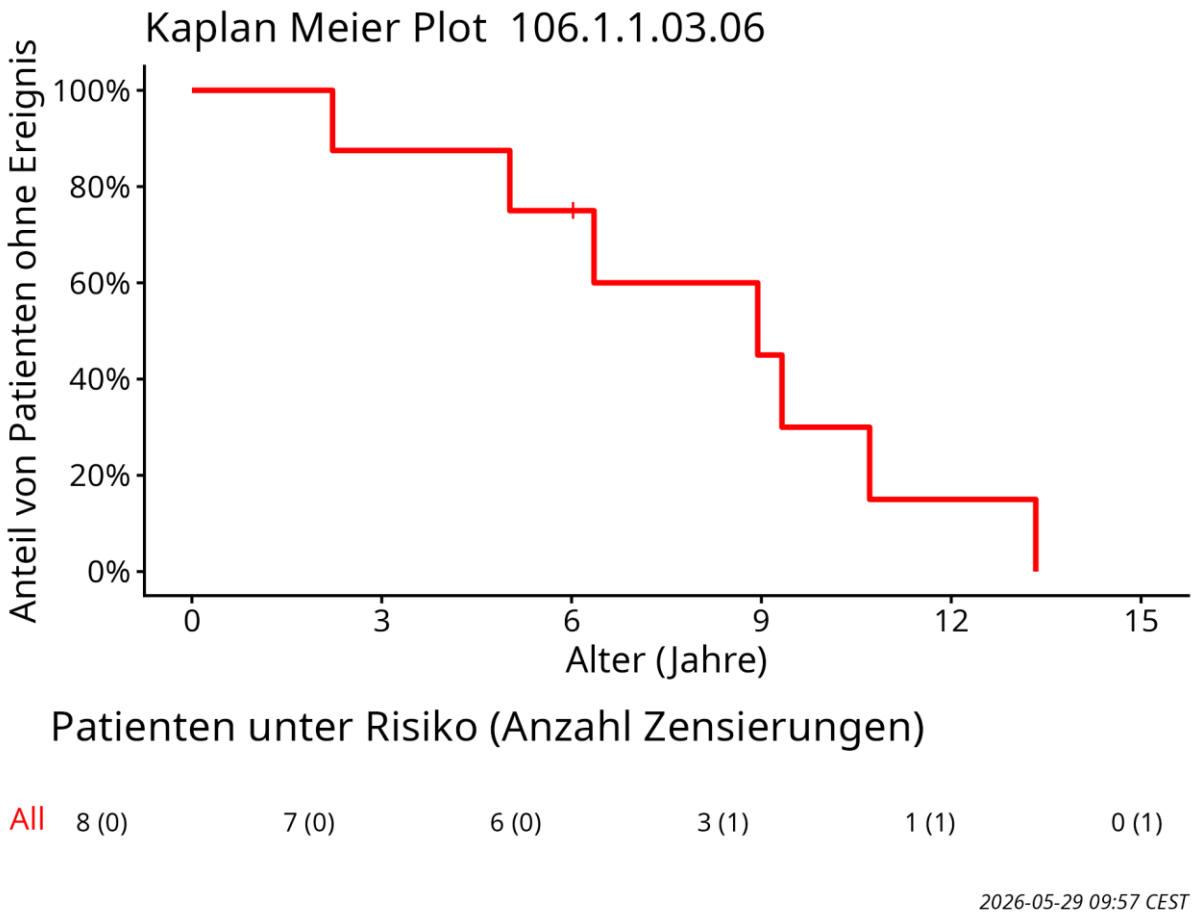


Abbildung 4-22: Studie 201222 – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 3“, frühsymptomatische Patienten

Tabelle 4-136: Studie 201222 – Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit GMFC-MLD Level ≥ 5 zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups“, frühsymptomatische Patienten

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**8**
Anzahl an Patienten mit GMFC-MLD Level ≥ 5	
n (%)	8 (100 %)
Ja (%) Nein (%)	5 (62 %) 3 (38 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-137: Studie 201222 – Ergebnisse für „Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 5“, frühsymptomatische Patienten

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**8**
Alter zum Zeitpunkt des Erreichens eines GMFC-MLD Levels ≥ 5 [Jahre]	
n (%)	8 (100 %)
Ereignisse (%)	5 (62 %)
[Min, Max]* (Jahre)	[2,527; 22,114]
10. Perzentil* (Jahre)	2,53
25. Perzentil* (Jahre)	5,93
50. Perzentil/Median [95 %-KI]* (Jahre)	12,33 [2,527; NB]
75. Perzentil* (Jahre)	NB
90. Perzentil* (Jahre)	NB

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.
**: Deskriptive Zeitangaben basieren auf Ereignis- und Zensierungszeitpunkten.*

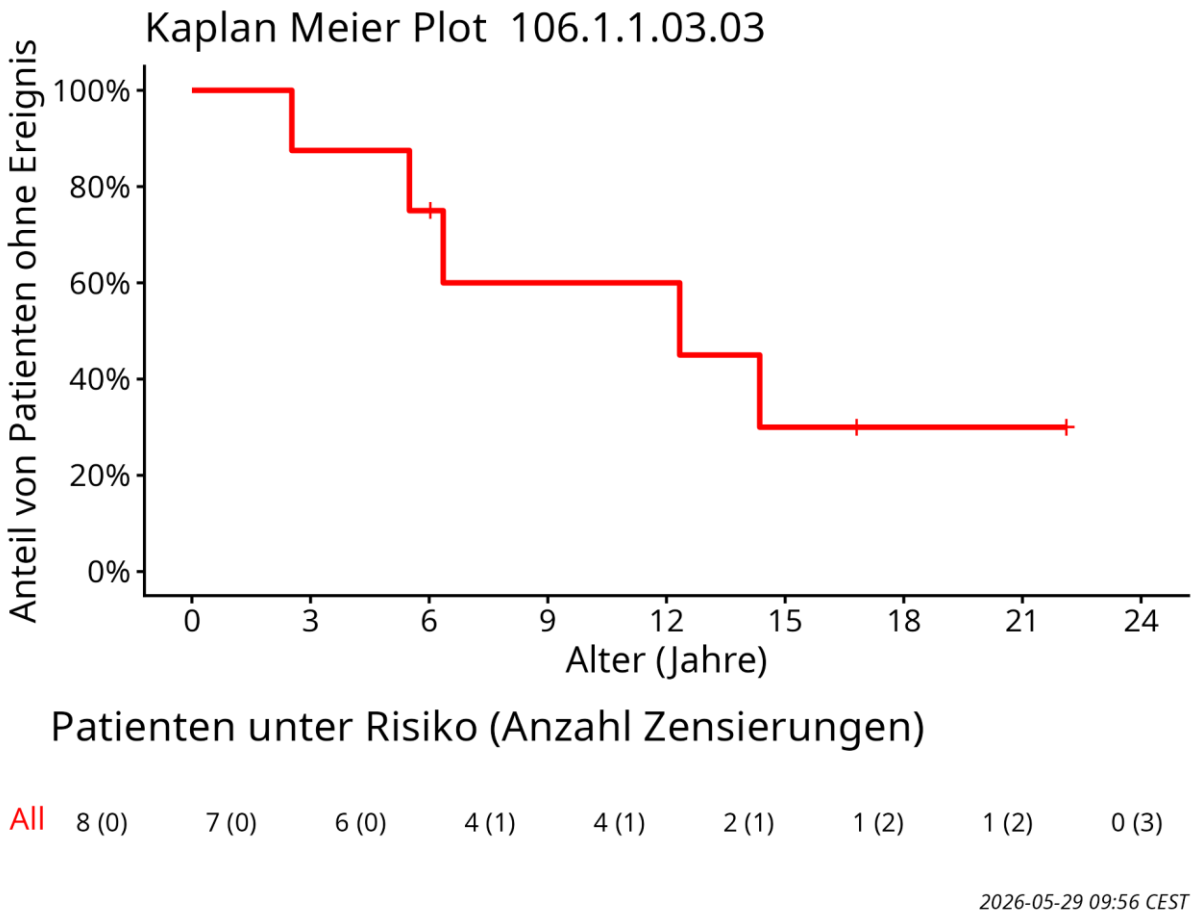


Abbildung 4-23: Studie 201222 – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 5“, frühsymptomatische Patienten

GMFM Score

Tabelle 4-138: Studie 201222 – Ergebnisse für „GMFM Score (%) zu Jahr 2 bis Jahr 9“, frühsymptomatische Patienten

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**8**
Gesamt GMFM Score [%] - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	8/8 (100)
MW (SD)	82,86 (8,660)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/6 (17)
MW (SD)	10,51 (NB)
Wert zu Baseline	
n/N (%)	8/8 (100)
MW (SD)	82,86 (8,660)
Median [95 %-KI]	83,93 [73,910; 87,060]
Minimum, Maximum	[71,090; 98,140]
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	6/6 (100)
MW (SD)	48,20 (30,837)
Median [95 %-KI]	55,55 [14,710; 69,000]
Minimum, Maximum	[8,330; 86,040]
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	6/6 (100)
MW (SD)	42,65 (29,272)
Median [95 %-KI]	43,88 [15,970; 69,880]
Minimum, Maximum	[4,200; 78,070]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**8**
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	6/6 (100)
MW (SD)	37,24 (24,862)
Median [95 %-KI]	40,15 [10,870; 62,300]
Minimum, Maximum	[6,040; 63,960]
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	4/6 (67)
MW (SD)	38,15 (23,623)
Median [95 %-KI]	37,47 [12,050; 65,620]
Minimum, Maximum	[12,050; 65,620]
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	2/6 (33)
MW (SD)	23,81 (15,698)
Median [95 %-KI]	23,81 [12,710; 34,910]
Minimum, Maximum	[12,710; 34,910]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	1/6 (17)
MW (SD)	12,71 (NB)
Median [95 %-KI]	12,71 [12,710; 12,710]
Minimum, Maximum	[12,710; 12,710]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	4/6 (67)
MW (SD)	29,49 (22,407)
Median [95 %-KI]	23,36 [11,990; 59,240]
Minimum, Maximum	[11,990; 59,240]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**8**
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	1/6 (17)
MW (SD)	10,51 (NB)
Median [95 %-KI]	10,51 [10,510; 10,510]
Minimum, Maximum	[10,510; 10,510]
Gesamt Dimension A [%] - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	8/8 (100)
MW (SD)	94,85 (6,195)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/6 (17)
MW (SD)	39,22 (NB)
Wert zu Baseline	
n/N (%)	8/8 (100)
MW (SD)	94,85 (6,195)
Median [95 %-KI]	98,04 [88,240; 100,000]
Minimum, Maximum	[86,270; 100,000]
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	6/6 (100)
MW (SD)	77,78 (28,135)
Median [95 %-KI]	90,19 [52,940; 100,000]
Minimum, Maximum	[33,330; 100,000]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**8**
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	6/6 (100)
MW (SD)	72,22 (31,698)
Median [95 %-KI]	80,39 [54,900; 100,000]
Minimum, Maximum	[17,650; 100,000]
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	6/6 (100)
MW (SD)	69,28 (31,658)
Median [95 %-KI]	84,31 [35,290; 88,240]
Minimum, Maximum	[23,530; 100,000]
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	4/6 (67)
MW (SD)	74,02 (24,974)
Median [95 %-KI]	77,45 [41,180; 100,000]
Minimum, Maximum	[41,180; 100,000]
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	2/6 (33)
MW (SD)	59,81 (26,340)
Median [95 %-KI]	59,81 [41,180; 78,430]
Minimum, Maximum	[41,180; 78,430]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	1/6 (17)
MW (SD)	41,18 (NB)
Median [95 %-KI]	41,18 [41,180; 41,180]
Minimum, Maximum	[41,180; 41,180]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**8**
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	4/6 (67)
MW (SD)	65,69 (27,935)
Median [95 %-KI]	61,77 [39,220; 100,000]
Minimum, Maximum	[39,220; 100,000]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	1/6 (17)
MW (SD)	39,22 (NB)
Median [95 %-KI]	39,22 [39,220; 39,220]
Minimum, Maximum	[39,220; 39,220]
Gesamt Dimension B [%] - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	8/8 (100)
MW (SD)	97,71 (3,325)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/6 (17)
MW (SD)	13,33 (NB)
Wert zu Baseline	
n/N (%)	8/8 (100)
MW (SD)	97,71 (3,325)
Median [95 %-KI]	99,16 [93,330; 100,000]
Minimum, Maximum	[91,670; 100,000]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**8**
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	6/6 (100)
MW (SD)	65,56 (41,682)
Median [95 %-KI]	85,00 [16,670; 98,330]
Minimum, Maximum	[8,330; 100,000]
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	6/6 (100)
MW (SD)	63,33 (41,688)
Median [95 %-KI]	80,00 [20,000; 96,670]
Minimum, Maximum	[3,330; 100,000]
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	6/6 (100)
MW (SD)	60,28 (39,822)
Median [95 %-KI]	73,34 [16,670; 93,330]
Minimum, Maximum	[6,670; 98,330]
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	4/6 (67)
MW (SD)	58,33 (37,439)
Median [95 %-KI]	59,16 [16,670; 98,330]
Minimum, Maximum	[16,670; 98,330]
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	2/6 (33)
MW (SD)	42,50 (31,820)
Median [95 %-KI]	42,50 [20,000; 65,000]
Minimum, Maximum	[20,000; 65,000]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**8**
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	1/6 (17)
MW (SD)	20,00 (NB)
Median [95 %-KI]	20,00 [20,000; 20,000]
Minimum, Maximum	[20,000; 20,000]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	4/6 (67)
MW (SD)	48,33 (40,070)
Median [95 %-KI]	39,16 [15,000; 100,000]
Minimum, Maximum	[15,000; 100,000]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	1/6 (17)
MW (SD)	13,33 (NB)
Median [95 %-KI]	13,33 [13,330; 13,330]
Minimum, Maximum	[13,330; 13,330]
Gesamt Dimension C [%] - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	8/8 (100)
MW (SD)	84,82 (13,644)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/6 (17)
MW (SD)	0,00 (NB)

201222	Behandlungsarm
	OTL-200
N	**8**
Wert zu Baseline	
n/N (%)	8/8 (100)
MW (SD)	84,82 (13,644)
Median [95 %-KI]	89,29 [69,050; 97,620]
Minimum, Maximum	[66,670; 100,000]
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	6/6 (100)
MW (SD)	49,61 (42,684)
Median [95 %-KI]	54,77 [0,000; 92,860]
Minimum, Maximum	[0,000; 95,240]
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	6/6 (100)
MW (SD)	41,27 (42,559)
Median [95 %-KI]	32,14 [2,380; 88,100]
Minimum, Maximum	[0,000; 92,860]
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	6/6 (100)
MW (SD)	37,30 (37,879)
Median [95 %-KI]	32,14 [2,380; 66,670]
Minimum, Maximum	[0,000; 90,480]
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	4/6 (67)
MW (SD)	37,50 (40,566)
Median [95 %-KI]	29,76 [2,380; 88,100]
Minimum, Maximum	[2,380; 88,100]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**8**
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	2/6 (33)
MW (SD)	9,53 (10,105)
Median [95 %-KI]	9,53 [2,380; 16,670]
Minimum, Maximum	[2,380; 16,670]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	1/6 (17)
MW (SD)	2,38 (NB)
Median [95 %-KI]	2,38 [2,380; 2,380]
Minimum, Maximum	[2,380; 2,380]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	4/6 (67)
MW (SD)	29,16 (39,857)
Median [95 %-KI]	15,47 [0,000; 85,710]
Minimum, Maximum	[0,000; 85,710]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	1/6 (17)
MW (SD)	0,00 (NB)
Median [95 %-KI]	0,00 [0,000; 0,000]
Minimum, Maximum	[0,000; 0,000]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**8**
Gesamt Dimension D [%] - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	8/8 (100)
MW (SD)	75,96 (8,981)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/6 (17)
MW (SD)	0,00 (NB)
Wert zu Baseline	
n/N (%)	8/8 (100)
MW (SD)	75,96 (8,981)
Median [95 %-KI]	74,36 [69,230; 79,490]
Minimum, Maximum	[64,100; 94,870]
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	6/6 (100)
MW (SD)	31,62 (28,584)
Median [95 %-KI]	34,62 [2,560; 41,030]
Minimum, Maximum	[0,000; 76,920]
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	6/6 (100)
MW (SD)	24,36 (25,059)
Median [95 %-KI]	19,23 [2,560; 38,460]
Minimum, Maximum	[0,000; 66,670]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**8**
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	6/6 (100)
MW (SD)	14,96 (16,731)
Median [95 %-KI]	10,26 [0,000; 28,210]
Minimum, Maximum	[0,000; 41,030]
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	4/6 (67)
MW (SD)	16,02 (13,627)
Median [95 %-KI]	15,38 [0,000; 33,330]
Minimum, Maximum	[0,000; 33,330]
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	2/6 (33)
MW (SD)	5,13 (7,255)
Median [95 %-KI]	5,13 [0,000; 10,260]
Minimum, Maximum	[0,000; 10,260]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	1/6 (17)
MW (SD)	0,00 (NB)
Median [95 %-KI]	0,00 [0,000; 0,000]
Minimum, Maximum	[0,000; 0,000]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	4/6 (67)
MW (SD)	3,21 (3,846)
Median [95 %-KI]	2,56 [0,000; 7,690]
Minimum, Maximum	[0,000; 7,690]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**8**
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	1/6 (17)
MW (SD)	0,00 (NB)
Median [95 %-KI]	0,00 [0,000; 0,000]
Minimum, Maximum	[0,000; 0,000]
Gesamt Dimension E [%] - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	8/8 (100)
MW (SD)	60,94 (20,214)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/6 (17)
MW (SD)	0,00 (NB)
Wert zu Baseline	
n/N (%)	8/8 (100)
MW (SD)	60,94 (20,214)
Median [95 %-KI]	65,28 [38,890; 70,830]
Minimum, Maximum	[33,330; 95,830]
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	6/6 (100)
MW (SD)	16,43 (22,350)
Median [95 %-KI]	9,03 [1,390; 19,440]
Minimum, Maximum	[0,000; 59,720]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**8**
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	6/6 (100)
MW (SD)	12,04 (15,257)
Median [95 %-KI]	7,64 [0,000; 18,060]
Minimum, Maximum	[0,000; 38,890]
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	6/6 (100)
MW (SD)	4,40 (8,801)
Median [95 %-KI]	0,69 [0,000; 2,780]
Minimum, Maximum	[0,000; 22,220]
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	4/6 (67)
MW (SD)	4,86 (4,876)
Median [95 %-KI]	4,86 [0,000; 9,720]
Minimum, Maximum	[0,000; 9,720]
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	2/6 (33)
MW (SD)	2,08 (2,949)
Median [95 %-KI]	2,08 [0,000; 4,170]
Minimum, Maximum	[0,000; 4,170]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	1/6 (17)
MW (SD)	0,00 (NB)
Median [95 %-KI]	0,00 [0,000; 0,000]
Minimum, Maximum	[0,000; 0,000]

201222	Behandlungsarm
	OTL-200
N	**8**
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	4/6 (67)
MW (SD)	1,04 (1,331)
Median [95 %-KI]	0,69 [0,000; 2,780]
Minimum, Maximum	[0,000; 2,780]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	1/6 (17)
MW (SD)	0,00 (NB)
Median [95 %-KI]	0,00 [0,000; 0,000]
Minimum, Maximum	[0,000; 0,000]
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Neuropsychologische Tests

Tabelle 4-139: Studie 201222 – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Gesamt IQ Score zu Jahr 2 bis Jahr 9“, frühsymptomatische Patienten

201222	Behandlungsarm
	OTL-200
N	**8**
Gesamt-IQ: Score - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	6/8 (75)
MW (SD)	86,17 (14,675)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/6 (17)
MW (SD)	62,00 (NB)

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**8**
Wert zu Baseline	
n/N (%)	6/6 (100)
MW (SD)	86,17 (14,675)
Median [95 %-KI]	91,00 [84,000; 96,000]
Minimum, Maximum	[58,000; 97,000]
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	4/6 (67)
MW (SD)	99,25 (18,154)
Median [95 %-KI]	93,00 [86,000; 125,000]
Minimum, Maximum	[86,000; 125,000]
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	4/6 (67)
MW (SD)	81,75 (17,134)
Median [95 %-KI]	79,50 [64,000; 104,000]
Minimum, Maximum	[64,000; 104,000]
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	3/6 (50)
MW (SD)	84,67 (12,503)
Median [95 %-KI]	79,00 [76,000; 99,000]
Minimum, Maximum	[76,000; 99,000]
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	2/6 (33)
MW (SD)	96,00 (16,971)
Median [95 %-KI]	96,00 [84,000; 108,000]
Minimum, Maximum	[84,000; 108,000]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**8**
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	0/6 (0)
MW (SD)	NB (NB)
Median [95 %-KI]	NB [NB; NB]
Minimum, Maximum	[NB; NB]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	0/6 (0)
MW (SD)	NB (NB)
Median [95 %-KI]	NB [NB; NB]
Minimum, Maximum	[NB; NB]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	3/6 (50)
MW (SD)	68,67 (13,614)
Median [95 %-KI]	64,00 [58,000; 84,000]
Minimum, Maximum	[58,000; 84,000]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	1/6 (17)
MW (SD)	62,00 (NB)
Median [95 %-KI]	62,00 [62,000; 62,000]
Minimum, Maximum	[62,000; 62,000]
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-140: Studie 201222 – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Gesamt IQ Responder“, frühsymptomatische Patienten

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
Gesamt-IQ: Responder	
Jahr 2	4/4 (100 %)
Jahr 3	4/4 (100 %)
Jahr 4	3/4 (75 %)
Jahr 5	2/3 (67 %)
Jahr 6	0/4 (0 %)
Jahr 7	0/3 (0 %)
Jahr 8	3/3 (100 %)
Jahr 9	1/1 (100 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-141: Studie 201222 – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index Score zu Jahr 2 bis Jahr 9“, frühsymptomatische Patienten

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**8**
Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index: Score - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	5/8 (62)
MW (SD)	60,40 (8,678)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/6 (17)
MW (SD)	47,00 (NB)

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**8**
Wert zu Baseline	
n/N (%)	5/6 (83)
MW (SD)	60,40 (8,678)
Median [95 %-KI]	62,00 [47,000; 70,000]
Minimum, Maximum	[47,000; 70,000]
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	4/6 (67)
MW (SD)	60,25 (13,500)
Median [95 %-KI]	57,50 [47,000; 79,000]
Minimum, Maximum	[47,000; 79,000]
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	4/6 (67)
MW (SD)	52,75 (3,202)
Median [95 %-KI]	52,50 [50,000; 56,000]
Minimum, Maximum	[50,000; 56,000]
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	4/6 (67)
MW (SD)	50,00 (4,243)
Median [95 %-KI]	48,50 [47,000; 56,000]
Minimum, Maximum	[47,000; 56,000]
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	2/6 (33)
MW (SD)	53,00 (4,243)
Median [95 %-KI]	53,00 [50,000; 56,000]
Minimum, Maximum	[50,000; 56,000]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**8**
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	0/6 (0)
MW (SD)	NB (NB)
Median [95 %-KI]	NB [NB; NB]
Minimum, Maximum	[NB; NB]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	0/6 (0)
MW (SD)	NB (NB)
Median [95 %-KI]	NB [NB; NB]
Minimum, Maximum	[NB; NB]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	3/6 (50)
MW (SD)	50,00 (5,196)
Median [95 %-KI]	47,00 [47,000; 56,000]
Minimum, Maximum	[47,000; 56,000]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	1/6 (17)
MW (SD)	47,00 (NB)
Median [95 %-KI]	47,00 [47,000; 47,000]
Minimum, Maximum	[47,000; 47,000]
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-142: Studie 201222 – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index Responder“, frühsymptomatische Patienten

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index: Responder	
Jahr 2	3/4 (75 %)
Jahr 3	1/4 (25 %)
Jahr 4	1/4 (25 %)
Jahr 5	1/3 (33 %)
Jahr 6	0/4 (0 %)
Jahr 7	0/3 (0 %)
Jahr 8	1/3 (33 %)
Jahr 9	0/1 (0 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-143: Studie 201222 – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Arbeitsgedächtnis-Index Score zu Jahr 2 bis Jahr 9“, frühsymptomatische Patienten

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**8**
Arbeitsgedächtnis-Index: Score - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	3/8 (38)
MW (SD)	101,00 (9,165)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/6 (17)
MW (SD)	67,00 (NB)

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**8**
Wert zu Baseline	
n/N (%)	3/3 (100)
MW (SD)	101,00 (9,165)
Median [95 %-KI]	103,00 [91,000; 109,000]
Minimum, Maximum	[91,000; 109,000]
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	3/6 (50)
MW (SD)	96,00 (19,287)
Median [95 %-KI]	88,00 [82,000; 118,000]
Minimum, Maximum	[82,000; 118,000]
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	3/6 (50)
MW (SD)	91,00 (13,077)
Median [95 %-KI]	85,00 [82,000; 106,000]
Minimum, Maximum	[82,000; 106,000]
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	4/6 (67)
MW (SD)	79,75 (26,311)
Median [95 %-KI]	82,00 [46,000; 109,000]
Minimum, Maximum	[46,000; 109,000]
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	2/6 (33)
MW (SD)	96,50 (28,991)
Median [95 %-KI]	96,50 [76,000; 117,000]
Minimum, Maximum	[76,000; 117,000]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**8**
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	0/6 (0)
MW (SD)	NB (NB)
Median [95 %-KI]	NB [NB; NB]
Minimum, Maximum	[NB; NB]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	0/6 (0)
MW (SD)	NB (NB)
Median [95 %-KI]	NB [NB; NB]
Minimum, Maximum	[NB; NB]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	3/6 (50)
MW (SD)	79,00 (13,748)
Median [95 %-KI]	76,00 [67,000; 94,000]
Minimum, Maximum	[67,000; 94,000]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	1/6 (17)
MW (SD)	67,00 (NB)
Median [95 %-KI]	67,00 [67,000; 67,000]
Minimum, Maximum	[67,000; 67,000]
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-144: Studie 201222 – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Arbeitsgedächtnis-Index Responder“, frühsymptomatische Patienten

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
Arbeitsgedächtnis-Index: Responder	
Jahr 2	3/4 (75 %)
Jahr 3	3/4 (75 %)
Jahr 4	3/4 (75 %)
Jahr 5	2/3 (67 %)
Jahr 6	0/4 (0 %)
Jahr 7	0/3 (0 %)
Jahr 8	3/3 (100 %)
Jahr 9	1/1 (100 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-145: Studie 201222 – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verbaler IQ Score zu Jahr 2 bis Jahr 9“, frühsymptomatische Patienten

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**8**
Verbaler IQ: Score - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	8/8 (100)
MW (SD)	98,50 (12,048)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/6 (17)
MW (SD)	74,00 (NB)

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**8**
Wert zu Baseline	
n/N (%)	8/8 (100)
MW (SD)	98,50 (12,048)
Median [95 %-KI]	102,50 [89,000; 110,000]
Minimum, Maximum	[76,000; 112,000]
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	5/6 (83)
MW (SD)	99,00 (33,867)
Median [95 %-KI]	102,00 [47,000; 140,000]
Minimum, Maximum	[47,000; 140,000]
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	5/6 (83)
MW (SD)	79,00 (26,514)
Median [95 %-KI]	90,00 [50,000; 104,000]
Minimum, Maximum	[50,000; 104,000]
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	5/6 (83)
MW (SD)	83,40 (19,411)
Median [95 %-KI]	92,00 [50,000; 96,000]
Minimum, Maximum	[50,000; 96,000]
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	4/6 (67)
MW (SD)	81,75 (31,805)
Median [95 %-KI]	76,50 [53,000; 121,000]
Minimum, Maximum	[53,000; 121,000]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**8**
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	2/6 (33)
MW (SD)	56,00 (4,243)
Median [95 %-KI]	56,00 [53,000; 59,000]
Minimum, Maximum	[53,000; 59,000]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	1/6 (17)
MW (SD)	56,00 (NB)
Median [95 %-KI]	56,00 [56,000; 56,000]
Minimum, Maximum	[56,000; 56,000]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	4/6 (67)
MW (SD)	75,50 (14,549)
Median [95 %-KI]	78,00 [56,000; 90,000]
Minimum, Maximum	[56,000; 90,000]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	1/6 (17)
MW (SD)	74,00 (NB)
Median [95 %-KI]	74,00 [74,000; 74,000]
Minimum, Maximum	[74,000; 74,000]
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-146: Studie 201222 – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verbaler IQ Responder“, frühsymptomatische Patienten

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
Verbaler IQ: Responder	
Jahr 2	4/4 (100 %)
Jahr 3	3/4 (75 %)
Jahr 4	3/4 (75 %)
Jahr 5	2/3 (67 %)
Jahr 6	0/3 (0 %)
Jahr 7	0/3 (0 %)
Jahr 8	3/3 (100 %)
Jahr 9	1/1 (100 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-147: Studie 201222 – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Performance IQ Score zu Jahr 2 bis Jahr 9“, frühsymptomatische Patienten

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**8**
Performance IQ: Score - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	8/8 (100)
MW (SD)	90,75 (22,525)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/6 (17)
MW (SD)	89,00 (NB)

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**8**
Wert zu Baseline	
n/N (%)	8/8 (100)
MW (SD)	90,75 (22,525)
Median [95 %-KI]	88,00 [80,000; 119,000]
Minimum, Maximum	[50,000; 119,000]
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	6/6 (100)
MW (SD)	95,00 (34,624)
Median [95 %-KI]	101,00 [55,000; 115,000]
Minimum, Maximum	[55,000; 143,000]
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	6/6 (100)
MW (SD)	88,33 (31,386)
Median [95 %-KI]	87,00 [55,000; 111,000]
Minimum, Maximum	[55,000; 135,000]
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	6/6 (100)
MW (SD)	88,83 (30,334)
Median [95 %-KI]	94,00 [55,000; 100,000]
Minimum, Maximum	[55,000; 135,000]
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	4/6 (67)
MW (SD)	92,75 (30,902)
Median [95 %-KI]	98,50 [55,000; 119,000]
Minimum, Maximum	[55,000; 119,000]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**8**
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	2/6 (33)
MW (SD)	65,00 (14,142)
Median [95 %-KI]	65,00 [55,000; 75,000]
Minimum, Maximum	[55,000; 75,000]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	1/6 (17)
MW (SD)	55,00 (NB)
Median [95 %-KI]	55,00 [55,000; 55,000]
Minimum, Maximum	[55,000; 55,000]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	4/6 (67)
MW (SD)	79,25 (21,046)
Median [95 %-KI]	79,00 [55,000; 104,000]
Minimum, Maximum	[55,000; 104,000]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	1/6 (17)
MW (SD)	89,00 (NB)
Median [95 %-KI]	89,00 [89,000; 89,000]
Minimum, Maximum	[89,000; 89,000]
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-148: Studie 201222 – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Performance Responder“, frühsymptomatische Patienten

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
Performance IQ Score: Responder	
Jahr 2	4/4 (100 %)
Jahr 3	4/4 (100 %)
Jahr 4	4/4 (100 %)
Jahr 5	2/3 (67 %)
Jahr 6	0/3 (0 %)
Jahr 7	0/3 (0 %)
Jahr 8	3/3 (100 %)
Jahr 9	1/1 (100 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Entwicklungsquotient (Performance Score)

Tabelle 4-149: Studie 201222 – Deskriptive Ergebnisse für „Entwicklungsquotient (Performance Score) zu Jahr 2 bis Jahr 9“, frühsymptomatische Patienten

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**8**
Development quotient (performance): Score - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	2/8 (25)
MW (SD)	83,11 (11,016)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/6 (17)
MW (SD)	5,19 (NB)

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**8**
Wert zu Baseline	
n/N (%)	2/2 (100)
MW (SD)	83,11 (11,016)
Median [95 %-KI]	83,11 [75,318; 90,897]
Minimum, Maximum	[75,318; 90,897]
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	3/6 (50)
MW (SD)	37,85 (54,441)
Median [95 %-KI]	6,50 [6,337; 100,712]
Minimum, Maximum	[6,337; 100,712]
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	3/6 (50)
MW (SD)	31,01 (44,989)
Median [95 %-KI]	5,63 [4,435; 82,951]
Minimum, Maximum	[4,435; 82,951]
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	3/6 (50)
MW (SD)	16,88 (23,199)
Median [95 %-KI]	3,75 [3,219; 43,663]
Minimum, Maximum	[3,219; 43,663]
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	2/6 (33)
MW (SD)	14,63 (14,336)
Median [95 %-KI]	14,63 [4,488; 24,762]
Minimum, Maximum	[4,488; 24,762]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**8**
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	2/6 (33)
MW (SD)	12,92 (11,764)
Median [95 %-KI]	12,92 [4,605; 21,242]
Minimum, Maximum	[4,605; 21,242]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	1/6 (17)
MW (SD)	4,84 (NB)
Median [95 %-KI]	4,84 [4,845; 4,845]
Minimum, Maximum	[4,845; 4,845]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	1/6 (17)
MW (SD)	5,19 (NB)
Median [95 %-KI]	5,19 [5,191; 5,191]
Minimum, Maximum	[5,191; 5,191]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	0/6 (NB)
MW (SD)	NB (NB)
Median [95 %-KI]	NB [NB; NB]
Minimum, Maximum	[NB; NB]
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-150: Studie 201222 – Ergebnisse für „Entwicklungsquotient (Performance Score) – Responder“, frühsymptomatische Patienten

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
Entwicklungsquotient (Performance): Responder	
Jahr 2	1/3 (33 %)
Jahr 3	0/3 (0 %)
Jahr 4	0/3 (0 %)
Jahr 5	0/2 (0 %)
Jahr 6	0/2 (0 %)
Jahr 7	0/1 (0 %)
Jahr 8	0/1 (0 %)
Jahr 9	0/0 (NB)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Präspezifizierte Sensitivitätsanalysen für GMFM Gesamtscore und ARSA -Aktivität der Studie 201222

Tabelle 4-151: Studie 201222 – Sensitivitätsanalyse für GMFM Gesamtscore bis Jahr 5 – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**20**
Gesamt GMFM Score [%]: Sensitivitätsanalyse	
Baseline	
n/N (%)	20/20 (100)
MW (SD)	74,67 (21,150)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	6/15 (40)
MW (SD)	91,29 (11,854)

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**20**
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	17/18 (94)
LS MW (SE)	62,42 (7,776)
95 %-KI	[46,477; 78,365]
MW (SD)	73,42 (27,745)
Median [95 %-KI]	85,84 [69,000; 91,010]
Minimum, Maximum	[8,330; 100,000]
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	17/17 (100)
LS MW (SE)	65,34 (7,447)
95 %-KI	[50,085; 80,603]
MW (SD)	75,33 (25,300)
Median [95 %-KI]	79,56 [71,210; 95,170]
Minimum, Maximum	[15,970; 100,000]
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	15/17 (88)
LS MW (SE)	67,33 (8,355)
95 %-KI	[50,167; 84,487]
MW (SD)	71,21 (30,150)
Median [95 %-KI]	76,33 [62,300; 96,560]
Minimum, Maximum	[10,870; 100,000]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**20**
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	9/16 (56)
LS MW (SE)	67,67 (10,367)
95 %-KI	[46,391; 88,946]
MW (SD)	67,37 (32,152)
Median [95 %-KI]	73,49 [48,360; 95,730]
Minimum, Maximum	[12,050; 100,000]
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-152: Studie 201222 – Sensitivitätsanalyse für ARSA-Aktivität bis Jahr 3– nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**20**
ARSA Aktivität bis Jahr 3: Sensitivitätsanalyse	
Baseline	
n/N (%)	19/20 (95)
MW (SD)	1,90 (0,888)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	0/0 (NB)
MW (SD)	NB (NB)

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**20**
Wert zu Tag 14	
n/N (%)	10/20 (50)
LS MW (SE)	102,71 (141,265)
95 %-KI	[-174,166; 379,583]
MW (SD)	16,80 (11,714)
Median [95 %-KI]	15,72 [5,950; 24,690]
Minimum, Maximum	[1,590; 34,520]
Wert zu Tag 28	
n/N (%)	20/20 (100)
LS MW (SE)	104,52 (105,329)
95 %-KI	[-101,922; 310,960]
MW (SD)	102,86 (128,875)
Median [95 %-KI]	52,33 [20,240; 81,150]
Minimum, Maximum	[4,960; 481,480]
Wert zu Tag 42	
n/N (%)	18/20 (90)
LS MW (SE)	154,96 (111,501)
95 %-KI	[-63,578; 373,497]
MW (SD)	119,39 (123,649)
Median [95 %-KI]	64,58 [43,060; 167,560]
Minimum, Maximum	[15,870; 490,280]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**20**
Wert zu Tag 60	
n/N (%)	20/20 (100)
LS MW (SE)	217,00 (105,329)
95 %-KI	[10,564; 423,445]
MW (SD)	214,32 (199,603)
Median [95 %-KI]	179,25 [85,320; 240,380]
Minimum, Maximum	[11,430; 855,850]
Wert zu Monat 3	
n/N (%)	20/20 (100)
LS MW (SE)	283,55 (105,329)
95 %-KI	[77,107; 489,989]
MW (SD)	275,06 (278,332)
Median [95 %-KI]	143,41 [113,210; 313,690]
Minimum, Maximum	[50,220; 1126,340]
Wert zu Monat 6	
n/N (%)	16/19 (84)
LS MW (SE)	230,32 (115,117)
95 %-KI	[4,696; 455,948]
MW (SD)	152,04 (103,459)
Median [95 %-KI]	137,04 [85,580; 156,550]
Minimum, Maximum	[9,520; 379,170]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**20**
Wert zu Monat 9	
n/N (%)	18/19 (95)
LS MW (SE)	250,67 (109,743)
95 %-KI	[35,579; 465,766]
MW (SD)	241,17 (221,605)
Median [95 %-KI]	173,49 [91,370; 310,320]
Minimum, Maximum	[12,000; 721,130]
Wert zu Jahr 1	
n/N (%)	17/18 (94)
LS MW (SE)	301,20 (112,424)
95 %-KI	[80,848; 521,543]
MW (SD)	304,31 (498,024)
Median [95 %-KI]	180,06 [61,510; 239,000]
Minimum, Maximum	[46,300; 2126,500]
Wert zu Jahr 1.5	
n/N (%)	17/18 (94)
LS MW (SE)	403,17 (112,414)
95 %-KI	[182,839; 623,493]
MW (SD)	405,66 (487,152)
Median [95 %-KI]	213,50 [115,810; 333,930]
Minimum, Maximum	[14,090; 1472,840]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**20**
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	16/18 (89)
LS MW (SE)	330,98 (115,655)
95 %-KI	[104,299; 557,658]
MW (SD)	287,20 (312,260)
Median [95 %-KI]	183,53 [98,610; 261,800]
Minimum, Maximum	[24,010; 1242,300]
Wert zu Jahr 2.5	
n/N (%)	15/18 (83)
LS MW (SE)	596,48 (118,884)
95 %-KI	[363,473; 829,491]
MW (SD)	518,02 (772,235)
Median [95 %-KI]	290,83 [176,590; 404,860]
Minimum, Maximum	[41,960; 3122,560]
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	17/18 (94)
LS MW (SE)	741,39 (112,372)
95 %-KI	[521,150; 961,639]
MW (SD)	719,62 (1065,515)
Median [95 %-KI]	281,85 [175,300; 538,690]
Minimum, Maximum	[17,660; 3876,980]
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Anhang 4-H: Darstellung der Daten für Studie 201222/MSAS

Nachbeobachtungsdauer

Tabelle 4-153: Geschwisterkinder-Analyse der Studie 201222 – Dauer des Follow-Ups

201222	Behandlungsarm	
	OTL-200 N = 11	NHx N = 10
Dauer des Follow-Ups, Jahre		
n Mittelwert SD Median Minimum Maximum	11 12,21 1,80 12,16 10,01 15,23	10 5,65 4,71 4,06 1,96 17,94
Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.		

Gesamtüberleben

Tabelle 4-154: Studie 201222/MSAS – Ergebnisse für „Überlebensrate“

201222	Behandlungsarm		OTL-200 vs. NHx Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	OTL-200	NHx			
N	**11**	**10**	**RR**	**OR**	**ARR**
Überlebensrate					
n (%)	11 (100 %)	10 (100 %)	1,92 [1,049; 3,502] 0,0124	23,00 [1,070; 494,573] 0,0124	0,50 [0,190; 0,810] 0,0016
Ja (%) Nein (%)	11 (100 %) 0 (0 %)	5 (50 %) 5 (50 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Tabelle 4-155: Studie 201222/MSAS – Ergebnisse für „Alter zum Zeitpunkt des Todes“

201222	**Behandlungsarm**		**OTL-200 vs. NHx**
	OTL-200	**NHx**	**Proportional Hazard Annahme**
N	**11**	**10**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
Alter zum Zeitpunkt des Todes [Jahre]			
n (%)	11 (100 %)	10 (100 %)	
Ereignisse (%)	0 (0 %)	5 (50 %)	
[Min, Max]* (Jahre)	[11,348; 22,398]	[3,526; 19,896]	
10. Perzentil* (Jahre)	NB	4,31	NB
25. Perzentil* (Jahre)	NB	5,69	NB
50. Perzentil/Median [95 %-KI]* (Jahre)	NB [NB; NB]	10,19 [3,526; NB]	[NB; NB] NB
75. Perzentil* (Jahre)	NB	NB	
90. Perzentil* (Jahre)	NB	NB	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.
**: Deskriptive Zeitangaben basieren auf Ereignis- und Zensierungszeitpunkten.*

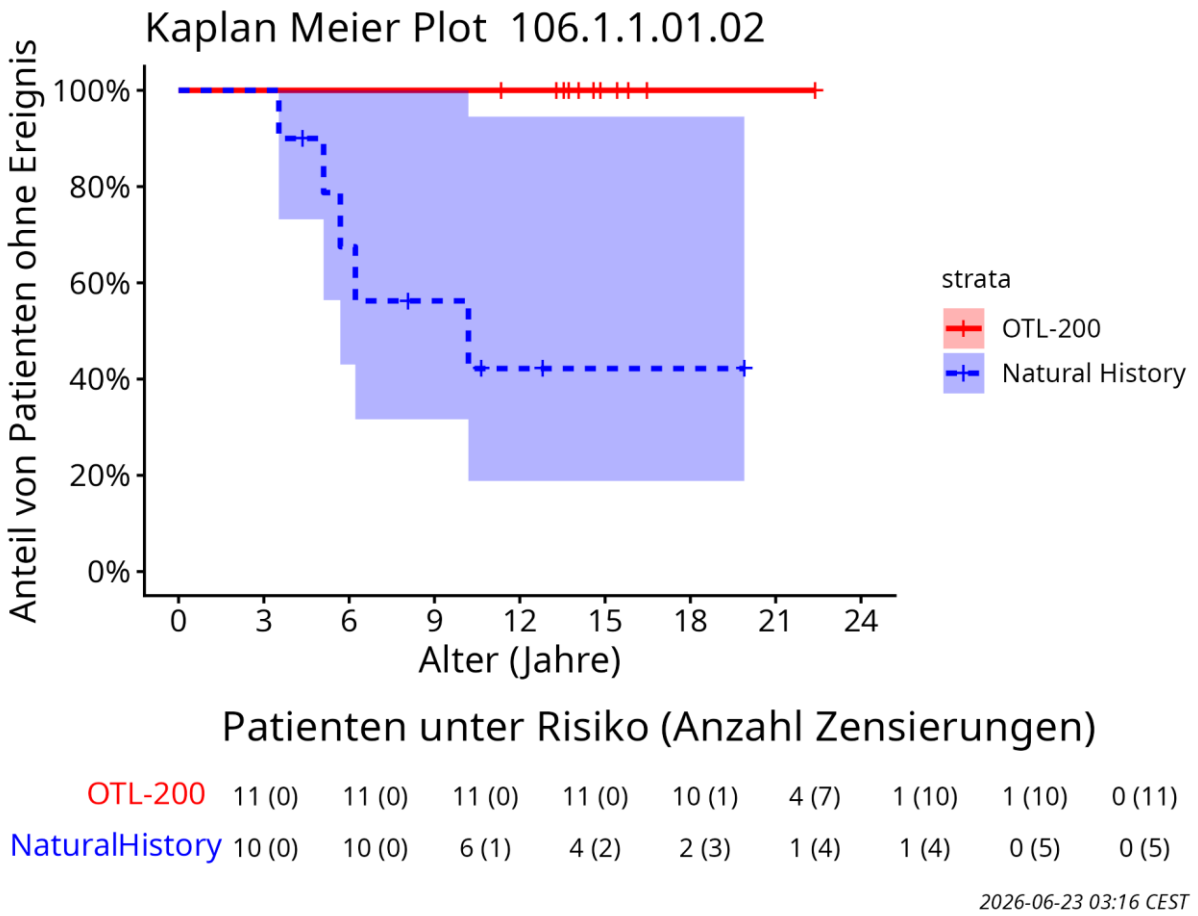


Abbildung 4-24: Studie 201222/MSAS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter zum Zeitpunkt des Todes“

Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS)

Tabelle 4-156: Studie 201222/MSAS – Ergebnisse für „Anteil überlebende Patienten ohne schwere motorische Beeinträchtigung“

201222	Behandlungsarm		OTL-200 vs. NHx Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	OTL-200	NHx			
N	**11**	**10**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl an Patienten mit sMFS					
n (%)	11 (100 %)	10 (100 %)	17,42 [1,143; 265,341] 0,0003	79,80 [3,383; > 999] 0,0003	0,82 [0,590; 1,046] < 0,0001
Ja (%) Nein (%)	9 (82 %) 2 (18 %)	0 (0 %) 10 (100 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Tabelle 4-157: Studie 201222/MSAS – Ergebnisse für „Alter zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“

201222	**Behandlungsarm**		**OTL-200 vs. NHx**
	OTL-200	**NHx**	**Proportional Hazard Annahme**
N	**11**	**10**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
Alter zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung [Jahre]			
n (%)	11 (100 %)	10 (100 %)	
Ereignisse (%)	2 (18 %)	10 (100 %)	
[Min, Max]* (Jahre)	[2,661; 22,398]	[1,859; 10,229]	
10. Perzentil* (Jahre)	13,57	2,19	0,0883
25. Perzentil* (Jahre)	NB	2,70	
50. Perzentil/Median [95 %-KI]* (Jahre)	NB [13,574; NB]	4,04 [1,859; 6,322]	0,04 [0,005; 0,317] < 0,0001
75. Perzentil* (Jahre)	NB	6,32	
90. Perzentil* (Jahre)	NB	8,76	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.
**: Deskriptive Zeitangaben basieren auf Ereignis- und Zensierungszeitpunkten.*

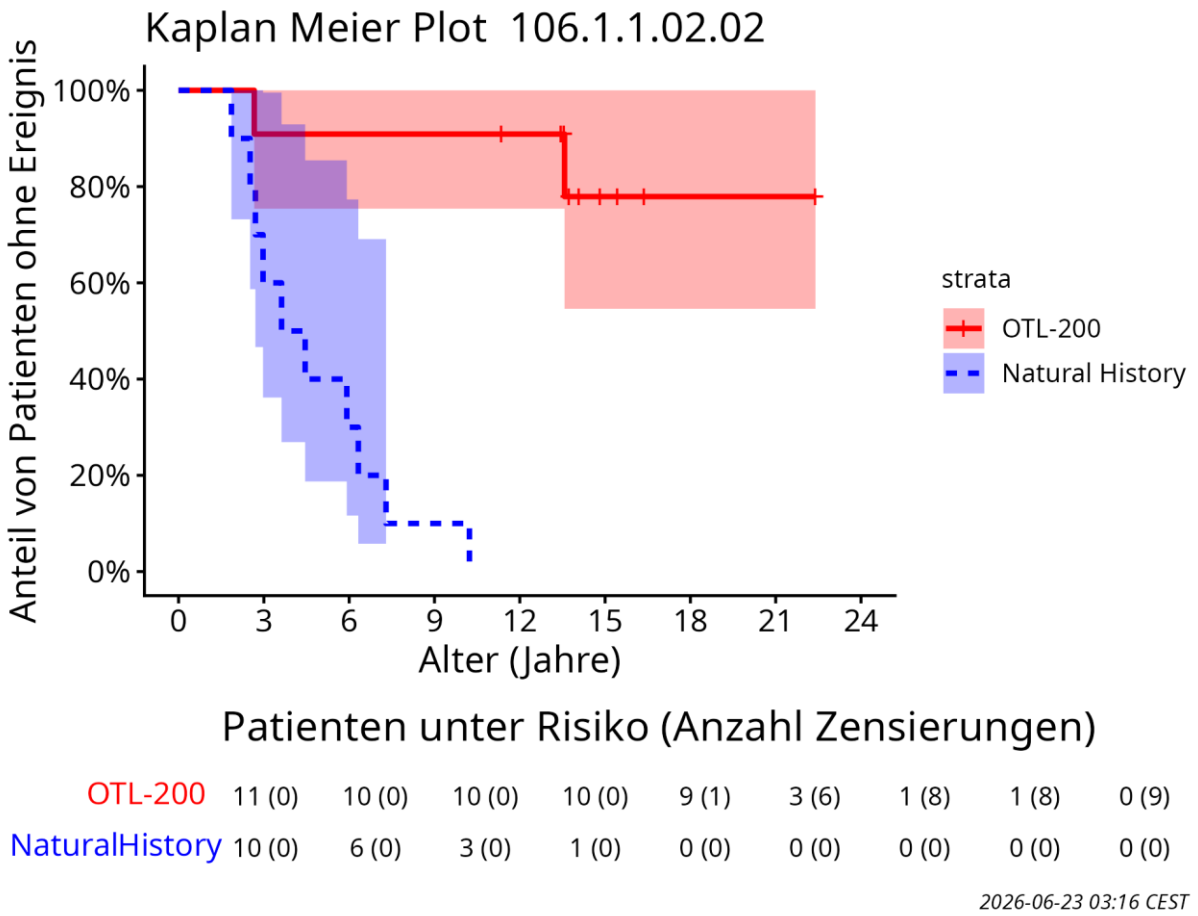


Abbildung 4-25: Studie 201222/MSAS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“

GMFC-MLD Level

Tabelle 4-158: Studie 201222/MSAS – Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit GMFC-MLD Level ≥ 3 zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups“

201222	Behandlungsarm		OTL-200 vs. NHx Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	OTL-200	NHx			
N	**11**	**10**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl an Patienten mit GMFC-MLD Level ≥ 3					
n (%)	11 (100 %)	10 (100 %)	0,39 [0,187; 0,825] 0,0036	0,03 [0,001; 0,614] 0,0036	-0,64 [-0,921; -0,352] < 0,0001
Ja (%) Nein (%)	4 (36 %) 7 (64 %)	10 (100 %) 0 (0 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Tabelle 4-159: Studie 201222/MSAS – Ergebnisse für „Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 3“

201222	**Behandlungsarm**		**OTL-200 vs. NHx**
	OTL-200	**NHx**	**Proportional Hazard Annahme**
N	**11**	**10**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
Alter zum Zeitpunkt des Erreichens eines GMFC-MLD Levels ≥ 3 [Jahre]			
n (%)	11 (100 %)	10 (100 %)	0,0135 0,04 [0,005; 0,325] < 0,0001
Ereignisse (%)	4 (36 %)	10 (100 %)	
[Min, Max]* (Jahre)	[2,223; 16,277]	[2,546; 9,574]	
10. Perzentil* (Jahre)	10,19	2,60	
25. Perzentil* (Jahre)	12,36	3,00	
50. Perzentil/Median [95 %-KI]* (Jahre)	NB [10,193; NB]	4,11 [2,546; 6,957]	
75. Perzentil* (Jahre)	NB	6,96	
90. Perzentil* (Jahre)	NB	8,41	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.
**: Deskriptive Zeitangaben basieren auf Ereignis- und Zensierungszeitpunkten.*

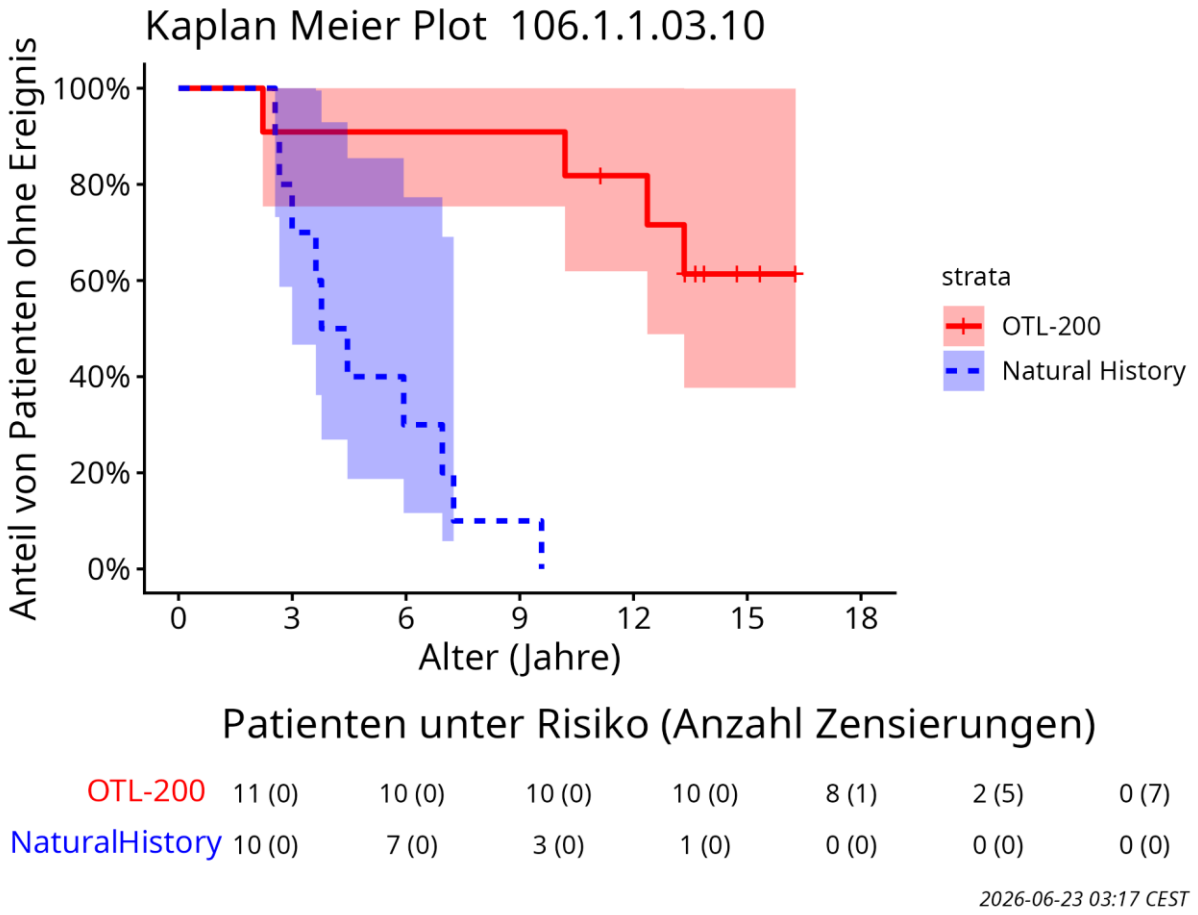


Abbildung 4-26: Studie 201222/MSAS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 3“

Tabelle 4-160: Studie 201222/MSAS – Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit GMFC-MLD Level ≥ 5 zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups“

201222	**Behandlungsarm**		**OTL-200 vs. NHx Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	OTL-200	**NHx**			
N	**11**	**10**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl an Patienten mit GMFC-MLD Level ≥ 5					
n (%)	11 (100 %)	10 (100 %)	0,22 [0,072; 0,663] 0,0003	0,01 [0,001; 0,296] 0,0003	-0,82 [-1,046; -0,590] < 0,0001
Ja (%) Nein (%)	2 (18 %) 9 (82 %)	10 (100 %) 0 (0 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Tabelle 4-161: Studie 201222/MSAS – Ergebnisse für „Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 5“

201222	**Behandlungsarm**		**OTL-200 vs. NHx**
	OTL-200	**NHx**	**Proportional Hazard Annahme**
N	**11**	**10**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
Alter zum Zeitpunkt des Erreichens eines GMFC-MLD Levels ≥ 5 [Jahre]			
n (%)	11 (100 %)	10 (100 %)	0,0135 0,04 [0,005; 0,325] < 0,0001
Ereignisse (%)	2 (18 %)	10 (100 %)	
[Min, Max]* (Jahre)	[2,527; 22,114]	[2,546; 10,188]	
10. Perzentil* (Jahre)	13,23	2,60	
25. Perzentil* (Jahre)	NB	3,00	
50. Perzentil/Median [95 %-KI]* (Jahre)	NB [13,229; NB]	4,11 [2,546; 6,957]	
75. Perzentil* (Jahre)	NB	6,96	
90. Perzentil* (Jahre)	NB	8,72	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.
**: Deskriptive Zeitangaben basieren auf Ereignis- und Zensierungszeitpunkten.*

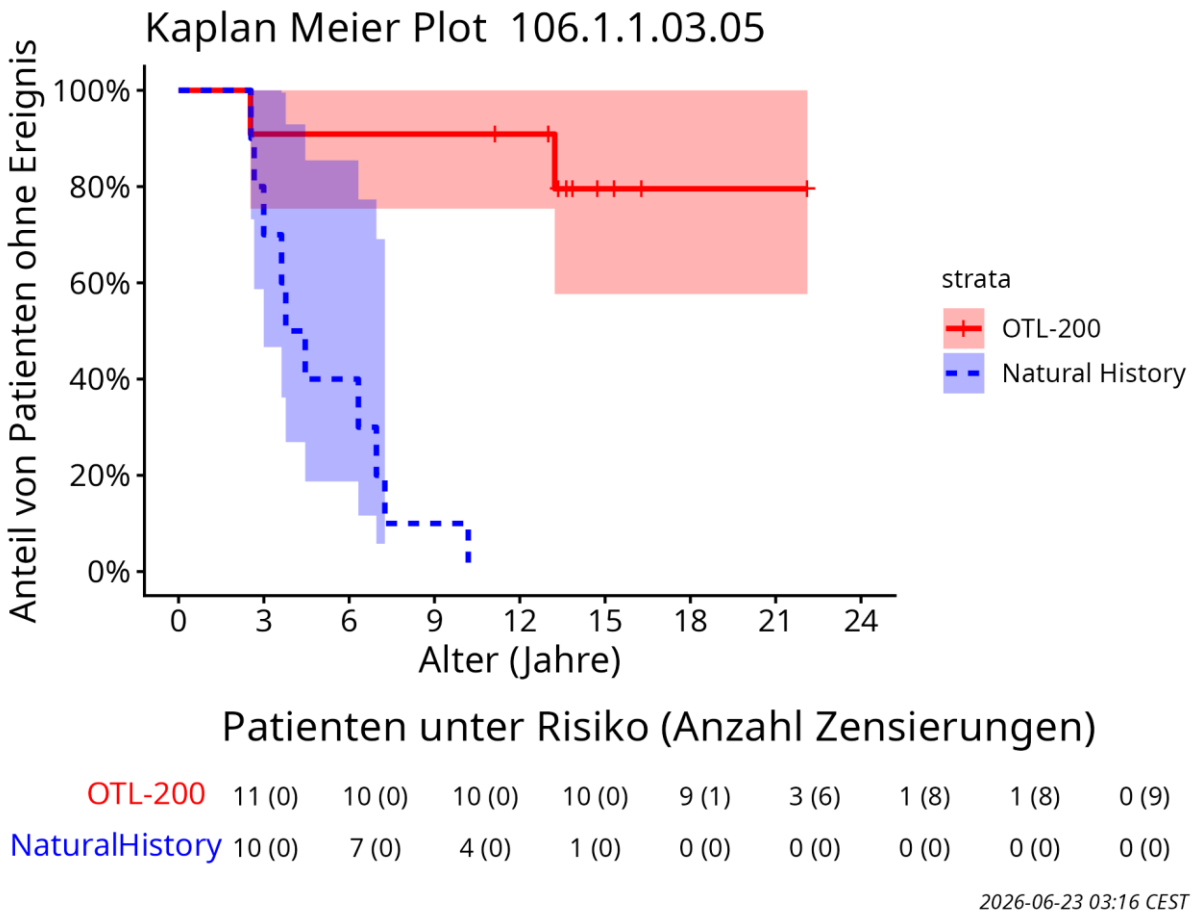


Abbildung 4-27: Studie 201222/MSAS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 5“

GMFM Score

Tabelle 4-162: Studie 201222/MSAS – Ergebnisse für „GMFM Score (%) zu Jahr 2 bis Jahr 5“

201222	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	OTL-200	NHx	
N	11	10	
Gesamt GMFM Score [%]			
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	4/4 (100)	0/0 (NB)	-
MW (SD)	78,65 (22,490)	NB (NB)	

201222	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	OTL-200	NHx	
N	11	10	
Wert zu Jahr 2			
n/N (%)	10/11 (91)	8/10 (80)	LS MD 51,00 [20,429; 81,572] 0,0027 Hedges' g 1,60 [0,498; 2,696]
MW (SD)	80,30 (26,999)	29,30 (34,286)	
LS MW (SE)	80,30 (9,614)	29,30 (10,749)	
95 %-KI	[59,922; 100,684]	[6,516; 52,089]	
Median [95 %-KI]	89,47 [76,230; 95,240]	14,33 [1,570; 61,150]	
Minimum, Maximum	[8,330; 99,440]	[1,180; 96,400]	
Wert zu Jahr 3			
n/N (%)	11/11 (100)	9/9 (100)	LS MD 70,94 [49,299; 92,579] < 0,0001 Hedges' g 2,96 [1,618; 4,311]
MW (SD)	80,77 (27,483)	9,83 (15,410)	
LS MW (SE)	80,77 (6,910)	9,83 (7,639)	
95 %-KI	[66,250; 95,283]	[-6,221; 25,876]	
Median [95 %-KI]	90,17 [71,210; 96,560]	2,35 [1,180; 3,800]	
Minimum, Maximum	[4,200; 100,000]	[1,180; 39,140]	
Wert zu Jahr 4			
n/N (%)	9/9 (100)	7/7 (100)	LS MD 68,94 [41,276; 96,613] 0,0001 Hedges' g 2,55 [1,135; 3,957]
MW (SD)	80,20 (30,255)	11,26 (17,565)	
LS MW (SE)	80,20 (8,533)	11,26 (9,675)	
95 %-KI	[61,903; 98,505]	[-9,491; 32,011]	
Median [95 %-KI]	93,63 [76,330; 97,590]	1,18 [0,390; 34,640]	
Minimum, Maximum	[6,040; 100,000]	[0,390; 39,140]	

201222	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	OTL-200	NHx	
N	11	10	
Wert zu Jahr 5			
n/N (%)	6/8 (75)	4/5 (80)	LS MD 77,42 [54,822; 100,015] < 0,0001 Hedges' g 4,60 [1,761; 7,447]
MW (SD)	86,55 (13,971)	9,13 (17,007)	
LS MW (SE)	86,55 (6,197)	9,13 (7,590)	
95 %-KI	[72,262; 100,845]	[-8,368; 26,638]	
Median [95 %-KI]	91,83 [73,490; 96,560]	0,76 [0,390; 34,640]	
Minimum, Maximum	[65,620; 100,000]	[0,390; 34,640]	
Gesamt Dimension A [%]			
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	4/4 (100)	0/0 (NB)	-
MW (SD)	97,06 (3,753)	NB (NB)	
Wert zu Jahr 2			
n/N (%)	10/11 (91)	4/9 (44)	LS MD 55,59 [22,671; 88,505] 0,0032 Hedges' g 2,04 [0,581; 3,494]
MW (SD)	93,33 (21,083)	37,75 (35,708)	
LS MW (SE)	93,33 (8,075)	37,74 (12,768)	
95 %-KI	[75,738; 110,928]	[9,925; 65,565]	
Median [95 %-KI]	100,00 [100,000; 100,000]	37,26 [5,880; 70,590]	
Minimum, Maximum	[33,330; 100,000]	[5,880; 70,590]	
Wert zu Jahr 3			
n/N (%)	11/11 (100)	7/8 (88)	LS MD 65,95 [40,215; 91,694] 0,0001 Hedges' g 2,50 [1,182; 3,820]
MW (SD)	91,44 (24,728)	25,49 (25,741)	
LS MW (SE)	91,44 (7,572)	25,49 (9,492)	
95 %-KI	[75,393; 107,496]	[5,369; 45,611]	
Median [95 %-KI]	100,00 [100,000; 100,000]	13,73 [5,880; 60,780]	
Minimum, Maximum	[17,650; 100,000]	[5,880; 64,710]	

201222	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	OTL-200	NHx	
N	11	10	
Wert zu Jahr 4			
n/N (%)	9/9 (100)	6/6 (100)	LS MD 67,65 [36,411; 98,885] 0,0004 Hedges' g 2,32 [0,911; 3,729]
MW (SD)	91,50 (25,490)	23,86 (30,286)	
LS MW (SE)	91,50 (9,145)	23,86 (11,200)	
95 %-KI	[71,747; 111,259]	[-0,341; 48,051]	
Median [95 %-KI]	100,00 [100,000; 100,000]	6,86 [1,960; 60,780]	
Minimum, Maximum	[23,530; 100,000]	[1,960; 64,710]	
Wert zu Jahr 5			
n/N (%)	6/8 (75)	4/5 (80)	LS MD 82,19 [55,601; 108,782] 0,0001 Hedges' g 4,15 [1,531; 6,776]
MW (SD)	99,35 (1,600)	17,16 (29,098)	
LS MW (SE)	99,35 (7,293)	17,15 (8,932)	
95 %-KI	[82,529; 116,164]	[-3,442; 37,752]	
Median [95 %-KI]	100,00 [100,000; 100,000]	2,94 [1,960; 60,780]	
Minimum, Maximum	[96,080; 100,000]	[1,960; 60,780]	
Gesamt Dimension B [%]			
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	4/4 (100)	0/0 (NB)	-
MW (SD)	91,66 (12,621)	NB (NB)	
Wert zu Jahr 2			
n/N (%)	10/11 (91)	4/9 (44)	LS MD 68,17 [30,937; 105,395] 0,0018 Hedges' g 2,21 [0,707; 3,711]
MW (SD)	90,67 (28,935)	22,50 (28,723)	
LS MW (SE)	90,67 (9,133)	22,50 (14,441)	
95 %-KI	[70,766; 110,566]	[-8,964; 53,964]	
Median [95 %-KI]	100,00 [100,000; 100,000]	15,00 [0,000; 60,000]	
Minimum, Maximum	[8,330; 100,000]	[0,000; 60,000]	

201222	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	OTL-200	NHx	
N	11	10	
Wert zu Jahr 3			
n/N (%)	11/11 (100)	7/8 (88)	LS MD 70,97 [40,832; 101,115] 0,0001 Hedges' g 2,30 [1,030; 3,567]
MW (SD)	89,54 (29,023)	18,57 (30,037)	
LS MW (SE)	89,54 (8,867)	18,57 (11,115)	
95 %-KI	[70,748; 108,341]	[-4,991; 42,134]	
Median [95 %-KI]	100,00 [98,330; 100,000]	1,67 [0,000; 61,670]	
Minimum, Maximum	[3,330; 100,000]	[0,000; 63,330]	
Wert zu Jahr 4			
n/N (%)	9/9 (100)	6/6 (100)	LS MD 68,15 [32,391; 103,903] 0,0012 Hedges' g 2,04 [0,709; 3,375]
MW (SD)	89,26 (30,979)	21,11 (32,070)	
LS MW (SE)	89,26 (10,468)	21,11 (12,820)	
95 %-KI	[66,645; 111,873]	[-6,585; 48,808]	
Median [95 %-KI]	100,00 [98,330; 100,000]	0,83 [0,000; 61,670]	
Minimum, Maximum	[6,670; 100,000]	[0,000; 63,330]	
Wert zu Jahr 5			
n/N (%)	6/8 (75)	4/5 (80)	LS MD 83,61 [55,727; 111,489] 0,0001 Hedges' g 4,03 [1,467; 6,592]
MW (SD)	99,44 (0,862)	15,84 (30,567)	
LS MW (SE)	99,44 (7,647)	15,84 (9,365)	
95 %-KI	[81,810; 117,077]	[-5,762; 37,432]	
Median [95 %-KI]	100,00 [98,330; 100,000]	0,83 [0,000; 61,670]	
Minimum, Maximum	[98,330; 100,000]	[0,000; 61,670]	

201222	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	OTL-200	NHx	
N	11	10	
Gesamt Dimension C [%]			
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	4/4 (100)	0/0 (NB)	-
MW (SD)	85,12 (19,284)	NB (NB)	
Wert zu Jahr 2			
n/N (%)	10/11 (91)	4/9 (44)	LS MD 79,05 [44,541; 113,558] 0,0003 Hedges' g 2,76 [1,098; 4,429]
MW (SD)	85,00 (30,139)	5,95 (11,905)	
LS MW (SE)	85,00 (8,466)	5,95 (13,386)	
95 %-KI	[66,556; 103,448]	[-23,213; 35,118]	
Median [95 %-KI]	94,05 [90,480; 97,620]	0,00 [0,000; 23,810]	
Minimum, Maximum	[0,000; 100,000]	[0,000; 23,810]	
Wert zu Jahr 3			
n/N (%)	11/11 (100)	7/8 (88)	LS MD 74,98 [47,827; 102,143] < 0,0001 Hedges' g 2,69 [1,325; 4,065]
MW (SD)	84,85 (30,756)	9,86 (17,194)	
LS MW (SE)	84,85 (7,989)	9,86 (10,015)	
95 %-KI	[67,913; 101,785]	[-11,366; 31,094]	
Median [95 %-KI]	95,24 [92,860; 100,000]	0,00 [0,000; 28,570]	
Minimum, Maximum	[0,000; 100,000]	[0,000; 40,480]	
Wert zu Jahr 4			
n/N (%)	9/9 (100)	6/6 (100)	LS MD 73,94 [42,026; 105,857] 0,0002 Hedges' g 2,48 [1,027; 3,937]
MW (SD)	85,45 (32,699)	11,51 (18,222)	
LS MW (SE)	85,45 (9,343)	11,51 (11,443)	
95 %-KI	[65,265; 105,635]	[-13,213; 36,230]	
Median [95 %-KI]	100,00 [90,480; 100,000]	0,00 [0,000; 28,570]	
Minimum, Maximum	[0,000; 100,000]	[0,000; 40,480]	

201222	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	OTL-200	NHx	
N	11	10	
Wert zu Jahr 5			
n/N (%)	6/8 (75)	4/5 (80)	LS MD 83,93 [62,727; 105,130] < 0,0001 Hedges' g 5,32 [2,117; 8,521]
MW (SD)	94,05 (8,877)	10,12 (20,240)	
LS MW (SE)	94,05 (5,815)	10,12 (7,122)	
95 %-KI	[80,639; 107,457]	[-6,302; 26,542]	
Median [95 %-KI]	98,81 [88,100; 100,000]	0,00 [0,000; 40,480]	
Minimum, Maximum	[78,570; 100,000]	[0,000; 40,480]	
Gesamt Dimension D [%]			
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	4/4 (100)	0/0 (NB)	-
MW (SD)	62,82 (36,295)	NB (NB)	
Wert zu Jahr 2			
n/N (%)	10/11 (91)	4/9 (44)	LS MD 66,02 [30,412; 101,637] 0,0016 Hedges' g 2,24 [0,727; 3,747]
MW (SD)	73,08 (30,845)	7,05 (14,105)	
LS MW (SE)	73,08 (8,737)	7,05 (13,814)	
95 %-KI	[54,041; 92,113]	[-23,046; 37,151]	
Median [95 %-KI]	82,05 [66,670; 94,870]	0,00 [0,000; 28,210]	
Minimum, Maximum	[0,000; 100,000]	[0,000; 28,210]	
Wert zu Jahr 3			
n/N (%)	11/11 (100)	7/8 (88)	LS MD 67,10 [42,425; 91,770] < 0,0001 Hedges' g 2,65 [1,295; 4,013]
MW (SD)	72,96 (29,085)	5,86 (11,630)	
LS MW (SE)	72,96 (7,258)	5,86 (9,098)	
95 %-KI	[57,573; 88,345]	[-13,426; 25,149]	
Median [95 %-KI]	79,49 [71,790; 89,740]	0,00 [0,000; 10,260]	
Minimum, Maximum	[0,000; 100,000]	[0,000; 30,770]	

201222	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	OTL-200	NHx	
N	11	10	
Wert zu Jahr 4			
n/N (%)	9/9 (100)	6/6 (100)	LS MD 64,39 [32,643; 96,129] 0,0007 Hedges' g 2,17 [0,805; 3,541]
MW (SD)	71,22 (34,155)	6,84 (12,422)	
LS MW (SE)	71,22 (9,293)	6,84 (11,381)	
95 %-KI	[51,148; 91,301]	[-17,750; 31,426]	
Median [95 %-KI]	82,05 [71,790; 92,310]	0,00 [0,000; 10,260]	
Minimum, Maximum	[0,000; 100,000]	[0,000; 30,770]	
Wert zu Jahr 5			
n/N (%)	6/8 (75)	4/5 (80)	LS MD 73,93 [45,341; 102,519] 0,0003 Hedges' g 3,47 [1,174; 5,775]
MW (SD)	76,50 (23,967)	2,56 (5,130)	
LS MW (SE)	76,50 (7,841)	2,57 (9,603)	
95 %-KI	[58,414; 94,576]	[-19,580; 24,710]	
Median [95 %-KI]	84,61 [66,670; 89,740]	0,00 [0,000; 10,260]	
Minimum, Maximum	[33,330; 100,000]	[0,000; 10,260]	
Gesamt Dimension E [%]			
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	4/4 (100)	0/0 (NB)	-
MW (SD)	56,60 (44,029)	NB (NB)	
Wert zu Jahr 2			
n/N (%)	10/11 (91)	4/9 (44)	LS MD 55,62 [16,189; 95,059] 0,0097 Hedges' g 1,70 [0,328; 3,075]
MW (SD)	59,44 (35,050)	3,82 (7,640)	
LS MW (SE)	59,44 (9,674)	3,82 (15,297)	
95 %-KI	[38,365; 80,523]	[-29,509; 37,149]	
Median [95 %-KI]	70,14 [26,390; 86,110]	0,00 [0,000; 15,280]	
Minimum, Maximum	[0,000; 97,220]	[0,000; 15,280]	

201222	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	OTL-200	NHx	
N	11	10	
Wert zu Jahr 3			
n/N (%)	11/11 (100)	7/8 (88)	LS MD 63,84 [35,719; 91,955] 0,0002 Hedges' g 2,22 [0,967; 3,465]
MW (SD)	65,03 (34,615)	1,19 (3,148)	
LS MW (SE)	65,03 (8,271)	1,19 (10,369)	
95 %-KI	[47,493; 82,562]	[-20,791; 23,171]	
Median [95 %-KI]	77,78 [30,560; 93,060]	0,00 [0,000; 0,000]	
Minimum, Maximum	[0,000; 100,000]	[0,000; 8,330]	
Wert zu Jahr 4			
n/N (%)	9/9 (100)	6/6 (100)	LS MD 62,19 [25,430; 98,955] 0,0029 Hedges' g 1,81 [0,537; 3,088]
MW (SD)	63,58 (41,070)	1,39 (3,401)	
LS MW (SE)	63,58 (10,762)	1,39 (13,181)	
95 %-KI	[40,330; 86,832]	[-27,088; 29,865]	
Median [95 %-KI]	86,11 [30,560; 93,060]	0,00 [0,000; 0,000]	
Minimum, Maximum	[0,000; 100,000]	[0,000; 8,330]	
Wert zu Jahr 5			
n/N (%)	6/8 (75)	4/5 (80)	LS MD 63,43 [18,860; 107,993] 0,0112 Hedges' g 1,91 [0,263; 3,561]
MW (SD)	63,43 (37,872)	0,00 (0,000)	
LS MW (SE)	63,43 (12,223)	0,00 (14,970)	
95 %-KI	[35,240; 91,613]	[-34,521; 34,521]	
Median [95 %-KI]	75,69 [27,780; 93,060]	0,00 [0,000; 0,000]	
Minimum, Maximum	[8,330; 100,000]	[0,000; 0,000]	

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

Tabelle 4-163: Studie 201222/MSAS – Deskriptive Ergebnisse für „GMFM Score (%) zu Jahr 6 bis Jahr 10“

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**11**
Gesamt GMFM Score [%] - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	11/11 (100)
MW (SD)	73,09 (20,209)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/11 (9)
MW (SD)	56,37 (NB)
Wert zu Baseline	
n/N (%)	11/11 (100)
MW (SD)	73,09 (20,209)
Median [95 %-KI]	75,63 [65,020; 86,620]
Minimum, Maximum	[27,330; 98,610]
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	5/11 (45)
MW (SD)	89,01 (12,623)
Median [95 %-KI]	95,77 [69,340; 98,970]
Minimum, Maximum	[69,340; 98,970]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	6/11 (55)
MW (SD)	91,29 (11,854)
Median [95 %-KI]	96,56 [84,480; 100,000]
Minimum, Maximum	[70,130; 100,000]

201222	Behandlungsarm
	OTL-200
N	**11**
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	7/11 (64)
MW (SD)	85,59 (15,916)
Median [95 %-KI]	94,15 [69,740; 98,700]
Minimum, Maximum	[59,240; 100,000]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	3/11 (27)
MW (SD)	79,29 (18,141)
Median [95 %-KI]	71,66 [66,210; 100,000]
Minimum, Maximum	[66,210; 100,000]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	4/11 (36)
MW (SD)	78,65 (22,490)
Median [95 %-KI]	81,74 [51,130; 100,000]
Minimum, Maximum	[51,130; 100,000]
Gesamt Dimension A [%] - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	11/11 (100)
MW (SD)	96,44 (7,060)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/11 (9)
MW (SD)	90,20 (NB)
Wert zu Baseline	
n/N (%)	11/11 (100)
MW (SD)	96,44 (7,060)
Median [95 %-KI]	100,00 [94,120; 100,000]
Minimum, Maximum	[78,430; 100,000]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**11**
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	5/11 (45)
MW (SD)	98,82 (2,630)
Median [95 %-KI]	100,00 [94,120; 100,000]
Minimum, Maximum	[94,120; 100,000]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	6/11 (55)
MW (SD)	99,67 (0,800)
Median [95 %-KI]	100,00 [100,000; 100,000]
Minimum, Maximum	[98,040; 100,000]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	7/11 (64)
MW (SD)	99,44 (1,482)
Median [95 %-KI]	100,00 [100,000; 100,000]
Minimum, Maximum	[96,080; 100,000]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	3/11 (27)
MW (SD)	97,39 (2,263)
Median [95 %-KI]	96,08 [96,080; 100,000]
Minimum, Maximum	[96,080; 100,000]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	4/11 (36)
MW (SD)	97,06 (3,753)
Median [95 %-KI]	98,04 [92,160; 100,000]
Minimum, Maximum	[92,160; 100,000]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**11**
Gesamt Dimension B [%] - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	11/11 (100)
MW (SD)	90,00 (15,421)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/11 (9)
MW (SD)	98,33 (NB)
Wert zu Baseline	
n/N (%)	11/11 (100)
MW (SD)	90,00 (15,421)
Median [95 %-KI]	96,67 [83,330; 100,000]
Minimum, Maximum	[48,330; 100,000]
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	5/11 (45)
MW (SD)	99,67 (0,747)
Median [95 %-KI]	100,00 [98,330; 100,000]
Minimum, Maximum	[98,330; 100,000]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	6/11 (55)
MW (SD)	99,72 (0,682)
Median [95 %-KI]	100,00 [100,000; 100,000]
Minimum, Maximum	[98,330; 100,000]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	7/11 (64)
MW (SD)	99,76 (0,631)
Median [95 %-KI]	100,00 [100,000; 100,000]
Minimum, Maximum	[98,330; 100,000]

201222	Behandlungsarm
	OTL-200
N	**11**
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	3/11 (27)
MW (SD)	98,33 (2,887)
Median [95 %-KI]	100,00 [95,000; 100,000]
Minimum, Maximum	[95,000; 100,000]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	4/11 (36)
MW (SD)	91,66 (12,621)
Median [95 %-KI]	96,66 [73,330; 100,000]
Minimum, Maximum	[73,330; 100,000]
Gesamt Dimension C [%] - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	11/11 (100)
MW (SD)	76,41 (26,737)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/11 (9)
MW (SD)	54,76 (NB)
Wert zu Baseline	
n/N (%)	11/11 (100)
MW (SD)	76,41 (26,737)
Median [95 %-KI]	80,95 [71,430; 97,620]
Minimum, Maximum	[4,760; 100,000]
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	5/11 (45)
MW (SD)	95,71 (7,223)
Median [95 %-KI]	100,00 [83,330; 100,000]
Minimum, Maximum	[83,330; 100,000]

201222	Behandlungsarm
	OTL-200
N	**11**
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	6/11 (55)
MW (SD)	96,43 (6,693)
Median [95 %-KI]	100,00 [95,240; 100,000]
Minimum, Maximum	[83,330; 100,000]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	7/11 (64)
MW (SD)	94,90 (7,331)
Median [95 %-KI]	100,00 [85,710; 100,000]
Minimum, Maximum	[83,330; 100,000]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	3/11 (27)
MW (SD)	87,30 (11,984)
Median [95 %-KI]	85,71 [76,190; 100,000]
Minimum, Maximum	[76,190; 100,000]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	4/11 (36)
MW (SD)	85,12 (19,284)
Median [95 %-KI]	90,47 [59,520; 100,000]
Minimum, Maximum	[59,520; 100,000]
Gesamt Dimension D [%] - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	11/11 (100)
MW (SD)	61,31 (29,624)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/11 (9)
MW (SD)	20,51 (NB)

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**11**
Wert zu Baseline	
n/N (%)	11/11 (100)
MW (SD)	61,31 (29,624)
Median [95 %-KI]	66,67 [51,280; 79,490]
Minimum, Maximum	[5,130; 100,000]
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	5/11 (45)
MW (SD)	80,00 (19,391)
Median [95 %-KI]	87,18 [48,720; 94,870]
Minimum, Maximum	[48,720; 94,870]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	6/11 (55)
MW (SD)	83,76 (19,639)
Median [95 %-KI]	89,75 [74,360; 100,000]
Minimum, Maximum	[48,720; 100,000]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	7/11 (64)
MW (SD)	70,33 (32,362)
Median [95 %-KI]	84,62 [48,720; 94,870]
Minimum, Maximum	[7,690; 100,000]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	3/11 (27)
MW (SD)	66,67 (28,896)
Median [95 %-KI]	51,28 [48,720; 100,000]
Minimum, Maximum	[48,720; 100,000]

201222	Behandlungsarm
	OTL-200
N	**11**
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	4/11 (36)
MW (SD)	62,82 (36,295)
Median [95 %-KI]	67,95 [15,380; 100,000]
Minimum, Maximum	[15,380; 100,000]
Gesamt Dimension E [%] - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	11/11 (100)
MW (SD)	41,29 (30,278)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/11 (9)
MW (SD)	18,06 (NB)
Wert zu Baseline	
n/N (%)	11/11 (100)
MW (SD)	41,29 (30,278)
Median [95 %-KI]	33,33 [16,670; 61,110]
Minimum, Maximum	[0,000; 93,060]
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	5/11 (45)
MW (SD)	70,83 (34,277)
Median [95 %-KI]	91,67 [22,220; 100,000]
Minimum, Maximum	[22,220; 100,000]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	6/11 (55)
MW (SD)	76,85 (32,139)
Median [95 %-KI]	93,06 [52,780; 100,000]
Minimum, Maximum	[22,220; 100,000]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**11**
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	7/11 (64)
MW (SD)	63,49 (40,750)
Median [95 %-KI]	86,11 [22,220; 98,610]
Minimum, Maximum	[2,780; 100,000]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	3/11 (27)
MW (SD)	46,76 (46,736)
Median [95 %-KI]	27,78 [12,500; 100,000]
Minimum, Maximum	[12,500; 100,000]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	4/11 (36)
MW (SD)	56,60 (44,029)
Median [95 %-KI]	55,55 [15,280; 100,000]
Minimum, Maximum	[15,280; 100,000]
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Neuropsychologische Tests

Tabelle 4-164: Studie 201222/MSAS – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Gesamt IQ Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**11**
Gesamt-IQ: Score - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	3/11 (27)
MW (SD)	116,33 (17,474)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/11 (9)
MW (SD)	62,00 (NB)
Wert zu Baseline	
n/N (%)	3/3 (100)
MW (SD)	116,33 (17,474)
Median [95 %-KI]	121,00 [97,000; 131,000]
Minimum, Maximum	[97,000; 131,000]
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	4/11 (36)
MW (SD)	107,00 (25,073)
Median [95 %-KI]	106,50 [83,000; 132,000]
Minimum, Maximum	[83,000; 132,000]
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	7/11 (64)
MW (SD)	101,71 (13,744)
Median [95 %-KI]	104,00 [92,000; 112,000]
Minimum, Maximum	[78,000; 119,000]

201222	Behandlungsarm
	OTL-200
N	**11**
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	8/11 (73)
MW (SD)	108,62 (17,071)
Median [95 %-KI]	108,00 [93,000; 120,000]
Minimum, Maximum	[86,000; 136,000]
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	6/11 (55)
MW (SD)	103,17 (15,766)
Median [95 %-KI]	98,50 [93,000; 108,000]
Minimum, Maximum	[89,000; 132,000]
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	5/11 (45)
MW (SD)	95,20 (20,364)
Median [95 %-KI]	91,00 [72,000; 128,000]
Minimum, Maximum	[72,000; 128,000]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	5/11 (45)
MW (SD)	90,60 (17,009)
Median [95 %-KI]	88,00 [71,000; 118,000]
Minimum, Maximum	[71,000; 118,000]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	7/11 (64)
MW (SD)	94,71 (20,637)
Median [95 %-KI]	85,00 [81,000; 124,000]
Minimum, Maximum	[74,000; 124,000]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**11**
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	3/11 (27)
MW (SD)	96,33 (33,546)
Median [95 %-KI]	79,00 [75,000; 135,000]
Minimum, Maximum	[75,000; 135,000]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	4/11 (36)
MW (SD)	84,75 (29,409)
Median [95 %-KI]	73,50 [64,000; 128,000]
Minimum, Maximum	[64,000; 128,000]
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-165: Studie 201222/MSAS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Gesamt IQ Responder zu Jahr 2 bis Jahr 10“

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
Gesamt-IQ: Responder	
Jahr 2	4/9 (44 %)
Jahr 3	7/8 (88 %)
Jahr 4	8/8 (100 %)
Jahr 5	6/7 (86 %)
Jahr 6	5/7 (71 %)
Jahr 7	5/7 (71 %)
Jahr 8	7/7 (100 %)
Jahr 9	3/4 (75 %)
Jahr 10	4/4 (100 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-166: Studie 201222/MSAS – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**11**
Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index: Score - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	3/11 (27)
MW (SD)	92,33 (23,671)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/11 (9)
MW (SD)	47,00 (NB)

201222	Behandlungsarm
	OTL-200
N	**11**
Wert zu Baseline	
n/N (%)	3/3 (100)
MW (SD)	92,33 (23,671)
Median [95 %-KI]	106,00 [65,000; 106,000]
Minimum, Maximum	[65,000; 106,000]
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	3/11 (27)
MW (SD)	67,67 (22,855)
Median [95 %-KI]	56,00 [53,000; 94,000]
Minimum, Maximum	[53,000; 94,000]
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	6/11 (55)
MW (SD)	83,67 (15,371)
Median [95 %-KI]	88,00 [79,000; 94,000]
Minimum, Maximum	[56,000; 97,000]
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	8/11 (73)
MW (SD)	85,50 (16,125)
Median [95 %-KI]	91,00 [85,000; 94,000]
Minimum, Maximum	[47,000; 97,000]
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	6/11 (55)
MW (SD)	74,33 (16,232)
Median [95 %-KI]	71,50 [62,000; 85,000]
Minimum, Maximum	[56,000; 100,000]

201222	Behandlungsarm
	OTL-200
N	**11**
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	5/11 (45)
MW (SD)	74,60 (16,486)
Median [95 %-KI]	76,00 [56,000; 100,000]
Minimum, Maximum	[56,000; 100,000]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	5/11 (45)
MW (SD)	68,40 (17,387)
Median [95 %-KI]	68,00 [53,000; 97,000]
Minimum, Maximum	[53,000; 97,000]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	7/11 (64)
MW (SD)	71,14 (17,401)
Median [95 %-KI]	65,00 [56,000; 91,000]
Minimum, Maximum	[56,000; 100,000]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	3/11 (27)
MW (SD)	71,67 (24,583)
Median [95 %-KI]	59,00 [56,000; 100,000]
Minimum, Maximum	[56,000; 100,000]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	4/11 (36)
MW (SD)	64,75 (15,564)
Median [95 %-KI]	57,50 [56,000; 88,000]
Minimum, Maximum	[56,000; 88,000]
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-167: Studie 201222/MSAS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index Responder zu Jahr 2 bis Jahr 10“

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index: Responder	
Jahr 2	2/9 (22 %)
Jahr 3	6/8 (75 %)
Jahr 4	7/8 (88 %)
Jahr 5	6/7 (86 %)
Jahr 6	5/7 (71 %)
Jahr 7	4/7 (57 %)
Jahr 8	7/7 (100 %)
Jahr 9	3/4 (75 %)
Jahr 10	4/4 (100 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-168: Studie 201222/MSAS – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Arbeitsgedächtnis-Index Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**11**
Arbeitsgedächtnis-Index: Score - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	1/11 (9)
MW (SD)	109,00 (NB)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/11 (9)
MW (SD)	82,00 (NB)

201222	Behandlungsarm
	OTL-200
N	**11**
Wert zu Baseline	
n/N (%)	1/1 (100)
MW (SD)	109,00 (NB)
Median [95 %-KI]	109,00 [109,000; 109,000]
Minimum, Maximum	[109,000; 109,000]
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	3/11 (27)
MW (SD)	109,00 (13,077)
Median [95 %-KI]	115,00 [94,000; 118,000]
Minimum, Maximum	[94,000; 118,000]
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	2/11 (18)
MW (SD)	106,00 (0,000)
Median [95 %-KI]	106,00 [106,000; 106,000]
Minimum, Maximum	[106,000; 106,000]
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	2/11 (18)
MW (SD)	115,00 (8,485)
Median [95 %-KI]	115,00 [109,000; 121,000]
Minimum, Maximum	[109,000; 121,000]
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	4/11 (36)
MW (SD)	112,50 (19,875)
Median [95 %-KI]	113,00 [88,000; 136,000]
Minimum, Maximum	[88,000; 136,000]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**11**
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	5/11 (45)
MW (SD)	97,00 (17,875)
Median [95 %-KI]	94,00 [73,000; 121,000]
Minimum, Maximum	[73,000; 121,000]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	5/11 (45)
MW (SD)	97,00 (8,746)
Median [95 %-KI]	94,00 [88,000; 109,000]
Minimum, Maximum	[88,000; 109,000]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	7/11 (64)
MW (SD)	103,00 (17,407)
Median [95 %-KI]	100,00 [88,000; 124,000]
Minimum, Maximum	[85,000; 130,000]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	3/11 (27)
MW (SD)	107,00 (23,302)
Median [95 %-KI]	100,00 [88,000; 133,000]
Minimum, Maximum	[88,000; 133,000]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	4/11 (36)
MW (SD)	97,75 (19,956)
Median [95 %-KI]	91,00 [82,000; 127,000]
Minimum, Maximum	[82,000; 127,000]
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-169: Studie 201222/MSAS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Arbeitsgedächtnis-Index Responder zu Jahr 2 bis Jahr 10“

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
Arbeitsgedächtnis-Index: Responder	
Jahr 2	3/8 (38 %)
Jahr 3	2/7 (29 %)
Jahr 4	2/7 (29 %)
Jahr 5	4/7 (57 %)
Jahr 6	5/7 (71 %)
Jahr 7	5/7 (71 %)
Jahr 8	7/7 (100 %)
Jahr 9	3/4 (75 %)
Jahr 10	4/4 (100 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-170: Studie 201222/MSAS – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verbaler IQ Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**11**
Verbaler IQ: Score - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	10/11 (91)
MW (SD)	104,80 (18,085)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/11 (9)
MW (SD)	78,00 (NB)

201222	Behandlungsarm
	OTL-200
N	**11**
Wert zu Baseline	
n/N (%)	10/11 (91)
MW (SD)	104,80 (18,085)
Median [95 %-KI]	109,00 [89,000; 118,000]
Minimum, Maximum	[79,000; 130,000]
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	9/11 (82)
MW (SD)	109,78 (22,637)
Median [95 %-KI]	97,00 [94,000; 127,000]
Minimum, Maximum	[86,000; 146,000]
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	7/11 (64)
MW (SD)	100,43 (14,374)
Median [95 %-KI]	98,00 [94,000; 110,000]
Minimum, Maximum	[78,000; 124,000]
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	8/11 (73)
MW (SD)	104,75 (18,607)
Median [95 %-KI]	105,00 [84,000; 118,000]
Minimum, Maximum	[84,000; 136,000]
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	6/11 (55)
MW (SD)	106,17 (18,787)
Median [95 %-KI]	104,00 [98,000; 121,000]
Minimum, Maximum	[78,000; 132,000]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**11**
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	5/11 (45)
MW (SD)	102,80 (16,529)
Median [95 %-KI]	98,00 [86,000; 130,000]
Minimum, Maximum	[86,000; 130,000]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	5/11 (45)
MW (SD)	96,40 (17,799)
Median [95 %-KI]	96,00 [70,000; 120,000]
Minimum, Maximum	[70,000; 120,000]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	7/11 (64)
MW (SD)	98,57 (15,437)
Median [95 %-KI]	92,00 [88,000; 118,000]
Minimum, Maximum	[82,000; 122,000]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	3/11 (27)
MW (SD)	99,33 (30,022)
Median [95 %-KI]	82,00 [82,000; 134,000]
Minimum, Maximum	[82,000; 134,000]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	4/11 (36)
MW (SD)	88,50 (31,214)
Median [95 %-KI]	78,00 [64,000; 134,000]
Minimum, Maximum	[64,000; 134,000]
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-171: Studie 201222/MSAS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verbaler IQ Responder zu Jahr 2 bis Jahr 10“

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
Verbaler IQ: Responder	
Jahr 2	9/9 (100 %)
Jahr 3	7/8 (88 %)
Jahr 4	8/8 (100 %)
Jahr 5	6/7 (86 %)
Jahr 6	5/7 (71 %)
Jahr 7	5/7 (71 %)
Jahr 8	7/7 (100 %)
Jahr 9	3/4 (75 %)
Jahr 10	4/4 (100 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-172: Studie 201222/MSAS – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Performance IQ Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**11**
Performance IQ: Score - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	11/11 (100)
MW (SD)	103,00 (13,740)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/11 (9)
MW (SD)	74,00 (NB)

201222	Behandlungsarm
	OTL-200
N	**11**
Wert zu Baseline	
n/N (%)	11/11 (100)
MW (SD)	103,00 (13,740)
Median [95 %-KI]	100,00 [95,000; 115,000]
Minimum, Maximum	[80,000; 124,000]
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	10/11 (91)
MW (SD)	103,10 (27,033)
Median [95 %-KI]	95,00 [90,000; 130,000]
Minimum, Maximum	[55,000; 143,000]
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	8/11 (73)
MW (SD)	105,62 (25,634)
Median [95 %-KI]	108,00 [87,000; 126,000]
Minimum, Maximum	[55,000; 135,000]
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	9/11 (82)
MW (SD)	113,89 (26,951)
Median [95 %-KI]	118,00 [107,000; 131,000]
Minimum, Maximum	[55,000; 145,000]
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	6/11 (55)
MW (SD)	113,33 (12,011)
Median [95 %-KI]	109,00 [104,000; 119,000]
Minimum, Maximum	[104,000; 135,000]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**11**
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	5/11 (45)
MW (SD)	105,80 (13,122)
Median [95 %-KI]	102,00 [93,000; 128,000]
Minimum, Maximum	[93,000; 128,000]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	5/11 (45)
MW (SD)	104,60 (10,714)
Median [95 %-KI]	104,00 [93,000; 122,000]
Minimum, Maximum	[93,000; 122,000]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	7/11 (64)
MW (SD)	106,57 (14,853)
Median [95 %-KI]	104,00 [91,000; 122,000]
Minimum, Maximum	[91,000; 130,000]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	3/11 (27)
MW (SD)	106,00 (25,060)
Median [95 %-KI]	104,00 [82,000; 132,000]
Minimum, Maximum	[82,000; 132,000]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	4/11 (36)
MW (SD)	99,50 (22,113)
Median [95 %-KI]	94,00 [82,000; 128,000]
Minimum, Maximum	[82,000; 128,000]
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-173: Studie 201222/MSAS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Performance IQ Score Responder zu Jahr 2 bis Jahr 10“

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
Performance IQ Score: Responder	
Jahr 2	9/9 (100 %)
Jahr 3	7/8 (88 %)
Jahr 4	8/8 (100 %)
Jahr 5	6/7 (86 %)
Jahr 6	5/7 (71 %)
Jahr 7	5/7 (71 %)
Jahr 8	7/7 (100 %)
Jahr 9	3/4 (75 %)
Jahr 10	4/4 (100 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Entwicklungsquotient (Performance Score)

Tabelle 4-174: Studie 201222/MSAS – Deskriptive Ergebnisse für „Entwicklungsquotient (Performance Score) zu Jahr 2 bis Jahr 10“

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**11**
Entwicklungsquotient (Performance): Score - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	4/11 (36)
MW (SD)	103,85 (23,252)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/11 (9)
MW (SD)	74,00 (NB)

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**11**
Wert zu Baseline	
n/N (%)	4/4 (100)
MW (SD)	103,85 (23,252)
Median [95 %-KI]	106,16 [75,318; 127,767]
Minimum, Maximum	[75,318; 127,767]
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	4/11 (36)
MW (SD)	75,99 (51,444)
Median [95 %-KI]	83,81 [6,337; 130,000]
Minimum, Maximum	[6,337; 130,000]
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	3/11 (27)
MW (SD)	71,94 (61,889)
Median [95 %-KI]	85,40 [4,435; 126,000]
Minimum, Maximum	[4,435; 126,000]
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	4/11 (36)
MW (SD)	94,18 (65,679)
Median [95 %-KI]	114,26 [3,219; 145,000]
Minimum, Maximum	[3,219; 145,000]
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	2/11 (18)
MW (SD)	120,46 (20,566)
Median [95 %-KI]	120,46 [105,916; 135,000]
Minimum, Maximum	[105,916; 135,000]

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**11**
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	1/11 (9)
MW (SD)	93,00 (NB)
Median [95 %-KI]	93,00 [93,000; 93,000]
Minimum, Maximum	[93,000; 93,000]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	2/11 (18)
MW (SD)	107,50 (20,506)
Median [95 %-KI]	107,50 [93,000; 122,000]
Minimum, Maximum	[93,000; 122,000]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	2/11 (18)
MW (SD)	110,50 (27,577)
Median [95 %-KI]	110,50 [91,000; 130,000]
Minimum, Maximum	[91,000; 130,000]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	2/11 (18)
MW (SD)	118,00 (19,799)
Median [95 %-KI]	118,00 [104,000; 132,000]
Minimum, Maximum	[104,000; 132,000]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	2/11 (18)
MW (SD)	117,00 (15,556)
Median [95 %-KI]	117,00 [106,000; 128,000]
Minimum, Maximum	[106,000; 128,000]
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-175: Studie 201222/MSAS – Ergebnisse für „Entwicklungsquotient (Performance Score) – Responder zu Jahr 2 bis Jahr 10“

201222	**Behandlungsarm**
	OTL-200
Entwicklungsquotient (Performance): Responder	
Jahr 2	2/4 (50 %)
Jahr 3	2/4 (50 %)
Jahr 4	3/4 (75 %)
Jahr 5	2/2 (100 %)
Jahr 6	1/2 (50 %)
Jahr 7	2/2 (100 %)
Jahr 8	2/2 (100 %)
Jahr 9	2/2 (100 %)
Jahr 10	2/2 (100 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Anhang 4-I: Darstellung der Daten für frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD basierend auf dem Vergleich des IDS mit der Studie TIGET-NHx

Nachbeobachtungsdauer

Tabelle 4-176: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Dauer des Follow-Ups

IDS	Behandlungsarm	
	OTL-200 N = 9	NHx N = 43
Dauer des Follow-Ups, Jahre		
n Mittelwert SD Median Minimum Maximum	9 9,08 4,75 10,90 0,64 13,91	43 6,81 5,11 5,13 0,38 20,73
Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.		

Gesamtüberleben

Tabelle 4-177: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Ergebnisse für „Überlebensrate“

IDS	Behandlungsarm		OTL-200 vs. NHx Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	OTL-200	NHx			
N	**9**	**43**	**RR**	**OR**	**ARR**
Überlebensrate					
n (%)	9 (100 %)	43 (100 %)	1,52 [0,964; 2,397] 0,1438	3,34 [0,622; 17,951] 0,1438	0,27 [-0,044; 0,576] 0,0924
Ja (%) Nein (%)	7 (78 %) 2 (22 %)	22 (51 %) 21 (49 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Tabelle 4-178: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Ergebnisse für „Alter zum Zeitpunkt des Todes“

IDS	**Behandlungsarm**		**OTL-200 vs. NHx**
	OTL-200	**NHx**	**Proportional Hazard Annahme**
N	**9**	**43**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
Alter zum Zeitpunkt des Todes [Jahre]			
n (%)	9 (100 %)	43 (100 %)	
Ereignisse (%)	2 (22 %)	21 (49 %)	
[Min, Max]* (Jahre)	[6,563; 22,398]	[2,700; 25,311]	
10. Perzentil* (Jahre)	6,56	5,16	0,5871
25. Perzentil* (Jahre)	NB	6,27	0,24 [0,055; 1,018] 0,0358
50. Perzentil/Median [95 %-KI]* (Jahre)	NB [6,563; NB]	11,49 [9,402; 17,018]	
75. Perzentil* (Jahre)	NB	20,37	
90. Perzentil* (Jahre)	NB	NB	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.
**: Deskriptive Zeitangaben basieren auf Ereignis- und Zensierungszeitpunkten.*

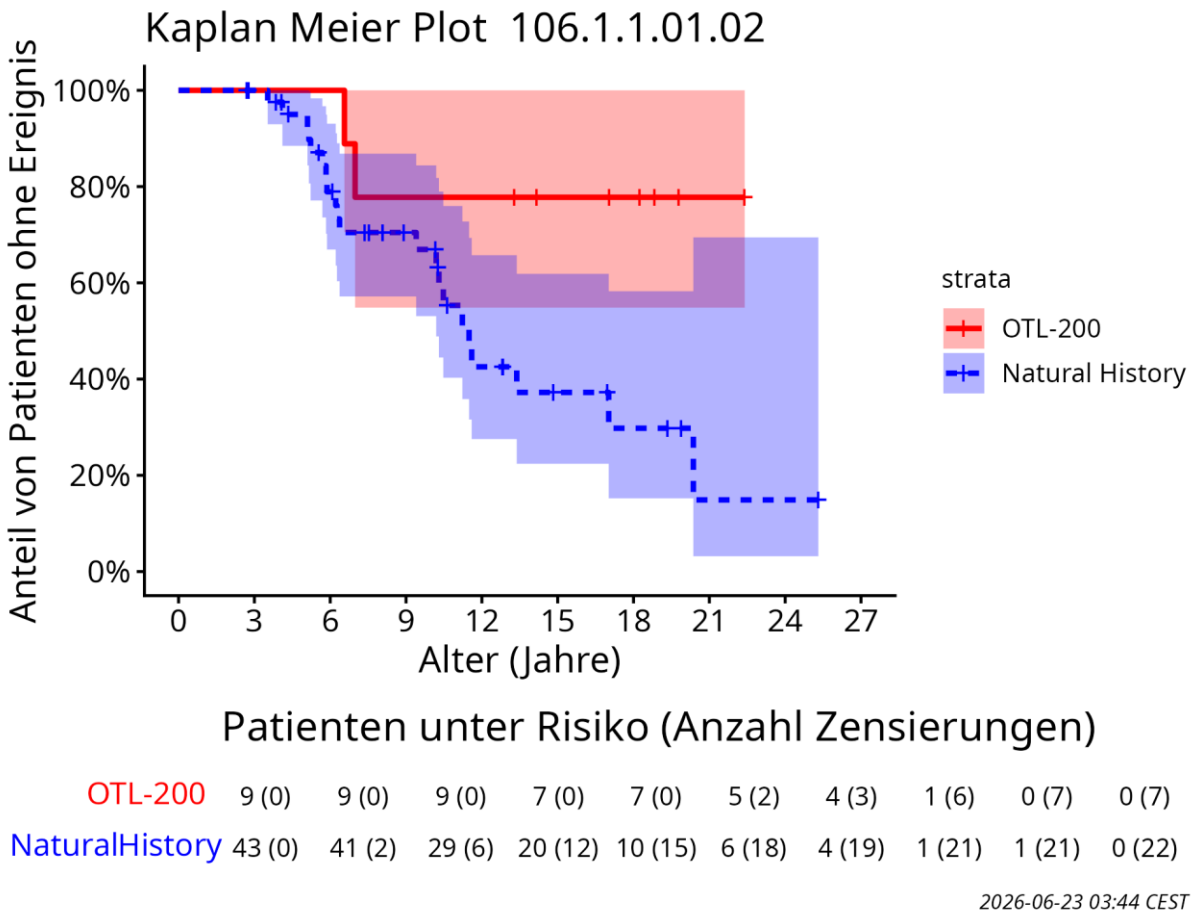


Abbildung 4-28: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter zum Zeitpunkt des Todes“

Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS)

Tabelle 4-179: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Ergebnisse für „Anteil überlebende Patienten ohne schwere motorische Beeinträchtigung“

IDS	Behandlungsarm		OTL-200 vs. NHx Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	OTL-200	NHx			
N	**9**	**43**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl an Patienten mit sMFS					
n (%)	9 (100 %)	43 (100 %)	2,87 [0,831; 9,886] 0,1008	3,80 [0,715; 20,194] 0,1008	0,22 [-0,105; 0,540] 0,1872
Ja (%) Nein (%)	3 (33 %) 6 (67 %)	5 (12 %) 38 (88 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Tabelle 4-180: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Ergebnisse für „Alter zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“

IDS	**Behandlungsarm**		**OTL-200 vs. NHx**
	OTL-200	**NHx**	**Proportional Hazard Annahme**
N	**9**	**43**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
Alter zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung [Jahre]			
n (%)	9 (100 %)	43 (100 %)	
Ereignisse (%)	6 (67 %)	38 (88 %)	
[Min, Max]* (Jahre)	[2,661; 22,398]	[1,859; 10,229]	
10. Perzentil* (Jahre)	2,66	2,43	0,8662
25. Perzentil* (Jahre)	6,51	2,66	0,18 [0,060; 0,517] 0,0005
50. Perzentil/Median [95 %-KI]* (Jahre)	12,42 [2,661; NB]	3,32 [2,702; 5,043]	
75. Perzentil* (Jahre)	NB	6,08	
90. Perzentil* (Jahre)	NB	8,24	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.
**: Deskriptive Zeitangaben basieren auf Ereignis- und Zensierungszeitpunkten.*

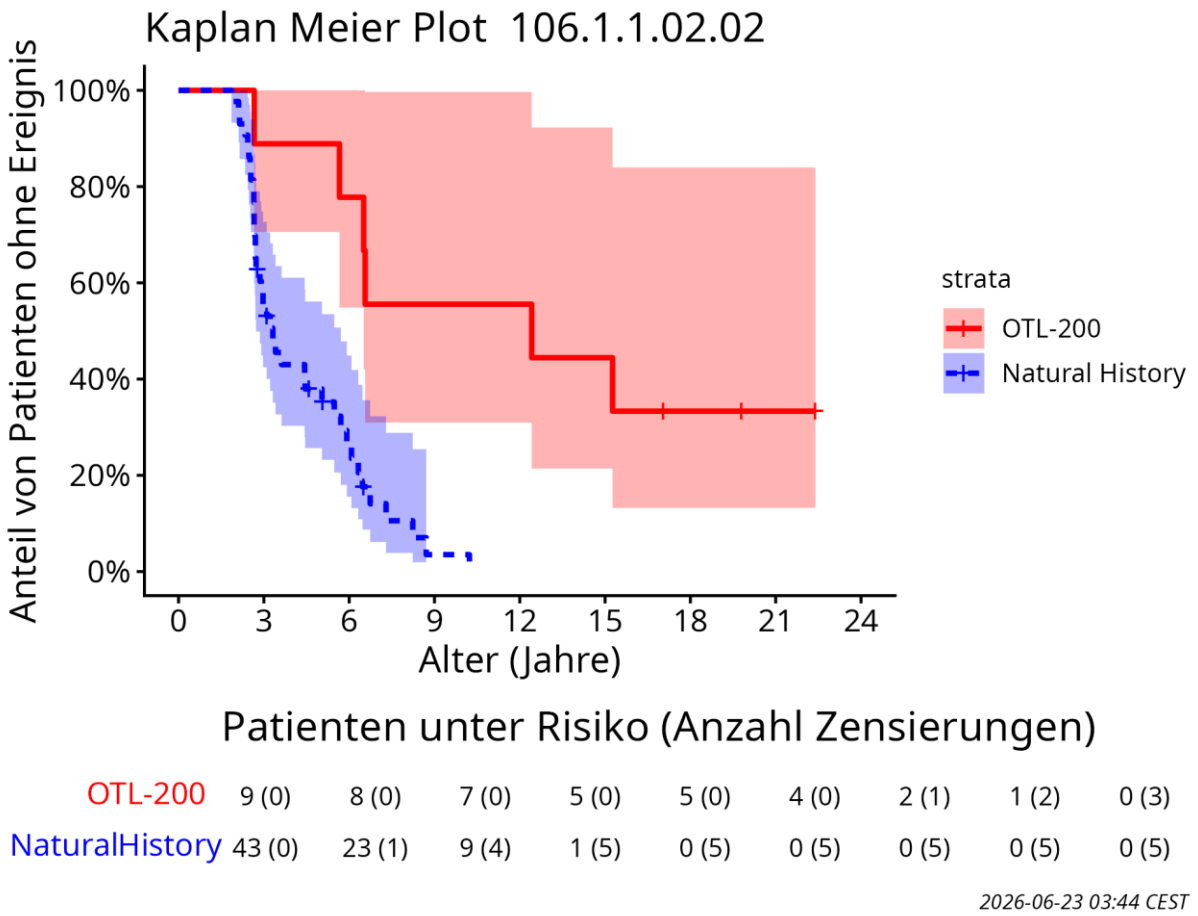


Abbildung 4-29: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“

GMFC-MLD Level

Tabelle 4-181: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit GMFC-MLD Level ≥ 3 zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups“

IDS	Behandlungsarm		OTL-200 vs. NHx Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	OTL-200	NHx			
N	**9**	**43**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl an Patienten mit GMFC-MLD Level ≥ 3					
n (%)	9 (100 %)	43 (100 %)	0,84 [0,584; 1,197] 0,1583	0,26 [0,037; 1,866] 0,1583	-0,15 [-0,435; 0,130] 0,2895
Ja (%) Nein (%)	7 (78 %) 2 (22 %)	40 (93 %) 3 (7 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Tabelle 4-182: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Ergebnisse für „Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 3“

IDS	**Behandlungsarm**		**OTL-200 vs. NHx**
	OTL-200	**NHx**	**Proportional Hazard Annahme**
N	**9**	**43**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
Alter zum Zeitpunkt des Erreichens eines GMFC-MLD Levels ≥ 3 [Jahre]			
n (%)	9 (100 %)	43 (100 %)	0,6019 0,26 [0,098; 0,669] 0,0031
Ereignisse (%)	7 (78 %)	40 (93 %)	
[Min, Max]* (Jahre)	[2,223; 19,480]	[2,146; 10,045]	
10. Perzentil* (Jahre)	2,22	2,61	
25. Perzentil* (Jahre)	6,35	2,89	
50. Perzentil/Median [95 %-KI]* (Jahre)	9,33 [2,223; 13,336]	5,04 [3,622; 6,037]	
75. Perzentil* (Jahre)	13,34	7,16	
90. Perzentil* (Jahre)	NB	8,24	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.
**: Deskriptive Zeitangaben basieren auf Ereignis- und Zensierungszeitpunkten.*

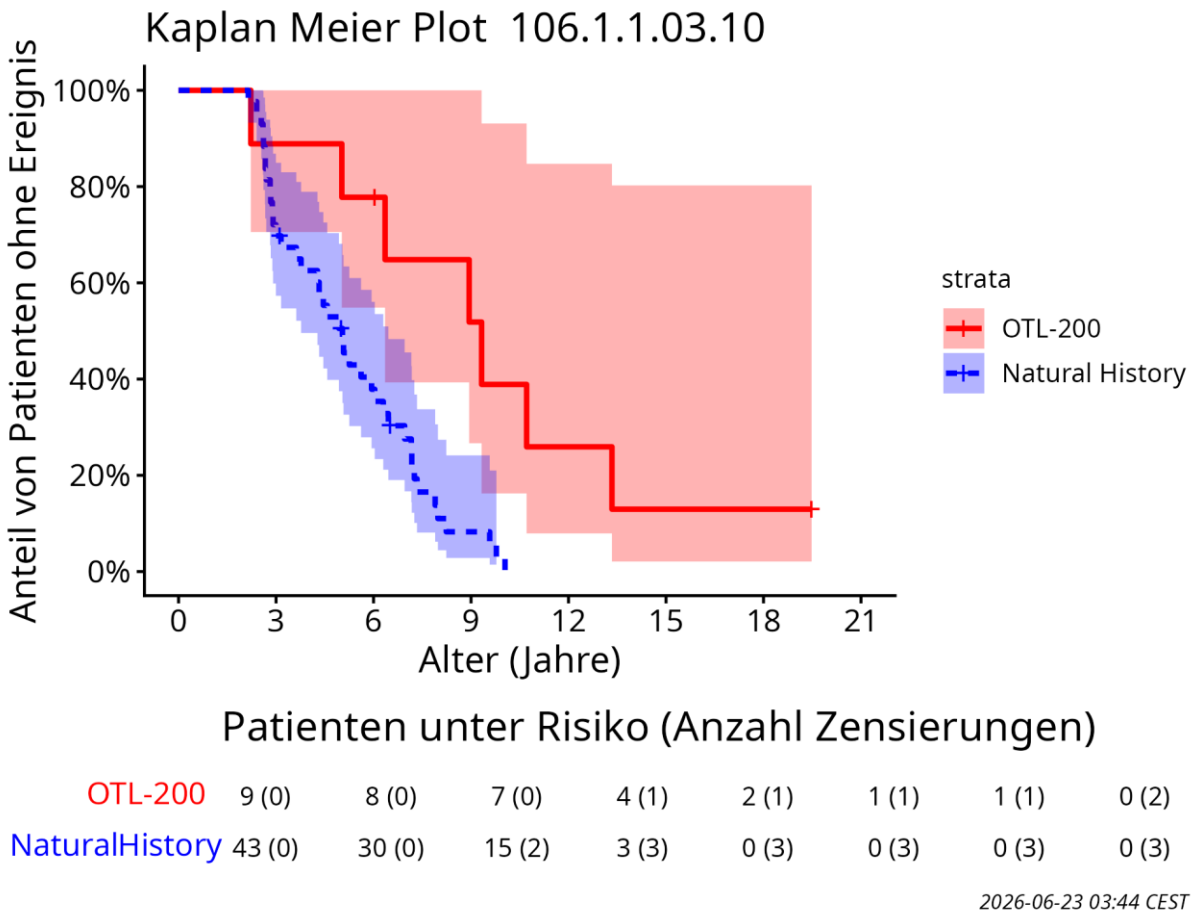


Abbildung 4-30: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 3“

Tabelle 4-183: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit GMFC-MLD Level ≥ 5 zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups“

IDS	**Behandlungsarm**		**OTL-200 vs. NHx Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	OTL-200	**NHx**			
N	**9**	**43**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl an Patienten mit GMFC-MLD Level ≥ 5					
n (%)	9 (100 %)	43 (100 %)	0,63 [0,347; 1,139] 0,0180	0,16 [0,033; 0,824] 0,0180	-0,33 [-0,667; 0,010] 0,0574
Ja (%) Nein (%)	5 (56 %) 4 (44 %)	38 (88 %) 5 (12 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Tabelle 4-184: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Ergebnisse für „Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 5“

IDS	**Behandlungsarm**		**OTL-200 vs. NHx**
	OTL-200	**NHx**	**Proportional Hazard Annahme**
N	**9**	**43**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
Alter zum Zeitpunkt des Erreichens eines GMFC-MLD Levels ≥ 5 [Jahre]			
n (%)	9 (100 %)	43 (100 %)	0,0668 0,15 [0,044; 0,512] 0,0007
Ereignisse (%)	5 (56 %)	38 (88 %)	
[Min, Max]* (Jahre)	[2,527; 22,114]	[2,146; 10,188]	
10. Perzentil* (Jahre)	2,53	2,66	
25. Perzentil* (Jahre)	6,35	2,91	
50. Perzentil/Median [95 %-KI]* (Jahre)	14,36 [2,527; NB]	5,25 [3,770; 6,741]	
75. Perzentil* (Jahre)	NB	7,18	
90. Perzentil* (Jahre)	NB	8,24	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.
**: Deskriptive Zeitangaben basieren auf Ereignis- und Zensierungszeitpunkten.*

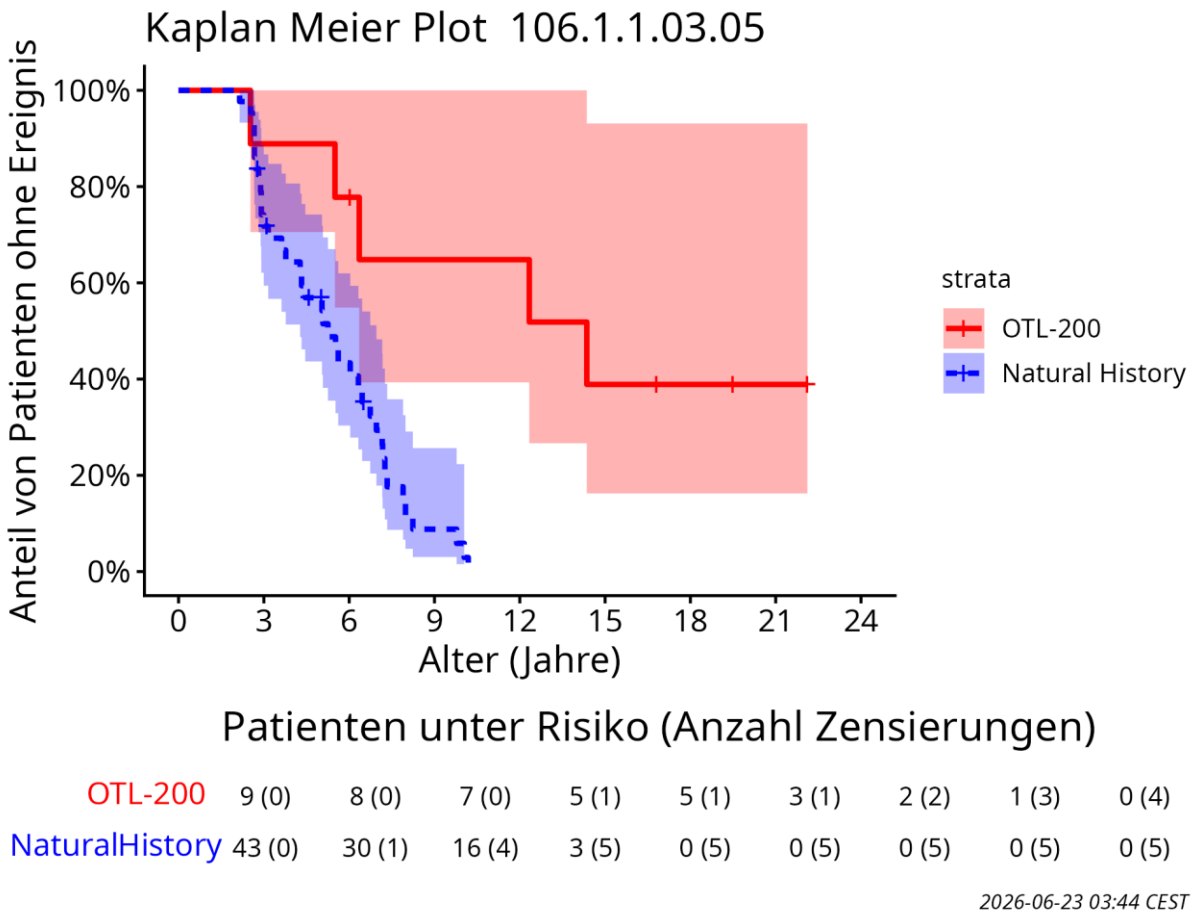


Abbildung 4-31: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 5“

GMFM Score

Tabelle 4-185: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Ergebnisse für „GMFM Score (%) zu Jahr 2 bis Jahr 5“

IDS	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	OTL-200	NHx	
N	**9**	**43**	
Gesamt GMFM Score [%]			
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	1/1 (100)	0/0 (NB)	-
MW (SD)	75,86 (NB)	NB (NB)	
Wert zu Jahr 2			
n/N (%)	6/6 (100)	11/12 (92)	LS MD 27,35 [-9,055; 63,755] 0,1302 Hedges' g 0,77 [-0,266; 1,808]
MW (SD)	63,29 (29,556)	35,94 (35,526)	
LS MW (SE)	63,29 (13,739)	35,94 (10,147)	
95 %-KI	[34,007; 92,576]	[14,314; 57,570]	
Median [95 %-KI]	65,25 [49,610; 86,040]	17,60 [4,530; 61,150]	
Minimum, Maximum	[14,710; 98,890]	[2,750; 96,400]	
Wert zu Jahr 3			
n/N (%)	6/6 (100)	10/10 (100)	LS MD 41,39 [15,240; 67,548] 0,0044 Hedges' g 1,66 [0,451; 2,863]
MW (SD)	58,27 (29,653)	16,87 (19,465)	
LS MW (SE)	58,27 (9,640)	16,87 (7,467)	
95 %-KI	[37,589; 78,941]	[0,855; 32,887]	
Median [95 %-KI]	60,33 [36,990; 78,070]	5,88 [3,350; 34,640]	
Minimum, Maximum	[15,970; 97,910]	[1,900; 56,410]	

IDS	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	OTL-200	NHx	
N	**9**	**43**	
Wert zu Jahr 4			
n/N (%)	5/6 (83)	9/9 (100)	LS MD 32,07 [10,732; 53,414] 0,0066 Hedges' g 1,71 [0,390; 3,029]
MW (SD)	43,49 (21,921)	11,41 (14,909)	
LS MW (SE)	43,49 (7,853)	11,41 (5,854)	
95 %-KI	[26,375; 60,597]	[-1,340; 24,167]	
Median [95 %-KI]	45,76 [10,870; 63,960]	2,35 [1,960; 11,650]	
Minimum, Maximum	[10,870; 63,960]	[1,120; 39,140]	
Wert zu Jahr 5			
n/N (%)	4/6 (67)	7/7 (100)	LS MD 30,57 [6,657; 54,492] 0,0178 Hedges' g 1,66 [0,162; 3,151]
MW (SD)	38,15 (23,623)	7,58 (12,157)	
LS MW (SE)	38,15 (8,434)	7,58 (6,376)	
95 %-KI	[19,070; 57,230]	[-6,847; 21,999]	
Median [95 %-KI]	37,47 [12,050; 65,620]	2,29 [1,510; 7,760]	
Minimum, Maximum	[12,050; 65,620]	[1,120; 34,640]	
Gesamt Dimension A [%]			
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	1/1 (100)	0/0 (NB)	-
MW (SD)	98,04 (NB)	NB (NB)	
Wert zu Jahr 2			
n/N (%)	6/6 (100)	8/11 (73)	LS MD 46,97 [15,486; 78,463] 0,0070 Hedges' g 1,64 [0,368; 2,918]
MW (SD)	88,89 (18,630)	41,91 (31,300)	
LS MW (SE)	88,89 (10,925)	41,91 (9,461)	
95 %-KI	[65,085; 112,691]	[21,300; 62,528]	
Median [95 %-KI]	98,04 [84,310; 100,000]	33,34 [17,650; 70,590]	
Minimum, Maximum	[52,940; 100,000]	[13,730; 100,000]	

IDS	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	OTL-200	NHx	
N	**9**	**43**	
Wert zu Jahr 3			
n/N (%)	6/6 (100)	7/9 (78)	LS MD 53,18 [25,757; 80,593] 0,0013 Hedges' g 2,21 [0,725; 3,692]
MW (SD)	85,95 (18,370)	32,77 (25,257)	
LS MW (SE)	85,95 (9,141)	32,77 (8,463)	
95 %-KI	[65,827; 106,066]	[14,145; 51,398]	
Median [95 %-KI]	93,13 [74,510; 100,000]	15,69 [11,760; 60,780]	
Minimum, Maximum	[54,900; 100,000]	[11,760; 64,710]	
Wert zu Jahr 4			
n/N (%)	5/6 (83)	8/9 (89)	LS MD 50,24 [19,247; 81,243] 0,0044 Hedges' g 1,89 [0,481; 3,302]
MW (SD)	78,43 (24,997)	28,18 (24,535)	
LS MW (SE)	78,43 (11,048)	28,19 (8,734)	
95 %-KI	[54,113; 102,747]	[8,961; 47,409]	
Median [95 %-KI]	86,27 [35,290; 100,000]	20,59 [5,880; 60,780]	
Minimum, Maximum	[35,290; 100,000]	[3,920; 64,710]	
Wert zu Jahr 5			
n/N (%)	4/6 (67)	7/7 (100)	LS MD 55,53 [24,627; 86,442] 0,0028 Hedges' g 2,33 [0,614; 4,043]
MW (SD)	74,02 (24,974)	18,49 (20,023)	
LS MW (SE)	74,02 (10,899)	18,49 (8,239)	
95 %-KI	[49,364; 98,676]	[-0,152; 37,124]	
Median [95 %-KI]	77,45 [41,180; 100,000]	9,80 [5,880; 25,490]	
Minimum, Maximum	[41,180; 100,000]	[3,920; 60,780]	

IDS	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	OTL-200	NHx	
N	**9**	**43**	
Gesamt Dimension B [%]			
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	1/1 (100)	0/0 (NB)	-
MW (SD)	96,67 (NB)	NB (NB)	
Wert zu Jahr 2			
n/N (%)	6/6 (100)	8/11 (73)	LS MD 54,38 [14,143; 94,608] 0,0123 Hedges' g 1,49 [0,250; 2,727]
MW (SD)	80,83 (32,243)	26,46 (35,517)	
LS MW (SE)	80,83 (13,959)	26,46 (12,088)	
95 %-KI	[50,420; 111,246]	[0,119; 52,796]	
Median [95 %-KI]	92,50 [83,330; 100,000]	10,00 [3,330; 60,000]	
Minimum, Maximum	[16,670; 100,000]	[0,000; 100,000]	
Wert zu Jahr 3			
n/N (%)	6/6 (100)	7/9 (78)	LS MD 56,83 [20,919; 92,734] 0,0051 Hedges' g 1,80 [0,438; 3,167]
MW (SD)	79,44 (31,228)	22,62 (27,637)	
LS MW (SE)	79,45 (11,971)	22,62 (11,083)	
95 %-KI	[53,096; 105,794]	[-1,776; 47,013]	
Median [95 %-KI]	93,34 [70,000; 100,000]	5,00 [3,330; 61,670]	
Minimum, Maximum	[20,000; 100,000]	[3,330; 63,330]	
Wert zu Jahr 4			
n/N (%)	5/6 (83)	8/9 (89)	LS MD 51,83 [14,557; 89,108] 0,0108 Hedges' g 1,62 [0,283; 2,962]
MW (SD)	71,00 (33,468)	19,17 (27,328)	
LS MW (SE)	71,00 (13,286)	19,17 (10,503)	
95 %-KI	[41,759; 100,241]	[-3,950; 42,285]	
Median [95 %-KI]	85,00 [16,670; 98,330]	5,00 [0,000; 61,670]	
Minimum, Maximum	[16,670; 98,330]	[0,000; 63,330]	

IDS	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	OTL-200	NHx	
N	9	43	
Wert zu Jahr 5			
n/N (%)	4/6 (67)	7/7 (100)	LS MD 46,19 [6,121; 86,256] 0,0284 Hedges' g 1,49 [0,045; 2,942]
MW (SD)	58,33 (37,439)	12,14 (22,293)	
LS MW (SE)	58,33 (14,129)	12,14 (10,681)	
95 %-KI	[26,370; 90,295]	[-12,017; 36,306]	
Median [95 %-KI]	59,16 [16,670; 98,330]	1,67 [1,670; 13,330]	
Minimum, Maximum	[16,670; 98,330]	[0,000; 61,670]	
Gesamt Dimension C [%]			
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	1/1 (100)	0/0 (NB)	-
MW (SD)	88,10 (NB)	NB (NB)	
Wert zu Jahr 2			
n/N (%)	6/6 (100)	8/11 (73)	LS MD 52,58 [13,057; 92,106] 0,0134 Hedges' g 1,47 [0,231; 2,699]
MW (SD)	66,27 (38,786)	13,69 (29,319)	
LS MW (SE)	66,27 (13,713)	13,69 (11,876)	
95 %-KI	[36,394; 96,149]	[-12,185; 39,565]	
Median [95 %-KI]	78,58 [45,240; 95,240]	0,00 [0,000; 23,810]	
Minimum, Maximum	[0,000; 100,000]	[0,000; 83,330]	
Wert zu Jahr 3			
n/N (%)	6/6 (100)	7/9 (78)	LS MD 47,39 [8,962; 85,823] 0,0201 Hedges' g 1,40 [0,140; 2,668]
MW (SD)	57,94 (42,745)	10,54 (16,829)	
LS MW (SE)	57,94 (12,813)	10,54 (11,862)	
95 %-KI	[29,736; 86,137]	[-15,564; 36,653]	
Median [95 %-KI]	70,24 [11,900; 92,860]	0,00 [0,000; 28,570]	
Minimum, Maximum	[2,380; 100,000]	[0,000; 40,480]	

IDS	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	OTL-200	NHx	
N	**9**	**43**	
Wert zu Jahr 4			
n/N (%)	5/6 (83)	8/9 (89)	LS MD 35,83 [3,450; 68,217] 0,0331 Hedges' g 1,29 [0,029; 2,554]
MW (SD)	44,76 (37,095)	8,93 (16,137)	
LS MW (SE)	44,76 (11,542)	8,93 (9,125)	
95 %-KI	[19,358; 70,166]	[-11,155; 29,012]	
Median [95 %-KI]	52,38 [2,380; 90,480]	0,00 [0,000; 28,570]	
Minimum, Maximum	[2,380; 90,480]	[0,000; 40,480]	
Wert zu Jahr 5			
n/N (%)	4/6 (67)	7/7 (100)	LS MD 31,72 [-5,920; 69,354] 0,0890 Hedges' g 1,09 [-0,259; 2,442]
MW (SD)	37,50 (40,566)	5,78 (15,300)	
LS MW (SE)	37,50 (13,272)	5,78 (10,033)	
95 %-KI	[7,476; 67,524]	[-16,913; 28,479]	
Median [95 %-KI]	29,76 [2,380; 88,100]	0,00 [0,000; 0,000]	
Minimum, Maximum	[2,380; 88,100]	[0,000; 40,480]	
Gesamt Dimension D [%]			
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	1/1 (100)	0/0 (NB)	-
MW (SD)	58,97 (NB)	NB (NB)	
Wert zu Jahr 2			
n/N (%)	6/6 (100)	8/11 (73)	LS MD 32,27 [-5,120; 69,651] 0,0845 Hedges' g 0,95 [-0,185; 2,086]
MW (SD)	48,29 (34,910)	16,03 (29,326)	
LS MW (SE)	48,29 (12,971)	16,03 (11,233)	
95 %-KI	[20,031; 76,553]	[-8,448; 40,501]	
Median [95 %-KI]	41,03 [28,210; 76,920]	3,85 [0,000; 28,210]	
Minimum, Maximum	[2,560; 100,000]	[0,000; 84,620]	

IDS	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	OTL-200	NHx	
N	9	43	
Wert zu Jahr 3			
n/N (%)	6/6 (100)	7/9 (78)	LS MD 33,88 [3,989; 63,775] 0,0298 Hedges' g 1,29 [0,052; 2,529]
MW (SD)	39,74 (33,893)	5,86 (11,630)	
LS MW (SE)	39,74 (9,966)	5,86 (9,227)	
95 %-KI	[17,808; 61,679]	[-14,447; 26,170]	
Median [95 %-KI]	30,77 [15,380; 66,670]	0,00 [0,000; 10,260]	
Minimum, Maximum	[2,560; 92,310]	[0,000; 30,770]	
Wert zu Jahr 4			
n/N (%)	5/6 (83)	8/9 (89)	LS MD 12,50 [-4,215; 29,217] 0,1280 Hedges' g 0,87 [-0,313; 2,059]
MW (SD)	17,95 (16,816)	5,45 (10,831)	
LS MW (SE)	17,95 (5,958)	5,45 (4,710)	
95 %-KI	[4,837; 31,063]	[-4,918; 15,815]	
Median [95 %-KI]	15,38 [0,000; 41,030]	0,00 [0,000; 10,260]	
Minimum, Maximum	[0,000; 41,030]	[0,000; 30,770]	
Wert zu Jahr 5			
n/N (%)	4/6 (67)	7/7 (100)	LS MD 14,56 [2,532; 26,582] 0,0229 Hedges' g 1,57 [0,099; 3,038]
MW (SD)	16,02 (13,627)	1,47 (3,878)	
LS MW (SE)	16,02 (4,240)	1,47 (3,205)	
95 %-KI	[6,430; 25,615]	[-5,786; 8,717]	
Median [95 %-KI]	15,38 [0,000; 33,330]	0,00 [0,000; 0,000]	
Minimum, Maximum	[0,000; 33,330]	[0,000; 10,260]	

IDS	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	OTL-200	NHx	
N	9	43	
Gesamt Dimension E [%]			
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	1/1 (100)	0/0 (NB)	-
MW (SD)	37,50 (NB)	NB (NB)	
Wert zu Jahr 2			
n/N (%)	6/6 (100)	8/11 (73)	LS MD 16,89 [-22,568; 56,358] 0,3693 Hedges' g 0,47 [-0,606; 1,549]
MW (SD)	32,17 (36,949)	15,28 (30,870)	
LS MW (SE)	32,17 (13,691)	15,28 (11,857)	
95 %-KI	[2,342; 62,005]	[-10,556; 41,113]	
Median [95 %-KI]	15,28 [6,940; 59,720]	2,78 [0,000; 15,280]	
Minimum, Maximum	[1,390; 94,440]	[0,000; 90,280]	
Wert zu Jahr 3			
n/N (%)	6/6 (100)	7/9 (78)	LS MD 26,85 [-3,497; 57,203] 0,0775 Hedges' g 1,01 [-0,175; 2,190]
MW (SD)	28,24 (36,605)	1,39 (3,104)	
LS MW (SE)	28,24 (10,119)	1,39 (9,368)	
95 %-KI	[5,971; 50,513]	[-19,230; 22,007]	
Median [95 %-KI]	15,97 [1,390; 38,890]	0,00 [0,000; 1,390]	
Minimum, Maximum	[0,000; 97,220]	[0,000; 8,330]	
Wert zu Jahr 4			
n/N (%)	5/6 (83)	8/9 (89)	LS MD 4,24 [-3,561; 12,034] 0,2569 Hedges' g 0,63 [-0,520; 1,788]
MW (SD)	5,28 (9,541)	1,04 (2,945)	
LS MW (SE)	5,28 (2,779)	1,04 (2,197)	
95 %-KI	[-0,839; 11,395]	[-3,795; 5,877]	
Median [95 %-KI]	1,39 [0,000; 22,220]	0,00 [0,000; 0,000]	
Minimum, Maximum	[0,000; 22,220]	[0,000; 8,330]	

IDS	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	OTL-200	NHx	
N	**9**	**43**	
Wert zu Jahr 5			
n/N (%)	4/6 (67)	7/7 (100)	LS MD 4,86 [0,869; 8,851] 0,0223 Hedges' g 1,58 [0,106; 3,050]
MW (SD)	4,86 (4,876)	0,00 (0,000)	
LS MW (SE)	4,86 (1,408)	-0,00 (1,064)	
95 %-KI	[1,676; 8,044]	[-2,407; 2,407]	
Median [95 %-KI]	4,86 [0,000; 9,720]	0,00 [0,000; 0,000]	
Minimum, Maximum	[0,000; 9,720]	[0,000; 0,000]	
SMD basiert auf LS MW *Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.*			

Tabelle 4-186: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Deskriptive Ergebnisse für „GMFM Score (%) zu Jahr 6 bis Jahr 10“

IDS	Behandlungsarm
	OTL-200
N	**9**
Gesamt GMFM Score [%] - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	9/9 (100)
MW (SD)	84,62 (9,670)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	0/7 (0)
MW (SD)	NB (NB)

IDS	Behandlungsarm
	OTL-200
N	**9**
Wert zu Baseline	
n/N (%)	9/9 (100)
MW (SD)	84,62 (9,670)
Median [95 %-KI]	86,62 [78,040; 87,060]
Minimum, Maximum	[71,090; 98,700]
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	2/7 (29)
MW (SD)	23,81 (15,698)
Median [95 %-KI]	23,81 [12,710; 34,910]
Minimum, Maximum	[12,710; 34,910]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	1/7 (14)
MW (SD)	12,71 (NB)
Median [95 %-KI]	12,71 [12,710; 12,710]
Minimum, Maximum	[12,710; 12,710]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	4/7 (57)
MW (SD)	29,49 (22,407)
Median [95 %-KI]	23,36 [11,990; 59,240]
Minimum, Maximum	[11,990; 59,240]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	2/7 (29)
MW (SD)	48,04 (53,075)
Median [95 %-KI]	48,04 [10,510; 85,570]
Minimum, Maximum	[10,510; 85,570]

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**9**
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	1/7 (14)
MW (SD)	75,86 (NB)
Median [95 %-KI]	75,86 [75,860; 75,860]
Minimum, Maximum	[75,860; 75,860]
Gesamt Dimension A [%] - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	9/9 (100)
MW (SD)	95,43 (6,043)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	0/7 (0)
MW (SD)	NB (NB)
Wert zu Baseline	
n/N (%)	9/9 (100)
MW (SD)	95,43 (6,043)
Median [95 %-KI]	100,00 [88,240; 100,000]
Minimum, Maximum	[86,270; 100,000]
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	2/7 (29)
MW (SD)	59,81 (26,340)
Median [95 %-KI]	59,81 [41,180; 78,430]
Minimum, Maximum	[41,180; 78,430]

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**9**
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	1/7 (14)
MW (SD)	41,18 (NB)
Median [95 %-KI]	41,18 [41,180; 41,180]
Minimum, Maximum	[41,180; 41,180]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	4/7 (57)
MW (SD)	65,69 (27,935)
Median [95 %-KI]	61,77 [39,220; 100,000]
Minimum, Maximum	[39,220; 100,000]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	2/7 (29)
MW (SD)	68,63 (41,592)
Median [95 %-KI]	68,63 [39,220; 98,040]
Minimum, Maximum	[39,220; 98,040]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	1/7 (14)
MW (SD)	98,04 (NB)
Median [95 %-KI]	98,04 [98,040; 98,040]
Minimum, Maximum	[98,040; 98,040]

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**9**
Gesamt Dimension B [%] - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	9/9 (100)
MW (SD)	97,96 (3,203)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	0/7 (0)
MW (SD)	NB (NB)
Wert zu Baseline	
n/N (%)	9/9 (100)
MW (SD)	97,96 (3,203)
Median [95 %-KI]	100,00 [98,330; 100,000]
Minimum, Maximum	[91,670; 100,000]
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	2/7 (29)
MW (SD)	42,50 (31,820)
Median [95 %-KI]	42,50 [20,000; 65,000]
Minimum, Maximum	[20,000; 65,000]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	1/7 (14)
MW (SD)	20,00 (NB)
Median [95 %-KI]	20,00 [20,000; 20,000]
Minimum, Maximum	[20,000; 20,000]

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**9**
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	4/7 (57)
MW (SD)	48,33 (40,070)
Median [95 %-KI]	39,16 [15,000; 100,000]
Minimum, Maximum	[15,000; 100,000]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	2/7 (29)
MW (SD)	51,66 (54,214)
Median [95 %-KI]	51,66 [13,330; 90,000]
Minimum, Maximum	[13,330; 90,000]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	1/7 (14)
MW (SD)	96,67 (NB)
Median [95 %-KI]	96,67 [96,670; 96,670]
Minimum, Maximum	[96,670; 96,670]
Gesamt Dimension C [%] - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	9/9 (100)
MW (SD)	86,51 (13,729)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	0/7 (0)
MW (SD)	NB (NB)

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**9**
Wert zu Baseline	
n/N (%)	9/9 (100)
MW (SD)	86,51 (13,729)
Median [95 %-KI]	90,48 [71,430; 97,620]
Minimum, Maximum	[66,670; 100,000]
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	2/7 (29)
MW (SD)	9,53 (10,105)
Median [95 %-KI]	9,53 [2,380; 16,670]
Minimum, Maximum	[2,380; 16,670]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	1/7 (14)
MW (SD)	2,38 (NB)
Median [95 %-KI]	2,38 [2,380; 2,380]
Minimum, Maximum	[2,380; 2,380]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	4/7 (57)
MW (SD)	29,16 (39,857)
Median [95 %-KI]	15,47 [0,000; 85,710]
Minimum, Maximum	[0,000; 85,710]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	2/7 (29)
MW (SD)	44,05 (62,296)
Median [95 %-KI]	44,05 [0,000; 88,100]
Minimum, Maximum	[0,000; 88,100]

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**9**
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	1/7 (14)
MW (SD)	88,10 (NB)
Median [95 %-KI]	88,10 [88,100; 88,100]
Minimum, Maximum	[88,100; 88,100]
Gesamt Dimension D [%] - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	9/9 (100)
MW (SD)	78,06 (10,502)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	0/7 (0)
MW (SD)	NB (NB)
Wert zu Baseline	
n/N (%)	9/9 (100)
MW (SD)	78,06 (10,502)
Median [95 %-KI]	74,36 [74,360; 79,490]
Minimum, Maximum	[64,100; 94,870]
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	2/7 (29)
MW (SD)	5,13 (7,255)
Median [95 %-KI]	5,13 [0,000; 10,260]
Minimum, Maximum	[0,000; 10,260]

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**9**
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	1/7 (14)
MW (SD)	0,00 (NB)
Median [95 %-KI]	0,00 [0,000; 0,000]
Minimum, Maximum	[0,000; 0,000]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	4/7 (57)
MW (SD)	3,21 (3,846)
Median [95 %-KI]	2,56 [0,000; 7,690]
Minimum, Maximum	[0,000; 7,690]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	2/7 (29)
MW (SD)	39,74 (56,208)
Median [95 %-KI]	39,74 [0,000; 79,490]
Minimum, Maximum	[0,000; 79,490]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	1/7 (14)
MW (SD)	58,97 (NB)
Median [95 %-KI]	58,97 [58,970; 58,970]
Minimum, Maximum	[58,970; 58,970]

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**9**
Gesamt Dimension E [%] - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	9/9 (100)
MW (SD)	78,06 (10,502)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	0/7 (0)
MW (SD)	NA (NA)
Wert zu Baseline	
n/N (%)	9/9 (100)
MW (SD)	78,06 (10,502)
Median [95 %-KI]	74,36 [74,360; 79,490]
Minimum, Maximum	[64,100; 94,870]
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	2/7 (29)
MW (SD)	5,13 (7,255)
Median [95 %-KI]	5,13 [0,000; 10,260]
Minimum, Maximum	[0,000; 10,260]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	1/7 (14)
MW (SD)	0,00 (NA)
Median [95 %-KI]	0,00 [0,000; 0,000]
Minimum, Maximum	[0,000; 0,000]

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**9**
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	4/7 (57)
MW (SD)	3,21 (3,846)
Median [95 %-KI]	2,56 [0,000; 7,690]
Minimum, Maximum	[0,000; 7,690]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	2/7 (29)
MW (SD)	39,74 (56,208)
Median [95 %-KI]	39,74 [0,000; 79,490]
Minimum, Maximum	[0,000; 79,490]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	1/7 (14)
MW (SD)	58,97 (NA)
Median [95 %-KI]	58,97 [58,970; 58,970]
Minimum, Maximum	[58,970; 58,970]
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Neuropsychologische Tests

Tabelle 4-187: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Gesamt IQ Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**9**
Gesamt-IQ: Score - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	7/9 (78)
MW (SD)	86,86 (13,521)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/7 (14)
MW (SD)	59,00 (NB)
Wert zu Baseline	
n/N (%)	7/7 (100)
MW (SD)	86,86 (13,521)
Median [95 %-KI]	91,00 [84,000; 96,000]
Minimum, Maximum	[58,000; 97,000]
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	5/7 (71)
MW (SD)	94,20 (19,357)
Median [95 %-KI]	87,00 [74,000; 125,000]
Minimum, Maximum	[74,000; 125,000]
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	5/7 (71)
MW (SD)	83,80 (15,531)
Median [95 %-KI]	85,00 [64,000; 104,000]
Minimum, Maximum	[64,000; 104,000]

IDS	Behandlungsarm
	OTL-200
N	**9**
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	3/7 (43)
MW (SD)	84,67 (12,503)
Median [95 %-KI]	79,00 [76,000; 99,000]
Minimum, Maximum	[76,000; 99,000]
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	2/7 (29)
MW (SD)	96,00 (16,971)
Median [95 %-KI]	96,00 [84,000; 108,000]
Minimum, Maximum	[84,000; 108,000]
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	0/5 (0 %)
MW (SD)	NB (NB)
Median [95 %-KI]	NB [NB; NB]
Minimum, Maximum	[NB; NB]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	0/4 (0 %)
MW (SD)	NB (NB)
Median [95 %-KI]	NB [NB; NB]
Minimum, Maximum	[NB; NB]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	3/7 (43)
MW (SD)	68,67 (13,614)
Median [95 %-KI]	64,00 [58,000; 84,000]
Minimum, Maximum	[58,000; 84,000]

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**9**
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	1/7 (14)
MW (SD)	62,00 (NB)
Median [95 %-KI]	62,00 [62,000; 62,000]
Minimum, Maximum	[62,000; 62,000]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	1/7 (14)
MW (SD)	59,00 (NB)
Median [95 %-KI]	59,00 [59,000; 59,000]
Minimum, Maximum	[59,000; 59,000]
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-188: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Gesamt IQ Responder“

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
Gesamt-IQ: Responder	
Jahr 2	5/5 (100 %)
Jahr 3	5/5 (100 %)
Jahr 4	3/5 (60 %)
Jahr 5	2/4 (50 %)
Jahr 6	0/5 (0 %)
Jahr 7	0/4 (0 %)
Jahr 8	3/4 (75 %)
Jahr 9	1/2 (50 %)
Jahr 10	1/1 (100 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-189: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**9**
Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index: Score - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	5/9 (56)
MW (SD)	60,40 (8,678)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/7 (14)
MW (SD)	56,00 (NB)

IDS	Behandlungsarm
	OTL-200
N	**9**
Wert zu Baseline	
n/N (%)	5/6 (83)
MW (SD)	60,40 (8,678)
Median [95 %-KI]	62,00 [47,000; 70,000]
Minimum, Maximum	[47,000; 70,000]
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	5/7 (71)
MW (SD)	57,60 (13,107)
Median [95 %-KI]	56,00 [47,000; 79,000]
Minimum, Maximum	[47,000; 79,000]
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	5/7 (71)
MW (SD)	54,60 (4,980)
Median [95 %-KI]	55,00 [50,000; 62,000]
Minimum, Maximum	[50,000; 62,000]
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	4/7 (57)
MW (SD)	50,00 (4,243)
Median [95 %-KI]	48,50 [47,000; 56,000]
Minimum, Maximum	[47,000; 56,000]
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	2/7 (29)
MW (SD)	53,00 (4,243)
Median [95 %-KI]	53,00 [50,000; 56,000]
Minimum, Maximum	[50,000; 56,000]

IDS	Behandlungsarm
	OTL-200
N	**9**
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	0/5 (0 %)
MW (SD)	NB (NB)
Median [95 %-KI]	NB [NB; NB]
Minimum, Maximum	[NB; NB]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	0/4 (0 %)
MW (SD)	NB (NB)
Median [95 %-KI]	NB [NB; NB]
Minimum, Maximum	[NB; NB]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	3/7 (43)
MW (SD)	50,00 (5,196)
Median [95 %-KI]	47,00 [47,000; 56,000]
Minimum, Maximum	[47,000; 56,000]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	1/7 (14)
MW (SD)	47,00 (NB)
Median [95 %-KI]	47,00 [47,000; 47,000]
Minimum, Maximum	[47,000; 47,000]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	1/7 (14)
MW (SD)	56,00 (NB)
Median [95 %-KI]	56,00 [56,000; 56,000]
Minimum, Maximum	[56,000; 56,000]
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-190: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index Responder“

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index: Responder	
Jahr 2	3/5 (60 %)
Jahr 3	2/5 (40 %)
Jahr 4	1/5 (20 %)
Jahr 5	1/4 (25 %)
Jahr 6	0/5 (0 %)
Jahr 7	0/4 (0 %)
Jahr 8	1/4 (25 %)
Jahr 9	0/2 (0 %)
Jahr 10	1/1 (100 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-191: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Arbeitsgedächtnis-Index Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**9**
Arbeitsgedächtnis-Index: Score - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	3/9 (33)
MW (SD)	101,00 (9,165)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/7 (14)
MW (SD)	69,00 (NB)

IDS	Behandlungsarm
	OTL-200
N	**9**
Wert zu Baseline	
n/N (%)	3/3 (100)
MW (SD)	101,00 (9,165)
Median [95 %-KI]	103,00 [91,000; 109,000]
Minimum, Maximum	[91,000; 109,000]
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	4/7 (57)
MW (SD)	90,25 (19,500)
Median [95 %-KI]	85,00 [73,000; 118,000]
Minimum, Maximum	[73,000; 118,000]
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	4/7 (57)
MW (SD)	92,50 (11,091)
Median [95 %-KI]	91,00 [82,000; 106,000]
Minimum, Maximum	[82,000; 106,000]
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	4/7 (57)
MW (SD)	79,75 (26,311)
Median [95 %-KI]	82,00 [46,000; 109,000]
Minimum, Maximum	[46,000; 109,000]
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	2/7 (29)
MW (SD)	96,50 (28,991)
Median [95 %-KI]	96,50 [76,000; 117,000]
Minimum, Maximum	[76,000; 117,000]

IDS	Behandlungsarm
	OTL-200
N	**9**
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	0/5 (0 %)
MW (SD)	NB (NB)
Median [95 %-KI]	NB [NB; NB]
Minimum, Maximum	[NB; NB]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	0/4 (0 %)
MW (SD)	NB (NB)
Median [95 %-KI]	NB [NB; NB]
Minimum, Maximum	[NB; NB]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	3/7 (43)
MW (SD)	79,00 (13,748)
Median [95 %-KI]	76,00 [67,000; 94,000]
Minimum, Maximum	[67,000; 94,000]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	1/7 (14)
MW (SD)	67,00 (NB)
Median [95 %-KI]	67,00 [67,000; 67,000]
Minimum, Maximum	[67,000; 67,000]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	1/7 (14)
MW (SD)	69,00 (NB)
Median [95 %-KI]	69,00 [69,000; 69,000]
Minimum, Maximum	[69,000; 69,000]
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-192: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Arbeitsgedächtnis-Index Responder“

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
Arbeitsgedächtnis-Index: Responder	
Jahr 2	4/5 (80 %)
Jahr 3	4/5 (80 %)
Jahr 4	3/5 (60 %)
Jahr 5	2/4 (50 %)
Jahr 6	0/5 (0 %)
Jahr 7	0/4 (0 %)
Jahr 8	3/4 (75 %)
Jahr 9	1/2 (50 %)
Jahr 10	1/1 (100 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-193: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verbaler IQ Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**9**
Verbaler IQ: Score - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	9/9 (100)
MW (SD)	98,33 (11,281)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/7 (14)
MW (SD)	69,00 (NB)

IDS	Behandlungsarm
	OTL-200
N	**9**
Wert zu Baseline	
n/N (%)	9/9 (100)
MW (SD)	98,33 (11,281)
Median [95 %-KI]	102,00 [92,000; 104,000]
Minimum, Maximum	[76,000; 112,000]
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	6/7 (86)
MW (SD)	98,83 (30,295)
Median [95 %-KI]	100,00 [94,000; 112,000]
Minimum, Maximum	[47,000; 140,000]
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	6/7 (86)
MW (SD)	82,17 (24,951)
Median [95 %-KI]	94,00 [51,000; 100,000]
Minimum, Maximum	[50,000; 104,000]
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	5/7 (71)
MW (SD)	83,40 (19,411)
Median [95 %-KI]	92,00 [50,000; 96,000]
Minimum, Maximum	[50,000; 96,000]
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	4/7 (57)
MW (SD)	81,75 (31,805)
Median [95 %-KI]	76,50 [53,000; 121,000]
Minimum, Maximum	[53,000; 121,000]

IDS	Behandlungsarm
	OTL-200
N	**9**
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	2/7 (29)
MW (SD)	56,00 (4,243)
Median [95 %-KI]	56,00 [53,000; 59,000]
Minimum, Maximum	[53,000; 59,000]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	1/7 (14)
MW (SD)	56,00 (NB)
Median [95 %-KI]	56,00 [56,000; 56,000]
Minimum, Maximum	[56,000; 56,000]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	4/7 (57)
MW (SD)	75,50 (14,549)
Median [95 %-KI]	78,00 [56,000; 90,000]
Minimum, Maximum	[56,000; 90,000]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	1/7 (14)
MW (SD)	74,00 (NB)
Median [95 %-KI]	74,00 [74,000; 74,000]
Minimum, Maximum	[74,000; 74,000]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	1/7 (14)
MW (SD)	69,00 (NB)
Median [95 %-KI]	69,00 [69,000; 69,000]
Minimum, Maximum	[69,000; 69,000]
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-194: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verbaler IQ Responder“

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
Verbaler IQ: Responder	
Jahr 2	5/5 (100 %)
Jahr 3	4/5 (80 %)
Jahr 4	3/5 (60 %)
Jahr 5	2/4 (50 %)
Jahr 6	0/4 (0 %)
Jahr 7	0/4 (0 %)
Jahr 8	3/4 (75 %)
Jahr 9	1/2 (50 %)
Jahr 10	1/1 (100 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-195: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Performance IQ Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**9**
Performance IQ: Score - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	9/9 (100)
MW (SD)	90,33 (21,107)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/7 (14)
MW (SD)	77,00 (NB)

IDS	Behandlungsarm
	OTL-200
N	**9**
Wert zu Baseline	
n/N (%)	9/9 (100)
MW (SD)	90,33 (21,107)
Median [95 %-KI]	87,00 [82,000; 100,000]
Minimum, Maximum	[50,000; 119,000]
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	7/7 (100)
MW (SD)	94,43 (31,643)
Median [95 %-KI]	98,00 [55,000; 115,000]
Minimum, Maximum	[55,000; 143,000]
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	7/7 (100)
MW (SD)	91,57 (29,905)
Median [95 %-KI]	89,00 [55,000; 111,000]
Minimum, Maximum	[55,000; 135,000]
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	6/7 (86)
MW (SD)	88,83 (30,334)
Median [95 %-KI]	94,00 [55,000; 100,000]
Minimum, Maximum	[55,000; 135,000]
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	4/7 (57)
MW (SD)	92,75 (30,902)
Median [95 %-KI]	98,50 [55,000; 119,000]
Minimum, Maximum	[55,000; 119,000]

IDS	Behandlungsarm
	OTL-200
N	**9**
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	2/7 (29)
MW (SD)	65,00 (14,142)
Median [95 %-KI]	65,00 [55,000; 75,000]
Minimum, Maximum	[55,000; 75,000]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	1/7 (14)
MW (SD)	55,00 (NB)
Median [95 %-KI]	55,00 [55,000; 55,000]
Minimum, Maximum	[55,000; 55,000]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	4/7 (57)
MW (SD)	79,25 (21,046)
Median [95 %-KI]	79,00 [55,000; 104,000]
Minimum, Maximum	[55,000; 104,000]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	1/7 (14)
MW (SD)	89,00 (NB)
Median [95 %-KI]	89,00 [89,000; 89,000]
Minimum, Maximum	[89,000; 89,000]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	1/7 (14)
MW (SD)	77,00 (NB)
Median [95 %-KI]	77,00 [77,000; 77,000]
Minimum, Maximum	[77,000; 77,000]
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-196: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Performance Responder“

IDS	Behandlungsarm
	OTL-200
Performance IQ Score: Responder	
Jahr 2	5/5 (100 %)
Jahr 3	5/5 (100 %)
Jahr 4	4/5 (80 %)
Jahr 5	2/4 (50 %)
Jahr 6	0/4 (0 %)
Jahr 7	0/4 (0 %)
Jahr 8	3/4 (75 %)
Jahr 9	1/2 (50 %)
Jahr 10	1/1 (100 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Entwicklungsquotient (Performance Score)

Tabelle 4-197: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Deskriptive Ergebnisse für „Entwicklungsquotient (Performance Score) zu Jahr 2 bis Jahr 10“

IDS	Behandlungsarm
	OTL-200
N	**9**
Entwicklungsquotient (Performance): Score - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	2/9 (22)
MW (SD)	83,11 (11,016)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	0/7 (0)
MW (SD)	NB (NB)

IDS	Behandlungsarm
	OTL-200
N	**9**
Wert zu Baseline	
n/N (%)	2/2 (100)
MW (SD)	83,11 (11,016)
Median [95 %-KI]	83,11 [75,318; 90,897]
Minimum, Maximum	[75,318; 90,897]
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	3/7 (43)
MW (SD)	37,85 (54,441)
Median [95 %-KI]	6,50 [6,337; 100,712]
Minimum, Maximum	[6,337; 100,712]
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	3/7 (43)
MW (SD)	31,01 (44,989)
Median [95 %-KI]	5,63 [4,435; 82,951]
Minimum, Maximum	[4,435; 82,951]
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	3/7 (43)
MW (SD)	16,88 (23,199)
Median [95 %-KI]	3,75 [3,219; 43,663]
Minimum, Maximum	[3,219; 43,663]
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	2/7 (29)
MW (SD)	14,63 (14,336)
Median [95 %-KI]	14,63 [4,488; 24,762]
Minimum, Maximum	[4,488; 24,762]

IDS	Behandlungsarm
	OTL-200
N	**9**
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	2/7 (29)
MW (SD)	12,92 (11,764)
Median [95 %-KI]	12,92 [4,605; 21,242]
Minimum, Maximum	[4,605; 21,242]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	1/7 (14)
MW (SD)	4,84 (NB)
Median [95 %-KI]	4,84 [4,845; 4,845]
Minimum, Maximum	[4,845; 4,845]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	1/7 (14)
MW (SD)	5,19 (NB)
Median [95 %-KI]	5,19 [5,191; 5,191]
Minimum, Maximum	[5,191; 5,191]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	0/7 (0)
MW (SD)	NB (NB)
Median [95 %-KI]	NB [NB; NB]
Minimum, Maximum	[NB; NB]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	0/7 (0)
MW (SD)	NB (NB)
Median [95 %-KI]	NB [NB; NB]
Minimum, Maximum	[NB; NB]
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-198: IDS vs. NHx (frühsymptomatische Patienten) – Ergebnisse für „Entwicklungsquotient (Performance Score) – Responder“

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
Entwicklungsquotient (Performance): Responder	
Jahr 2	1/3 (33 %)
Jahr 3	0/3 (0 %)
Jahr 4	0/3 (0 %)
Jahr 5	0/2 (0 %)
Jahr 6	0/2 (0 %)
Jahr 7	0/1 (0 %)
Jahr 8	0/1 (0 %)
Jahr 9	0/2 (0 %)
Jahr 10	0/2 (0 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Anhang 4-J: Darstellung der Daten für IDS + Cryo/MSAS

Nachbeobachtungsdauer

Tabelle 4-199: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Dauer des Follow-Ups

IDS + Cryo	Behandlungsarm	
	OTL-200 N = 27	**NHx N = 19**
Dauer des Follow-Ups, Jahre		
n	27	19
Mittelwert	8,99	4,85
SD	3,06	3,61
Median	7,93	4,33
Minimum	5,04	1,70
Maximum	15,23	17,94
Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.		

Gesamtüberleben

Tabelle 4-200: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Ergebnisse für „Überlebensrate“

IDS + Cryo	Behandlungsarm		OTL-200 vs. NHx Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	OTL-200	**NHx**			
N	**27**	**19**	**RR**	**OR**	**ARR**
Überlebensrate					
n (%)	27 (100 %)	19 (100 %)	1,87 [1,229; 2,847] 0,0001	49,76 [2,654; 933,183] 0,0001	0,47 [0,249; 0,698] < 0,0001
Ja (%)	27 (100 %)	10 (53 %)			
Nein (%)	0 (0 %)	9 (47 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Tabelle 4-201: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Ergebnisse für „Alter zum Zeitpunkt des Todes“

IDS + Cryo	**Behandlungsarm**		**OTL-200 vs. NHx**
	OTL-200	**NHx**	**Proportional Hazard Annahme**
N	**27**	**19**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
Alter zum Zeitpunkt des Todes [Jahre]			
n (%)	27 (100 %)	19 (100 %)	
Ereignisse (%)	0 (0 %)	9 (47 %)	
[Min, Max]* (Jahre)	[6,762; 22,398]	[3,526; 19,896]	
10. Perzentil* (Jahre)	NB	4,11	NB
25. Perzentil* (Jahre)	NB	5,69	NB
50. Perzentil/Median [95 %-KI]* (Jahre)	NB [NB; NB]	10,19 [5,689; NB]	[NB; NB] NB
75. Perzentil* (Jahre)	NB	NB	
90. Perzentil* (Jahre)	NB	NB	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.
**: Deskriptive Zeitangaben basieren auf Ereignis- und Zensierungszeitpunkten.*

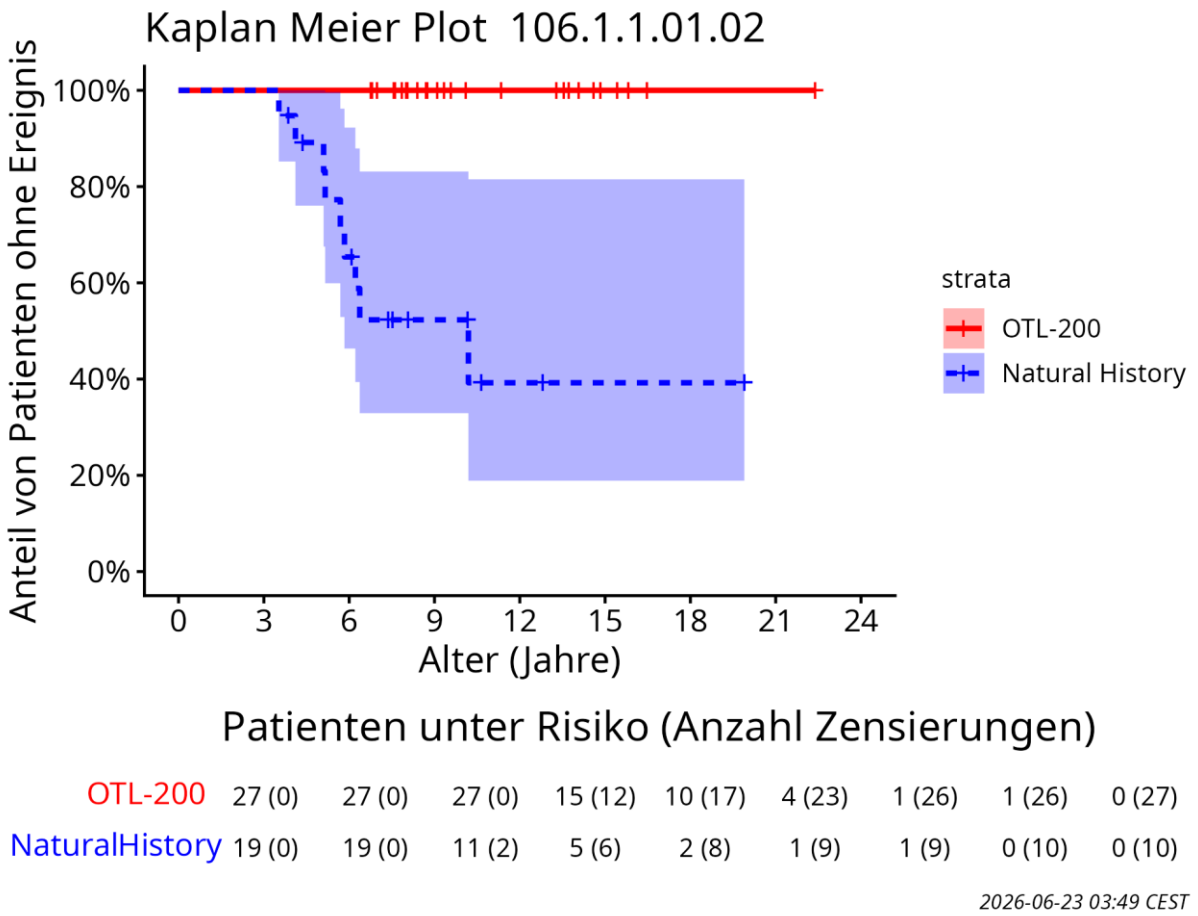


Abbildung 4-32: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter zum Zeitpunkt des Todes“

Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS)

Tabelle 4-202: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Ergebnisse für „Anteil überlebende Patienten ohne schwere motorische Beeinträchtigung“

IDS + Cryo	Behandlungsarm		OTL-200 vs. NHx Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	OTL-200	NHx			
N	**27**	**19**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl an Patienten mit sMFS					
n (%)	27 (100 %)	19 (100 %)	8,80 [2,361; 32,773] < 0,0001	106,25 [13,616; 829,085] < 0,0001	0,82 [0,651; 0,990] < 0,0001
Ja (%) Nein (%)	25 (93 %) 2 (7 %)	2 (11 %) 17 (89 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Tabelle 4-203: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Ergebnisse für „Alter zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“

IDS + Cryo	**Behandlungsarm**		**OTL-200 vs. NHx**
	OTL-200	**NHx**	**Proportional Hazard Annahme**
N	**27**	**19**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
Alter zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung [Jahre]			
n (%)	27 (100 %)	19 (100 %)	
Ereignisse (%)	2 (7 %)	17 (89 %)	
[Min, Max]* (Jahre)	[2,661; 22,398]	[1,859; 10,229]	
10. Perzentil* (Jahre)	13,57	2,11	0,1507
25. Perzentil* (Jahre)	NB	2,64	
50. Perzentil/Median [95 %-KI]* (Jahre)	NB [13,574; NB]	2,97 [2,642; 6,081]	0,02 [0,002; 0,122] < 0,0001
75. Perzentil* (Jahre)	NB	6,08	
90. Perzentil* (Jahre)	NB	7,30	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.
**: Deskriptive Zeitangaben basieren auf Ereignis- und Zensierungszeitpunkten.*

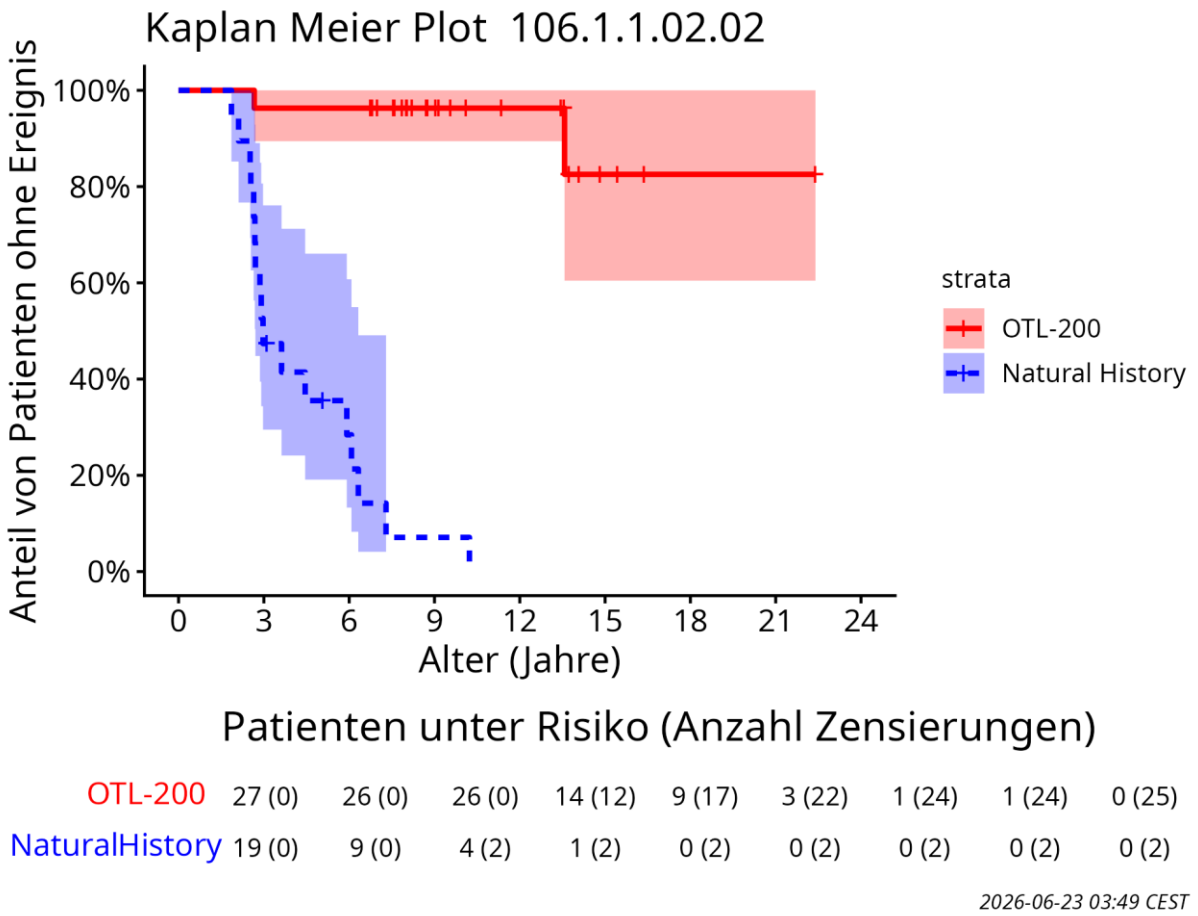


Abbildung 4-33: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“

GMFC-MLD Level

Tabelle 4-204: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit GMFC-MLD Level ≥ 3 zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups“

IDS + Cryo	Behandlungsarm		OTL-200 vs. NHx Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	OTL-200	NHx			
N	**27**	**19**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl an Patienten mit GMFC-MLD Level ≥ 3					
n (%)	27 (100 %)	19 (100 %)	0,17 [0,066; 0,414] < 0,0001	0,02 [0,003; 0,125] < 0,0001	-0,75 [-0,939; -0,554] < 0,0001
Ja (%) Nein (%)	4 (15 %) 23 (85 %)	17 (89 %) 2 (11 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Tabelle 4-205: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Ergebnisse für „Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 3“

IDS + Cryo	**Behandlungsarm**		**OTL-200 vs. NHx**
	OTL-200	**NHx**	**Proportional Hazard Annahme**
N	**27**	**19**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
Alter zum Zeitpunkt des Erreichens eines GMFC-MLD Levels ≥ 3 [Jahre]			
n (%)	27 (100 %)	19 (100 %)	
Ereignisse (%)	4 (15 %)	17 (89 %)	
[Min, Max]* (Jahre)	[2,223; 16,277]	[2,546; 9,574]	
10. Perzentil* (Jahre)	10,19	2,60	0,0120
25. Perzentil* (Jahre)	13,34	2,82	0,02 [0,002; 0,123] < 0,0001
50. Perzentil/Median [95 %-KI]* (Jahre)	NB [12,364; NB]	3,62 [2,817; 5,938]	
75. Perzentil* (Jahre)	NB	6,04	
90. Perzentil* (Jahre)	NB	7,26	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.
**: Deskriptive Zeitangaben basieren auf Ereignis- und Zensierungszeitpunkten.*

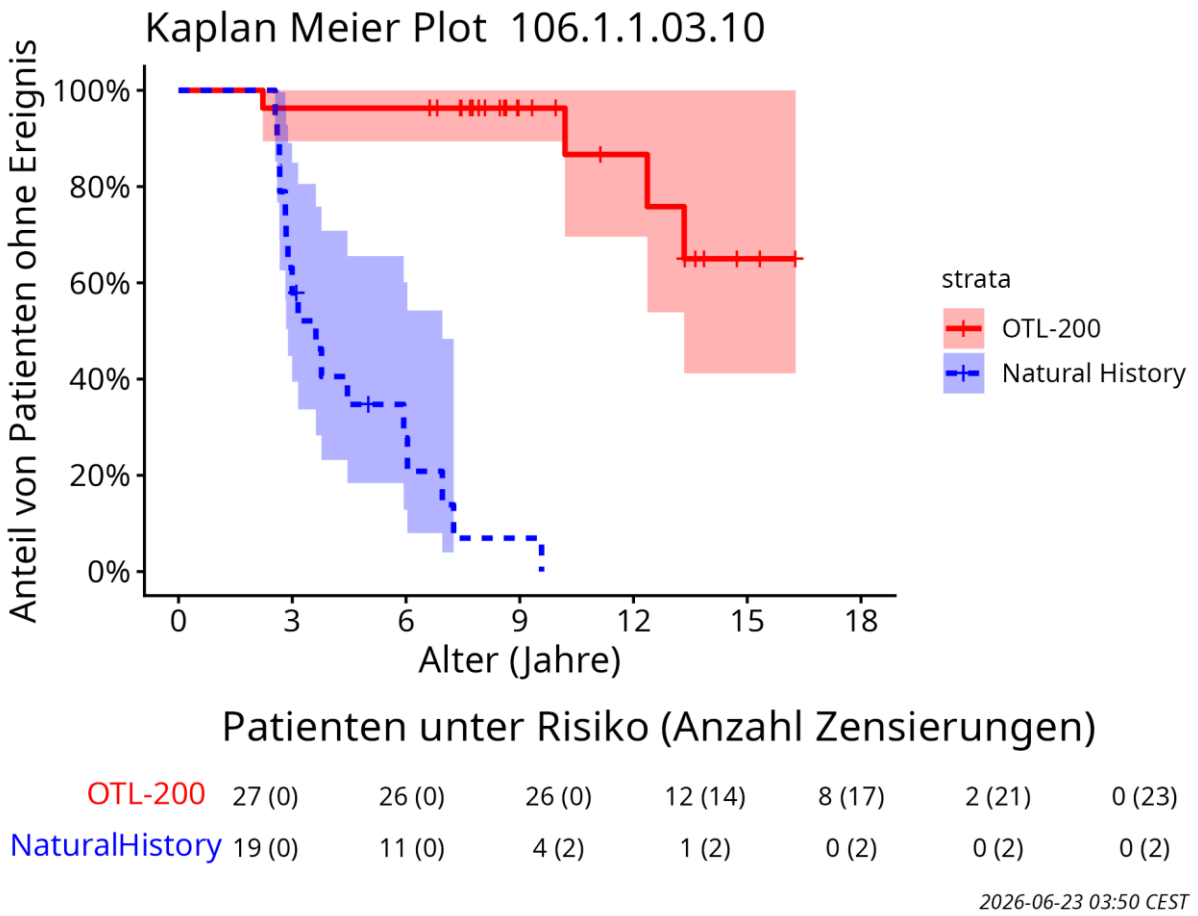


Abbildung 4-34: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 3“

Tabelle 4-206: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit GMFC-MLD Level ≥ 5 zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups“

IDS + Cryo	**Behandlungsarm**		**OTL-200 vs. NHx Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	OTL-200	**NHx**			
N	**27**	**19**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl an Patienten mit GMFC-MLD Level ≥ 5					
n (%)	27 (100 %)	19 (100 %)	0,08 [0,022; 0,317] < 0,0001	0,01 [0,001; 0,073] < 0,0001	-0,82 [-0,990; -0,651] < 0,0001
Ja (%) Nein (%)	2 (7 %) 25 (93 %)	17 (89 %) 2 (11 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Tabelle 4-207: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Ergebnisse für „Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 5“

IDS + Cryo	**Behandlungsarm**		**OTL-200 vs. NHx**
	OTL-200	**NHx**	**Proportional Hazard Annahme**
N	**27**	**19**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
Alter zum Zeitpunkt des Erreichens eines GMFC-MLD Levels ≥ 5 [Jahre]			
n (%)	27 (100 %)	19 (100 %)	0,0124 0,02 [0,002; 0,124] < 0,0001
Ereignisse (%)	2 (7 %)	17 (89 %)	
[Min, Max]* (Jahre)	[2,527; 22,114]	[2,546; 10,188]	
10. Perzentil* (Jahre)	13,23	2,60	
25. Perzentil* (Jahre)	NB	2,82	
50. Perzentil/Median [95 %-KI]* (Jahre)	NB [13,229; NB]	3,62 [2,817; 6,037]	
75. Perzentil* (Jahre)	NB	6,32	
90. Perzentil* (Jahre)	NB	7,26	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.
**: Deskriptive Zeitangaben basieren auf Ereignis- und Zensierungszeitpunkten.*

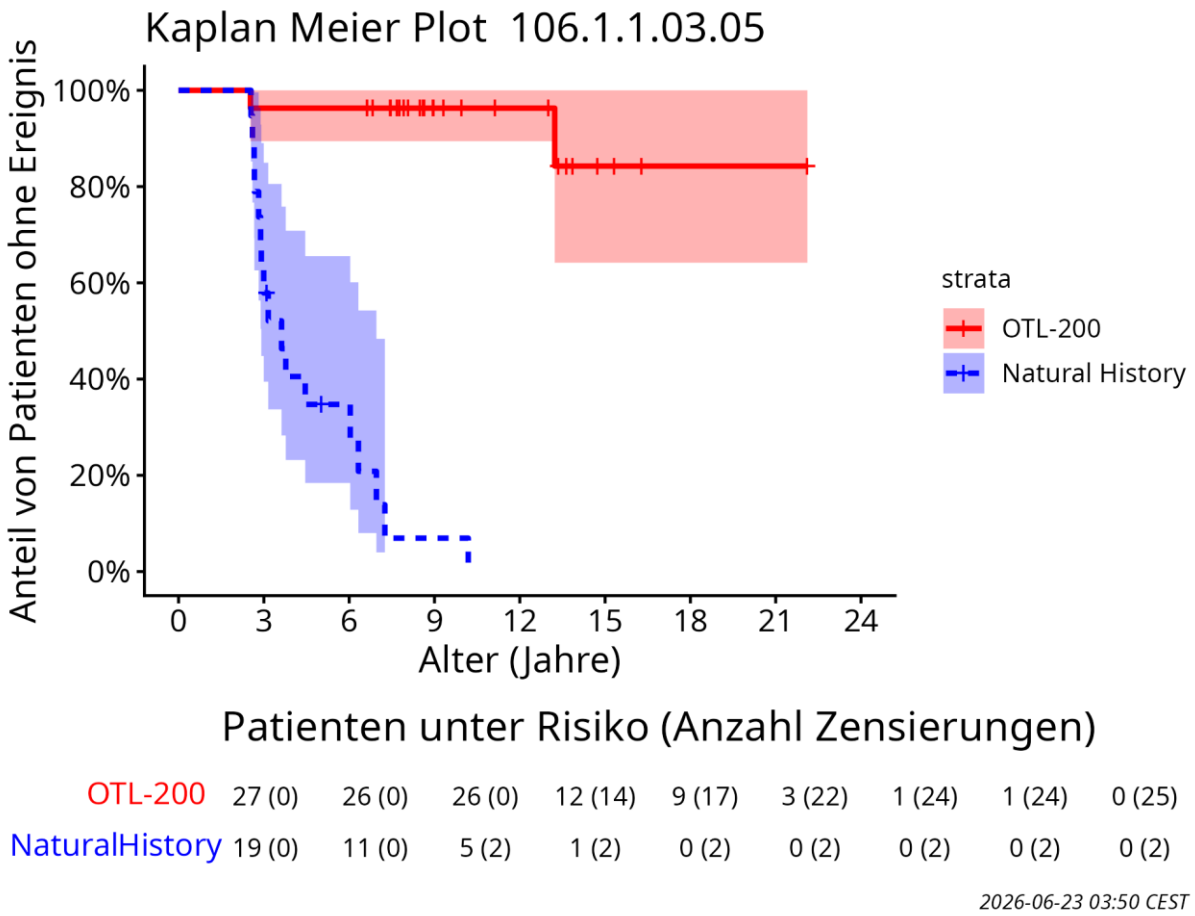


Abbildung 4-35: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 5“

GMFM Score

Tabelle 4-208: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Ergebnisse für „GMFM Score (%) zu Jahr 2 bis Jahr 5“

IDS + Cryo	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	OTL-200	NHx	
N	**27**	**19**	
Gesamt GMFM Score [%]			
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	4/4 (100)	0/0 (NB)	-
MW (SD)	78,65 (22,490)	NB (NB)	
Wert zu Jahr 2			
n/N (%)	25/27 (93)	11/13 (85)	LS MD 50,72 [32,428; 69,016] < 0,0001 Hedges' g 1,99 [1,133; 2,853]
MW (SD)	82,72 (18,610)	32,00 (35,685)	
LS MW (SE)	82,72 (4,976)	32,00 (7,502)	
95 %-KI	[72,607; 92,832]	[16,752; 47,242]	
Median [95 %-KI]	87,29 [83,370; 89,980]	19,33 [3,920; 61,150]	
Minimum, Maximum	[8,330; 99,440]	[1,180; 96,400]	
Wert zu Jahr 3			
n/N (%)	25/27 (93)	11/11 (100)	LS MD 73,08 [58,593; 87,570] < 0,0001 Hedges' g 3,63 [2,492; 4,760]
MW (SD)	86,76 (19,280)	13,68 (20,687)	
LS MW (SE)	86,76 (3,941)	13,68 (5,941)	
95 %-KI	[78,755; 94,772]	[1,608; 25,755]	
Median [95 %-KI]	90,42 [87,120; 96,050]	2,35 [1,180; 34,640]	
Minimum, Maximum	[4,200; 100,000]	[1,180; 59,700]	

IDS + Cryo	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	OTL-200	NHx	
N	**27**	**19**	
Wert zu Jahr 4			
n/N (%)	21/24 (88)	9/9 (100)	LS MD 71,83 [54,079; 89,571] < 0,0001 Hedges' g 3,21 [2,045; 4,382]
MW (SD)	87,52 (21,385)	15,70 (22,619)	
LS MW (SE)	87,52 (4,745)	15,70 (7,248)	
95 %-KI	[77,802; 97,242]	[0,849; 30,544]	
Median [95 %-KI]	96,24 [90,100; 97,860]	1,96 [1,120; 34,640]	
Minimum, Maximum	[6,040; 100,000]	[0,390; 59,700]	
Wert zu Jahr 5			
n/N (%)	18/23 (78)	5/6 (83)	LS MD 84,40 [71,643; 97,167] < 0,0001 Hedges' g 6,70 [4,365; 9,038]
MW (SD)	91,95 (11,314)	7,54 (15,152)	
LS MW (SE)	91,95 (2,861)	7,54 (5,429)	
95 %-KI	[85,999; 97,899]	[-3,746; 18,834]	
Median [95 %-KI]	96,42 [91,060; 99,170]	1,12 [0,390; 34,640]	
Minimum, Maximum	[65,620; 100,000]	[0,390; 34,640]	
Gesamt Dimension A [%]			
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	4/4 (100)	0/0 (NB)	-
MW (SD)	97,06 (3,753)	NB (NB)	
Wert zu Jahr 2			
n/N (%)	25/27 (93)	6/11 (55)	LS MD 39,07 [19,714; 58,430] 0,0003 Hedges' g 1,83 [0,813; 2,842]
MW (SD)	95,61 (13,600)	56,54 (40,328)	
LS MW (SE)	95,61 (4,164)	56,54 (8,500)	
95 %-KI	[87,092; 104,125]	[39,153; 73,921]	
Median [95 %-KI]	100,00 [100,000; 100,000]	68,63 [7,840; 88,240]	
Minimum, Maximum	[33,330; 100,000]	[5,880; 100,000]	

IDS + Cryo	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	OTL-200	**NHx**	
N	**27**	**19**	
Wert zu Jahr 3			
n/N (%)	25/27 (93)	9/10 (90)	LS MD 68,25 [53,070; 83,438] < 0,0001 Hedges' g 3,48 [2,314; 4,636]
MW (SD)	95,92 (16,501)	27,67 (25,574)	
LS MW (SE)	95,92 (3,835)	27,67 (6,392)	
95 %-KI	[88,110; 103,734]	[14,648; 40,688]	
Median [95 %-KI]	100,00 [100,000; 100,000]	13,73 [11,760; 58,820]	
Minimum, Maximum	[17,650; 100,000]	[5,880; 64,710]	
Wert zu Jahr 4			
n/N (%)	21/24 (88)	8/8 (100)	LS MD 69,40 [51,879; 86,918] < 0,0001 Hedges' g 3,28 [2,065; 4,500]
MW (SD)	96,36 (16,687)	26,96 (28,870)	
LS MW (SE)	96,36 (4,485)	26,96 (7,266)	
95 %-KI	[87,157; 105,560]	[12,052; 41,868]	
Median [95 %-KI]	100,00 [100,000; 100,000]	11,77 [1,960; 60,780]	
Minimum, Maximum	[23,530; 100,000]	[1,960; 64,710]	
Wert zu Jahr 5			
n/N (%)	18/23 (78)	5/6 (83)	LS MD 84,88 [73,059; 96,706] < 0,0001 Hedges' g 7,27 [4,772; 9,776]
MW (SD)	99,78 (0,924)	14,90 (25,699)	
LS MW (SE)	99,78 (2,651)	14,90 (5,030)	
95 %-KI	[94,269; 105,295]	[4,440; 25,360]	
Median [95 %-KI]	100,00 [100,000; 100,000]	3,92 [1,960; 60,780]	
Minimum, Maximum	[96,080; 100,000]	[1,960; 60,780]	

IDS + Cryo	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	OTL-200	NHx	
N	27	19	
Gesamt Dimension B [%]			
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	4/4 (100)	0/0 (NB)	-
MW (SD)	91,66 (12,621)	NB (NB)	
Wert zu Jahr 2			
n/N (%)	25/27 (93)	6/11 (55)	LS MD 59,52 [38,077; 80,966] < 0,0001 Hedges' g 2,51 [1,400; 3,626]
MW (SD)	94,80 (18,171)	35,28 (38,736)	
LS MW (SE)	94,80 (4,613)	35,28 (9,416)	
95 %-KI	[85,365; 104,234]	[16,021; 54,536]	
Median [95 %-KI]	100,00 [98,330; 100,000]	25,84 [0,000; 60,000]	
Minimum, Maximum	[8,330; 100,000]	[0,000; 100,000]	
Wert zu Jahr 3			
n/N (%)	25/27 (93)	9/10 (90)	LS MD 71,06 [51,679; 90,437] < 0,0001 Hedges' g 2,83 [1,790; 3,879]
MW (SD)	95,13 (19,413)	24,07 (35,573)	
LS MW (SE)	95,13 (4,895)	24,07 (8,158)	
95 %-KI	[85,162; 105,103]	[7,457; 40,692]	
Median [95 %-KI]	100,00 [100,000; 100,000]	1,67 [0,000; 61,670]	
Minimum, Maximum	[3,330; 100,000]	[0,000; 86,670]	

IDS + Cryo	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	OTL-200	**NHx**	
N	**27**	**19**	
Wert zu Jahr 4			
n/N (%)	21/24 (88)	8/8 (100)	LS MD 68,57 [46,627; 90,514] < 0,0001 Hedges' g 2,59 [1,506; 3,672]
MW (SD)	95,24 (20,311)	26,67 (37,108)	
LS MW (SE)	95,24 (5,617)	26,67 (9,101)	
95 %-KI	[83,713; 106,763]	[7,994; 45,341]	
Median [95 %-KI]	100,00 [100,000; 100,000]	0,83 [0,000; 63,330]	
Minimum, Maximum	[6,670; 100,000]	[0,000; 86,670]	
Wert zu Jahr 5			
n/N (%)	18/23 (78)	5/6 (83)	LS MD 86,96 [74,359; 99,564] < 0,0001 Hedges' g 6,99 [4,571; 9,412]
MW (SD)	99,63 (0,914)	12,67 (27,402)	
LS MW (SE)	99,63 (2,826)	12,67 (5,361)	
95 %-KI	[93,753; 105,505]	[1,519; 23,817]	
Median [95 %-KI]	100,00 [100,000; 100,000]	0,00 [0,000; 61,670]	
Minimum, Maximum	[96,670; 100,000]	[0,000; 61,670]	
Gesamt Dimension C [%]			
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	4/4 (100)	0/0 (NB)	-
MW (SD)	85,12 (19,284)	NB (NB)	

IDS + Cryo	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	OTL-200	**NHx**	
N	**27**	**19**	
Wert zu Jahr 2			
n/N (%)	25/27 (93)	6/11 (55)	LS MD 69,86 [48,741; 90,975] < 0,0001 Hedges' g 3,00 [1,801; 4,190]
MW (SD)	87,71 (19,750)	17,86 (33,459)	
LS MW (SE)	87,71 (4,542)	17,86 (9,272)	
95 %-KI	[78,424; 97,005]	[-1,107; 36,820]	
Median [95 %-KI]	90,48 [88,100; 95,240]	0,00 [0,000; 23,810]	
Minimum, Maximum	[0,000; 100,000]	[0,000; 83,330]	
Wert zu Jahr 3			
n/N (%)	25/27 (93)	9/10 (90)	LS MD 77,08 [60,359; 93,800] < 0,0001 Hedges' g 3,56 [2,386; 4,742]
MW (SD)	90,57 (21,123)	13,49 (21,096)	
LS MW (SE)	90,57 (4,223)	13,49 (7,039)	
95 %-KI	[81,969; 99,175]	[-0,845; 27,830]	
Median [95 %-KI]	95,24 [95,240; 100,000]	0,00 [0,000; 28,570]	
Minimum, Maximum	[0,000; 100,000]	[0,000; 52,380]	
Wert zu Jahr 4			
n/N (%)	21/24 (88)	8/8 (100)	LS MD 77,34 [58,709; 95,968] < 0,0001 Hedges' g 3,44 [2,190; 4,690]
MW (SD)	92,52 (21,839)	15,18 (21,894)	
LS MW (SE)	92,52 (4,769)	15,18 (7,726)	
95 %-KI	[82,733; 102,302]	[-0,674; 31,032]	
Median [95 %-KI]	100,00 [97,620; 100,000]	0,00 [0,000; 40,480]	
Minimum, Maximum	[0,000; 100,000]	[0,000; 52,380]	

IDS + Cryo	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	OTL-200	NHx	
N	**27**	**19**	
Wert zu Jahr 5			
n/N (%)	18/23 (78)	5/6 (83)	LS MD 88,60 [78,563; 98,633] < 0,0001 Hedges' g 8,95 [5,952; 11,940]
MW (SD)	96,69 (5,953)	8,10 (18,103)	
LS MW (SE)	96,69 (2,250)	8,10 (4,269)	
95 %-KI	[92,015; 101,373]	[-0,781; 16,973]	
Median [95 %-KI]	100,00 [97,620; 100,000]	0,00 [0,000; 40,480]	
Minimum, Maximum	[78,570; 100,000]	[0,000; 40,480]	
Gesamt Dimension D [%]			
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	4/4 (100)	0/0 (NB)	-
MW (SD)	62,82 (36,295)	NB (NB)	
Wert zu Jahr 2			
n/N (%)	25/27 (93)	6/11 (55)	LS MD 55,45 [31,097; 79,806] 0,0001 Hedges' g 2,06 [1,016; 3,107]
MW (SD)	74,26 (24,206)	18,80 (34,160)	
LS MW (SE)	74,26 (5,239)	18,81 (10,694)	
95 %-KI	[63,542; 84,971]	[-3,066; 40,676]	
Median [95 %-KI]	82,05 [76,920; 84,620]	0,00 [0,000; 28,210]	
Minimum, Maximum	[0,000; 100,000]	[0,000; 84,620]	
Wert zu Jahr 3			
n/N (%)	25/27 (93)	9/10 (90)	LS MD 68,68 [51,962; 85,405] < 0,0001 Hedges' g 3,18 [2,071; 4,280]
MW (SD)	79,79 (21,264)	11,11 (20,671)	
LS MW (SE)	79,79 (4,224)	11,11 (7,039)	
95 %-KI	[71,191; 88,397]	[-3,227; 25,450]	
Median [95 %-KI]	84,62 [79,490; 89,740]	0,00 [0,000; 10,260]	
Minimum, Maximum	[0,000; 100,000]	[0,000; 58,970]	

IDS + Cryo	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	OTL-200	NHx	
N	**27**	**19**	
Wert zu Jahr 4			
n/N (%)	21/24 (88)	8/8 (100)	LS MD 66,99 [45,353; 88,621] < 0,0001 Hedges' g 2,57 [1,487; 3,644]
MW (SD)	79,49 (26,561)	12,50 (21,645)	
LS MW (SE)	79,49 (5,538)	12,50 (8,972)	
95 %-KI	[68,124; 90,850]	[-5,910; 30,910]	
Median [95 %-KI]	89,74 [82,050; 94,870]	0,00 [0,000; 30,770]	
Minimum, Maximum	[0,000; 100,000]	[0,000; 58,970]	
Wert zu Jahr 5			
n/N (%)	18/23 (78)	5/6 (83)	LS MD 82,42 [62,250; 102,590] < 0,0001 Hedges' g 4,14 [2,500; 5,781]
MW (SD)	84,47 (21,207)	2,05 (4,588)	
LS MW (SE)	84,47 (4,522)	2,05 (8,580)	
95 %-KI	[75,068; 93,877]	[-15,791; 19,895]	
Median [95 %-KI]	89,74 [82,050; 100,000]	0,00 [0,000; 10,260]	
Minimum, Maximum	[30,770; 100,000]	[0,000; 10,260]	
Gesamt Dimension E [%]			
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	4/4 (100)	0/0 (NB)	-
MW (SD)	56,60 (44,029)	NB (NB)	
Wert zu Jahr 2			
n/N (%)	25/27 (93)	6/11 (55)	LS MD 43,63 [15,873; 71,384] 0,0032 Hedges' g 1,42 [0,456; 2,391]
MW (SD)	61,22 (28,370)	17,59 (36,130)	
LS MW (SE)	61,22 (5,970)	17,59 (12,187)	
95 %-KI	[49,011; 73,432]	[-7,332; 42,518]	
Median [95 %-KI]	62,50 [55,560; 73,610]	0,00 [0,000; 15,280]	
Minimum, Maximum	[0,000; 97,220]	[0,000; 90,280]	

IDS + Cryo	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	OTL-200	NHx	
N	**27**	**19**	
Wert zu Jahr 3			
n/N (%)	25/27 (93)	9/10 (90)	LS MD 66,83 [47,250; 86,419] < 0,0001 Hedges' g 2,64 [1,627; 3,649]
MW (SD)	72,39 (27,423)	5,56 (13,820)	
LS MW (SE)	72,39 (4,947)	5,56 (8,245)	
95 %-KI	[62,314; 82,467]	[-11,238; 22,349]	
Median [95 %-KI]	80,56 [66,670; 91,670]	0,00 [0,000; 0,000]	
Minimum, Maximum	[0,000; 100,000]	[0,000; 41,670]	
Wert zu Jahr 4			
n/N (%)	21/24 (88)	8/8 (100)	LS MD 67,76 [42,680; 92,835] < 0,0001 Hedges' g 2,24 [1,217; 3,261]
MW (SD)	74,01 (33,069)	6,25 (14,606)	
LS MW (SE)	74,01 (6,419)	6,25 (10,400)	
95 %-KI	[60,836; 87,179]	[-15,090; 27,590]	
Median [95 %-KI]	88,89 [70,830; 95,830]	0,00 [0,000; 8,330]	
Minimum, Maximum	[0,000; 100,000]	[0,000; 41,670]	
Wert zu Jahr 5			
n/N (%)	18/23 (78)	5/6 (83)	LS MD 79,17 [51,181; 107,152] < 0,0001 Hedges' g 2,87 [1,524; 4,208]
MW (SD)	79,17 (29,586)	0,00 (0,000)	
LS MW (SE)	79,17 (6,274)	0,00 (11,905)	
95 %-KI	[66,118; 92,215]	[-24,757; 24,757]	
Median [95 %-KI]	92,37 [80,560; 100,000]	0,00 [0,000; 0,000]	
Minimum, Maximum	[8,330; 100,000]	[0,000; 0,000]	

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

Tabelle 4-209: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Deskriptive Ergebnisse für „GMFM Score (%) zu Jahr 6 bis Jahr 10“

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**27**
Gesamt GMFM Score [%] - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	27/27 (100)
MW (SD)	61,65 (25,249)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/27 (4)
MW (SD)	56,37 (NB)
Wert zu Baseline	
n/N (%)	27/27 (100)
MW (SD)	61,65 (25,249)
Median [95 %-KI]	61,86 [51,680; 77,910]
Minimum, Maximum	[13,410; 98,610]
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	17/27 (63)
MW (SD)	92,86 (10,288)
Median [95 %-KI]	96,84 [95,770; 98,970]
Minimum, Maximum	[67,880; 100,000]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	12/27 (44)
MW (SD)	91,66 (11,869)
Median [95 %-KI]	97,35 [88,240; 100,000]
Minimum, Maximum	[67,130; 100,000]

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**27**
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	8/27 (30)
MW (SD)	87,39 (15,591)
Median [95 %-KI]	94,98 [69,740; 100,000]
Minimum, Maximum	[59,240; 100,000]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	3/27 (11)
MW (SD)	79,29 (18,141)
Median [95 %-KI]	71,66 [66,210; 100,000]
Minimum, Maximum	[66,210; 100,000]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	4/27 (15)
MW (SD)	78,65 (22,490)
Median [95 %-KI]	81,74 [51,130; 100,000]
Minimum, Maximum	[51,130; 100,000]
Gesamt Dimension A [%] - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	27/27 (100)
MW (SD)	92,74 (13,039)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/27 (4)
MW (SD)	90,20 (NB)

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**27**
Wert zu Baseline	
n/N (%)	27/27 (100)
MW (SD)	92,74 (13,039)
Median [95 %-KI]	100,00 [88,240; 100,000]
Minimum, Maximum	[47,060; 100,000]
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	17/27 (63)
MW (SD)	99,65 (1,426)
Median [95 %-KI]	100,00 [100,000; 100,000]
Minimum, Maximum	[94,120; 100,000]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	12/27 (44)
MW (SD)	99,84 (0,566)
Median [95 %-KI]	100,00 [100,000; 100,000]
Minimum, Maximum	[98,040; 100,000]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	8/27 (30)
MW (SD)	99,51 (1,386)
Median [95 %-KI]	100,00 [100,000; 100,000]
Minimum, Maximum	[96,080; 100,000]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	3/27 (11)
MW (SD)	97,39 (2,263)
Median [95 %-KI]	96,08 [96,080; 100,000]
Minimum, Maximum	[96,080; 100,000]

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**27**
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	4/27 (15)
MW (SD)	97,06 (3,753)
Median [95 %-KI]	98,04 [92,160; 100,000]
Minimum, Maximum	[92,160; 100,000]
Gesamt Dimension B [%] - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	27/27 (100)
MW (SD)	80,49 (24,511)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/27 (4)
MW (SD)	98,33 (NB)
Wert zu Baseline	
n/N (%)	27/27 (100)
MW (SD)	80,49 (24,511)
Median [95 %-KI]	91,67 [80,000; 98,330]
Minimum, Maximum	[20,000; 100,000]
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	17/27 (63)
MW (SD)	99,80 (0,555)
Median [95 %-KI]	100,00 [100,000; 100,000]
Minimum, Maximum	[98,330; 100,000]

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**27**
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	12/27 (44)
MW (SD)	99,72 (0,650)
Median [95 %-KI]	100,00 [100,000; 100,000]
Minimum, Maximum	[98,330; 100,000]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	8/27 (30)
MW (SD)	99,79 (0,590)
Median [95 %-KI]	100,00 [100,000; 100,000]
Minimum, Maximum	[98,330; 100,000]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	3/27 (11)
MW (SD)	98,33 (2,887)
Median [95 %-KI]	100,00 [95,000; 100,000]
Minimum, Maximum	[95,000; 100,000]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	4/27 (15)
MW (SD)	91,66 (12,621)
Median [95 %-KI]	96,66 [73,330; 100,000]
Minimum, Maximum	[73,330; 100,000]
Gesamt Dimension C [%] - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	27/27 (100)
MW (SD)	61,29 (34,891)

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**27**
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/27 (4)
MW (SD)	54,76 (NB)
Wert zu Baseline	
n/N (%)	27/27 (100)
MW (SD)	61,29 (34,891)
Median [95 %-KI]	73,81 [61,900; 80,950]
Minimum, Maximum	[0,000; 100,000]
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	17/27 (63)
MW (SD)	97,62 (4,980)
Median [95 %-KI]	100,00 [100,000; 100,000]
Minimum, Maximum	[83,330; 100,000]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	12/27 (44)
MW (SD)	96,63 (5,961)
Median [95 %-KI]	100,00 [95,240; 100,000]
Minimum, Maximum	[83,330; 100,000]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	8/27 (30)
MW (SD)	95,53 (7,023)
Median [95 %-KI]	100,00 [85,710; 100,000]
Minimum, Maximum	[83,330; 100,000]

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**27**
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	3/27 (11)
MW (SD)	87,30 (11,984)
Median [95 %-KI]	85,71 [76,190; 100,000]
Minimum, Maximum	[76,190; 100,000]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	4/27 (15)
MW (SD)	85,12 (19,284)
Median [95 %-KI]	90,47 [59,520; 100,000]
Minimum, Maximum	[59,520; 100,000]
Gesamt Dimension D [%] - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	27/27 (100)
MW (SD)	43,11 (35,777)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/27 (4)
MW (SD)	20,51 (NB)
Wert zu Baseline	
n/N (%)	27/27 (100)
MW (SD)	43,11 (35,777)
Median [95 %-KI]	38,46 [10,260; 69,230]
Minimum, Maximum	[0,000; 100,000]

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**27**
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	17/27 (63)
MW (SD)	85,37 (19,161)
Median [95 %-KI]	92,31 [87,180; 94,870]
Minimum, Maximum	[30,770; 100,000]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	12/27 (44)
MW (SD)	83,76 (22,416)
Median [95 %-KI]	92,31 [82,050; 100,000]
Minimum, Maximum	[30,770; 100,000]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	8/27 (30)
MW (SD)	74,04 (31,745)
Median [95 %-KI]	84,62 [48,720; 100,000]
Minimum, Maximum	[7,690; 100,000]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	3/27 (11)
MW (SD)	66,67 (28,896)
Median [95 %-KI]	51,28 [48,720; 100,000]
Minimum, Maximum	[48,720; 100,000]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	4/27 (15)
MW (SD)	62,82 (36,295)
Median [95 %-KI]	67,95 [15,380; 100,000]
Minimum, Maximum	[15,380; 100,000]

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**27**
Gesamt Dimension E [%] - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	27/27 (100)
MW (SD)	30,61 (32,835)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/27 (4)
MW (SD)	18,06 (NB)
Wert zu Baseline	
n/N (%)	27/27 (100)
MW (SD)	30,61 (32,835)
Median [95 %-KI]	16,67 [5,560; 45,830]
Minimum, Maximum	[0,000; 93,060]
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	17/27 (63)
MW (SD)	81,86 (26,809)
Median [95 %-KI]	93,06 [88,890; 98,610]
Minimum, Maximum	[22,220; 100,000]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	12/27 (44)
MW (SD)	78,36 (30,690)
Median [95 %-KI]	94,44 [63,890; 100,000]
Minimum, Maximum	[20,830; 100,000]

IDS	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**27**
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	8/27 (30)
MW (SD)	68,05 (39,875)
Median [95 %-KI]	90,28 [22,220; 100,000]
Minimum, Maximum	[2,780; 100,000]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	3/27 (11)
MW (SD)	46,76 (46,736)
Median [95 %-KI]	27,78 [12,500; 100,000]
Minimum, Maximum	[12,500; 100,000]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	4/27 (15)
MW (SD)	56,60 (44,029)
Median [95 %-KI]	55,55 [15,280; 100,000]
Minimum, Maximum	[15,280; 100,000]
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Neuropsychologische Tests

Tabelle 4-210: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Gesamt IQ Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“

IDS + Cryo	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**27**
Gesamt-IQ: Score - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	5/27 (19)
MW (SD)	114,20 (17,006)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/27 (4)
MW (SD)	62,00 (NB)
Wert zu Baseline	
n/N (%)	5/5 (100)
MW (SD)	114,20 (17,006)
Median [95 %-KI]	121,00 [95,000; 131,000]
Minimum, Maximum	[95,000; 131,000]
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	11/27 (41)
MW (SD)	101,09 (19,149)
Median [95 %-KI]	91,00 [88,000; 125,000]
Minimum, Maximum	[78,000; 132,000]
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	20/27 (74)
MW (SD)	98,95 (18,395)
Median [95 %-KI]	100,00 [90,000; 106,000]
Minimum, Maximum	[68,000; 135,000]

IDS + Cryo	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**27**
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	19/27 (70)
MW (SD)	106,79 (17,568)
Median [95 %-KI]	102,00 [98,000; 120,000]
Minimum, Maximum	[79,000; 136,000]
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	18/27 (67)
MW (SD)	101,56 (21,990)
Median [95 %-KI]	101,50 [93,000; 108,000]
Minimum, Maximum	[53,000; 143,000]
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	16/27 (59)
MW (SD)	100,06 (17,035)
Median [95 %-KI]	94,50 [91,000; 103,000]
Minimum, Maximum	[72,000; 141,000]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	10/27 (37)
MW (SD)	95,30 (14,056)
Median [95 %-KI]	91,00 [88,000; 106,000]
Minimum, Maximum	[71,000; 118,000]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	8/27 (30)
MW (SD)	97,12 (20,287)
Median [95 %-KI]	88,00 [81,000; 124,000]
Minimum, Maximum	[74,000; 124,000]

IDS + Cryo	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**27**
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	3/27 (11)
MW (SD)	96,33 (33,546)
Median [95 %-KI]	79,00 [75,000; 135,000]
Minimum, Maximum	[75,000; 135,000]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	4/27 (15)
MW (SD)	84,75 (29,409)
Median [95 %-KI]	73,50 [64,000; 128,000]
Minimum, Maximum	[64,000; 128,000]
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-211: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Gesamt IQ Responder“

IDS + Cryo	**Behandlungsarm**
	OTL-200
Gesamt-IQ: Responder	
Jahr 2	11/25 (44 %)
Jahr 3	20/24 (83 %)
Jahr 4	19/22 (86 %)
Jahr 5	17/21 (81 %)
Jahr 6	16/18 (89 %)
Jahr 7	10/12 (83 %)
Jahr 8	8/8 (100 %)
Jahr 9	3/4 (75 %)
Jahr 10	4/4 (100 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-212: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“

IDS + Cryo	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**27**
Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index: Score - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	4/27 (15)
MW (SD)	97,25 (21,685)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/27 (4)
MW (SD)	47,00 (NB)

IDS + Cryo	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**27**
Wert zu Baseline	
n/N (%)	4/4 (100)
MW (SD)	97,25 (21,685)
Median [95 %-KI]	106,00 [65,000; 112,000]
Minimum, Maximum	[65,000; 112,000]
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	7/27 (26)
MW (SD)	85,29 (21,983)
Median [95 %-KI]	91,00 [56,000; 106,000]
Minimum, Maximum	[53,000; 106,000]
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	13/27 (48)
MW (SD)	89,92 (14,580)
Median [95 %-KI]	94,00 [82,000; 97,000]
Minimum, Maximum	[56,000; 112,000]
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	19/27 (70)
MW (SD)	92,79 (14,906)
Median [95 %-KI]	94,00 [91,000; 97,000]
Minimum, Maximum	[47,000; 112,000]
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	18/27 (67)
MW (SD)	85,67 (17,770)
Median [95 %-KI]	94,00 [76,000; 97,000]
Minimum, Maximum	[50,000; 109,000]
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	16/27 (59)

IDS + Cryo	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**27**
MW (SD)	84,81 (14,607)
Median [95 %-KI]	86,50 [76,000; 94,000]
Minimum, Maximum	[56,000; 115,000]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	10/27 (37)
MW (SD)	79,20 (17,706)
Median [95 %-KI]	79,50 [68,000; 97,000]
Minimum, Maximum	[53,000; 100,000]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	8/27 (30)
MW (SD)	79,24 (4,488)
Median [95 %-KI]	[70,332; 88,148]
Minimum, Maximum	73,62 (17,574)
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	3/27 (11)
MW (SD)	78,11 (6,490)
Median [95 %-KI]	[65,265; 90,951]
Minimum, Maximum	71,67 (24,583)
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	4/27 (15)
MW (SD)	64,75 (15,564)
Median [95 %-KI]	57,50 [56,000; 88,000]
Minimum, Maximum	[56,000; 88,000]
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-213: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index Responder“

IDS + Cryo	**Behandlungsarm**
	OTL-200
Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index: Responder	
Jahr 2	6/23 (26 %)
Jahr 3	13/22 (59 %)
Jahr 4	18/22 (82 %)
Jahr 5	17/21 (81 %)
Jahr 6	16/18 (89 %)
Jahr 7	9/12 (75 %)
Jahr 8	8/8 (100 %)
Jahr 9	3/4 (75 %)
Jahr 10	4/4 (100 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-214: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Arbeitsgedächtnis-Index Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“

IDS + Cryo	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**27**
Arbeitsgedächtnis-Index: Score - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	1/27 (4)
MW (SD)	109,00 (NB)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/27 (4)
MW (SD)	82,00 (NB)

IDS + Cryo	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**27**
Wert zu Baseline	
n/N (%)	1/1 (100)
MW (SD)	109,00 (NB)
Median [95 %-KI]	109,00 [109,000; 109,000]
Minimum, Maximum	[109,000; 109,000]
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	4/27 (15)
MW (SD)	109,75 (10,782)
Median [95 %-KI]	113,50 [94,000; 118,000]
Minimum, Maximum	[94,000; 118,000]
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	4/27 (15)
MW (SD)	112,75 (7,890)
Median [95 %-KI]	112,00 [106,000; 121,000]
Minimum, Maximum	[106,000; 121,000]
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	4/27 (15)
MW (SD)	118,00 (7,746)
Median [95 %-KI]	118,00 [109,000; 127,000]
Minimum, Maximum	[109,000; 127,000]
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	9/27 (33)
MW (SD)	106,89 (24,731)
Median [95 %-KI]	109,00 [91,000; 124,000]
Minimum, Maximum	[64,000; 139,000]

IDS + Cryo	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**27**
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	12/27 (44)
MW (SD)	97,25 (16,504)
Median [95 %-KI]	92,50 [88,000; 106,000]
Minimum, Maximum	[73,000; 130,000]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	10/27 (37)
MW (SD)	98,20 (11,063)
Median [95 %-KI]	95,50 [88,000; 109,000]
Minimum, Maximum	[85,000; 118,000]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	8/27 (30)
MW (SD)	106,00 (18,213)
Median [95 %-KI]	100,00 [88,000; 127,000]
Minimum, Maximum	[85,000; 130,000]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	3/27 (11)
MW (SD)	107,00 (23,302)
Median [95 %-KI]	100,00 [88,000; 133,000]
Minimum, Maximum	[88,000; 133,000]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	4/27 (15)
MW (SD)	97,75 (19,956)
Median [95 %-KI]	91,00 [82,000; 127,000]
Minimum, Maximum	[82,000; 127,000]
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-215: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Arbeitsgedächtnis-Index Responder“

IDS + Cryo	**Behandlungsarm**
	OTL-200
Arbeitsgedächtnis-Index: Responder	
Jahr 2	4/19 (21 %)
Jahr 3	4/18 (22 %)
Jahr 4	4/18 (22 %)
Jahr 5	9/18 (50 %)
Jahr 6	12/15 (80 %)
Jahr 7	10/12 (83 %)
Jahr 8	8/8 (100 %)
Jahr 9	3/4 (75 %)
Jahr 10	4/4 (100 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-216: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verbaler IQ Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“

IDS + Cryo	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**27**
Verbaler IQ: Score - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	26/27 (96)
MW (SD)	105,65 (14,648)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/27 (4)
MW (SD)	78,00 (NB)

IDS + Cryo	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**27**
Wert zu Baseline	
n/N (%)	13/14 (93)
MW (SD)	105,15 (16,638)
Median [95 %-KI]	109,00 [92,000; 118,000]
Minimum, Maximum	[79,000; 130,000]
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	23/27 (85)
MW (SD)	100,30 (18,249)
Median [95 %-KI]	94,00 [90,000; 97,000]
Minimum, Maximum	[78,000; 146,000]
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	20/27 (74)
MW (SD)	96,05 (17,012)
Median [95 %-KI]	93,00 [90,000; 98,000]
Minimum, Maximum	[72,000; 128,000]
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	19/27 (70)
MW (SD)	103,89 (17,327)
Median [95 %-KI]	100,00 [92,000; 114,000]
Minimum, Maximum	[84,000; 136,000]
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	18/27 (67)
MW (SD)	102,94 (20,148)
Median [95 %-KI]	101,00 [90,000; 110,000]
Minimum, Maximum	[72,000; 138,000]

IDS + Cryo	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**27**
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	16/27 (59)
MW (SD)	103,50 (16,387)
Median [95 %-KI]	99,00 [92,000; 106,000]
Minimum, Maximum	[86,000; 142,000]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	10/27 (37)
MW (SD)	99,60 (14,478)
Median [95 %-KI]	99,00 [96,000; 102,000]
Minimum, Maximum	[70,000; 122,000]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	8/27 (30)
MW (SD)	100,50 (15,297)
Median [95 %-KI]	95,00 [88,000; 118,000]
Minimum, Maximum	[82,000; 122,000]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	3/27 (11)
MW (SD)	99,33 (30,022)
Median [95 %-KI]	82,00 [82,000; 134,000]
Minimum, Maximum	[82,000; 134,000]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	4/27 (15)
MW (SD)	88,50 (31,214)
Median [95 %-KI]	78,00 [64,000; 134,000]
Minimum, Maximum	[64,000; 134,000]
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-217: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verbaler IQ Responder“

IDS + Cryo	**Behandlungsarm**
	OTL-200
Verbaler IQ: Responder	
Jahr 2	23/25 (92 %)
Jahr 3	20/24 (83 %)
Jahr 4	19/22 (86 %)
Jahr 5	18/21 (86 %)
Jahr 6	16/18 (89 %)
Jahr 7	10/12 (83 %)
Jahr 8	8/8 (100 %)
Jahr 9	3/4 (75 %)
Jahr 10	4/4 (100 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-218: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Deskriptive Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Performance IQ Score zu Jahr 2 bis Jahr 10“

IDS + Cryo	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**27**
Performance IQ: Score - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	27/27 (100)
MW (SD)	102,41 (14,170)
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/27 (4)
MW (SD)	74,00 (NB)

IDS + Cryo	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**27**
Wert zu Baseline	
n/N (%)	14/14 (100)
MW (SD)	102,14 (16,262)
Median [95 %-KI]	97,50 [93,000; 115,000]
Minimum, Maximum	[75,000; 129,000]
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	24/27 (89)
MW (SD)	104,62 (19,902)
Median [95 %-KI]	100,00 [95,000; 106,000]
Minimum, Maximum	[55,000; 143,000]
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	21/27 (78)
MW (SD)	104,14 (22,734)
Median [95 %-KI]	102,00 [96,000; 116,000]
Minimum, Maximum	[55,000; 145,000]
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	20/27 (74)
MW (SD)	111,60 (21,876)
Median [95 %-KI]	109,00 [107,000; 129,000]
Minimum, Maximum	[55,000; 145,000]
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	18/27 (67)
MW (SD)	109,33 (18,072)
Median [95 %-KI]	107,00 [104,000; 113,000]
Minimum, Maximum	[69,000; 143,000]

IDS + Cryo	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**27**
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	16/27 (59)
MW (SD)	108,06 (11,410)
Median [95 %-KI]	104,00 [102,000; 111,000]
Minimum, Maximum	[93,000; 130,000]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	10/27 (37)
MW (SD)	104,60 (8,746)
Median [95 %-KI]	104,00 [98,000; 111,000]
Minimum, Maximum	[93,000; 122,000]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	8/27 (30)
MW (SD)	106,75 (13,761)
Median [95 %-KI]	106,00 [91,000; 122,000]
Minimum, Maximum	[91,000; 130,000]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	3/27 (11)
MW (SD)	106,00 (25,060)
Median [95 %-KI]	104,00 [82,000; 132,000]
Minimum, Maximum	[82,000; 132,000]
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	4/27 (15)
MW (SD)	99,50 (22,113)
Median [95 %-KI]	94,00 [82,000; 128,000]
Minimum, Maximum	[82,000; 128,000]
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-219: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Performance Responder“

IDS + Cryo	**Behandlungsarm**
	OTL-200
Performance IQ Score: Responder	
Jahr 2	23/25 (92 %)
Jahr 3	20/24 (83 %)
Jahr 4	19/22 (86 %)
Jahr 5	18/21 (86 %)
Jahr 6	16/18 (89 %)
Jahr 7	10/12 (83 %)
Jahr 8	8/8 (100 %)
Jahr 9	3/4 (75 %)
Jahr 10	4/4 (100 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Entwicklungsquotient (Performance Score)

Tabelle 4-220: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Deskriptive Ergebnisse für „Entwicklungsquotient (Performance Score) zu Jahr 2 bis Jahr 10“

IDS + Cryo	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**27**
Entwicklungsquotient (Performance): Score - Deskriptiv	
Baseline	
n/N (%)	4/27 (15)
MW (SD)	103,85 (23,252)

IDS + Cryo	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**27**
Absolute Werte zum Studienende	
n/N (%)	1/27 (4)
MW (SD)	74,00 (NB)
Wert zu Baseline	
n/N (%)	4/4 (100)
MW (SD)	103,85 (23,252)
Median [95 %-KI]	106,16 [75,318; 127,767]
Minimum, Maximum	[75,318; 127,767]
Wert zu Jahr 2	
n/N (%)	4/11 (36)
MW (SD)	75,99 (51,444)
Median [95 %-KI]	83,81 [6,337; 130,000]
Minimum, Maximum	[6,337; 130,000]
Wert zu Jahr 3	
n/N (%)	3/11 (27)
MW (SD)	71,94 (61,889)
Median [95 %-KI]	85,40 [4,435; 126,000]
Minimum, Maximum	[4,435; 126,000]
Wert zu Jahr 4	
n/N (%)	4/11 (36)
MW (SD)	94,18 (65,679)
Median [95 %-KI]	114,26 [3,219; 145,000]
Minimum, Maximum	[3,219; 145,000]

IDS + Cryo	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**27**
Wert zu Jahr 5	
n/N (%)	2/11 (18)
MW (SD)	120,46 (20,566)
Median [95 %-KI]	120,46 [105,916; 135,000]
Minimum, Maximum	[105,916; 135,000]
Wert zu Jahr 6	
n/N (%)	1/11 (9)
MW (SD)	93,00 (NB)
Median [95 %-KI]	93,00 [93,000; 93,000]
Minimum, Maximum	[93,000; 93,000]
Wert zu Jahr 7	
n/N (%)	2/11 (18)
MW (SD)	107,50 (20,506)
Median [95 %-KI]	107,50 [93,000; 122,000]
Minimum, Maximum	[93,000; 122,000]
Wert zu Jahr 8	
n/N (%)	2/11 (18)
MW (SD)	110,50 (27,577)
Median [95 %-KI]	110,50 [91,000; 130,000]
Minimum, Maximum	[91,000; 130,000]
Wert zu Jahr 9	
n/N (%)	2/11 (18)
MW (SD)	118,00 (19,799)
Median [95 %-KI]	118,00 [104,000; 132,000]
Minimum, Maximum	[104,000; 132,000]

IDS + Cryo	**Behandlungsarm**
	OTL-200
N	**27**
Wert zu Jahr 10	
n/N (%)	2/11 (18)
MW (SD)	117,00 (15,556)
Median [95 %-KI]	117,00 [106,000; 128,000]
Minimum, Maximum	[106,000; 128,000]
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 4-221: Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo – Ergebnisse für „Entwicklungsquotient (Performance Score) – Responder“

IDS + Cryo	**Behandlungsarm**
	OTL-200
Entwicklungsquotient (Performance): Responder	
Jahr 2	2/4 (50 %)
Jahr 3	2/4 (50 %)
Jahr 4	3/4 (75 %)
Jahr 5	2/2 (100 %)
Jahr 6	1/2 (50 %)
Jahr 7	2/2 (100 %)
Jahr 8	2/2 (100 %)
Jahr 9	2/2 (100 %)
Jahr 10	2/2 (100 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	