Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Doxecitin und Doxribtimin (KYGEVVI®)

UCB Pharma GmbH

Modul 4 A

Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit genetisch bestätigter Thymidinkinase-2-Defizienz (TK2d) mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 14.08.2026

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis 4
Abbildungsverzeichnis 11
Abkürzungsverzeichnis 13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen 20
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 21
4.2 Methodik 39
4.2.1 Fragestellung 39
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 46
4.2.3 Informationsbeschaffung 50
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 51
4.2.3.2 Bibliografische Recherche 51
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken 52
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 53
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 54
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 56
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 57
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 57
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 59
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika 60
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte 65
4.2.5.2.2.1 Mortalität 68
4.2.5.2.2.2 Morbidität 69
4.2.5.2.2.3 Verträglichkeit 75
4.2.5.2.3 Statistische Methoden 82
4.2.5.3 Metaanalysen 85
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 86
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 87
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 89
4.2.5.6.1 Anforderungen an vergleichende Evidenz ohne Randomisierung 92
4.2.5.6.2 Beurteilung der Aussagekraft des indirekten Vergleichs 95
4.2.5.6.3 Methodik des indirekten Vergleichs 95
4.2.5.6.3.1 Allgemeine Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik 95
4.2.5.6.3.2 Analyse-Populationen nach der Gewichtung 96
4.2.5.6.3.3 Emulation der Zielstudie 96
4.2.5.6.3.4 Subgruppenanalysen 101
4.2.5.6.3.5 Definition von Indexzeitpunkten 103
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 104
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 105
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche 107
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 109
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 110
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 111
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 112
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 112
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 113
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 114
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT 114
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 120
4.3.2 Weitere Unterlagen 123
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 123
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 123
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 124
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 124
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 124
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 127
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 128
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 128
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 129
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 130
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 130
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 131
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 132
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 132
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 133
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 137
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 139
4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 140
4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 141
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 142
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 142
4.3.2.3.2.2 Umsetzung der Anforderungen an vergleichende Evidenz ohne Randomisierung 298
4.3.2.3.2.3 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext 326
4.3.2.3.2.4 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 326
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 330
4.3.2.3.3.1 Endpunkt Mortalität – weitere Untersuchungen 332

4.3.2.3.3.2 Endpunkte Morbidität – weitere Untersuchungen 345
4.3.2.3.3.3 Endpunkte Verträglichkeit – weitere Untersuchungen.....367
4.3.2.3.3.4 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 392
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 401
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....401
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 408
4.4.2.1 Mortalität.....409
4.4.2.2 Morbidität.....410
4.4.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität 414
4.4.2.4 Verträglichkeit.....416
4.4.2.5 Subgruppenanalysen 419
4.4.2.6 Gesamtschau.....419
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 421
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 422
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 422
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....422
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 423
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten.....424
4.6 Referenzliste.....426
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche.....438
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken 441
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche) 443
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken) 444
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 445
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 550
Anhang 4-G : Zusatzanalysen für die Nutzenbewertung.....570

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Kriterien für den Ein- und Ausschluss geeigneter Zulassungsstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Doxecitin und Doxribtimin im zu bewertenden Anwendungsgebiet 49
Tabelle 4-2: Patientencharakteristika der ISE, der ISS und der Studie TK0114 60
Tabelle 4-3: Informationen zur Diagnose in der ISE, in der ISS und in der Studie TK0114 ...64
Tabelle 4-4: Patientenrelevante Endpunkte der ISE, ISE-ETT, der ISS und der Studie TK0114 66
Tabelle 4-5: Erhebung der motorischen Meilensteine gemäß der WHO Multicentre Growth Study 70
Tabelle 4-6: Erkrankungsbezogene Ereignisse 78
Tabelle 4-7: Subgruppen für den Endpunkt Zeit bis zum Tod (ISE-ETT) 101
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 106
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 106
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 109
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 111
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 112
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 112
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 112
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 113
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 114
Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 118
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 118
Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 119
Tabelle 4-21: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 121

Tabelle 4-22: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> 121
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 124
Tabelle 4-24: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 125
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 125
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 125
Tabelle 4-27: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 126
Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 129
Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 130
Tabelle 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 130
Tabelle 4-31: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 131
Tabelle 4-32: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 133
Tabelle 4-33: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 136
Tabelle 4-34: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 139
Tabelle 4-35: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 140
Tabelle 4-36: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 141
Tabelle 4-37: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zugrunde liegende Einzelstudien) 146
Tabelle 4-38: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 162
Tabelle 4-39: Charakterisierung der eingeschlossenen Analysen– weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISE und ISS) 169
Tabelle 4-40: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISE und ISS) 173
Tabelle 4-41: Charakterisierung der Analysesets – weitere Untersuchungen (ISE und ISE-ETT) 178
Tabelle 4-42: Charakterisierung der Studienpopulation (demografische Merkmale) – weitere Untersuchungen (ISE: FAS) 179

Tabelle 4-43: Charakterisierung der Studienpopulation (krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika) – weitere Untersuchungen (ISE: FAS) 182
Tabelle 4-44: Charakterisierung der Studienpopulation (Informationen zur Diagnose) – weitere Untersuchungen (ISE: FAS) 197
Tabelle 4-45: Studien- und Behandlungsabbruchgründe – weitere Untersuchungen (ISE: FAS) 201
Tabelle 4-46: Behandlungsdauer – weitere Untersuchungen (ISE: FAS) 203
Tabelle 4-47: Charakterisierung der Studienpopulation (demografische Merkmale) – weitere Untersuchungen (ISE: EP und ISE-ETT: EP – IPTW) 204
Tabelle 4-48: Charakterisierung der Studienpopulation (krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika) – weitere Untersuchungen (ISE: EP und ISE-ETT: EP – IPTW) 208
Tabelle 4-49: Charakterisierung der Studienpopulation (Informationen zur Diagnose) – weitere Untersuchungen (ISE: EP und ISE-ETT: EP – IPTW) 226
Tabelle 4-50: Studien- und Behandlungsabbruchgründe – weitere Untersuchungen (ISE-ETT: EP – IPTW) 230
Tabelle 4-51: Behandlungsdauer – weitere Untersuchungen (ISE-ETT: EP – IPTW) 231
Tabelle 4-52: Charakterisierung der Studienpopulation (demografische Merkmale) – weitere Untersuchungen (ISE: EP und ISE-ETT: EP – imputiert – IPTW) 233
Tabelle 4-53: Charakterisierung der Studienpopulation (krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika) – weitere Untersuchungen (ISE: EP und ISE-ETT: EP – imputiert – IPTW) 236
Tabelle 4-54: Charakterisierung der Studienpopulation (Informationen zur Diagnose) – weitere Untersuchungen (ISE: EP und ISE-ETT: EP – imputiert – IPTW) 255
Tabelle 4-55: Studien- und Behandlungsabbruchgründe – weitere Untersuchungen (ISE-ETT: EP – imputiert – IPTW) 259
Tabelle 4-56: Behandlungsdauer – weitere Untersuchungen (ISE-ETT: EP – imputiert – IPTW) 260
Tabelle 4-57: Charakterisierung der Analysesets – weitere Untersuchungen (ISS) 265
Tabelle 4-58: Charakterisierung der Studienpopulation (demografische Merkmale) – weitere Untersuchungen (ISS: SS) 266
Tabelle 4-59: Charakterisierung der Studienpopulation (krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika) – weitere Untersuchungen (ISS: SS) 269
Tabelle 4-60: Charakterisierung der Studienpopulation (Informationen zur Diagnose) – weitere Untersuchungen (ISS: SS) 280
Tabelle 4-61: Studien- und Behandlungsabbruchgründe – weitere Untersuchungen (ISS: SS) 283
Tabelle 4-62: Behandlungsdauer – weitere Untersuchungen (ISS: SS) 284
Tabelle 4-63: Charakterisierung der Analysesets – weitere Untersuchungen (Studie TK0114) 288
Tabelle 4-64: Charakterisierung der Studienpopulation (demografische Merkmale) – weitere Untersuchungen (Studie TK0114: ES) 289

Tabelle 4-65: Charakterisierung der Studienpopulation (krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika) – weitere Untersuchungen (Studie TK0114: ES) 291
Tabelle 4-66: Charakterisierung der Studienpopulation (Informationen zur Diagnose) – weitere Untersuchungen (Studie TK0114: ES) 293
Tabelle 4-67: Studien- und Behandlungsabbruchgründe – weitere Untersuchungen (Studie TK0114: ES) 295
Tabelle 4-68: Behandlungsdauer – weitere Untersuchungen (Studie TK0114: ES) 296
Tabelle 4-69: Kriterien zur Nachbildung einer vergleichenden Studie mit Randomisierung (emulierte Studie) für Behandelte und Unbehandelte der ISE-ETT 299
Tabelle 4-70: Surrogatbeziehungen zwischen relevanten Confoundern 312
Tabelle 4-71: Baseline-Charakteristika als mögliche Surrogatparameter für relevante Confounder 314
Tabelle 4-72: Datenverfügbarkeit der relevanten Confounder und Baseline-Charakteristika in der EP 319
Tabelle 4-73: Faktoren, die im Rahmen der Adjustierung für Confounder für die Gewichtung gemäß IPTW herangezogen werden 321
Tabelle 4-74: Verteilung der Adjustierungsvariablen in der ISE-ETT vor und nach der IPTW-Adjustierung (EP und EP – IPTW) 324
Tabelle 4-75: Verteilung der Adjustierungsvariablen in der ISE-ETT vor und nach der IPTW-Adjustierung (EP und EP – imputiert – IPTW) 325
Tabelle 4-76: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 327
Tabelle 4-77: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 330
Tabelle 4-78: Operationalisierung des Endpunkts Todesfälle – weitere Untersuchungen (ISE) 332
Tabelle 4-79: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt Todesfälle – weitere Untersuchungen (ISE) 333
Tabelle 4-80: Ergebnisse zum Endpunkt Todesfälle aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISE: FAS) 333
Tabelle 4-81: Operationalisierung der Endpunkte zur Zeit bis zum Tod – weitere Untersuchungen (ISE-ETT) 335
Tabelle 4-82: Verzerrungsaspekte für die Endpunkte zur Zeit bis zum Tod – weitere Untersuchungen (ISE-ETT) 337
Tabelle 4-83: Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse für den Endpunkt Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISE-ETT: EP – IPTW) 338
Tabelle 4-84: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Schätzer für den Endpunkt Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISE-ETT: EP – IPTW) 339

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse für den Endpunkt Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISE-ETT: EP – imputiert – IPTW) 341
Tabelle 4-86: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Schätzer für den Endpunkt Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISE-ETT: EP – imputiert – IPTW) 342
Tabelle 4-87: Operationalisierung der Endpunkte im Funktionsbereich Motorik – weitere Untersuchungen (ISE) 345
Tabelle 4-88: Verzerrungsaspekte für die Endpunkte des Funktionsbereiches Motorik (Behandelte und Unbehandelte; Responderanalysen) – weitere Untersuchungen (ISE) 347
Tabelle 4-89: Ergebnisse zu den Endpunkten Wiedererlangen mindestens eines MM und Wiedererlangen des MM [*Meilenstein*] aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISE: FAS) 347
Tabelle 4-90: Ergebnisse zu den Endpunkten Anzahl wiedererlangter MM nach Behandlungsbeginn und Wiedererlangen des MM [*Meilenstein*] nach Behandlungsbeginn aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISE: FAS) 353
Tabelle 4-91: Ergebnisse zu den Endpunkten Anzahl verlorener MM nach Behandlungsbeginn und Verlust des MM [*Meilenstein*] nach Behandlungsbeginn aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISE: FAS) 355
Tabelle 4-92: Operationalisierung von Morbiditätsendpunkten des Funktionsbereiches Atmung – weitere Untersuchungen (ISE) 357
Tabelle 4-93: Verzerrungsaspekte für die Endpunkte des Funktionsbereiches Atmung – weitere Untersuchungen (ISE) 358
Tabelle 4-94: Ergebnisse zu den im Funktionsbereich Atmung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ISE (FAS) 358
Tabelle 4-95: Operationalisierung von Morbiditätsendpunkten des Funktionsbereiches Ernährung – weitere Untersuchungen (ISE) 362
Tabelle 4-96: Verzerrungsaspekte für die Endpunkte des Funktionsbereiches Ernährung – weitere Untersuchungen (ISE) 363
Tabelle 4-97: Ergebnisse zu den Endpunkten im Funktionsbereich Ernährung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISE: FAS) 363
Tabelle 4-98: Operationalisierung der Endpunkte zur Verträglichkeit – weitere Untersuchungen (ISS und Studie TK0114) 367
Tabelle 4-99: Verzerrungsaspekte für die Verträglichkeitsendpunkte – weitere Untersuchungen (ISS und Studie TK0114) 371
Tabelle 4-100: Ergebnisse zur Übersicht jeglicher UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISS: SS und Studie TK0114: ES) 372
Tabelle 4-101: Ergebnisse zur Übersicht der UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISS: SS und Studie TK0114: ES) 373
Tabelle 4-102: Ergebnisse zu UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISS: SS) 377

Tabelle 4-103: Ergebnisse zu UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, mit ≥ 10 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISS: SS) 378
Tabelle 4-104: Ergebnisse zu SUE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISS: SS) 379
Tabelle 4-105: Ergebnisse zu SUE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, mit ≥ 5 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISS: SS) 380
Tabelle 4-106: Ergebnisse zu schweren UE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISS: SS) 381
Tabelle 4-107: Ergebnisse zu schweren UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, mit ≥ 5 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISS: SS) 382
Tabelle 4-108: Ergebnisse zu UE bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und mit ≥ 1 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISS: SS) 383
Tabelle 4-109: Ergebnisse zu UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und mit ≥ 1 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISS: SS) 384
Tabelle 4-110: Ergebnisse zu UE, die zum Studienabbruch führten, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISS: SS) 385
Tabelle 4-111: Ergebnisse zu UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren und die zum Studienabbruch führten, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISS: SS) 385
Tabelle 4-112: Ergebnisse zu UE, die zum Behandlungsabbruch führten, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISS: SS) 386
Tabelle 4-113: Ergebnisse zu UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren und die zum Behandlungsabbruch führten, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISS: SS) 386
Tabelle 4-114: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen zu den Endpunkten zur Zeit bis zum Tod – ISS-ETT 392
Tabelle 4-115: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen zu den Endpunkten zur Zeit bis zum Tod – ISE-ETT 393
Tabelle 4-116: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zur „geografischen Region des Wohnortes“ für die Überlebenszeitanalyse für den Endpunkt Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISE-ETT: EP – IPTW) 394
Tabelle 4-117: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zur „geografischen Region des Wohnortes“ für die Kaplan-Meier-Schätzer für den Endpunkt Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISE-ETT: EP – IPTW) 395
Tabelle 4-118: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 421

Tabelle 4-119 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MT-1621-101 nach STROBE 2008 446
Tabelle 4-120 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TK0102 (ehemals Studie MT-1621-102) nach TREND 2004 464
Tabelle 4-121 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MT-1621-107 nach STROBE 478
Tabelle 4-122 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TK0114 nach STROBE 2008 488
Tabelle 4-123 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TK0110 nach STROBE 2008 498
Tabelle 4-124 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TK0112 nach STROBE 2008 503
Tabelle 4-125 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Updated Untreated Patient Database (Updated-UPD) nach STROBE 2008....509
Tabelle 4-126 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Integrated Summary of Efficacy (ISE) nach STROBE 2008....519
Tabelle 4-127 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Integrated Summary of Safety (ISS) nach STROBE 2008 535
Tabelle 4-128 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für ISE....552
Tabelle 4-129 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für ISS....559

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Zulassungsbegründende Studien des vorliegenden Dossiers, die im Rahmen der ISE und der ISS herangezogen wurden....22
Abbildung 4-2: Zulassungsbegründende Studien des vorliegenden Dossiers, die im Rahmen der ISE und der ISS herangezogen wurden....43
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel....108
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....138
Abbildung 4-5: Zulassungsbegründende Studien des vorliegenden Dossiers, die im Rahmen der ISE und der ISS herangezogen wurden....144
Abbildung 4-6: Patientenfluss der ISE....176
Abbildung 4-7: Patientenfluss der ISS....263
Abbildung 4-8: Patientenfluss der Studie TK0114....287
Abbildung 4-9: Methodisches Vorgehen zur Identifikation relevanter Confounder....307
Abbildung 4-10: Balanciertheit der Adjustierungsvariablen vor und nach der IPTW-Schätzung (ISE-ETT: EP vs. EP – IPTW)....323
Abbildung 4-11: Balanciertheit der Adjustierungsvariablen vor und nach der IPTW-Schätzung (ISE-ETT: EP vs. EP – imputiert – IPTW)....323
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISE-ETT: EP – IPTW)....339
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISE-ETT: EP – imputiert – IPTW)....343
Abbildung 4-14: Anteil wiedererlangter und nicht wiedererlangter MM für Behandelte und Unbehandelte aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISE: FAS)....351
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für das Subgruppenmerkmal „Nordamerika“ für den Endpunkt Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISE-ETT: EP – IPTW)....397
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für das Subgruppenmerkmal „Europa“ für den Endpunkt Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISE-ETT: EP – IPTW)....398
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für das Subgruppenmerkmal „Rest der Welt“ für den Endpunkt Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISE-ETT: EP – IPTW)....399
Abbildung 4-18: Patientenfluss der Studie MT-1621-101....463

Abbildung 4-19: Patientenfluss der Studie TK0102 (Interimsanalyse – Datenschnitt 15. März 2024) 477
Abbildung 4-20: Patientenfluss der Studie MT-1621-107 487
Abbildung 4-21: Patientenfluss der Studie TK0114 497
Abbildung 4-22: Patientenfluss der Studie TK0110 502
Abbildung 4-23: Patientenfluss der Studie TK0112 508
Abbildung 4-24: Patientenfluss der Updated-UPD 518
Abbildung 4-25: Patientenfluss der integrierten Zusammenfassung der Wirksamkeit (ISE) 534
Abbildung 4-26: Patientenfluss der integrierten Zusammenfassung der Verträglichkeit (ISS) 549

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
101-MUPD	modifizierte Population „101-Unbehandelte“ der Studie MT-1621-101
101-UPD	Population „101-Unbehandelte“ der Studie MT-1621-101
100MRT/100MWRTT	100-Meter-Lauftest (100-metre Run Test). Das Akronym 100MWRTT (100-metre Walk/Run timed Test) wird in den Studienunterlagen der Studie TK0102 verwendet.
10MWRTT	10-Meter-Lauftest (10-metre Walk/Run timed Test)
6MWT	6-Minuten-Gehtest (6 Minute Walk Test)
Abs.	Absatz
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APP	All Potential Patients
ARD	absolute Risikodifferenz
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Klassifikation	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation
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.
BiPAP	Bilevel Positive Airway Pressure
BMI	Body Mass Index
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CGI-I	Clinical Global Impression of Improvement
CGI-S	Clinical Global Impression of Severity
CHOP-INTEND	Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders

Abkürzung	Bedeutung
CK	Creatinkinase
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019 (Coronavirus Disease 2019)
Cox	Cytochrom-c-Oxidase
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CRF	Case Report Form
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
CUP	Compassionate Use Programm
d. h.	das heißt
dC	Desoxycytidin
dCMP	Desoxycytidinmonophosphat
dCTP	Desoxycytidintriphosphat
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
DNS	s. DNA
dNTP	Desoxyribonukleosidtriphosphat
dT	Desoxythymidin
dTMP	Desoxythymidinmonophosphat
dTTP	Desoxythymidintriphosphat
EAP	Expanded Access Programm
EC	Ethics Committee
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)
einschl.	einschließlich
EK1	Egen Klassifikation (Original-Skala)
EK2	Egen Klassifikation (modifizierte Skala mit sieben zusätzlichen Items)
EKG	Elektrokardiogramm
EK-R	Egen Klassifikation
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)

Abkürzung	Bedeutung
EMBASE	Excerpta Medica Database
EP	Evaluable Population
EQ-5D-5L	Euro-Quality of Life 5-Dimensions, 5-Level
ES	Enrolled Set
et al.	und andere (et alii)
etc.	und so weiter (et cetera)
ETT	Emulation der Zielstudie (Emulation of Target Trial)
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.
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
FEV1	Einsekundenkapazität (Forced Expiratory Volume in 1 second)
FVC	forcierte Vitalkapazität (Forced Vital Capacity)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute Klinische Praxis (Good Clinical Practice)
GDF-15	Wachstumsdifferenzierungsfaktor-15 (Growth Differentiation Factor-15)
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
ggf.	gegebenenfalls
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GMP	Gute Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice)

Abkürzung	Bedeutung
Halbs.	Halbsatz
HFMSE	Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded
HR	Hazard Ratio
ICH E3	International Council on Harmonisation E3-Richtlinie
ID	Identifikationsnummer
INQoL	Individualized Neuromuscular Quality of Life
IPTW	Gewichtung anhand der inversen Wahrscheinlichkeiten der Behandlungszuweisung (Inverse Probability of Treatment Weighting)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB	Institutional Review Board
ISE	Integrierte Zusammenfassung der Wirksamkeit (Integrated Summary of Efficacy)
ISE-MUPD	modifizierte Population „ISE-Unbehandelte“
ISE-UPD	Population „ISE-Unbehandelte“
ISS	Integrierte Zusammenfassung der Verträglichkeit (Integrated Summary of Safety)
ITT	Intention to treat
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LLQ	unterhalb der Bestimmungsgrenze (Lower Limit of Quantification)
LR	Likelihood Ratio
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MEP	maximaler Ausatmungsdruck (Maximal Expiratory Pressure)
MeSH	Medical Subject Headings
mg	Milligramm
MID	Minimal important difference
Min	Minimum
MIP	maximaler Einatmungsdruck (Maximal Inspiratory Pressure)
MM	motorische Meilensteine

Abkürzung	Bedeutung
MMRM	Mixed Effect Model Repeat Measurement
MRC	Medical Research Council
MTC	Mixed Treatment Comparison
mtDNA	mitochondriale DNA
MUPD	Modified Untreated Patient Database
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in die Analyse eingingen
n	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis
NA	nicht anwendbar
NB	nicht berechenbar
NCT	National Clinical Trial
ND	nicht durchgeführt
NE	nicht auswertbar (not estimable)
NSAA	North Star Ambulatory Assessment
ntot	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit verfügbaren Daten
OD	Orphan Drug
OR	Odds Ratio
PCF	Peak Cough Flow
PEF	maximaler Atemstrom bei der Ausatmung (Peak Expiratory Flow)
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PGI-I	Patient Global Impression of Improvement
PK	Pharmakokinetik
PN	Preferred Name
PRIME	Priority Medicines
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
PS	Propensity Score
PsycINFO	Psychological Information Database
PT	Preferred Term nach MedDRA
Q1/Q3	erstes/drittes Quartil
RCT	randomisierte, verblindete und kontrollierte Studien (Randomised Controlled Trial)

Abkürzung	Bedeutung
RMST	restricted mean survival time
RR	relatives Risiko
RRF	Ragged-Red Fibers
RULM	Revised Upper Limb Module
s.	siehe
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SI	Internationales Einheitensystem
SLR	systematische Literaturrecherche
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SNIP	Sniff Nasal Inspiratory Pressure
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA
SS	Safety Set
Std.	Stunde(n)
STE	Surrogate Threshold Effects
STOI	Safety Topics of Interest
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegendes UE
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event
TK2	Thymidinkinase-2-Gen
TK2	Thymidinkinase 2
TK2d	Thymidinkinase-2-Defizienz
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Time-to-Event
u. a.	unter anderem
UE	unerwünschtes Ereignis
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
ULN	Obergrenze des Normwerts (Upper Limit of Normal)
ULQ	oberhalb der Bestimmungsgrenze (Upper Limit of Quantification)

Abkürzung	Bedeutung
UPD	Untreated Patient Database
Updated-UPD	Updated Untreated Patient Database
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
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
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z. B.	zum Beispiel
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.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Modul 4 A des vorliegenden Dossiers dient der Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V (1) von Doxecitin und Doxribtimin (KYGEVVI®) bei Kindern und Erwachsenen mit genetisch bestätigter Thymidinkinase-2-Defizienz (TK2d) mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres (2).

TK2d ist eine ultra-seltene und lebensbedrohliche genetische, autosomal-rezessiv vererbte mitochondriale Erkrankung. Die Symptome der betroffenen Patientinnen und Patienten sind vielseitig und reichen von fortschreitender Muskelschwäche über Atem- und Schluckbeschwerden bis hin zu einer verzögerten Entwicklung. Ohne Behandlung führt die Erkrankung zum Tod. Insbesondere bei Symptombeginn in der frühen Kindheit versterben die Patientinnen und Patienten bereits innerhalb von wenigen Monaten bis wenigen Jahren (3, 4).

Doxecitin und Doxribtimin ist das bisher einzige für die Behandlung der TK2d zugelassene Medikament. Derzeit stehen keine weiteren zugelassenen oder Off-Label Medikamente als Behandlungsoption für Patientinnen und Patienten mit TK2d zur Verfügung, die den Krankheitsverlauf verlangsamen oder gar aufhalten.

Bei Doxecitin und Doxribtimin handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug, OD) (5, 6). Gemäß § 35a Absatz (Abs.) 1 Satz 11 Halbsatz (Halbs.) 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung als belegt (1). Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht vorgelegt werden. Daher erfolgt die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungsstudien.

Datenquellen

Aufgrund des OD-Status von Doxecitin und Doxribtimin (5) entfällt der Nachweis zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT. Daher wurden keine systematischen Recherchen durchgeführt. Die Studien und Analysen des resultierenden Studienpools bilden die pivotalen Daten, die der Zulassung zugrunde liegen, ab.

Für die Zulassung wurden Daten zur Wirksamkeit aus den retrospektiven Studien MT-1621-101, MT-1621-107 und TK0114, der prospektiven einarmigen Studie TK0102 (ehemals Studie MT-1621-102), mit Daten der Updated Untreated Patient Database (Updated-UPD) sowie zusätzlichen Daten der retrospektiven Studien TK0110 und TK0112 im Rahmen der Integrierten Zusammenfassung der Wirksamkeit (Integrated Summary of Efficacy, ISE) in der Population „ISE-Behandelte“ zusammengefasst (Abbildung 4-1). Daten zur Verträglichkeit aus den Studien MT-1621-101, TK0102 und MT-1621-107 wurden im Rahmen der Integrierten Zusammenfassung der Verträglichkeit (Integrated Summary of Safety, ISS) in der gepoolten ISS-Verträglichkeitspopulation zusammengefasst. Die Verträglichkeitsendpunkte der Studie TK0114 wurden im Rahmen der ISS aufgrund limitierter Datenverfügbarkeit separat dargestellt (Abbildung 4-1).

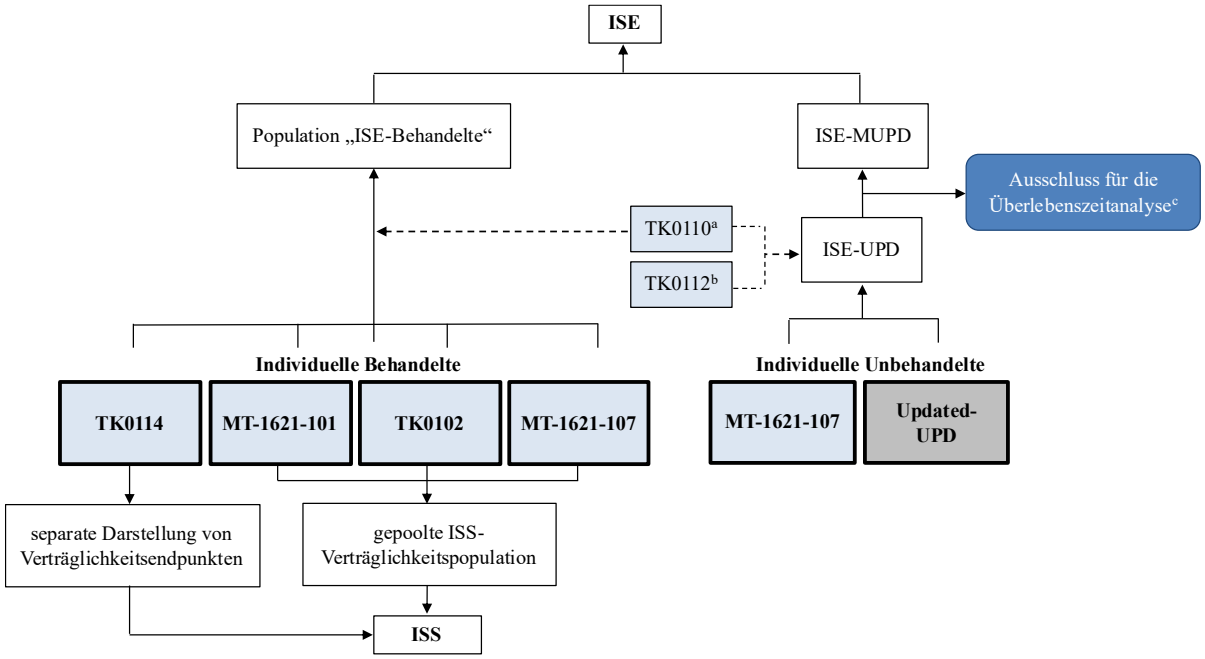


Abbildung 4-1: Zulassungsbegründende Studien des vorliegenden Dossiers, die im Rahmen der ISE und der ISS herangezogen wurden

a: Diese Studie enthält keine neuen Patientinnen und Patienten. Sie diente der Erhebung zusätzlicher Daten zur TK2d-Familienanamnese von Patientinnen und Patienten der Studien MT-1621-101, TK0102 und MT-1621-107.
b: Diese Studie enthält keine neuen Patientinnen und Patienten. Sie diente der Erhebung zusätzlicher demografischer Daten bzw. Daten zur TK2d-Familienanamnese von Patientinnen und Patienten der Updated-UPD und der Studie MT-1621-107.
c: Durch Ausschluss von Unbehandelten, die vor dem niedrigsten Alter, in dem eine Behandelte oder ein Behandelter die Behandlung begonnen hat, gestorben sind oder zensiert wurden, sowie von Unbehandelten, deren Alter bei Symptombeginn und/oder deren letztes bekanntes Lebensalter/Alter zum Todeszeitpunkt unbekannt waren, wurde aus der ISE-UPD die ISE-MUPD gebildet.

In der pivotalen ISE-Analyse wurde für die Endpunkte zur Zeit bis zum Tod (Nutzendimension Mortalität) eine vergleichende Analyse durchgeführt. Hierfür wurden die Patientendaten der entsprechenden Einzelstudien in der ISE zusammengeführt und mit den Daten der modifizierten Population „ISE-Unbehandelte“ (ISE-MUPD) als externer historischer Kontrollkohorte verglichen. Die Darstellung der Endpunkte zur Morbidität erfolgte in der ISE-Analyse deskriptiv.

Für die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Dossier wurde für die Endpunkte zur Zeit bis zum Tod auf Grundlage der ISE eine Emulation der Zielstudie (Emulation of Target Trial, ETT) vorgenommen, welche gemäß den Anforderungen der Rapid Reports „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ und „Wissenschaftliche Ausarbeitung ausgewählter Aspekte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (7, 8) durchgeführt wurde. Für die Darstellung der deskriptiv dargestellten Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität (Todesfälle), Morbidität und Verträglichkeit und die anhand von nicht-adjustierten Responderanalysen dargestellten Endpunkte in der Nutzendimension Morbidität wurde für das Dossier zudem auf Daten der ISE, der ISS sowie der Einzelstudie TK0114 zurückgegriffen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien haben die Identifikation geeigneter Zulassungsstudien für die Beantwortung der im vorliegenden Dossier adressierten Fragestellung zum Ziel. Sie sind in Tabelle 4-1 detailliert aufgeführt und begründet. Zusammenfassend waren folgende Einschlusskriterien relevant:

- **Patientenpopulation**: Die Patientenpopulation umfasst Kinder und Erwachsene mit genetisch bestätigter TK2d mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres (2).
- **Intervention**: Doxecitin und Doxribtimin werden je nach patientenindividueller Verträglichkeit bis zu einer empfohlenen maximalen Erhaltungsdosis von 400 mg/kg/Tag Doxecitin und 400 mg/kg/Tag Doxribtimin titriert und dosiert (2). Für jede Auftitration sind zwei Wochen vorgesehen.
- **Vergleichstherapie**: Aufgrund des OD-Status von Doxecitin und Doxribtimin (5) entfällt der Nachweis zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT. Die Quantifizierung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens ergibt sich demnach im Rahmen der zulassungsbegründenden Analysen der ISE gegenüber einer historischen Kontrollkohorte. Patientinnen und Patienten der externen historischen Kontrollkohorte erhielten keine Behandlung.

- **Endpunkte**: Bei der Bewertung des Zusatznutzens finden patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit Berücksichtigung. In den zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien soll mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der genannten Nutzendimension erhoben worden sein.
- **Studientypen**: Zur Beantwortung der Fragestellung wird die bestverfügbare Evidenz gemäß Evidenzklassifizierung des 4. Kapitels, 2. Abschnitt § 7 Abs. 3 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) herangezogen (9). Primär werden für den Nachweis des Zusatznutzens randomisierte, verblindete und kontrollierte Studien (randomised controlled trials, RCTs) der Evidenzstufe 1b berücksichtigt. Sofern Evidenz dieser Güte nicht identifiziert wird, werden für den Nachweis eines Zusatznutzens Studienergebnisse herangezogen, die für nicht randomisierte bzw. indirekte Vergleiche geeignet sind. Damit werden insgesamt folgende Studientypen berücksichtigt: randomisiert kontrollierte Studien, kontrollierte klinische Studien, unkontrollierte einarmige Studien, Beobachtungsstudien, Chart Reviews.
- **Publikationstyp**: Es werden Studiendokumente (Studienprotokoll, Statistischer Analyseplan (SAP), Studienbericht und sonstige Protokolle und Berichte) sowie Vollpublikationen berücksichtigt, die den Kriterien der Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-, Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)- bzw. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen.
- **Studienstatus und -dauer**: Es finden sowohl laufende als auch abgeschlossene Studien mit vorliegenden Ergebnissen Berücksichtigung. Aufgrund des chronischen Charakters der TK2d werden prospektive Studien mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen berücksichtigt. Für retrospektive Studien ist aufgrund des Studiendesigns eine Einschränkung bezüglich der Studiendauer nicht zielführend, da diese keine Angabe zu möglichen Beobachtungs- und Behandlungszeiten macht.
- **Sprache**: Es werden in deutscher oder englischer Sprache verfasste Studiendokumente bzw. Vollpublikationen berücksichtigt.

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

Die Methodik und das Design der Einzelstudien sowie der ISE und der ISS werden in Abschnitt 4.3.2 und im Detail in Anhang 4-E beschrieben. Die Methodik der ISE-ETT-Analysen wird in Abschnitt 4.2.5.6 beschrieben. Gemäß den Vorgaben des G-BA erfolgt die Darstellung der Studie TK0102 in Anhang 4-E nach TREND. Alle übrigen Einzelstudien sowie die ISE und die ISS werden nach STROBE dargestellt.

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene mithilfe der Bewertungsbögen in Anhang 4-F gemäß den Vorgaben des G-BA extrahiert und dokumentiert. Hierzu wurden die jeweiligen Studiendokumente der eingeschlossenen Studien herangezogen. Das Verzerrungspotenzial der ISE-ETT-Analysen der Endpunkte zur Zeit bis zum Tod wird auf Endpunktebene in Abschnitt 4.3.2.3.3.1.2 bewertet.

Für die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Dossier wurde für die Endpunkte zur Zeit bis zum Tod (Nutzendimension Mortalität) auf Grundlage der ISE eine ETT vorgenommen, welche gemäß den Anforderungen der Rapid Reports (8, 10) des IQWiG durchgeführt wurde. Im Zuge dieser ISE-ETT-Analysen erfolgte eine umfassende Adjustierung basierend auf einer systematischen Confounder-Analyse mit zusätzlichem Abgleich der erhaltenen Confounder-Liste mit den Baseline-Charakteristika der relevanten Studien zu Doxecitin und Doxribtimin (Abschnitt 4.2.5.6.3, Abschnitt 4.3.2.3.2.2.2). Durch die umfassende Adjustierung wurde der fehlenden Randomisierung der Behandlungszuteilung Rechnung getragen und die Vergleichbarkeit der Behandlungsarme hinsichtlich wichtiger prognostischer Faktoren gewährleistet. Die ISE-ETT-Analysen werden im vorliegenden Dossier zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen.

Der Mortalitätsendpunkt Todesfälle wird im Rahmen der ISE deskriptiv dargestellt. Endpunkte der Nutzendimension Morbidität werden im Rahmen der ISE und in diesem Dossier mithilfe von Responderanalysen sowie weiteren deskriptiven Analysen dargestellt. Aufgrund der begrenzten Datenverfügbarkeit liegen keine ausreichenden Daten zur Auswertung in der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität vor. Endpunkte der Nutzendimension Verträglichkeit werden im Rahmen der ISS deskriptiv dargestellt. Im Rahmen der ISS werden zudem die Endpunkte der Nutzendimension Verträglichkeit der Studie TK0114 für individuelle Behandelte, welche ausschließlich an der Studie TK0114 teilgenommen haben, separat deskriptiv dargestellt, da hier nur begrenzt Daten zur Verträglichkeit vorlagen. Die im vorliegenden Dossier deskriptiv dargestellten Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität (Todesfälle), Morbidität und Verträglichkeit und die anhand von nicht-adjustierten Responderanalysen dargestellten Endpunkte in der Nutzendimension Morbidität werden nicht zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen, sondern stützen die Ergebnisse der ISE-ETT-Analysen qualitativ.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Mortalität

Zeit bis zum Tod

Bei TK2d handelt es sich um eine ultra-seltene und lebensbedrohliche Erkrankung mit deterministischem Krankheitsverlauf, für die es bislang keine Therapieoptionen gab. Doxecitin und Doxribtimin ist das bisher einzige für die Behandlung der TK2d zugelassene Medikament. Derzeit stehen keine weiteren zugelassenen oder Off-Label Medikamente als Behandlungsoption für Patientinnen und Patienten mit TK2d zur Verfügung, die den Krankheitsverlauf verlangsamen oder gar aufhalten. Insbesondere bei Symptombeginn in der frühen Kindheit versterben die Patientinnen und Patienten bereits innerhalb von wenigen Monaten bis wenigen Jahren (3, 4). Ein Aufhalten des progressiven Krankheitsverlaufs mit einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit stellt daher ein primäres Therapieziel für die Behandlung der TK2d dar.

Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn

Es zeigt sich für die mit Doxecitin und Doxribtimin Behandelten im Vergleich zu Unbehandelten eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos für die Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn (Firth-korrigiertes Hazard Ratio (HR) [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,07 [0,02; 0,16]; Likelihood Ratio (LR)-Test $p < 0,001$; Wald-Test $p < 0,001$). Die Kaplan-Meier Überlebensrate war mit 82,0 % (95 %-KI: [55,2; 100,0]) für die Behandelten mehr als dreimal so hoch wie für die Unbehandelten mit 26,9 % (95 %-KI: [10,9; 43,0]). Während sich die mediane Überlebensdauer für die Unbehandelten auf 3,0 Jahre (95 %-KI: [1,1; 23,3]) belief, wurde sie für die Behandelten nicht erreicht, da am Ende der Beobachtungszeit fast alle Behandelten lebten und daher zensiert wurden. Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse bestätigt die Ergebnisse der Hauptanalyse (Anhang 4-G).

Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn

Für die mit Doxecitin und Doxribtimin Behandelten zeigt sich im Vergleich zu Unbehandelten eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos für die Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn (Firth-korrigiertes HR [95 %-KI]: 0,08 [0,02; 0,23]; LR-Test $p < 0,001$; Wald-Test $p < 0,001$). Die Kaplan-Meier Überlebensrate war mit 95,0 % (95 %-KI: [89,7; 100,0]) für die Behandelten mehr als doppelt so hoch wie für die Unbehandelten mit 47,9 % (95 %-KI: [29,9; 65,8]). Während die mediane Überlebensdauer sich für die Unbehandelten auf 8,6 Jahre (95 %-KI: [3,4; NE]) belief, wurde sie für die Behandelten nicht erreicht, da am Ende der Beobachtungszeit fast alle Behandelten lebten und daher zensiert wurden. Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse bestätigt die Ergebnisse der Hauptanalyse (Anhang 4-G).

Todesfälle

Aus der deskriptiven Auswertung des Endpunkts Todesfälle geht hervor, dass es unter den Behandelten des Full Analysis Set (FAS) lediglich zu drei Todesfällen (3,7 %) kam, wohingegen mit 66 Personen mehr als die Hälfte der Unbehandelten (56,9 %) verstarb. Für den Endpunkt Todesfälle zeigt sich ein erheblicher qualitativer Vorteil zugunsten der Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin.

Fazit der Ergebnisse in der Nutzendimension Mortalität

In den ISE-ETT-Analysen der Endpunkte Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn und Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn zeigt sich eine erhebliche Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, welche durch die jeweiligen Sensitivitätsanalysen bestätigt werden. Dadurch wird ein primäres Therapieziel der Behandlung von TK2d erreicht. Die Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin kehrt einen deterministischen Krankheitsverlauf um. Die beobachteten Effekte erfüllen die im IQWiG-Methodenpapier beschriebenen Anforderungen an einen dramatischen Effekt (10). Zusammenfassend wird durch die Behandlung von TK2d mit Doxecitin und Doxribtimin ein nachhaltiger und großer patientenrelevanter Nutzen erreicht. In der vorliegenden Indikation wird für die Endpunkte zur Zeit bis zum Tod somit ein **erheblicher Zusatznutzen** abgeleitet. Die deskriptiv dargestellten Daten zum Endpunkt Todesfälle unterstreichen den dramatischen Effekt, der in den Analysen der Endpunkte zur Zeit bis zum Tod beobachtet wurde, qualitativ.

Morbidität

Funktionsbereich Motorik

Der deterministische Krankheitsverlauf der TK2d ist insbesondere bei einem frühen Symptombeginn durch eine schnell fortschreitende Myopathie geprägt (4). Die Patientinnen und Patienten entwickeln starke motorische Defizite, die dazu führen, dass bereits erlangte motorische Meilensteine (MM) wieder verloren gehen oder von vorneherein gar nicht erst erreicht werden (4). Die Patientinnen und Patienten sind sehr häufig nicht in der Lage, eigenständig zu gehen, und daher auf einen Rollstuhl angewiesen (4). Eine spontane Verbesserung dieser Symptomatik ist im natürlichen Krankheitsverlauf nicht zu erwarten (11, 12). Der Erhalt motorischer Fähigkeiten und der Fähigkeit, motorische Kompetenzen zu erwerben, bzw. das Wiedererlangen verlorener motorischer Fähigkeiten stellen daher ein zentrales Therapieziel bei der Behandlung der TK2d dar.

Im Rahmen der Responderanalysen erlangten fast drei Viertel der Behandelten (29 Personen, 72,5 %) mindestens einen vor Behandlungsbeginn verlorenen MM nach Behandlungsbeginn wieder. Dies gelang bei nur einer unbehandelten Person (5,0 %) über die gesamte Beobachtungszeit. Diese Ergebnisse zeigen einen deutlichen Vorteil zugunsten der Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin (Relatives Risiko (RR) [95 %-KI]: 10,07 [2,13; 47,64]; p = 0,004). Der beobachtete Effekt erfüllt die im IQWiG-Methodenpapier beschriebenen Anforderungen an einen dramatischen Effekt (10).

Darüber hinaus erreichten 82,6 % der Behandelten (19 Personen) den MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ nach Behandlungsbeginn wieder, nachdem sie ihn vor Behandlungsbeginn verloren hatten. Dagegen gelang dies bei keiner unbehandelten Person. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung zugunsten der Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin (RR [95 %-KI]: 19,50 [1,28; 296,09]; p = 0,032). Der beobachtete Effekt erfüllt die im IQWiG-Methodenpapier beschriebenen Anforderungen an einen dramatischen Effekt (10).

Weiterhin erlangten Behandelte in vielen Fällen weitere MM nach Behandlungsbeginn wieder, nachdem sie diese zuvor verloren hatten. Dieser Effekt war über alle MM hinweg zu beobachten. Dagegen erlangte lediglich ein Unbehandelter einen weiteren MM „Gehen ohne Unterstützung“ (9,1 %) wieder. Obgleich nicht statistisch signifikant, zeigte sich ein numerischer Vorteil für eine Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin gegenüber Unbehandelten über alle MM hinweg, insbesondere vor dem Hintergrund, dass das spontane Wiedererlangen eines zuvor verlorenen MM im natürlichen Krankheitsverlauf der TK2d äußerst selten auftritt (11, 12).

Die Ergebnisse der Responderanalysen zum Wiedererlangen von MM werden durch die Ergebnisse der deskriptiv dargestellten Endpunkte Anzahl wiedererlangter MM nach Behandlungsbeginn und Wiedererlangen des MM [*Meilenstein*] nach Behandlungsbeginn unterstützt. Hier erlangte eine beträchtliche Anzahl an Behandelten über alle MM hinweg mindestens einen oder mehrere MM nach Behandlungsbeginn wieder, nachdem sie sie vor oder nach Behandlungsbeginn verloren hatten. Im Hinblick auf das nicht zu erwartende spontane Wiedererlangen eines MM im natürlichen Krankheitsverlauf (11, 12) lässt sich aus diesen Ergebnissen ein qualitativer Vorteil zugunsten der Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin ableiten.

Umgekehrt zeigt die deskriptive Darstellung der Endpunkte Anzahl verlorener MM nach Behandlungsbeginn und Verlust des MM [*Meilenstein*] nach Behandlungsbeginn, dass nur relativ wenige Behandelte einen oder mehrere MM nach Behandlungsbeginn verloren haben, nachdem sie sie vor oder nach Behandlungsbeginn erreicht oder wiedererlangt hatten. Hieraus lässt sich ebenfalls ein qualitativer Vorteil der Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin ableiten, da der Verlust bereits erreichter MM zur Kardinalsymptomatik des natürlichen Krankheitsverlaufs der TK2d zählt (4, 11, 12).

Vor dem Hintergrund der unaufhaltsam fortschreitenden motorischen Symptomatik beim natürlichen Krankheitsverlauf der TK2d lässt sich qualitativ ableiten, dass eine Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin den Verlust motorischer Fähigkeiten aufhält und bei vielen Patientinnen und Patienten sogar umkehrt. Dies stellt eine erhebliche Verbesserung der unaufhaltsamen und im Regelfall irreversiblen motorischen Symptomatik der TK2d dar. Der Erhalt bzw. das Wiedererlangen motorischer Fähigkeiten wird somit durch eine Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin erreicht. Die für das Wiedererlangen mindestens eines MM sowie des MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ beobachteten Effekte erfüllen die im IQWiG-Methodenpapier beschriebenen Anforderungen an einen dramatischen Effekt (10). Die dramatischen Effekte der Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin auf das Wiedererlangen von MM und auf die Zeit bis zum Tod seit Symptom- sowie seit Behandlungsbeginn sind konsistent gleichgerichtet, sodass die Ergebnisse im Funktionsbereich Motorik den abgeleiteten erheblichen Zusatznutzen in der Nutzendimension Mortalität stützen.

Funktionsbereich Atmung

Insbesondere bei einem frühen Symptombeginn ist eine schnell fortschreitende Myopathie charakteristisch für den deterministischen Krankheitsverlauf der TK2d (4). Bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten mit TK2d kommt es zu einer Ateminsuffizienz mit Beatmungsbedarf, die einen Atemstillstand zur Folge haben kann. Der Atemstillstand ist die häufigste Todesursache bei den Betroffenen (4, 13). Aufgrund der schlechten Ventilation der Lunge bei einer Ateminsuffizienz kommt es bei vielen Betroffenen zu Atemwegsinfektionen (14, 15). Eine spontane Verbesserung dieser Symptomatik ist untypisch für den natürlichen Krankheitsverlauf (11, 12). Die Behebung der Ateminsuffizienz und damit verbunden der Erhalt bzw. die Wiederherstellung der Fähigkeit zur eigenständigen Atmung stellen somit ein zentrales Therapieziel von hoher Patientenrelevanz bei der TK2d dar.

Aus der deskriptiven Auswertung zu den Endpunkten des Funktionsbereichs Atmung geht hervor, dass die Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin größtenteils zu einer Stabilisierung und in einzelnen Fällen zu einer Verbesserung des Beatmungszustandes bei Patientinnen und Patienten mit TK2d führte. Lediglich fünf von 22 Behandelten (22,7 %), die zu Behandlungsbeginn keine künstliche Beatmung benötigten, mussten nach Behandlungsbeginn eine künstliche Beatmung beginnen, wobei eine dieser fünf behandelten Personen (20,0 %) die künstliche Beatmung im weiteren Behandlungsverlauf wieder einstellen konnte. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass bei 17 von 22 Behandelten (77,3 %) über einen Zeitraum von mehr als fünf Jahren unter der Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin keine Verschlechterung der Atemfunktion, die eine künstliche Beatmung zur Folge hatte, auftrat. Die Fähigkeit zur eigenständigen Atmung konnte bei diesen Patientinnen und Patienten durch die Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin erhalten werden. Darüber hinaus konnten jeweils 16,1 % der Behandelten (je fünf von 31 Personen), die bereits zu Behandlungsbeginn auf künstliche Beatmung angewiesen waren, die künstliche Beatmung nach Behandlungsbeginn um vier oder mehr Stunden pro Tag reduzieren bzw. ganz einstellen. Die Fähigkeit zur eigenständigen Atmung konnte bei diesen Patientinnen und Patienten durch die Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin somit teilweise oder gänzlich wiederhergestellt werden.

Der natürliche Krankheitsverlauf der TK2d ist durch ein über die Zeit ansteigendes Risiko, künstliche Beatmung zu benötigen, gekennzeichnet (11, 12). Zudem ist eine spontane Verbesserung des Beatmungszustands ohne Behandlung aufgrund des progressiven Charakters der TK2d nicht zu erwarten (12). Die hier dargelegten Ergebnisse zur künstlichen Beatmung weisen somit auf einen klinisch bedeutsamen Nutzen der Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin in Form einer Stabilisierung bzw. Verbesserung des Beatmungszustandes hin. Sie sind konsistent mit den Ergebnissen in der Nutzendimension Mortalität und stützen den dort abgeleiteten erheblichen Zusatznutzen qualitativ.

Funktionsbereich Ernährung

Viele Patientinnen und Patienten mit TK2d sind untergewichtig. Dies kann zur Notwendigkeit einer künstlichen Ernährung über eine nasogastrale oder eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG)-Sonde führen (3, 16-18). Das Untergewicht kann in der die TK2d kennzeichnenden fortschreitenden Muskelschwäche begründet liegen, welche zu Schluckstörungen (Dysphagien), einem erhöhten Energieverbrauch durch Schwächung der Atemhilfsmuskulatur und/oder einer Abnahme der Muskelmasse (Muskelatrophie) führen kann (3, 4, 16-22). Es wird deutlich, dass das niedrige Gewicht bei TK2d-Patientinnen und -Patienten multifaktoriell bedingt ist und weniger nur ein einzelner Pathomechanismus zugrunde liegt: So sind nach Durmus et al. (2026) vor allem die Dysphagie und die Schwäche der Atmungsmuskulatur potenzielle Einflussfaktoren, aber die Autorinnen und Autoren nennen auch die Belastung durch die chronische Erkrankung als relevanten Faktor (23). Eine spontane Verbesserung der zugrunde liegenden Symptomatik ist im natürlichen Krankheitsverlauf nicht zu erwarten (12). Somit ist anzunehmen, dass es im natürlichen Krankheitsverlauf nicht zu einer spontanen Verbesserung des Untergewichts kommt. Aufgrund dessen ist es ein zentrales Therapieziel bei der TK2d, den Ernährungsstatus der Patientinnen und Patienten zu stabilisieren bzw. zu verbessern.

Aus der deskriptiven Auswertung zu den Endpunkten des Funktionsbereichs Ernährung geht hervor, dass die Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin im Kontext der künstlichen Ernährung größtenteils zu einer Stabilisierung und in einzelnen Fällen zu einer Verbesserung des Ernährungszustandes bei Patientinnen und Patienten mit TK2d führte.

Lediglich vier von 33 Behandelten (12,1 %), welche zu Behandlungsbeginn keine künstliche Ernährung benötigten, mussten nach Behandlungsbeginn künstlich ernährt werden, wobei zwei dieser Behandelten (50,0 %) die künstliche Ernährung im Behandlungsverlauf wieder einstellten. Im Umkehrschluss zeigt sich, dass bei 29 von 33 Behandelten (87,9 %) über einen Zeitraum von mehr als fünf Jahren unter der Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin keine Verschlechterung des Ernährungszustands, die eine künstlichen Ernährung zur Folge hatte, auftrat. Die Fähigkeit zur eigenständigen Ernährung konnte bei diesen Patientinnen und Patienten durch die Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin erhalten werden. Von 19 Behandelten mit künstlicher Ernährung zu Behandlungsbeginn konnten drei Behandelte (15,8 %) die künstliche Ernährung nach Behandlungsbeginn einstellen, wobei mehrheitlich Verbesserungen der Dysphagie und/oder der oralen Nahrungsaufnahme als Begründung dokumentiert wurden (66,6 %). Die Fähigkeit zur eigenständigen Ernährung konnte bei diesen Patientinnen und Patienten durch die Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin wiederhergestellt werden.

Der natürliche Krankheitsverlauf der TK2d ist durch ein über die Zeit ansteigendes Risiko, künstliche Ernährung zu benötigen, gekennzeichnet (11, 12). Zudem ist eine spontane Verbesserung des Ernährungszustands im Kontext der künstlichen Ernährung ohne Behandlung aufgrund des progressiven Charakters der TK2d nicht zu erwarten (12).

Die hier dargelegten Ergebnisse zur künstlichen Ernährung weisen somit auf einen klinisch bedeutsamen Nutzen der Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin in Form einer Stabilisierung des Ernährungszustandes im Kontext der künstlichen Ernährung hin, sodass während der Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin weniger Patientinnen und Patienten auf eine künstliche Ernährung angewiesen sind. Sie sind konsistent mit den Ergebnissen in der Nutzendimension Mortalität und stützen den dort abgeleiteten erheblichen Zusatznutzen qualitativ.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Aufgrund der begrenzten Datenverfügbarkeit liegen keine ausreichenden Daten zur Auswertung in der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität vor.

Der lebensbedrohliche und progressive Krankheitsverlauf der TK2d ist mit ausgeprägten motorischen Einschränkungen und einer hohen Mortalitätsrate verbunden und geht mit erheblichen negativen Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität einher. Dies betrifft sowohl die Erkrankten selbst, als auch in hohem Maße das familiäre Umfeld (13, 24-26). Prägend sind insbesondere Fatigue, Einschränkungen beim Essen, Schlucken, Sprechen und Atmen sowie eine stark eingeschränkte Mobilität (13, 24, 26). Darüber hinaus werden psychische und soziale Bereiche, einschließlich Stimmung sowie Familien- und Sozialleben, beeinträchtigt (13, 26). Betroffene berichten unter anderem von Ängsten, Reizbarkeit und Depressionen (26). Während Kinder in ihrer selbst wahrgenommenen Lebensqualität noch nicht so stark beeinträchtigt zu sein scheinen, berichten Eltern über deutliche Einschränkungen bei ihren Kindern im Alltag (13, 24, 26).

Bei Betreuungspersonen zeigen sich wesentliche Beeinträchtigungen der Lebensqualität insbesondere in den Bereichen soziale Kontakte und Freizeit, Arbeit und Ausbildung sowie physische Gesundheit. Berichtet werden Energiemangel, Schlafdefizite sowie Schmerzen oder Verletzungen infolge der pflegerischen Tätigkeit. Zudem bestehen Beeinträchtigungen der Stimmung und zwischenmenschlicher Beziehungen. Die dauerhaft hohen Anforderungen bei gleichzeitig begrenzter Unterstützung und fehlenden Erholungsphasen führen zu anhaltendem Stress und emotionalem Burnout (25).

Amtmann et al. (2023) (13) untersuchten die Lebensqualität von Kindern und Erwachsenen mit frühem oder spätem Symptombeginn der TK2d sowie deren Betreuungspersonen. In standardisierten Fragebögen wiesen erwachsene Patientinnen und Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung signifikant schlechtere Werte in den Bereichen körperliche und psychische Gesundheit, körperliche Funktion, Schmerz, Müdigkeit, Angst und soziale Funktion auf. Bei Kindern waren die Werte insbesondere für Mobilität und Schmerzempfinden signifikant schlechter als in der allgemeinen pädiatrischen Bevölkerung. Die am häufigsten von Patientinnen und Patienten bzw. den Bezugspersonen als beeinträchtigt genannten physischen Bereiche waren Mobilität, Müdigkeit, Atemfunktion und Krankenhausaufenthalte sowie psychosoziale Beeinträchtigungen in Bezug auf Familienmitglieder, Stimmung und soziales Leben angegeben.

Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patientinnen und Patienten sowie Betreuungspersonen stellt somit ein zentrales Therapieziel bei TK2d dar.

Durch eine Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin ist eine Verbesserung der Lebensqualität der Erkrankten zu erwarten. In einer Untersuchung zum Einfluss einer Nukleosid-Therapie berichteten 77 % der Behandelten mit TK2d über eine Verbesserung ihres gesundheitlichen Zustands, während 67 % der Unbehandelten eine Verschlechterung angaben (13). Es bestehen demnach Zusammenhänge zwischen der Ausprägung der krankheitsspezifischen Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die bei anderen neuromuskulären Erkrankungen bereits demonstriert worden sind (27, 28). Die dargestellten Ergebnisse zur Wirksamkeit der Therapie mit Doxecitin und Doxribtimin in der Nutzendimension Morbidität sprechen für eine Verbesserung der Lebensqualität infolge der Behandlung, da Verbesserungen motorischer Funktionen, der Atmung und des Ernährungszustands im Kontext der künstlichen Ernährung zu einem gesteigerten physischen Wohlbefinden beitragen. Eine Zunahme von Mobilität, Aktivität und Unabhängigkeit ermöglicht zudem eine stärkere Teilhabe am Familien- und Sozialleben. Der erweiterte Aktionsradius sowie das verringerte Mortalitätsrisiko tragen zu einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei.

Es ist anzunehmen, dass eine Verbesserung des Gesundheitszustands der Patientinnen und Patienten auch die Betreuungspersonen entlastet. Ein Zusammenhang zwischen der Verbesserung des Gesundheitszustands und der Zunahme der Lebensqualität der Betreuungspersonen wurde bereits bei anderen neuromuskulären Erkrankungen gezeigt (29, 30). Ein reduzierter Betreuungsaufwand mindert körperliche Belastungen und ermöglicht eine stärkere Teilhabe am sozialen und beruflichen Leben. Diese Faktoren tragen zu einer mentalen Entlastung der Betreuenden bei. Insgesamt ist davon auszugehen, dass durch eine Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowohl der Patientinnen und Patienten als auch der Betreuungspersonen erreicht werden kann.

Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowohl der Patientinnen und Patienten als auch der Betreuenden durch eine Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin erreicht werden kann.

Verträglichkeit

Das Erreichen der Therapieziele setzt neben einer schnellen und langanhaltenden Wirkung auch die Verträglichkeit der medikamentösen Therapie voraus.

Im vorliegenden Dossier werden Verträglichkeitsdaten des SS der ISS und des ES der Studie TK0114 dargestellt.

Bei Betrachtung der Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE) (82,0 %) zeigte sich insbesondere unter Berücksichtigung von UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren (64,0 %), dass die UE der ISS überwiegend mild bis moderat ausgeprägt waren und sich in der Regel ohne wesentliche therapeutische Anpassungen beherrschen ließen (31).

Bei Betrachtung der schwerwiegenden UE (SUE) der ISS ergab sich eine drastische Reduktion der Inzidenzrate von 50,0 % auf lediglich 8,0 % bei alleiniger Berücksichtigung derjenigen SUE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren. Dies stützt die Annahme, dass die hohe Rate an SUE auf andere Faktoren wie multisystemische Krankheitsmanifestationen, die bei mitochondrialen Erkrankungen wie der TK2d häufig auftreten, zurückzuführen sein könnte (3, 4, 32). Dabei sind häufig verschiedene Organsysteme betroffen, darunter das Herz, das endokrine System, das zentrale Nervensystem, die Leber, die Nieren und das Magen-Darm-System (3, 4, 32). Auch die Inzidenzrate der schweren UE reduzierte sich unter Berücksichtigung derjenigen schweren UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, von 50 % auf 22 % und reduzierte sich bei alleiniger Betrachtung der UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse weiter auf 14 %.

Nach einem Behandlungszeitraum von ca. 5,9 Jahren wurde bei den Behandelten des SS kein UE, das zum Studienabbruch einer behandelten Person führte, beobachtet. Bei zwei Behandelten trat ein UE auf, das zum Behandlungsabbruch führte, beide UE waren jedoch nicht mit der Studienmedikation assoziiert. In der Gesamtschau deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die aufgetretenen UE im klinischen Entwicklungsprogramm nur vorübergehend auftraten und/oder gut beherrschbar waren. Darüber hinaus waren die zwei aufgetretenen Todesfälle in der ISS nicht mit der Studienmedikation assoziiert.

In der Studie TK0114 trat bei einer behandelten Person (3,4 %) ein UE, dass zum Tod führte, auf. Die betroffene behandelte Person verstarb aufgrund eines SUE (Aspirationspneumonie, Grad 4), welches von der Prüfärztin bzw. dem Prüfarzt als möglicherweise mit der Studienmedikation assoziiert sowie durch die gleichzeitig bestehende Dysphagie als erkrankungsbezogen eingestuft wurde. Die Aspiration der Nahrung und Atemnot traten zwei Tage nach dem Absetzen von Doxecitin und Doxribtimin wegen eines Diarrhoe-Ereignisses auf. Der Sponsor stufte die Assoziation des Aspirations-Ereignisses mit Doxecitin und Doxribtimin als unwahrscheinlich ein. Vielmehr führte der Sponsor das Ereignis auf die medizinische Vorgeschichte der behandelten Person zurück, die durch TK2d-bedingte Atem- und Ernährungsbeschwerden, darunter wiederkehrende Pneumonien und Aspirationen, gekennzeichnet war (33).

Im Rahmen der Detaildarstellung der UE der ISS nach Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA (SOC) und Preferred Term nach MedDRA (PT) wurden die PT „Diarrhoe“ (62,0 %), „Erbrechen“ (18,0 %) und „Alanin-Aminotransferase erhöht“ (18,0 %) als die drei häufigsten UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, dokumentiert. Zudem wurden auch „Abdominalschmerz“ und „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ mit einer Inzidenz von jeweils 14 % als UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, dokumentiert. Auf SOC- und PT-Ebene traten keine SUE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, mit einer Inzidenz von ≥ 5 % auf. Als schwere UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, wurden die PT „Diarrhoe“ (14,0 %), sowie „Abdominalschmerz“, „Übelkeit“ und „Erbrechen“ (jeweils 6 %) dokumentiert.

Diarrhoe ist sowohl ein TK2d-bedingtes Symptom als auch eine bekannte unerwünschte Nebenwirkung von Doxecitin und Doxribtimin (2). Die bei den Behandelten des SS beobachteten Diarrhoe-Ereignisse waren zwar häufig mit der Studienmedikation assoziiert, aber mehrheitlich keine schweren bzw. schwerwiegenden Ereignisse (31). Zudem kam es zu keinem Behandlungs- oder Studienabbruch aufgrund von Diarrhoe. Gemäß ISS-Report trat Diarrhoe zu Beginn der Behandlung häufiger auf, die Inzidenz reduzierte sich aber im weiteren Behandlungsverlauf (31, 34). Die meisten Diarrhoe-Ereignisse waren selbstlimitierend oder ließen sich mit einer vorübergehenden Dosisreduktion beheben, wobei gemäß den Angaben im Risk Management Plan unter 133 Ereignissen lediglich in 16 Fällen (12 %) eine Dosisreduktion erforderlich war (2, 31). Zudem traten Diarrhoe-Ereignisse bei einer geringeren Dosis von Doxecitin und Doxribtimin seltener auf (31). Weiterhin gab es während des klinischen Entwicklungsprogramms keine Hinweise darauf, dass Diarrhoe-Ereignisse, die unter der Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin auftraten, mit einem Gewichtsverlust assoziiert waren oder zu Gedeihstörungen führten (34).

Die im Rahmen der ISS beobachteten Ereignisse von Abdominalschmerz, Übelkeit und Erbrechen waren zwar häufiger mit der Studienmedikation assoziiert, aber nur bei jeweils 6 % der Patientinnen und Patienten traten schwere bzw. schwerwiegende Ereignisse auf. Keines der Ereignisse führte zu einem Behandlungs- oder Studienabbruch. Darüber hinaus war die Mehrheit der Fälle selbstlimitierend, und die Ereignisse waren in der Regel nur von kurzer Dauer (Abdominalschmerz: Median 1,5 Tage (Q1 1,0; Q3 4,0); Übelkeit: 2,0 Tage (Q1 1,0; Q3 3,0). Für Erbrechen wird im ISS-Report keine mediane Zeit angegeben (34).

Des Weiteren wurden die PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“ und „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ im Rahmen der Detaildarstellung der UE nach SOC und PT dokumentiert. Hierbei ist zu beachten, dass bei Patientinnen und Patienten mit TK2d aufgrund ihrer Erkrankung bereits Erhöhungen der Leberenzymwerte bestehen können (3, 18). Diese bei den Behandelten des SS beobachteten Ereignisse waren zwar mehrheitlich mit der Studienmedikation assoziiert, aber keines der Ereignisse wurde als schwer oder schwerwiegend eingestuft (31). Zudem kam es zu keinem Behandlungs- oder Studienabbruch aufgrund von erhöhten Alanin-Aminotransferase (ALT)- bzw. Aspartat-Aminotransferase (AST)-Werten. Gemäß ISS-Report waren erhöhte ALT- und AST-Werte in der Regel vorübergehend, traten zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf und klangen im Laufe der Zeit bei fortgesetzter Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin wieder ab, was darauf hindeutet, dass die Transaminasewerte durch die Fortsetzung der Behandlung im Allgemeinen nicht beeinflusst wurden (31). Darüber hinaus waren die Ereignisse nicht mit einer klinisch bestätigten Leberschädigung assoziiert (34).

Bei der Interpretation der Verträglichkeitsdaten der ISS ist zu berücksichtigen, dass die mediane Behandlungsdauer mit 71,79 Monaten deutlich über dem liegt, was in klassischen pivotalen Studienprogrammen üblich ist. Schon aufgrund der sehr langen Beobachtungsdauer ist eine höhere Anzahl an Ereignissen zur Verträglichkeit zu erwarten. Daher hilft bei der Einordnung der Ergebnisse die Berücksichtigung der Studie TK0114.

Da die mediane Behandlungsdauer der Studie TK0114, welche 9,86 Monate betrug, deutlich kürzer als die mediane Behandlungsdauer der ISS (Median: 71,79 Monate) war, zeigten sich für die Studie TK0114 geringere Inzidenzraten für die UE (20,7 %), SUE (17,2 %) und UE nach Schweregrad (CTCAE Grad ≥ 3 (8,0 %) bzw. für die UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren (UE: 6,9 %; SUE: 6,9 %; schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad ≥ 3): 4,0 %). Aufgrund der begrenzten Datenverfügbarkeit in der Studie TK0114 erfolgt für diese Studie keine Detaildarstellung der UE nach SOC und PT. Insgesamt traten in der Studie TK0114 vergleichbare Ereignisse zur Verträglichkeit wie in der ISS auf (33), jedoch lassen sie sich unter Berücksichtigung der Beobachtungsdauer im Hinblick auf die Häufigkeit besser einordnen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass das Verträglichkeitsprofil der Therapie mit Doxecitin und Doxribtimin akzeptabel, gut handhabbar und mit dem Erreichen der Therapieziele vereinbar ist. Insgesamt stehen die Ergebnisse aus der Verträglichkeit den positiven Aspekten der Therapie in dieser schweren deterministisch verlaufenden Erkrankung nicht entgegen.

Subgruppen

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu dem Endpunkt zur Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn sowie zur Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn weisen unter Berücksichtigung der eingeschränkten Datenlage keine Modifikation des Behandlungseffektes durch ein Subgruppenmerkmal auf (Abschnitt 4.3.2.3.3.4 und Anhang 4-G). Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Doxecitin und Doxribtimin wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Bei TK2d handelt es sich um eine ultra-seltene und lebensbedrohliche Erkrankung mit deterministischem Krankheitsverlauf, für die es bislang keine Therapieoptionen gab. Doxecitin und Doxribtimin ist das bisher einzige für die Behandlung der TK2d zugelassene Medikament. Derzeit stehen keine weiteren zugelassenen oder Off-Label Medikamente als Behandlungsoption für Patientinnen und Patienten mit TK2d zur Verfügung, die den Krankheitsverlauf verlangsamen oder gar aufhalten. Insbesondere bei Symptombeginn in der frühen Kindheit versterben die Patientinnen und Patienten bereits innerhalb von wenigen Monaten bis wenigen Jahren (3, 4). Ein Aufhalten des progressiven Krankheitsverlaufs mit einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit stellt daher ein primäres Therapieziel für die Behandlung der TK2d dar.

Mit der Zulassung von Doxecitin und Doxribtimin am 26. März 2026 zur Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit genetisch bestätigter TK2d mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres steht Patientinnen und Patienten mit TK2d erstmals eine zielgerichtete medikamentöse Therapieoption zur Verfügung. Somit stellt die Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin einen Durchbruch in der Therapie der äußerst schweren, deterministischen und in der Regel tödlich verlaufenden TK2d-Erkrankung dar, für die es

bislang noch keine medikamentöse Behandlungsmöglichkeit gab. Der Stellenwert und die Neuartigkeit dieser Therapie für den hohen und bislang gänzlich ungedeckten therapeutischen Bedarf in dieser ultra-seltenen und schwerwiegenden Indikation und die Bedeutung der Versorgung der Patientinnen und Patienten mit Doxecitin und Doxribtimin wurde von den Zulassungsbehörden erkannt und entsprechend gewürdigt. So erhält die Nukleosid-Therapie mit Doxecitin und Doxribtimin neben dem Status „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (OD)“ von der Food and Drug Administration (FDA) eine besondere Aufmerksamkeit über die Einordnung als „Breakthrough Therapy“ bzw. von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) durch das „Priority Medicines (PRIME) Verfahren“ (35-37).

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Doxecitin und Doxribtimin als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gilt durch die Zulassung als belegt. Der natürliche, deterministische Krankheitsverlauf der TK2d ist in der Natural History Studie TK0116 und in der publizierten Literatur dokumentiert (3, 4, 11, 12, 18) und daher vorhersehbar.

Aus diesem Grund kann gemäß den Allgemeinen Methoden Version 8.0 des IQWiG ein adjustierter indirekter Vergleich mit einer historischen unbehandelten Kontrollkohorte zur Ableitung und Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen werden, sofern das Arzneimittel den deterministischen Krankheitsverlauf in einem Ausmaß beeinflusst, das als „dramatisch“ eingestuft wird (10).

Daher wurden die aus mehreren retrospektiven Studien und einer prospektiven einarmigen Studie zusammengeführten individuellen Daten von Behandelten im Rahmen eines adjustierten indirekten Vergleiches (ISE-ETT) mit einer externen unbehandelten historischen Kontrollkohorte verglichen. Durch eine umfassende Adjustierung wurde der fehlenden Randomisierung der Behandlungszuteilung Rechnung getragen und die Vergleichbarkeit der Behandlungsarme hinsichtlich wichtiger prognostischer Faktoren gewährleistet.

In der bewertungsrelevanten Indikation „Kinder und Erwachsene mit genetisch bestätigter TK2d mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres“ (2) wurde durch die Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin eine erhebliche Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit in der Größenordnung eines dramatischen Effekts erreicht. Die Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin kehrt damit einen deterministischen Krankheitsverlauf um. Die mediane Behandlungsdauer der verwendeten Analysepopulationen betrug jeweils 66,17 Monate (entspricht 5,51 Jahren), was die Nachhaltigkeit des beobachteten Effekts unterstreicht. Die beobachtete erhebliche Verbesserung in der Nutzendimension Mortalität wird unterstrichen durch die erhebliche Verbesserung des Wiedererlangens mindestens eines MM (Nutzendimension Morbidität) in der Größenordnung eines dramatischen Effekts. Zugleich ergibt sich für die Patientinnen und Patienten ein akzeptables Verträglichkeitsprofil. Die UE waren in der Regel gut behandelbar bzw. durch eine Dosisreduktion kontrollierbar (2, 34). Für die Behandlung der äußerst schweren, deterministischen und in der Regel tödlich verlaufenden TK2d-Erkrankung steht mit Doxecitin und Doxribtimin erstmals eine zielgerichtete medikamentöse Behandlung zur Verfügung, die

den bislang gänzlich ungedeckten therapeutischen Bedarf in dieser ultra-seltenen und schwerwiegenden Indikation adressiert und als Durchbruch in der Behandlung der Patientinnen und Patienten zu sehen ist.

Unter Berücksichtigung des adjustierten historischen indirekten Vergleichs und des dramatischen Behandlungseffekts wird somit ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Doxecitin und Doxribtimin** abgeleitet.

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.

Modul 4 A des vorliegenden Dossiers dient der Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens gemäß § 35a SGB V (1) von Doxecitin und Doxribtimin (KYGEVVI®) zur Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit genetisch bestätigter TK2d mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres (2).

Bei Doxecitin und Doxribtimin handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (OD) (5).

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation von Doxecitin und Doxribtimin umfasst Kinder und Erwachsene mit genetisch bestätigter TK2d mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres (2). Die englische Formulierung des Anwendungsgebietes von Doxecitin und Doxribtimin in der von der EMA zugelassenen Fachinformation lautet „with an age of symptom onset on or before 12 years“ (38). Dies schließt Patientinnen und Patienten mit Symptombeginn bis zu ihrem 12. Geburtstag ein, jedoch nicht darüber hinaus. Um den Inhalt des englischen Labels bestmöglich zu adressieren, lautet die Formulierung in der für Deutschland zugelassenen Fachinformation „mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres“. Dabei sind ebenfalls Patientinnen und Patienten mit Symptombeginn bis zu ihrem 12. Geburtstag eingeschlossen. Dies wird im Dossier mit „≤ 12 Jahre“ operationalisiert.

Intervention

Bei KYGEVVI® handelt es sich um eine Nukleosid-Therapie, die zu gleichen Anteilen aus den Wirkstoffen Doxecitin und Doxribtimin besteht. Das Arzneimittel Doxecitin und Doxribtimin ist ein Pulver zur Herstellung einer Lösung zur oralen Einnahme oder zur Einnahme über eine Ernährungssonde. Sie wird durch Auflösen der vorgeschriebenen Anzahl von Doxecitin- und Doxribtimin-Beuteln in zimmertemperiertem Wasser hergestellt.

Doxecitin und Doxribtimin wird je nach Körpergewicht und je nach patientenindividueller Verträglichkeit bis zu einer empfohlenen maximalen Erhaltungsdosis von 400 mg/kg/Tag Doxecitin und 400 mg/kg/Tag Doxribtimin titriert und dosiert (2). Für jede Auftitration sind zwei Wochen vorgesehen:

- Tag 1, Anfangsdosis:
  130 mg/kg/Tag Doxecitin und 130 mg/kg/Tag Doxribtimin
- Tag 14, Zwischendosis:
  260 mg/kg/Tag Doxecitin und 260 mg/kg/Tag Doxribtimin
- Tag 28, Erhaltungsdosis:
  400 mg/kg/Tag Doxecitin und 400 mg/kg/Tag Doxribtimin

Die Lösung von Doxecitin und Doxribtimin zur oralen Einnahme sollte dreimal täglich in gleichen Dosen im Abstand von etwa 6 Stunden ± 2 Stunden mit Nahrung eingenommen werden (2).

Für die Nutzenbewertung werden solche Studien als geeignet angesehen, in denen Doxecitin und Doxribtimin gemäß der Fachinformation verabreicht wurde. Zusätzlich werden Studien mit einer der drei in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Formulierungen (Doxecitin und Doxribtimin, Desoxycytidin (dC)/Desoxythymidin (dT), Desoxycytidinmonophosphat (dCMP)/Desoxythymidinmonophosphat (dTMP)) des Studienmedikaments aus den in Abschnitt 4.2.2 (s. „Intervention“) ausgeführten Gründen für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Vergleichstherapie

Bei Doxecitin und Doxribtimin handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (5, 6). Der medizinische Zusatznutzen für OD gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V bereits mit Erteilung der Zulassung durch die Europäische Kommission als belegt (1). Aufgrund des OD-Status müssen Nachweise über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 SGB V nicht erbracht werden. Gemäß § 5 Abs. 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (39) ist das Ausmaß des Zusatznutzens nur auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen.

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens ergibt sich demnach auf Grundlage der zulassungsbegründenden Analysen der ISE bzw. der ISS: In der ISE-Analyse wurde die Mortalität von Behandelten und Unbehandelten mit einer TK2d-Erkrankung verglichen. Darüber hinaus wurde die Veränderung von patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkten sowie im Rahmen der ISS die Verträglichkeit bei Behandelten über den gesamten Studienverlauf beobachtet.

Endpunkte

Die Quantifizierung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgt gemäß dem 5. Kapitel, 1. Abschnitt § 3 Abs. 1 der VerfO des G-BA anhand patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität sowie Verträglichkeit (9). Aufgrund der begrenzten Datenverfügbarkeit liegen keine ausreichenden Daten zur Auswertung in der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität vor.

Studientypen

Zur Beantwortung der Fragestellung wird die bestverfügbare Evidenz gemäß Evidenzklassifizierung des 4. Kapitels, 2. Abschnitt § 7 Abs. 3 VerfO des G-BA herangezogen (9). Primär werden für den Nachweis des Zusatznutzens RCTs der Evidenzstufe 1b berücksichtigt. Sofern Evidenz dieser Güte nicht identifiziert wird, werden für den Nachweis eines Zusatznutzens Studienergebnisse herangezogen, die für nicht randomisierte bzw. indirekte Vergleiche geeignet sind. Damit werden insgesamt folgende Studientypen berücksichtigt:

- randomisierte kontrollierte Studien
- kontrollierte klinische Studien
- unkontrollierte, einarmige Studien
- Beobachtungsstudien
- Chart Reviews

Die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien wird anhand der Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten bewertet (Anhang 4-F).

Bei TK2d handelt es sich um eine ultra-seltene und lebensbedrohliche Erkrankung mit deterministischem Krankheitsverlauf, für die es bislang keine Therapieoptionen gab. Doxecitin und Doxribtimin ist das bisher einzige für die Behandlung der TK2d zugelassene Medikament. Derzeit stehen keine weiteren zugelassenen oder Off-Label Medikamente als Behandlungsoption für Patientinnen und Patienten mit TK2d zur Verfügung, die den Krankheitsverlauf verlangsamen oder gar aufhalten. Aktivkontrollierte RCTs sind in dieser Indikation daher nicht möglich. Placebokontrollierte Studien sind darüber hinaus bei einer deterministischen Erkrankung ethisch nicht vertretbar. Daher wurden im Rahmen der Zulassung sowie im vorliegenden Dossier andere Studientypen eingeschlossen, wie nachfolgend erläutert wird.

Für die Zulassung wurden Daten zur Wirksamkeit aus den Studien MT-1621-101, TK0102, MT-1621-107 und TK0114 mit Daten der Updated-UPD sowie zusätzlichen Daten der Studien TK0110 und TK0112 im Rahmen der ISE zusammengefasst (Abbildung 4-2). In der pivotalen ISE-Analyse wurde für die Endpunkte zur Zeit bis zum Tod (Nutzendimension Mortalität) eine vergleichende Analyse durchgeführt. Hierfür wurden die Patientendaten der entsprechenden Einzelstudien in der ISE in der Population „ISE-Behandelte“ zusammengeführt und mit den Daten der ISE-MUPD als externer historischer Kontrollkohorte verglichen. Die Darstellung der Endpunkte zur Morbidität erfolgte in der ISE-Analyse deskriptiv.

Daten zur Verträglichkeit aus den Studien MT-1621-101, TK0102 und MT-1621-107 wurden im Rahmen der ISS in der gepoolten ISS-Verträglichkeitspopulation zusammengefasst. Die Verträglichkeitsendpunkte der Studie TK0114 wurden im Rahmen der ISS aufgrund limitierter Datenverfügbarkeit separat dargestellt.

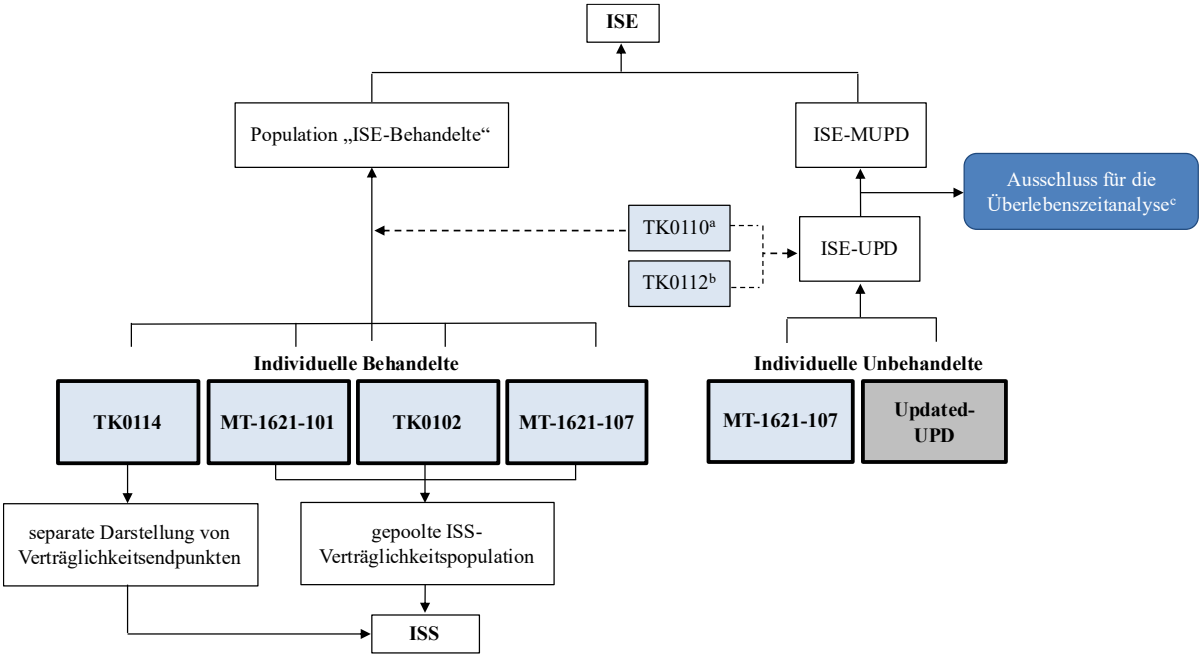


Abbildung 4-2: Zulassungsbegründende Studien des vorliegenden Dossiers, die im Rahmen der ISE und der ISS herangezogen wurden

a: Diese Studie enthält keine neuen Patientinnen und Patienten. Sie diente der Erhebung zusätzlicher Daten zur TK2d-Familienanamnese von Patientinnen und Patienten der Studien MT-1621-101, TK0102 und MT-1621-107.
b: Diese Studie enthält keine neuen Patientinnen und Patienten. Sie diente der Erhebung zusätzlicher demografischer Daten bzw. Daten zur TK2d-Familienanamnese von Patientinnen und Patienten der Updated-UPD und der Studie MT-1621-107.
c: Durch Ausschluss von Unbehandelten, die vor dem niedrigsten Alter, in dem eine Behandelte oder ein Behandelter die Behandlung begonnen hat, gestorben sind oder zensiert wurden, sowie von Unbehandelten, deren Alter bei Symptombeginn und/oder deren letztes bekanntes Lebensalter/Alter zum Todeszeitpunkt unbekannt waren, wurde aus der ISE-UPD die ISE-MUPD gebildet.

Bei der Studie MT-1621-101 handelt es sich um eine retrospektive, einarmige, multizentrische, nicht-interventionelle Phase II-Studie (Chart Review) von Patientinnen und Patienten mit TK2d, die mit dC/dT und/oder dCMP/dTMP im Rahmen von Compassionate Use Programmen (CUPs) bzw. von Expanded Access Programmen (EAPs) behandelt wurden, sowie einer historischen Kontrollkohorte von Unbehandelten (40). Das primäre Ziel dieser Studie war die Beschreibung der Verträglichkeit und Wirksamkeit einer Behandlung von Patientinnen und Patienten mit TK2d mit Pyrimidin-Nukleos(t)iden.

Die Studie TK0102 ist eine prospektive, offene, einarmige, multizentrische, interventionelle Phase II-Studie zur Charakterisierung der Verträglichkeit und Wirksamkeit einer Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin bei Patientinnen und Patienten mit TK2d, die bereits an der retrospektiven Studie MT-1621-101 teilgenommen haben (41). Patientinnen und Patienten, die mit dC/dT und/oder dCMP/dTMP und/oder Doxecitin und Doxribtimin vorbehandelt waren und nicht an der Studie MT-1621-101 teilgenommen haben, konnten mit Genehmigung des Sponsors ebenfalls in die Studie TK0102 eingeschlossen werden.

Die Studie MT-1621-107 ist ein retrospektiver, multizentrischer, nicht-interventioneller Chart Review zur Erfassung des Überlebensstatus von Unbehandelten mit TK2d und von Behandelten mit TK2d, die mit dC/dT, dCMP/dTMP und/oder Doxecitin und Doxribtimin behandelt wurden (42).

Die Studie TK0114 ist ein retrospektiver, multizentrischer, nicht-interventioneller Chart Review mit dem Ziel, Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Therapie mit Doxecitin und Doxribtimin bei Patientinnen und Patienten mit TK2d, die im Rahmen des globalen EAP (Studie TK0113) behandelt wurden, zu sammeln (33).

Bei der Studie TK0110 handelt es sich um einen retrospektiven, multizentrischen, nicht-interventionellen Chart Review mit dem Ziel, zusätzliche Daten (Verwandtschaftsverhältnisse und Status als Indexpatientin oder -patient) zur Beurteilung des Lead-Time-Bias von Behandelten und Unbehandelten mit TK2d zu sammeln, die an den Studien MT-1621-101, TK0102 oder MT-1621-107 zu Doxecitin und Doxribtimin teilgenommen haben (43). Der Lead-Time-Bias wird dadurch verursacht, dass bei bekannter TK2d-Diagnose einer Patientin oder eines Patienten weitere Angehörige durch Screening früher diagnostiziert werden können.

Die Studie TK0112 ist ein retrospektiver, multizentrischer, nicht-interventioneller Chart Review, dessen Ziel es war, zusätzliche Daten (Verwandtschaftsverhältnisse, demografische und krankheitsspezifische Daten) von Unbehandelten, die in der Literatur identifiziert wurden, zu sammeln (44). Diese Daten ermöglichen die Bewertung potenzieller Verzerrungen in den Überlebenszeitanalysen des klinischen Entwicklungsprogramms von Doxecitin und Doxribtimin und umfassen Informationen zum Status als Indexpatientin oder -patient, zu weiteren Familienmitgliedern mit TK2d einschließlich des Verwandtschaftsgrades und einer Teilnahme am klinischen Entwicklungsprogramm. Weiterhin wurden Geburtsdatum, Land des Wohnortes und Datum der TK2d-Diagnose (erste genetisch bestätigte Diagnose) erhoben.

Die Datensammlung unbehandelter Patientinnen und Patienten (Updated-UPD) bildet den natürlichen Krankheitsverlauf der TK2d anhand von patientenindividuellen Daten von Unbehandelten mit TK2d ab, welche durch eine systematische Literaturrecherche (SLR) identifiziert wurden (45). Die Updated-UPD bildet gemeinsam mit den individuellen Unbehandelten der Studie MT-1621-107 die Population „ISE-Unbehandelte“ (ISE-UPD). Durch Ausschluss von Unbehandelten, die vor dem niedrigsten Alter, in dem eine Behandelte oder ein Behandelter die Behandlung begonnen hat, gestorben sind oder zensiert wurden, sowie von Unbehandelten, deren Alter bei Symptombeginn und/oder deren letztes bekanntes Lebensalter/Sterbealter unbekannt waren, wurde aus der ISE-UPD die ISE-MUPD gebildet. Durch dieses Vorgehen wurde der Immortal-Time-Bias adressiert. Detaillierte Informationen können Abbildung 4-2 entnommen werden.

Darüber hinaus erfolgte die Zulassung von Doxecitin und Doxribtimin auf Basis der biopharmazeutischen und klinisch-pharmakologischen Studien MT-1621-103, MT-1621-105 und MT-1621-106. In diese einarmigen Studien wurden jedoch nur Patientinnen und Patienten ohne TK2d-Erkrankung eingeschlossen und mit einer einmaligen Dosis Doxecitin und Doxribtimin behandelt, sodass sie für die vorliegende Fragestellung von Modul 4 A nicht relevant sind und im Folgenden nicht weiter beschrieben werden (31).

Evidenzgenerierung

Für das vorliegende Dossier wurde für die vergleichenden Analysen der Endpunkte zur Zeit bis zum Tod (Nutzendimension Mortalität) gemäß den Anforderungen der IQWiG Rapid Reports (7, 8) eine ETT durchgeführt, in der die Analysen zusätzlich adjustiert wurden. Hierfür wurden die Patientendaten der entsprechenden Einzelstudien in der ISE zusammengeführt und mit den Daten der ISE-MUPD als externer historischer Kontrollkohorte verglichen (adjustierter indirekter historischer Vergleich). Diese post hoc generierten Analysen werden im vorliegenden Dossier als ISE-ETT bezeichnet und zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen.

Im Rahmen des adjustierten indirekten historischen Vergleichs der Endpunkte zur Zeit bis zum Tod in der Nutzendimension Mortalität kommen Propensity-Score (PS)-Methoden zur Anwendung. Hierfür wird für jede Patientin bzw. jeden Patienten auf Basis beobachteter Confounder die Wahrscheinlichkeit geschätzt, die zu bewertende Behandlung zu erhalten – der sogenannte PS. Dieser PS wird anschließend zur Adjustierung zwischen den Gruppen eingesetzt. Dies erfolgt über eine Gewichtung anhand der inversen Wahrscheinlichkeiten der Behandlungszuweisung (Inverse Probability of Treatment Weighting, IPTW) (Abschnitt 4.2.5.6.3).

Endpunkte der Nutzendimension Morbidität werden im Rahmen der ISE mithilfe von nicht-adjustierten Responderanalysen sowie weiteren deskriptiven Analysen dargestellt. Der Mortalitätsendpunkt Todesfälle wird ebenfalls deskriptiv dargestellt. Diese Endpunkte werden nicht zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen, sondern unterstreichen die in der ISE-ETT beobachteten Behandlungseffekte von Doxecitin und Doxribtimin qualitativ.

Endpunkte der Nutzendimension Verträglichkeit werden im Rahmen der ISS für die gepoolte ISS-Verträglichkeitspopulation deskriptiv dargestellt. Zudem werden die Endpunkte der Nutzendimension Verträglichkeit der Studie TK0114 für individuelle Behandelte, welche ausschließlich an der Studie TK0114 teilgenommen haben, separat deskriptiv dargestellt, da hier nur begrenzt Daten zur Verträglichkeit vorlagen.

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.

Bei Doxecitin und Doxribtimin handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (5, 6). Der medizinische Zusatznutzen für OD gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V bereits mit Erteilung der Zulassung durch die Europäische Kommission als belegt (1). Angaben zum Ausmaß des Zusatznutzens erfolgen auf Grundlage der zulassungsbegründenden Studien und regelhaft müssen in Modul 4 nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 ausgefüllt werden (46). Daher wurden keine systematischen Recherchen durchgeführt.

Die Ein- und Ausschlusskriterien haben daher die Identifikation geeigneter Zulassungsstudien für die Beantwortung der im vorliegenden Dossier adressierten Fragestellung zum Ziel. Folgende Ein- und Ausschlusskriterien sind definiert:

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation umfasst Kinder und Erwachsene mit genetisch bestätigter TK2d mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres (2).

Intervention

Bei KYGEVVI® handelt es sich um eine Nukleosid-Therapie, die zu gleichen Anteilen aus den Wirkstoffen Doxecitin und Doxribtimin besteht. Das Arzneimittel Doxecitin und Doxribtimin ist ein Pulver zur Herstellung einer Lösung zur oralen Einnahme oder zur Einnahme über eine Ernährungssonde. Sie wird durch Auflösen der vorgeschriebenen Anzahl von Doxecitin- und Doxribtimin-Beuteln in zimmertemperiertem Wasser hergestellt.

Doxecitin und Doxribtimin wird je nach Körpergewicht und je nach patientenindividueller Verträglichkeit bis zu einer empfohlenen maximalen Erhaltungsdosis von 400 mg/kg/Tag Doxecitin und 400 mg/kg/Tag Doxribtimin titriert und dosiert (2). Für jede Auftitration sind zwei Wochen vorgesehen:

- Tag 1, Anfangsdosis:
  130 mg/kg/Tag Doxecitin und 130 mg/kg/Tag Doxribtimin
- Tag 14, Zwischendosis:
  260 mg/kg/Tag Doxecitin und 260 mg/kg/Tag Doxribtimin
- Tag 28, Erhaltungsdosis:
  400 mg/kg/Tag Doxecitin und 400 mg/kg/Tag Doxribtimin

Die Lösung von Doxecitin und Doxribtimin zur oralen Einnahme sollte dreimal täglich in gleichen Dosen im Abstand von etwa 6 Stunden ± 2 Stunden mit Nahrung eingenommen werden (2).

Die Nukleoside dC/ dT sind die aktiven Bestandteile von Doxecitin und Doxribtimin (entspricht Gute Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice, GMP)-konformer Formulierung) sowie von dCMP/dTMP (47). Vor dem Hintergrund der Seltenheit der Erkrankung und der damit einhergehenden Evidenzlage tragen alle in den zulassungsbegründenden Studien verwendeten Formulierungen des Studienmedikaments zum Verständnis der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Doxecitin und Doxribtimin bei. Daher wurden im vorliegenden Dossier Studien mit nicht GMP-konformem dCMP/dTMP, mit nicht GMP-konformem dC/dT und mit GMP-konformen Doxecitin und Doxribtimin (ursprüngliche Bezeichnung MT1621) eingeschlossen. Der Sponsor hat die analytische Vergleichbarkeit aller drei Formulierungen in Bezug auf ihre chemischen und physikochemischen Qualitätsmerkmale nachgewiesen (48, 49). Im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms durchgeführte Proof-of-Concept-Studien in Mausmodellen zeigten, dass oral verabreichtes dCMP/dTMP rasch zu dC/dT umgesetzt wurde, dessen Konzentrationen im Blut im weiteren Verlauf anstiegen (50). In klinisch-pharmakologischen Studien an gesunden Probandinnen und Probanden, die mit Doxecitin und Doxribtimin behandelt wurden, wurde ebenfalls ein Anstieg der aktiven Bestandteile dC/dT im Blut festgestellt (50-52). Darüber hinaus konnten in Mäusen alle therapeutischen Effekte der Behandlung mit dCMP/dTMP durch eine Behandlung mit dC/dT rekonstituiert werden (50). In der Fachliteratur gibt es keine Anhaltspunkte für eine Reduktion der biologischen Wirkung von dC/dT durch die in der GMP-konformen Formulierung enthaltenen Trägerstoffe (53).

Es ist nicht davon auszugehen, dass die Bioverfügbarkeit in der GMP-konformen Formulierung durch die enthaltenen Trägerstoffe eingeschränkt wird, da für diese Trägerstoffe keine Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit verschiedener vergleichbarer Nukleoside beobachtet wurden (53).

Vergleichstherapie

Bei Doxecitin und Doxribtimin handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (5, 6). Der medizinische Zusatznutzen für OD gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V bereits mit Erteilung der Zulassung durch die Europäische Kommission als belegt (1). Das Ausmaß des Zusatznutzens ist unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise gemäß § 5 Abs. 8 AM-NutzenV zu quantifizieren (39). Aufgrund des OD-Status müssen Nachweise über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 SGB V nicht erbracht werden. Gemäß § 5 Abs. 8 AM-NutzenV (39) ist das Ausmaß des Zusatznutzens nur auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen. Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens ergibt sich demnach auf Grundlage der zulassungsbegründenden ISE- bzw. ISS-Analyse. In der ISE-Analyse wurde die Mortalität von Behandelten und Unbehandelten mit einer TK2d-Erkrankung verglichen. Darüber hinaus wurde die Veränderung von patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkten sowie im Rahmen der ISS die Verträglichkeit von Behandelten über den gesamten Studienverlauf beobachtet.

Endpunkte

Bei der Bewertung des Zusatznutzens finden patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit Berücksichtigung. In den zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien soll mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der genannten Nutzendimension erhoben worden sein. Die Patientenrelevanz und die Validität der herangezogenen Endpunkte werden in Abschnitt 4.2.5.2.2 diskutiert.

Studientypen

Zur Beantwortung der Fragestellung wird die bestverfügbare Evidenz gemäß Evidenzklassifizierung des 4. Kapitels, 2. Abschnitt § 7 Abs. 3 VerfO des G-BA herangezogen (9). Primär werden für den Nachweis des Zusatznutzens RCTs der Evidenzstufe 1b berücksichtigt. Sofern Evidenz dieser Güte nicht identifiziert wird, werden für den Nachweis eines Zusatznutzens Studienergebnisse herangezogen, die für nicht randomisierte bzw. indirekte Vergleiche geeignet sind. Damit werden insgesamt folgende Studientypen berücksichtigt:

- randomisiert kontrollierte Studien
- kontrollierte klinische Studien
- unkontrollierte, einarmige Studien
- Beobachtungsstudien
- Chart Reviews

Publikationstyp

Es werden Studiendokumente (Studienprotokoll, SAP, Studienbericht sowie sonstige Protokolle und Berichte) sowie Vollpublikationen berücksichtigt, die den CONSORT-, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen.

Studienstatus und -dauer

Es finden sowohl laufende als auch abgeschlossene Studien mit vorliegenden Ergebnissen Berücksichtigung. Aufgrund des chronischen Charakters der TK2d werden prospektive Studien mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen berücksichtigt. Für retrospektive Studien ist aufgrund des Studiendesigns eine Einschränkung bezüglich der Studiendauer nicht zielführend, da diese keine Angabe zu möglichen Beobachtungs- und Behandlungszeiten macht.

Sprache

Es werden in deutscher oder englischer Sprache verfasste Studiendokumente bzw. Vollpublikationen berücksichtigt.

Eine Zusammenfassung der Ein- und Ausschlusskriterien ist in Tabelle 4-1 gelistet.

Tabelle 4-1: Kriterien für den Ein- und Ausschluss geeigneter Zulassungsstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Doxecitin und Doxribtimin im zu bewertenden Anwendungsgebiet

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Patientenpopulation	Kinder und Erwachsene mit genetisch bestätigter TK2d mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres	Patientenpopulationen, die nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Doxecitin und Doxribtimin entsprechen
Intervention	(GMP-konformes) Doxecitin und Doxribtimin, oder (nicht GMP-konformes) dCMP/dTMP oder (nicht GMP-konformes) dC/dT	Jegliche anderen Interventionen, die nicht den Einschlusskriterien zur Intervention entsprechen
Vergleichstherapie	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Nutzendimensionen: • Mortalität • Morbidität • gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten patientenrelevanten Endpunkte
Studientypen	• RCTs • kontrollierte klinische Studien • unkontrollierte, einarmige Studien • Beobachtungsstudien • Chart Reviews	Andere Studientypen, die nicht den Einschlusskriterien zum Studientyp entsprechen

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende primär publizierte Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Studiendokumente oder Vollpublikation verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden oder nicht primär publizierte Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. Narrative Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Publikation, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)
Studienstatus und -dauer	Abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen. Es werden prospektive Studien mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen berücksichtigt. Für retrospektive Studien ist aufgrund des Studiendesigns eine Einschränkung bezüglich der Studiendauer nicht zielführend.	Abgeschlossene oder laufende Studien ohne vorliegende Ergebnisse. Prospektive Studien mit einer Studiendauer von weniger als 24 Wochen.
Sprache	Studiendokumente bzw. Vollpublikation in deutscher oder englischer Sprache	Studiendokumente bzw. Vollpublikation in einer anderen Sprache als Deutsch oder Englisch

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.

Doxecitin und Doxribtimin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (5, 6). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung als belegt (1). Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht vorgelegt werden. Daher erfolgt die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungsstudien. Eine bibliografische Literaturrecherche wurde somit nicht durchgeführt.

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.

Doxecitin und Doxribtimin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (5, 6). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung als belegt (1). Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht vorgelegt werden. Daher erfolgt die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungsstudien. Eine Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurde somit nicht durchgeführt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

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.

[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

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.

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.

Doxecitin und Doxribtimin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (5, 6). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung als belegt (1). Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht vorgelegt werden. Daher erfolgt die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungsstudien. Eine Suche auf der Internetseite des G-BA wurde somit nicht 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.

Doxecitin und Doxribtimin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (5, 6). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung als belegt (1). Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht vorgelegt werden. Daher erfolgt die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungsstudien. Systematische Literatur- und Registerrecherchen wurden somit nicht durchgeführt.

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):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– 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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– 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.

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene mithilfe der Bewertungsbögen in Anhang 4-F gemäß den Vorgaben des G-BA extrahiert und dokumentiert. Hierzu wurden die jeweiligen Studiendokumente der eingeschlossenen Studien herangezogen. Die Bewertung erfolgte für die oben genannten endpunktübergreifenden (A) und endpunktspezifischen (B) Aspekte. Das Verzerrungspotenzial der ISE-ETT-Analysen der Endpunkte zur Zeit bis zum Tod wird auf Endpunktebene in Abschnitt 4.3.2.3.3.1.2 bewertet.

Zur Bewertung der Berichterstattung wurden die Angaben im Studienprotokoll, im SAP und im Studienbericht bzw. in sonstigen Berichten verglichen (31, 33, 40-45, 54-68).

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.

[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.

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.

Für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und des Zusatznutzens von Doxecitin und Doxribtimin im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde für die vergleichenden Analysen der Endpunkte zur Zeit bis zum Tod (Nutzendimension Mortalität) gemäß den Anforderungen der IQWiG Rapid Reports (7, 8) eine ETT durchgeführt, in der die Analysen zusätzlich adjustiert wurden. Hierfür wurden die Patientendaten der entsprechenden Einzelstudien in der ISE zusammengeführt und mit den Daten der ISE-MUPD als externer historischer Kontrollkohorte verglichen (adjustierter indirekter historischer Vergleich). Diese post hoc generierten Analysen werden im vorliegenden Dossier ISE-ETT bezeichnet und zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen.

Endpunkte der Nutzendimension Morbidität werden im Rahmen der ISE mithilfe von nicht-adjustierten Responderanalysen sowie weiteren deskriptiven Analysen dargestellt. Der Mortalitätsendpunkt Todesfälle wird ebenfalls deskriptiv dargestellt. Endpunkte der Nutzendimension Verträglichkeit werden im Rahmen der ISS für die gepoolte ISS-Verträglichkeitspopulation deskriptiv dargestellt. Zudem werden die Endpunkte der Nutzendimension Verträglichkeit der Studie TK0114 für individuelle Behandelte, welche ausschließlich an der Studie TK0114 teilgenommen haben, separat deskriptiv dargestellt, da hier nur begrenzt Daten zur Verträglichkeit vorlagen.

Die Methodik und das Design der Einzelstudien sowie der ISE und der ISS werden in Abschnitt 4.3.2 und im Detail in Anhang 4-E beschrieben. Die Methodik der im vorliegenden Dossier dargestellten adjustierten vergleichenden Analysen für die Endpunkte zur Zeit bis zum Tod (ISE-ETT) wird in Abschnitt 4.2.5.6.3 beschrieben. Die Ergebnisse der ISE, der ISS und der Studie TK0114 werden sowohl in Abschnitt 4.3.2 dargestellt. Die Ergebnisse der übrigen Einzelstudien werden in Anhang 4-E dargestellt. Gemäß den Vorgaben des G-BA erfolgt die Darstellung der Studie TK0102 in Anhang 4-E nach TREND. Alle übrigen Einzelstudien sowie die ISE und die ISS werden nach STROBE dargestellt.

Der Darstellung der Einzelstudien in den STROBE- und TREND-Statements in Anhang 4-E liegen der jeweilige Studienbericht bzw. sonstige Berichte und, falls zutreffend, der jeweilige SAP und das jeweilige Studienprotokoll zugrunde (31, 33, 40-45, 54-68).

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.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

In Tabelle 4-2 werden die in der ISE, in der ISS und in der Studie TK0114 dargestellten Patientencharakteristika zusammengefasst.

Tabelle 4-2: Patientencharakteristika der ISE, der ISS und der Studie TK0114

Charakteristikum/Ausprägungen	Statistische Maße	ISE[a]/ISS[b]	TK0114[c]
Demografische Merkmale			
Alter bei Symptombeginn (Jahre)	n MW (SD) Median (Min; Max)	Ja	Ja
Alter bei Symptombeginn nach Kategorien: ≤ 2 Jahre > 2 bis ≤ 12 Jahre	n (%)	Ja	Ja (post hoc[d])
Alter bei Behandlungsbeginn (jegliche Behandlung[e]) (Jahre)[f]	n MW (SD) Median (Min; Max)	Ja	Ja
Alter bei Behandlungsbeginn (jegliche Behandlung[e]) nach Kategorien[f]: Kategorie 1: ≤ 2 Jahre > 2 bis ≤ 12 Jahre > 12 bis < 18 Jahre ≥ 18 Jahre Kategorie 2: ≤ 18 Jahre > 18 Jahre	n (%)	Ja	Ja (post hoc[d])
Geburtsjahr	n MW (SD) Median (Min; Max)	Ja	Ja
Geburtsjahr nach Kategorien: < 2000 ≥ 2000 Nicht berichtet	n (%)	Ja	Ja
Geschlecht: Männlich Weiblich Nicht berichtet	n (%)	Ja	Ja
Ethnische Herkunft: Weiß Schwarz Asiatisch Ureinwohner Amerikas und Alaskas Ureinwohner Hawaiis oder anderer Pazifikstaaten Andere Nicht berichtet	n (%)	Ja	Ja

Charakteristikum/Ausprägungen	Statistische Maße	ISE[a]/ISS[b]	TK0114[c]
Ethnizität: Hispanisch oder lateinamerikanisch Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch Nicht berichtet	n (%)	Ja	Ja
Geografische Region des Wohnortes: Nordamerika Europa Rest der Welt Unbekannt Nicht berichtet	n (%)	Ja	Ja
Behandlungsverzögerung (Jahre)[f]	n MW (SD) Median (Min; Max)	Ja (post hoc[d])	Ja (post hoc[d])
Behandlungsverzögerung nach Kategorien[f]: ≤ 6 Monate > 6 Monate bis ≤ 1 Jahr > 1 Jahr bis ≤ 5 Jahre > 5 Jahre bis ≤ 10 Jahre > 10 Jahre	n (%)	Ja	Ja (post hoc[d])
Krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika[g,h]			
Gehfähigkeit[i]: Ja Nein Nicht erhoben Fehlend	n (%)	Ja	Nein
Mobilitätshilfe: Bettlägerig Steh-/Gehhilfe[j] Fahrbare Mobilitätshilfen[k] Nicht erhoben Fehlend	n (%)	Ja	Nein
Künstliche Beatmung erforderlich: Ja Nein Nicht erhoben Fehlend	n (%)	Ja	Nein
Art der künstlichen Beatmung: Invasiv (Tracheotomie) Invasiv (keine Tracheotomie) Nicht-invasiv (z. B. BiPAP, CPAP) Fehlend Nicht anwendbar	n (%)	Ja	Nein
Umfang der künstlichen Beatmung (Std./Tag)	n MW (SD) Median (Min; Max)	Ja	Nein

Charakteristikum/Ausprägungen	Statistische Maße	ISE[a]/ISS[b]	TK0114[c]
Künstliche Ernährung erforderlich: Ja Nein Nicht erhoben	n (%)	Ja	Nein
Nahrungsaufnahme über künstliche Ernährung (prozentualer Anteil/Tag): 25 % 50 % 75 % 100 % Fehlend Nicht anwendbar	n (%)	Ja	Nein
Erreichen von mindestens einem MM: Ja Nein Fehlend	n (%)	Ja[m] (post hoc[d])	Nein
Alter bei Erreichen des ersten MM (Jahre)	n MW (SD) Median (Min; Max)	Ja[m] (post hoc[d])	Nein
Erreichen von ≥ 4 MM: Ja Nein Fehlend	n (%)	Ja[m] (post hoc[d])	Nein
MM [*Meilenstein*] erreicht[l]: Ja Nein Fehlend	n (%)	Ja[m] (post hoc[d])	Nein
Alter bei Erreichen des MM [*Meilenstein*] (Jahre)[l]	n MW (SD) Median (Min; Max)	Ja[m] (post hoc[d])	Nein
Keinen MM jemals erreicht: Ja Nein Fehlend	n (%)	Ja[m] (post hoc[d])	Nein
MM [*Meilenstein*] nie erreicht[l]: Ja Nein Fehlend	n (%)	Ja[m] (post hoc[d])	Nein
Verlust eines beliebigen MM: Ja Nein Fehlend	n (%)	Ja[m] (post hoc)	Nein
Alter bei Verlust des ersten MM (Jahre)	n MW (SD) Median (Min; Max)	Ja[m] (post hoc[d])	Nein

Charakteristikum/Ausprägungen	Statistische Maße	ISE[a]/ISS[b]	TK0114[c]
Verlust des MM [*Meilenstein*][l]: Ja Nein Fehlend	n (%)	Ja[m] (post hoc[d])	Nein
Alter bei Verlust des MM [*Meilenstein*] (Jahre)[l]:	n MW (SD) Median (Min; Max)	Ja[m] (post hoc[d])	Nein
Wiedererlangen eines beliebigen MM: Ja Nein Fehlend	n (%)	Ja[m] (post hoc[d])	Nein
Alter bei Wiedererlangen eines MM (Jahre)	n MW (SD) Median (Min; Max)	Ja[m] (post hoc[d])	Nein
Wiedererlangen des MM [*Meilenstein*][l]: Ja Nein Fehlend	n (%)	Ja[m] (post hoc[d])	Nein
Alter bei Wiedererlangen des MM [*Meilenstein*] (Jahre)[l]:	n MW (SD) Median (Min; Max)	Ja[m] (post hoc[d])	Nein

a: Sofern nicht anders angegeben, wurden die Patientencharakteristika in der ISE für Behandelte und Unbehandelte erhoben.
b: Da die ISS nur Behandelte umfasst, wurden die Patientencharakteristika in der ISS nur für Behandelte erhoben.
c: Aufgrund limitierter Datenverfügbarkeit liegen für die Studie TK0114 nicht zu allen Charakteristika Daten vor.
d: Patientencharakteristika, die nicht im SAP der ISE, der ISE bzw. der Studie TK0114 definiert waren, werden im vorliegenden Dossier als post hoc definiert.
e: „Jegliche Behandlung“ ist als „jegliche Formulierung der Studienmedikation“ definiert.
f: Alter bei Behandlungsbeginn und Behandlungsverzögerung wurden nur für Behandelte erhoben.
g: Für Behandelte wird der Status herangezogen, der dem Datum des Behandlungsbeginns am nächsten liegt. Für Unbehandelte wird der gesamte verfügbare Beobachtungszeitraum herangezogen. Für Baseline-Charakteristika zur künstlichen Beatmung und künstlichen Ernährung werden die frühesten verfügbaren Daten herangezogen, da für die Unbehandelten keine echte Baseline existiert.
h: Diese Daten sollten für die Studie TK0114 erhoben werden, allerdings liegen hier keine Angaben vor.
i: Gehfähigkeit ist definiert als selbstständiges Gehen oder Gehen mit Unterstützung. Für Behandelte basiert die Einschätzung der Gehfähigkeit auf der Erhebung der MM zu Baseline. Für Unbehandelte basiert die Einschätzung der Gehfähigkeit auf allen verfügbaren Daten zu den MM. Unbehandelte gelten als gehfähig, wenn das Erreichen des selbstständigen Gehens oder des Gehens mit Unterstützung dokumentiert wurde und kein dokumentierter Verlust bzw. kein dokumentierter Verlust und Wiedererlangen vorliegt.
j: Steh- und Gehhilfen umfassen Gehstöcke, Stehständer, Kinderwagen und Rollatoren.
k: Fahrbare Mobilitätshilfen umfassen Rollstühle, motorisierte Rollstühle, Elektromobile, Kinderwagen und Skateboards.
l: Charakteristika, die den Term [*Meilenstein*] enthalten, wurden jeweils für die MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“, „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“, „Stehen mit Unterstützung“, „Stehen ohne Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“, „Gehen ohne Unterstützung“, „Treppensteigen mit Unterstützung“, „Treppensteigen ohne Unterstützung“ und „Laufen“ erhoben.

Charakteristikum/Ausprägungen	Statistische Maße	ISE[a]/ISS[b]	TK0114[c]
m: Bei Behandelten beziehen sich die post hoc erhobenen Variablen auf den Zeitraum vor Behandlungsbeginn, bei Unbehandelten auf den Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens des Ereignisses innerhalb der gesamten Beobachtungsdauer. Quelle: (69)			

In Tabelle 4-3 werden die in der ISE, in der ISS und in der Studie TK0114 erhobenen Informationen zur Diagnose zusammengefasst.

Tabelle 4-3: Informationen zur Diagnose in der ISE, in der ISS und in der Studie TK0114

Charakteristikum/Ausprägungen	Statistische Maße	ISE[a]/ISS[b]	TK0114
Zeit bis zur Diagnose seit Symptombeginn (Monate)	n MW (SD) Median (Min; Max)	Ja	Ja (post hoc[c])
Zeit bis zur Diagnose seit Geburt (Monate)	n MW (SD) Median (Min; Max)	Ja	Ja (post hoc[c])
Befunde von Muskelbiopsien: Cox-Defizienz RRF Cox-Defizienz und RRF Nekrotisierende Myopathie mit dystrophischen Merkmalen Andere Fehlend	n (%)	Ja	Nein[d]
mtDNA (%)	n MW (SD) Median (Min; Max)	Ja	Nein[d]
TK2-Aktivität (%)	n MW (SD) Median (Min; Max)	Ja	Nein[d]
mtDNA-Deletion: Ja Nein Nicht getestet Fehlend	n (%)	Ja	Nein[d]
Familienmitglieder mit TK2d: Bruder Schwester Cousin oder Cousine Andere Keine Fehlend	n (%)	Ja	Ja[e]
Indexpatientin oder -patient: Ja Nein Unbekannt	n (%)	Ja	Ja

Charakteristikum/Ausprägungen	Statistische Maße	ISE[a]/ISS[b]	TK0114
Atmungskettenenzyme verringert: Ja Nein Unbekannt Fehlend	n (%)	Ja	Nein[d]
Atmungskettenkomplex: Komplex I Komplex IV Komplex I + III, Komplex II + III Komplex I, Komplex III, Komplex IV Komplex I, Komplex III, Komplex IV, Komplex II + III Komplex I, Komplex III, Komplex IV, Komplex I + III, Komplex II + III Komplex IV, Komplex I + III, Komplex II + III Fehlend	n (%)	Ja	Nein[d]
a: Sofern nicht anders angegeben, wurden die Patientencharakteristika in der ISE für Behandelte und Unbehandelte erhoben. b: Da die ISS nur Behandelte umfasst, wurden die Patientencharakteristika in der ISS nur für Behandelte erhoben. c: Informationen zur Diagnose, die nicht im SAP der ISE, der ISE bzw. der Studie TK0114 definiert waren, werden im vorliegenden Dossier als post hoc definiert. d: Diese Daten sollten für die Studie TK0114 erhoben werden, allerdings liegen hier keine Angaben vor. e: In der Studie TK0114 gab es nur die beiden Ausprägungen „Bruder“ und „Schwester“. Quelle: (69)			

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Nach § 35a SGB V wird der patientenrelevante Effekt gemäß 5. Kapitel § 3 Abs. 1 VerfO als Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität definiert (9).

Die Ergebnisse aller patientenrelevanten Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität und Morbidität, die in der ISE ausgewertet wurden, und in der Nutzendimension Verträglichkeit, die in der ISS sowie in der Studie TK0114 ausgewertet wurden, werden im vorliegenden Dossier dargestellt. Für die Endpunkte zur Zeit bis zum Tod wurde für dieses Dossier eine adjustierte vergleichende Analyse auf Basis der ISE durchgeführt (ISE-ETT) (Abschnitt 4.2.5.6). Aufgrund der begrenzten Datenverfügbarkeit liegen keine ausreichenden Daten zur Auswertung in der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität vor. Die nachstehende Tabelle 4-4 beinhaltet eine Übersicht aller patientenrelevanten Endpunkte der ISE, der ISS und der Studie TK0114. Nachfolgend werden die Operationalisierung, die Patientenrelevanz und die Validität der einzelnen Endpunkte beschrieben.

Tabelle 4-4: Patientenrelevante Endpunkte der ISE, ISE-ETT, der ISS und der Studie TK0114

Endpunkt[a]	**Post hoc analysiert**	**Für Behandelte erhoben**	**Für Unbehandelte erhoben**
Mortalität			
Todesfälle	nein	ja	ja
Zeit bis zum Tod[b] **(ISE-ETT)**			
Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn	ja	ja	ja
Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn	ja	ja	ja
Morbidität			
Funktionsbereich Motorik - MM			
Wiedererlangen mindestens eines MM[c]	ja	ja	ja
Wiedererlangen des MM [*Meilenstein*][c,d]	ja	ja	ja
Anzahl wiedererlangter MM nach Behandlungsbeginn	nein	ja	nein
Wiedererlangen des MM [*Meilenstein*] nach Behandlungsbeginn[d]	nein	ja	nein
Anzahl verlorener MM nach Behandlungsbeginn	nein	ja	nein
Verlust des MM [*Meilenstein*] nach Behandlungsbeginn[d]	nein	ja	nein
Funktionsbereich Atmung - Künstliche Beatmung			
Ende der künstlichen Beatmung nach Behandlungsbeginn	nein	ja	nein
Beginn der künstlichen Beatmung nach Behandlungsbeginn	nein	ja	nein
Reduktion der künstlichen Beatmung nach Behandlungsbeginn	nein	ja	nein
Reduktion der künstlichen Beatmung nach Behandlungsbeginn ≥ 4 Std.	nein	ja	nein
Zunahme der künstlichen Beatmung nach Behandlungsbeginn	nein	ja	nein
Zunahme der künstlichen Beatmung nach Behandlungsbeginn ≥ 4 Std.	nein	ja	nein
Funktionsbereich Ernährung - Künstliche Ernährung			
Ende der künstlichen Ernährung nach Behandlungsbeginn	nein	ja	nein
Beginn der künstlichen Ernährung nach Behandlungsbeginn	nein	ja	nein

Endpunkt[a]	Post hoc analysiert	Für Behandelte erhoben	Für Unbehandelte erhoben
Verträglichkeit			
UE (jegliche UE und UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren)			
UE (Gesamt)[e]	nein	ja	nein
SUE[e]	nein	ja	nein
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)[e]	nein	ja	nein
UE, die zum Studienabbruch führten	nein	ja	nein
UE, die zum Behandlungsabbruch führten[e]	nein	ja	nein
UE, die zum Tod führten[e]	nein	ja	nein
UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse[e] • UE (Gesamt)[e] • SUE[e] • Schwere UE[e] • UE, die zum Studienabbruch führten • UE, die zum Behandlungsabbruch führten[e]	ja	ja	nein
UE nach SOC und PT (jegliche UE und UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren)			
UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten	ja	ja	nein
SUE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten	ja	ja	nein
Schwere UE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten	ja	ja	nein
UE bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und mit ≥ 1 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten	ja	ja	nein
UE, die zum Studienabbruch führten	nein	ja	nein
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	nein	ja	nein

a: Sofern nicht anders angegeben, werden die Endpunkte deskriptiv dargestellt.
b: Für die primären Endpunkte zur Zeit bis zum Tod wird vergleichende Evidenz vorgelegt (ISE-ETT).
c: Für die Morbiditätsendpunkte „Wiedererlangen mindestens eines MM“ und „Wiedererlangen des MM [*Meilenstein*]“ werden nicht-adjustierte Responderanalysen vorgelegt.
d: Endpunkte, die den Term [*Meilenstein*] enthalten, wurden jeweils für die MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“, „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“, „Stehen mit Unterstützung“, „Stehen ohne Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“, „Gehen ohne Unterstützung“, „Treppensteigen mit Unterstützung“, „Treppensteigen ohne Unterstützung“ und „Laufen“ erhoben.
e: Für die Studie TK0114 werden ausschließlich die markierten Endpunkte dargestellt. Die Darstellung erfolgt separat, da die Verträglichkeitsdaten der Studie TK0114 aufgrund der sehr begrenzten Datenverfügbarkeit nicht in die gepoolte ISS-Verträglichkeitspopulation eingeschlossen wurden.

4.2.5.2.2.1 Mortalität

Todesfälle

Operationalisierung

Über den Endpunkt Todesfälle werden Todesfälle jeglicher Ursache erfasst. Die Angaben zum Todesdatum, dem letzten bekannten Datum, an dem die Patientin oder der Patient lebte, sowie zum entsprechenden Alter der Patientinnen und Patienten wurden in den retrospektiven Einzelstudien MT-1621-101, MT-1621-107 und TK0114 sowie der Updated-UPD den Patientenakten entnommen. In der prospektiven Studie TK0102 wurde der Überlebensstatus in der Screening-Phase (bis zu 28 Tage vor Behandlungsbeginn), am ersten Tag der Behandlung, nach einem Monat (± 7 Tage), nach drei Monaten (± 21 Tage), danach alle drei Monate (± 21 Tage) für den Zeitraum von drei Jahren und nachfolgend jährlich (± 21 Tage) bis zum Abbruch der Behandlung, Studienabbruch oder Beendigung der Studie durch den Sponsor, je nach dem, was zuerst eintrat, erhoben. Die Anzahl der Todesfälle, die Anzahl der nicht verstorbenen Patientinnen und Patienten sowie das Alter zum Todeszeitpunkt bzw. das letzte bekannte Lebensalter werden deskriptiv dargestellt.

Patientenrelevanz

Die Patientenrelevanz des Endpunkts ergibt sich unmittelbar aus dem natürlichen Krankheitsverlauf der TK2d. Ohne Behandlung führt die Erkrankung zum Tod. Insbesondere bei Symptombeginn in der frühen Kindheit versterben die Patientinnen und Patienten innerhalb von wenigen Monaten bis wenigen Jahren (3, 4).

Die Verlängerung des Überlebens ist für die Patientin bzw. den Patienten von direktem Nutzen, sodass der Endpunkt „Todesfälle“ gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV als patientenrelevanter Endpunkt gilt (39).

Validität

Der Tod ist objektiv und eindeutig erhebbar. Der Endpunkt ist daher valide.

Zeit bis zum Tod

Operationalisierung

Die Endpunkte zur Zeit bis zum Tod sind sowohl als Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn als auch als Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn definiert. Die Erhebung der Daten erfolgte wie für den Endpunkt Todesfälle beschrieben. Die Zeit bis zum Tod wurde kontinuierlich erhoben. Es wurden Todesfälle jeglicher Ursache eingeschlossen. Der Endpunkt Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn wurde für Unbehandelte und Behandelte erhoben. Für den Endpunkt Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn wird bei Unbehandelten das Datum des Behandlungsbeginns durch monatsweise Imputation aller möglichen Behandlungsstartdaten zwischen Symptombeginn und Tod bzw. letztem bekannten Lebensstatus simuliert. Anschließend werden die Unbehandelten zufällig aus der simulierten Menge der Unbehandelten ausgewählt und mit den Behandelten nach Alter bei Symptombeginn gematcht. Danach wird, wie auch beim Endpunkt Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn, die IPTW-Methode zur Analyse verwendet (Abschnitt 4.2.5.6.3.3).

Für die Endpunkte zur Zeit bis zum Tod wurde für dieses Dossier eine adjustierte Analyse auf Basis der ISE durchgeführt (ISE-ETT). Die Methodik der Analysen wird in Abschnitt 4.2.5.6.3 beschrieben.

Patientenrelevanz

Die Patientenrelevanz der Endpunkte ergibt sich unmittelbar aus dem natürlichen Krankheitsverlauf der TK2d. Ohne Behandlung führt die Erkrankung zum Tod. Insbesondere bei Symptombeginn in der frühen Kindheit versterben die Patientinnen und Patienten bereits innerhalb von wenigen Monaten bis wenigen Jahren (3, 4).

Die Verlängerung des Überlebens ist für den Patienten von direktem Nutzen, sodass die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gemäß § 2 Abs. 3 AM-NutzenV als patientenrelevanter Endpunkt gilt (39).

Validität

Die Zeit bis zum Tod ist objektiv und eindeutig erhebbar. Die Endpunkte sind daher valide.

4.2.5.2.2.2 Morbidität

Aufgrund der Seltenheit der TK2d existieren bisher keine etablierten Empfehlungen für die Operationalisierung der Morbidität in klinischen Studien. Einige der nachfolgenden Operationalisierungen stimmen mit Operationalisierungen, die in anderen Nutzenbewertungsverfahren bei vergleichbaren neuromuskulären, genetischen oder Stoffwechselerkrankungen angewendet wurden (z. B. Nusinersen in der Indikation spinale Muskelatrophie (70)), überein. Im vorliegenden Dossier werden Endpunkte der Funktionsbereiche Motorik mittels Responder analysiert und über weitere deskriptive Analysen dargestellt. Die Endpunkte der Funktionsbereiche Atmung und Ernährung werden rein deskriptiv dargestellt.

Funktionsbereich Motorik

Operationalisierung

Im Funktionsbereich Motorik wurden die MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“, „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“, „Stehen mit Unterstützung“, „Stehen ohne Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“, „Gehen ohne Unterstützung“, „Treppensteigen mit Unterstützung“, „Treppensteigen ohne Unterstützung“ und „Laufen“ erhoben, wobei der Schwierigkeitsgrad von MM zu MM ansteigt (63) Sie basieren auf der Multicentre Growth Reference Study der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) (71-73). Die Erhebung erfolgte durch die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt bzw. durch das Studienpersonal. Ein Überblick über die erhobenen MM und ihre Operationalisierung ist in Tabelle 4-5 zu finden.

Tabelle 4-5: Erhebung der motorischen Meilensteine gemäß der WHO Multicentre Growth Study

MM[a]	Kriterien
Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung	Die Patientin bzw. der Patient hält den Kopf ≥ 10 Sekunden ohne Unterstützung aufrecht.
Aufrecht sitzen ohne Unterstützung	Die Patientin bzw. der Patient sitzt ≥ 10 Sekunden lang aufrecht mit aufrecht gehaltenem Kopf und verwendet weder Arme noch Hände, um das Gleichgewicht zu halten oder die Position zu stützen.
Stehen mit Unterstützung	Die Patientin bzw. der Patient steht aufrecht auf beiden Beinen und hält sich mit einer oder beiden Händen an einem stabilen Gegenstand (z. B. an einem Möbelstück) fest, ohne sich darauf zu stützen. Der Körper berührt den stabilen Gegenstand nicht, und die Beine tragen den größten Teil des Körpergewichts. Die Patientin bzw. der Patient steht in dieser Haltung mit Unterstützung ≥ 10 Sekunden lang.
Stehen ohne Unterstützung	Die Patientin bzw. der Patient steht aufrecht auf beiden Füßen (nicht auf den Zehenspitzen) mit geradem Rücken. Die Beine tragen 100 % des Körpergewichts. Es besteht kein Kontakt zu Personen oder Gegenständen. Die Patientin bzw. der Patient steht ≥ 10 Sekunden lang ohne Unterstützung.
Gehen mit Unterstützung	Die Patientin bzw. der Patient steht aufrecht mit geradem Rücken und macht seitliche oder vorwärts gerichtete Schritte, indem sie bzw. er sich mit einer oder beiden Händen an einem stabilen Gegenstand (z. B. an einem Möbelstück) festhält. Ein Bein bewegt sich vorwärts, während das andere einen Teil des Körpergewichts trägt. Die Patientin bzw. der Patient macht auf diese Weise mindestens fünf Schritte.
Gehen ohne Unterstützung	Die Patientin bzw. der Patient macht mit geradem Rücken selbstständig mindestens fünf Schritte. Ein Bein bewegt sich vorwärts, während das andere den größten Teil des Körpergewichts trägt. Es besteht kein Kontakt zu Personen oder Gegenständen.
Treppensteigen mit Unterstützung	Die Patientin bzw. der Patient steigt mindestens fünf Stufen hinauf, während sie sich an einem Geländer, einem stabilen Gegenstand oder einer Person festhält.

MM[a]	Kriterien
Treppensteigen ohne Unterstützung	Die Patientin bzw. der Patient steigt mindestens fünf Stufen hinauf. Es besteht kein Kontakt zu Geländern, Stützvorrichtungen oder Personen.
Laufen	Die Patientin bzw. der Patient macht in einem schnelleren Tempo als beim Gehen mindestens fünf Schritte vorwärts. Bei jedem Schritt verlassen beide Füße für einen Moment den Boden. Es gibt keinen Kontakt mit einer Person oder einem Gegenstand.
a: Definitionen adaptiert aus der WHO Multicentre Growth Study (71-73).	

Die Angaben zu den Endpunkten im Funktionsbereich Motorik entstammen den Einzelstudien MT-1621-101, TK0102 und MT-1621-107 und der Updated-UPD. In den retrospektiven Studien MT-1621-101, MT-1621-107 und Updated-UPD wurden die Zeitpunkte des erstmaligen Erreichens, des Verlusts und Wiedererlangens von MM den Patientenakten entnommen. In der prospektiven Studie TK0102 wurden die MM am ersten Tag der Behandlung, nach einem Monat (± 7 Tage), nach drei Monaten (± 21 Tage), danach alle drei Monate (± 21 Tage) für den Zeitraum von drei Jahren und nachfolgend jährlich (± 21 Tage) erhoben. Für einen Verlust muss die Patientin bzw. der Patient den MM zunächst erreicht haben. Für ein Wiedererlangen muss die Patientin bzw. der Patient den MM zunächst erreicht und wieder verloren haben.

Die folgenden Endpunkte wurden mithilfe von Responderanalysen sowohl für Behandelte als auch für Unbehandelte im Funktionsbereich Motorik dargestellt:

- Wiedererlangen mindestens eines MM
- Wiedererlangen des MM [*Meilenstein*]

Bei Behandelten wurden diese Endpunkte nach Behandlungsbeginn erhoben, bei Unbehandelten über die gesamte Beobachtungsdauer. Um für ein Wiedererlangen infrage zu kommen, mussten Behandelte einen MM vor Behandlungsbeginn verloren und nicht wiedererlangt haben. Unbehandelte mussten vor einem Wiedererlangen einen MM verloren haben.

Folgende motorische Endpunkte wurden nur für Behandelte erhoben und werden im vorliegenden Dossier daher nur deskriptiv dargestellt:

- Anzahl wiedererlangter MM nach Behandlungsbeginn
- Wiedererlangen des MM [*Meilenstein*] nach Behandlungsbeginn
- Anzahl verlorener MM nach Behandlungsbeginn
- Verlust des MM [*Meilenstein*] nach Behandlungsbeginn

Um für ein Wiedererlangen infrage zu kommen, mussten Behandelte einen MM vor Behandlungsbeginn verloren und nicht wiedererlangt, oder nach Behandlungsbeginn verloren haben. Um für einen Verlust infrage zu kommen, mussten Behandelte einen MM vor Behandlungsbeginn erreicht und nicht verloren, oder nach Behandlungsbeginn erreicht haben. Weiterhin kommen Behandelte für einen Verlust infrage, wenn sie einen MM vor oder nach Behandlungsbeginn wiedererlangt hatten.

Endpunkte, die den Term [*Meilenstein*] enthalten, wurden jeweils für alle in Tabelle 4-5 genannten MM erhoben.

Patientenrelevanz

Der Nutzen eines Arzneimittels ist gemäß § 2 Abs. 3 AM-NutzenV definiert als der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität (39).

Die TK2d manifestiert sich primär als progressive proximale Myopathie, die sich als Muskelschwäche des Rumpfes, der Schultern und der Oberschenkel äußert (4, 18). Infolgedessen erleben die Patientinnen und Patienten schwere motorische Einschränkungen, wie z. B. den Verlust der Fähigkeit eigenständig zu gehen. Häufig sind die Patientinnen und Patienten dadurch im Verlauf der Erkrankung auf einen Rollstuhl oder andere Mobilitätshilfen angewiesen (4, 13). Der Erhalt motorischer Fähigkeiten und die Fähigkeit, motorische Kompetenzen zu erwerben, bzw. das Wiedererlangen verlorener motorischer Fähigkeiten stellen ein zentrales Therapieziel bei der Behandlung der TK2d dar und sind somit von hoher Patientenrelevanz.

Validität

Die für die Bewertung ausgewählten Meilensteine (Tabelle 4-5) basieren auf der Multicentre Growth Reference Study der WHO (71-73). Diese wurden ausgewählt, da sie für die Stadien der motorischen Entwicklung relevant sind. Sie sind weithin anerkannt und werden im Rahmen klinischer Untersuchungen üblicherweise in Patientenakten erfasst. Mehrere der MM (z. B. „Stehen mit Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“, „Stehen ohne Unterstützung“, „Gehen ohne Unterstützung“) wurden bereits häufig in internationalen Wachstumsstudien verwendet und haben sich somit als breit anwendbar und einfach umsetzbar in verschiedenen ethnischen und kulturellen Umfeldern erwiesen (73). Darüber hinaus liegen normative Daten vor, die einen Vergleich der Daten der TK2d-Patientinnen und Patienten mit einem entwicklungsmotorischen Standard erlauben (73). Die Operationalisierungen der MM stimmen zudem mit Operationalisierungen, die in anderen Nutzenbewertungsverfahren bei vergleichbaren neuromuskulären, genetischen oder Stoffwechselerkrankungen angewendet wurden (z. B. Nusinersen in der Indikation spinale Muskelatrophie (70)), überein. Das Erreichen, der Verlust oder das Wiedererlangen von MM liefert somit ein valides Instrument für die Erhebung motorischer Funktionen in der Zielpopulation.

Funktionsbereich Atmung

Operationalisierung

Im Funktionsbereich Atmung wird der Bedarf an künstlicher Beatmung von Behandelten mit TK2d ab dem Zeitpunkt des Symptombeginns erfasst. Die Angaben zu den Endpunkten im Funktionsbereich Atmung entstammen den Einzelstudien MT-1621-101, TK0102 und MT-1621-107. In der prospektiven Studie TK0102 wurde der Beatmungsstatus am ersten Tag der Behandlung, nach drei Monaten (± 21 Tage), danach alle drei Monate (± 21 Tage) für den Zeitraum von drei Jahren und nachfolgend jährlich (± 21 Tage) erhoben.

Die Entscheidung über den Beginn der künstlichen Beatmung und das Management beatmeter Patientinnen und Patienten erfolgte im Ermessen der behandelnden Ärztin bzw. des behandelnden Arztes. Es wurden wesentliche Veränderungen der künstlichen Beatmung, wie Datum des Beginns und des Endes der künstlichen Beatmung, Art der künstlichen Beatmung (invasiv mit oder ohne Tracheotomie, oder nicht-invasiv) sowie die Änderung der durchschnittlichen Beatmungsdauer pro Tag erfasst.

Folgende Endpunkte im Funktionsbereich Atmung werden im vorliegenden Dossier für Behandelte deskriptiv dargestellt:

- Ende der künstlichen Beatmung nach Behandlungsbeginn
- Beginn der künstlichen Beatmung nach Behandlungsbeginn
- Reduktion der künstlichen Beatmung nach Behandlungsbeginn
- Reduktion der künstlichen Beatmung nach Behandlungsbeginn ≥ 4 Std.
- Zunahme der künstlichen Beatmung nach Behandlungsbeginn
- Zunahme der künstlichen Beatmung nach Behandlungsbeginn ≥ 4 Std.

Patientenrelevanz

Der Nutzen eines Arzneimittels ist gemäß § 2 Abs. 3 AM-NutzenV definiert als der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität (39).

Patientinnen und Patienten mit TK2d leiden primär an Muskelschwäche. Bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten mit TK2d kommt es zu einer Ateminsuffizienz mit Beatmungsbedarf, die einen Atemstillstand zur Folge haben kann. Der Atemstillstand ist die häufigste Todesursache bei den Betroffenen (4, 13). Aufgrund der schlechten Ventilation der Lunge bei einer Ateminsuffizienz kommt es bei vielen Betroffenen zu Atemwegsinfektionen (14, 15). Die Behebung der Ateminsuffizienz und damit verbunden der Erhalt bzw. die Wiederherstellung der Fähigkeit zur eigenständigen Atmung stellen somit ein zentrales Therapieziel von hoher Patientenrelevanz bei der TK2d dar.

Validität

Anfang und Ende der künstlichen Beatmung sowie die Beatmungsdauer pro Tag sind objektiv feststellbar und damit valide.

Funktionsbereich Ernährung

Operationalisierung

Im Funktionsbereich Ernährung wird der Bedarf einer künstlichen Ernährung von Behandelten mit TK2d ab dem Zeitpunkt des Symptombeginns erfasst. Die Angaben zu den Endpunkten im Funktionsbereich Ernährung entstammen den Einzelstudien MT-1621-101, TK0102 und MT-1621-107. In der prospektiven Studie TK0102 wurde der Ernährungsstatus am ersten Tag der Behandlung, nach drei Monaten (± 21 Tage), danach alle drei Monate (± 21 Tage) für den Zeitraum von drei Jahren und nachfolgend jährlich (± 21 Tage) erhoben. Es wurden wesentliche Veränderungen der künstlichen Ernährung, wie Datum des Einlegens oder Entfernens einer Ernährungssonde, Art der Ernährungssonde (nasogastrale Sonde, PEG-Sonde) sowie der Anteil der täglichen Nahrungsaufnahme über die Ernährungssonde erhoben.

Folgende Endpunkte im Funktionsbereich Ernährung werden im vorliegenden Dossier für Behandelte deskriptiv dargestellt:

- Ende der künstlichen Ernährung nach Behandlungsbeginn
- Beginn der künstlichen Ernährung nach Behandlungsbeginn

Patientenrelevanz

Viele Patientinnen und Patienten mit TK2d sind untergewichtig. Dies kann zur Notwendigkeit einer künstlichen Ernährung über eine nasogastrale oder eine PEG-Sonde führen (3, 16-18). Das Untergewicht kann in der die TK2d kennzeichnenden fortschreitenden Muskelschwäche begründet liegen, welche zu Schluckstörungen (Dysphagien), einem erhöhten Energieverbrauch durch Schwächung der Atemhilfsmuskulatur und/oder einer Abnahme der Muskelmasse (Muskelatrophie) führen kann (3, 4, 16, 17). Es wird deutlich, dass das niedrige Gewicht bei TK2d-Patientinnen und -Patienten multifaktoriell bedingt ist und weniger nur ein einzelner Pathomechanismus zugrunde liegt: So sind nach Durmus et al. (2026) vor allem die Dysphagie und die Schwäche der Atmungsmuskulatur potenzielle Einflussfaktoren, aber die Autorinnen und Autoren nennen auch die Belastung durch die chronische Erkrankung als relevanten Faktor (23). Vor diesem Hintergrund ist es ein zentrales Therapieziel bei der TK2d, die patientenrelevante Fähigkeit zur eigenständigen Nahrungsaufnahme zu erhalten bzw. wiederherzustellen.

Validität

Beginn und Ende der künstlichen Ernährung sind objektiv feststellbar und damit valide.

4.2.5.2.2.3 Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Zur Beurteilung der Verträglichkeit werden im vorliegenden Dossier patientenrelevante Endpunkte zu UE dargestellt.

Operationalisierung

Die Angaben zu den Verträglichkeitsendpunkten wurden den Einzelstudien MT-1621-101, TK0102, MT-1621-107 und TK0114 entnommen. Aufgrund der begrenzten Datenverfügbarkeit werden die Verträglichkeitsendpunkte der Studie TK0114 separat dargestellt. Sofern nicht anders angegeben, wurden keine Änderungen an den Definitionen oder Zuordnungen von UE und SUE sowie des Schweregrads von UE im Rahmen der ISS vorgenommen. Die Definitionen und Zuordnungen der Einzelstudien wurden beibehalten. Alle Abweichungen hiervon werden im SAP der ISS beschrieben (63).

In den Studien MT-1621-101, MT-1621-107 und TK0114 wurden UE retrospektiv erfasst. In der prospektiven Studie TK0102 wurden die UE in der Screeningphase (Tag -28 bis 1), am ersten Tag der Behandlung, nach einem Monat (± 7 Tage), nach drei Monaten (± 21 Tage), danach alle drei Monate (± 21 Tage) für den Zeitraum von drei Jahren und nachfolgend jährlich (± 21 Tage) sowie 28 Tage nach dem Erhalt der letzten Dosis des Studienmedikaments erhoben. Die Studie TK0102 umfasst somit prospektive Daten für UE, die am und nach dem ersten Tag der Verabreichung des Studienmedikaments und innerhalb von 28 Tagen nach dem Erhalt der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten.

Im Dossier werden UE als Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) dargestellt. Diese sind definiert als solche UE, die am oder nach dem ersten Tag der Behandlung mit dem Studienmedikament in der ersten Studie, in der die Patientin oder der Patient erstmalig behandelt wurde, und innerhalb von 28 Tagen nach dem Erhalt der letzten Dosis des Studienmedikaments in der letzten Studie, in der die Patientin oder der Patient zuletzt behandelt wurde, auftraten (auch wenn die Patientin oder der Patient weiterhin Teil der Studie ist/war). Im vorliegenden Dossier wird für die laufende Studie TK0102 in Abschnitt 4.3.2.3.3 für die UE der Datenschnitt vom 15. März 2024 dargestellt (weitere Angaben dazu s. Abschnitt 4.2.5.2.3). Das bedeutet, dass UE ab dem Datenschnitt am 15. März 2024 noch 28 Tage nachverfolgt wurden. Dies war unabhängig davon, ob die bzw. der Behandelte die Studienmedikation abgesetzt hatte oder nicht. Die Behandelten konnten nach dem Datenschnitt in der Studie verbleiben, da diese auch nach dem Datenschnitt noch weiterlief.

In der Studie TK0102 wurden zudem Daten zur medizinischen Vorgeschichte erhoben, die UE während der Behandlung in vorangegangenen Studien vor der Behandlung im Rahmen der Studie TK0102 einschließen. Ereignisse der medizinischen Vorgeschichte, die am oder nach dem ersten Tag der Behandlung mit dem Studienmedikament in der ersten Studie, in der die Patientin oder der Patient erstmalig behandelt wurde, oder dem globalen EAP (Studie TK0113, Datenauswertung in Studie TK0114) begannen, wurden den entsprechenden UE zugeordnet und als UE bezeichnet. Dies gilt nicht für Ereignisse, die vor dem ersten Tag der Behandlung mit dem Studienmedikament begannen.

Wenn ein und dasselbe UE mit identischem Startdatum, PT nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Schweregrad, Zusammenhang mit dem Studienmedikament und identischer Toxizität in mehr als einer Studie dokumentiert wurde, wurden die Erhebungen der betreffenden Studien zu einem einzigen UE kombiniert. In diesen Fällen wurden das UE und das Enddatum des UE aus der aktuellen Studie übernommen.

Trat ein bestimmtes UE bei einer bzw. einem Behandelten wiederholt auf, so wurde nur die schwerste Episode, oder die Episode mit dem stärksten Kausalzusammenhang zum Studienmedikament, dargestellt.

UE und Ereignisse der medizinischen Vorgeschichte wurden gemäß MedDRA Version 24.0 oder höher kodiert. Die Kodierung der Toxizität der UE erfolgte in Übereinstimmung mit CTCAE Version 5.0. Der Schweregrad eines UE wurde von der Prüfärztin bzw. dem Prüfarzt als mild, moderat oder schwer eingeschätzt. Wurde der Grad der Toxizität des UE von der Prüfärztin bzw. dem Prüfarzt als unbekannt eingestuft, so wurde der zugehörige Schweregrad ebenfalls als unbekannt definiert. War der Toxizitätsgrad dokumentiert, doch der Schweregrad fehlte, so wurde dem Schweregrad ein Wert basierend auf dem Toxizitätsgrad zugewiesen. Im umgekehrten Fall wurde das umgekehrte Verfahren angewendet. Wenn die dokumentierten Toxizitäts- und Schweregrade eines UE inkonsistent waren, wurde der höhere Grad auf beide Parameter angewendet.

Übersicht der unerwünschten Ereignisse

Die Operationalisierung von Endpunkten zur Übersicht der UE ist im Folgenden detailliert beschrieben. Sofern nicht anders angegeben, werden die Endpunkte sowohl für die ISS als auch für die Studie TK0114 dargestellt.

UE (Gesamt)

Ein UE ist definiert als jegliche ungünstige medizinische Gegebenheit (z. B. ein abnormaler Laborwert, ein Symptom oder ein Krankheitsbild), die nach der Verabreichung der Studienmedikation bei einer Patientin bzw. einem Patienten auftritt. Dabei muss das UE nicht in kausalem Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehen. Jedes medizinische Ereignis, das während oder nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament auftritt, gilt als UE. Es wurden UE erfasst, die zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns nicht vorlagen oder sich seither verschlechtert haben.

SUE

Ein SUE ist definiert als unerwünschtes Ereignis mit folgenden Ausgängen:

- Tod
- lebensbedrohliches UE
- Hospitalisierung oder Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts
- eine andauernde oder signifikante Einschränkung oder eine erhebliche Störung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen auszuüben
- kongenitale Anomalie, Geburtsfehler

Bedeutende medizinische Ereignisse, die keine Todesfolge oder Hospitalisierung nach sich ziehen und nicht lebensbedrohlich sind, können als schwerwiegend eingestuft werden, wenn sie die Patientin oder den Patienten nach medizinischer Einschätzung gefährden und eine medizinische oder chirurgische Intervention nötig wird, um die oben genannten Ausgänge abzuwenden.

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

Die Kodierung der Toxizität der UE erfolgte in Übereinstimmung mit CTCAE Version 5.0 und wurde von der Prüfärztin oder dem Prüfarzt vorgenommen. Dabei wurden die UE folgendermaßen beurteilt (63):

- CTCAE Grad 3: Schweres oder medizinisch relevantes, aber nicht unmittelbar lebensbedrohliches UE, bei dem ein Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts angezeigt ist. Das UE wirkt sich körperlich einschränkend aus und zieht Einschränkungen bei der Selbstversorgung im Alltag nach sich.
- CTCAE Grad 4: UE mit lebensbedrohlichen Konsequenzen, bei dem eine Intervention dringend angezeigt ist
- CTCAE Grad 5: UE mit Todesfolge

UE, die zum Studienabbruch führten (nur ISS)

UE, die zum Studienabbruch führten, sind UE, aufgrund derer eine Patientin oder ein Patient nicht weiter an der Studie teilnahm.

UE, die zum Behandlungsabbruch führten

UE, die zum Behandlungsabbruch führten, sind UE, aufgrund derer eine Patientin oder ein Patient die Behandlung mit dem Studienmedikament abbrach, jedoch weiter an der Studie teilnahm.

UE, die zum Tod führten

Jegliche UE, die zum Tod einer Patientin bzw. eines Patienten führten.

UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse

Für die Inzidenz von UE (Gesamt), SUE, schweren UE sowie UE, die zum Studien- bzw. zum Behandlungsabbruch führten, wurden gemäß der Vorgabe des G-BA (Abschnitt 4.3.1.3.1) zusätzlich Analysen durchgeführt, bei denen erkrankungsbezogene Ereignisse unberücksichtigt blieben. UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, wurden nur für die gepoolte ISS-Verträglichkeitspopulation dargestellt, da in der Studie TK0114 UE, die zum Studienabbruch führten, nicht erhoben wurden. Die in Tabelle 4-6 dargestellten PT kodieren erkrankungsbezogene Ereignisse. Die Einstufung der PT als erkrankungsbezogenes Ereignis basiert auf den charakteristischen Krankheitsmanifestationen der TK2d und wurde von der medizinischen Fachabteilung der UCB Pharma GmbH durchgeführt.

Tabelle 4-6: Erkrankungsbezogene Ereignisse

PT Code	PT	SOC
10028372	Muskuläre Schwäche	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
10061173	Gastrointestinale Motilitätsstörung	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10017885	Gastrooesophageale Refluxerkrankung	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10047700	Erbrechen	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10016165	Schlechtes Gedeihen	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
10028641	Myopathie	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
10027710	Mitochondriale Myopathie	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
10013950	Dysphagie	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10017076	Fraktur	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen
10028200	Multiple Frakturen	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen
10029151	Nephropathie	Erkrankungen der Nieren und der Harnwege
10007636	Kardiomyopathie	Herzerkrankungen
10039906	Krampfanfall	Erkrankungen des Nervensystems
10014625	Enzephalopathie	Erkrankungen des Nervensystems
10048911	Lissenzephalie	Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen
10057668	Kognitive Störung	Erkrankungen des Nervensystems
10027534	Mikrozephalus	Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen
10030910	Optikusatrophie	Augenerkrankungen
10028356	Muskeldystrophie	Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen
10005470	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	Untersuchungen

PT Code	PT	SOC
10005477	Kreatinphosphokinase vom Muskeltyp im Blut erhöht	Untersuchungen
10023676	Laktatazidose	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
10003481	Aspartat-Aminotransferase erhöht	Untersuchungen
10003477	Aspartat-Aminotransferase anomal	Untersuchungen
10001551	Alanin-Aminotransferase erhöht	Untersuchungen
10001547	Alanin-Aminotransferase anomal	Untersuchungen
10017693	Gamma-Glutamyltransferase erhöht	Untersuchungen
10017688	Gamma-Glutamyltransferase anomal	Untersuchungen
10005364	Bilirubin im Blut erhöht	Untersuchungen
10058477	Bilirubin im Blut anomal	Untersuchungen
10059570	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Untersuchungen
10059571	Alkalische Phosphatase im anomal	Untersuchungen
10008096	Hirnatrophie	Erkrankungen des Nervensystems
10051267	Gesichtsparese	Erkrankungen des Nervensystems
10036802	Ophthalmoplegia chronica progressiva	Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen
10015995	Augenlidptosis	Augenerkrankungen
10048865	Hypakusis	Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
10014387	Elektrokardiogramm QT verlängert	Untersuchungen
10038537	Nierentubuluserkrankung	Erkrankungen der Nieren und der Harnwege
10050335	Nierentubulusdysfunktion	Erkrankungen der Nieren und der Harnwege
10018800	Gynäkomastie	Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
10030875	Ophthalmoplegie	Augenerkrankungen
10041466	Sprechstörung	Erkrankungen des Nervensystems
10041467	Sprechstörung entwicklungsbedingt	Erkrankungen des Nervensystems
10034620	Periphere sensorische Neuropathie	Erkrankungen des Nervensystems
10070833	Schwäche der Atemmuskulatur	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
10001053	Akute respiratorische Insuffizienz	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
10009126	Chronische respiratorische Insuffizienz	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
10038695	Respiratorische Insuffizienz	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
10074722	Forcierte Vitalkapazität erniedrigt	Untersuchungen
10074720	Forcierte Vitalkapazität anomal	Untersuchungen

PT Code	PT	SOC
10067729	Mangel eines mitochondrialen Enzyms	Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen
10059396	Mitochondriale DNS-Depletion	Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen
10027710	Mitochondriale Myopathie	Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen
10051403	Mitochondriale DNS-Deletion	Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen
10052641	Mutation von mitochondrialer DNS	Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen
10021118	Erniedrigter Muskeltonus	Erkrankungen des Nervensystems
10062547	Kongenitale Myopathie	Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen
10065026	Ernährungszustand anomal	Untersuchungen
10052591	Enterale Ernährung	Chirurgische und medizinische Eingriffe
10051284	Parenterale Ernährung	Chirurgische und medizinische Eingriffe
10017577	Gangstörung	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
10017581	Gehunfähigkeit	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
10070302	Motorische Entwicklungsverzögerung	Erkrankungen des Nervensystems
10021089	Hyporeflexie	Erkrankungen des Nervensystems
10012735	Diarrhoe	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren

Für die Inzidenz von UE (Gesamt), SUE, schweren UE sowie UE, die zum Studienabbruch (nur für die gepoolte ISS-Verträglichkeitspopulation), zum Behandlungsabbruch bzw. zum Tod führten, sowie UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse wurden zusätzlich Analysen durchgeführt, bei denen nur mit der Studienmedikation assoziierte UE berücksichtigt wurden. Die Einstufung als mit der Studienmedikation assoziiertes UE wurde durch die Prüfärztin bzw. den Prüfarzt vorgenommen.

Detaildarstellung der UE (nur ISS)

Detaildarstellung der UE, SUE und schweren UE auf Ebene der SOC und PT

Im Dossier werden die folgenden UE, SUE und schweren UE nach SOC und PT dargestellt:

- UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten
- SUE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten
- Schwere UE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten
- UE bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und mit ≥ 1 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten
- UE, die zum Studienabbruch führten
- UE, die zum Behandlungsabbruch führten

Zusätzlich wurden für die genannten Detaildarstellungen auf Ebene der SOC und PT Analysen durchgeführt, bei denen nur mit der Studienmedikation assoziierte UE berücksichtigt wurden. Die Einstufung als mit der Studienmedikation assoziiertes UE wurde durch die Prüfärztin bzw. des Prüfarzt vorgenommen.

Patientenrelevanz

Das Auftreten von TEAE ist per Definition bereits patientenrelevant (10). Neben der zusätzlichen Symptomatik kann eine unerwünschte Arzneimittelwirkung aber auch zu einer Therapieänderung oder sogar zum Abbruch der Therapie führen, wodurch die Effektivität der Therapie gemindert werden kann. UE können außerdem zu Compliance-Problemen führen und damit die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolges verringern.

In Abhängigkeit ihrer Schwere und Häufigkeit können UE außerdem die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinträchtigen. Dies kann entweder direkt durch zusätzliche bzw. neue Symptome oder indirekt durch ein Nachlassen des Therapieerfolges aufgrund von Compliance-Problemen oder Dosisanpassungen bedingt sein.

Validität

Die UE wurden gemäß der in MedDRA (Version 24.0) klassifizierten SOC und PT erhoben. Die Einteilung der Schweregrade erfolgte auf Basis des international anerkannten Klassifikationssystems CTCAE (Version 5.0). Ihre Dokumentation und Kodierung sind somit mit den internationalen Standards konform und insgesamt als valide zu bewerten.

4.2.5.2.3 Statistische Methoden

Im Folgenden wird die statistische Methodik der Auswertung der Responder zu den Morbiditätsendpunkten Wiedererlangen mindestens eines MM und Wiedererlangen des MM [*Meilenstein*] dargestellt. Weiterhin wird die deskriptive Darstellung weiterer Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit beschrieben. Da es sich bei den vergleichenden Analysen zur Mortalität um einen indirekten Vergleich mit einer historischen unbehandelten Kohorte handelt, wird die statistische Methodik dazu im Detail im Abschnitt 4.2.5.6 erläutert.

Analyse-Sets

Full Analysis Set (FAS)

Das FAS umfasst alle Behandelten, die mindestens eine Dosis einer beliebigen Formulierung des Studienmedikamentes erhalten haben, sowie alle Unbehandelten (ISE-UPD) mit einem Alter bei Symptombeginn ≤ 12,0 Jahren.

Alle deskriptiv dargestellten Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität und Morbidität sowie alle anhand von Responderanalysen dargestellten Endpunkte in der Nutzendimension Morbidität werden für das FAS dargestellt.

Evaluable Population (EP)

Die EP umfasst alle Behandelten, die mindestens eine Dosis einer beliebigen Formulierung des Studienmedikaments erhalten haben, sowie Unbehandelte (ISE-MUPD) mit einem Alter bei Symptombeginn ≤ 12,0 Jahren. Die EP schließt alle Patientinnen und Patienten aus, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen:

- Jede unbehandelte Person, die vor dem Alter gestorben ist, in dem die jüngste behandelte Person die Behandlung begonnen hat

  Der Grund für den Ausschluss besteht darin, einen möglichen Immortal-Time-Bias zu adressieren und sicherzustellen, dass die Analyse nur Unbehandelte einschließt, die in demselben Alter noch lebten, in dem die jüngste behandelte Person behandelt wurde, und somit für eine Behandlung zur Verfügung standen.
- Jede unbehandelte Person, die zensiert wurde, d. h. deren letztes bekanntes Lebensalter vor dem frühesten Alter liegt, in dem die jüngste behandelte Person die Behandlung begonnen hat
- Jede behandelte bzw. unbehandelte Person, für die das Alter bei Symptombeginn nicht verfügbar war
- Jede behandelte bzw. unbehandelte Person, für die kein Alter zum Todeszeitpunkt bzw. kein letztes bekanntes Lebensalter (nach dem Alter bei Symptombeginn) verfügbar war

Von der EP werden die EP – IPTW und die EP – imputiert – IPTW abgeleitet, die für diese vergleichenden Analysen betrachtet werden. Die Analyse-Populationen für die vergleichenden Analysen der Zeit bis zum Tod werden in Abschnitt 4.2.5.6.3.2 beschrieben.

Safety Set (SS)

Das SS schließt alle mit dem Studienmedikament Behandelten der gepoolten ISS-Verträglichkeitspopulation mit einem Alter bei Symptombeginn ≤ 12,0 Jahren ein. Das Studienmedikament umfasst dabei alle Formulierungen.

Die Endpunkte in der Nutzendimension Verträglichkeit wurden basierend auf dem SS ausgewertet.

Enrolled Set (ES)

Alle Patientinnen und Patienten der Studie TK0114 mit einem Alter bei Symptombeginn ≤ 12,0 Jahren, deren Einverständniserklärungen vorlagen und die Pyrimidin-Nukleos(t)ide erhalten haben, wurden in das ES eingeschlossen.

Die Endpunkte in der Nutzendimension Verträglichkeit wurden für die Studie TK0114 basierend auf dem ES ausgewertet.

Statistische Auswertung der Endpunkte

Im Folgenden wird die Methodik der deskriptiven und der Responderanalysen beschrieben. Die Methodik der vergleichenden Analysen der Endpunkte zur Zeit bis zum Tod (indirekter Vergleich) wird in Abschnitt 4.2.5.6 erläutert. Alle statistischen Analysen wurden mit der Software SAS® Version 9.4 durchgeführt.

Responderanalysen

Für die Morbiditätsendpunkte Wiedererlangen mindestens eines MM und Wiedererlangen des MM [*Meilenstein*] wurde eine logistische Regression mit Behandlung als unabhängige Variable durchgeführt. Das Odds Ratio (OR), das RR und die absolute Risikodifferenz (ARD) sowie deren 95 %-KI und p-Werte wurden ermittelt. Die Berechnung des p-Wertes basierte auf dem Wald-Test. Um Werte von 0 zu adressieren, wurde vor der Berechnung der ORs, der RRs und der ARDs eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 auf alle Werte angewendet.

Bei Behandelten beziehen sich die Endpunkte zum Wiedererlangen von MM auf den Zeitraum nach Behandlungsbeginn. Um für ein Wiedererlangen infrage zu kommen, mussten Behandelte einen MM vor Behandlungsbeginn verloren und nicht wiedererlangt haben. Bei Unbehandelten beziehen sich diese Endpunkte auf die gesamte Beobachtungsdauer, weil für sie kein Behandlungsbeginn definiert war.

Die Darstellung der Responderanalysen erfolgt rein supportiv.

Deskriptiv dargestellte Endpunkte

Für die deskriptive Darstellung von kontinuierlichen Endpunkten werden die Anzahl n, der Mittelwert (MW), die Standardabweichung (standard deviation, SD), der Median, das Minimum (Min) und das Maximum (Max) angegeben. Für kategorische Endpunkte wird die Anzahl n und der relative Anteil in % angegeben.

Für die deskriptive Auswertung der Morbiditätsendpunkte des Funktionsbereiches Motorik gilt folgendes: Um für ein Wiedererlangen infrage zu kommen, mussten Behandelte einen MM vor Behandlungsbeginn verloren und nicht wiedererlangt, oder nach Behandlungsbeginn verloren haben. Um für einen Verlust infrage zu kommen, mussten Behandelte einen MM vor Behandlungsbeginn erreicht und nicht verloren, oder nach Behandlungsbeginn erreicht haben. Weiterhin kommen Behandelte für einen Verlust infrage, wenn sie einen MM vor oder nach Behandlungsbeginn wiedererlangt hatten.

Methoden zur Ersetzung fehlender Werte

Die Imputation fehlender Daten erfolgte allgemein für unvollständige Datumsangaben, die sich auf Studientage beziehen. Diese Imputation erfolgte nach den in den Einzelstudien festgelegten Regeln (42, 54, 59, 63, 64, 66). Zudem wurden fehlende Daten zur Exposition gegenüber der Studienmedikation, zur künstlichen Beatmung und zur künstlichen Ernährung in den Einzelstudien gemäß dem separaten Dokument „Doxecitine and Doxribtimine Development Program Imputation Rules (Amendment 2)" (Imputationsregeln für das Entwicklungsprogramm für Doxecitin und Doxribtimin) imputiert (74).

Die Imputation des Datums des Symptombeginns, des Behandlungsbeginns (für Behandelte) sowie des letzten bekannten Lebensalters wurden ebenfalls wie im Dokument „Doxecitine and Doxribtimine Development Program Imputation Rules (Amendment 2)" definiert (74).

Datenschnitte

Im vorliegenden Dossier werden Ergebnisse zu den folgenden Datenschnitten dargestellt:

- Studie MT-1621-101: 28. März 2019
- Studie TK0102: 15. März 2024, 14. März 2025
- Studie MT-1621-107: 21. Januar 2022
- Studie TK0114: Einschluss von Patientinnen und Patienten des globalen EAP (Studie TK0113) zum Stichtag 01. März 2024

Die EMA forderte im Rahmen der Zulassung für die Studie TK0102 den Datenschnitt vom 14. März 2025 für die Wirksamkeitsendpunkte (ISE), jedoch nicht für die Verträglichkeitsendpunkte (ISS) an (75). Daher wird für die Studie TK0102 im Rahmen der ISS in Abschnitt 4.3.2.3.3 für die UE der Datenschnitt vom 15. März 2024 dargestellt, für die dargestellten Wirksamkeitsendpunkte im Rahmen der ISE/ISE-ETT hingegen der Datenschnitt vom 14. März 2025. Aus Transparenzgründen werden die Analysen der Wirksamkeits-endpunkte für den Datenschnitt der Studie TK0102 vom 15. März 2024 im Rahmen der ISE in Anhang 4-G dargestellt.

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 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.

[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.
[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.

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.

Nicht zutreffend. Bei den identifizierten Studien handelt es sich um einarmige Studien sowie retrospektive Chart Reviews, sodass eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde.

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.

[9] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Für den Mortalitätsendpunkt Todesfälle, die Morbiditätsendpunkte in den Funktionsbereichen Motorik, Atmung und Ernährung sowie die Verträglichkeitsendpunkte liegt keine direkt vergleichende Evidenz vor. Die Darstellung erfolgt basierend auf nicht-adjustierten Responderanalysen oder deskriptiv. Sensitivitätsanalysen werden daher nicht dargestellt. Für die Endpunkte zur Zeit bis zum Tod wurde für die Bewertung des Zusatznutzens ein indirekter Vergleich mit historischem Vergleichsarm durchgeführt (ISE-ETT). Informationen zu den Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte zur Zeit bis zum Tod sind in Abschnitt 4.2.5.6.3.3 zu finden.

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.

Für den Mortalitätsendpunkt Todesfälle, die Morbiditätsendpunkte in den Funktionsbereichen Motorik, Atmung und Ernährung sowie die Verträglichkeitsendpunkte liegt keine direkt vergleichende Evidenz vor. Die Darstellung erfolgt basierend auf nicht-adjustierten Responderanalysen oder deskriptiv. Subgruppenanalysen werden daher nicht dargestellt. Für die Endpunkte zur Zeit bis zum Tod wurde für die Bewertung des Zusatznutzens ein indirekter Vergleich mit historischer Kontrollkohorte durchgeführt (ISE-ETT). Die zugehörigen Subgruppenanalysen werden in Abschnitt 4.2.5.6.3.4 beschrieben.

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.

Zur Beantwortung der Fragestellung nach dem medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Doxecitin und Doxribtimin wird die bestverfügbare Evidenz gemäß Evidenzklassifizierung des 4. Kapitels, 2. Abschnitt § 7 Abs. 3 VerfO des G-BA herangezogen (9). Es liegt keine RCT oder sonstige direktvergleichende Evidenz zu Doxecitin und Doxribtimin in der bewertungsrelevanten Indikation vor. Die Evidenz der höchstrangigen Evidenzstufe in diesem Dossier ist der adjustierte indirekte historische Vergleich der Endpunkte zur Zeit bis zum Tod in der Nutzendimension Mortalität, welcher auf den ISE-ETT-Analysen beruht.

[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.

Diesem historischen Vergleich liegen Daten der Studien MT-1621-101, TK0102, MT-1621-107, TK0114 und der Updated-UPD sowie die zusätzlichen Daten der Studien TK0110 und TK0112 zugrunde, die im Rahmen der ISE zusammengefasst wurden (Abbildung 4-2).

Bei der Studie MT-1621-101 handelt es sich um eine retrospektive, einarmige, multizentrische, nicht-interventionelle Phase II-Studie (Chart Review) von Patientinnen und Patienten mit TK2d, die mit dC/dT und/oder dCMP/dTMP im Rahmen von CUPs bzw. von EAPs behandelt wurden (40). Das primäre Ziel dieser Studie war die Beschreibung der Verträglichkeit und Wirksamkeit einer Behandlung von Patientinnen und Patienten mit TK2d mit Pyrimidin-Nukleos(t)iden.

Die Studie TK0102 ist eine prospektive, offene, einarmige, multizentrische, interventionelle Phase II-Studie zur Charakterisierung der Sicherheit und Wirksamkeit einer Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin bei Patientinnen und Patienten mit TK2d, die bereits an der retrospektiven Studie MT-1621-101 teilgenommen haben (41). Patientinnen und Patienten, die mit dC/dT und/oder dCMP/dTMP und/oder Doxecitin und Doxribtimin vorbehandelt waren und nicht an der Studie MT-1621-101 teilgenommen haben, konnten mit Genehmigung des Sponsors ebenfalls in die Studie TK0102 eingeschlossen werden.

Die Studie MT-1621-107 ist ein retrospektiver, multizentrischer, nicht-interventioneller Chart Review zur Erfassung des Überlebensstatus von Unbehandelten mit TK2d und von Behandelten mit TK2d, die mit dC/dT, dCMP/dTMP und/oder Doxecitin und Doxribtimin behandelt wurden (42).

Die Studie TK0114 ist ein retrospektiver, multizentrischer, nicht-interventioneller Chart Review mit dem Ziel, Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Therapie mit Doxecitin und Doxribtimin bei Patientinnen und Patienten mit TK2d, die mit Doxecitin und Doxribtimin im Rahmen des globalen EAP (Studie TK0113) behandelt wurden, zu sammeln (33).

Bei der Studie TK0110 handelt es sich um einen retrospektiven, multizentrischen, nicht-interventionellen Chart Review mit dem Ziel, zusätzliche Daten (Verwandtschaftsverhältnisse und Status als Indexpatientin oder -patient) zur Beurteilung des Lead-Time-Bias von Behandelten und Unbehandelten mit TK2d zu sammeln, die an den Studien MT-1621-101, TK0102 oder MT-1621-107 zu Doxecitin und Doxribtimin teilgenommen haben (43). Der Lead-Time-Bias wird dadurch verursacht, dass bei bekannter TK2d-Diagnose einer Patientin oder eines Patienten weitere Angehörige durch Screening früher diagnostiziert werden können.

Die Studie TK0112 ist ein retrospektiver, multizentrischer, nicht-interventioneller Chart Review, dessen Ziel es war, zusätzliche Daten (Verwandtschaftsverhältnisse, demografische und krankheitsspezifische Daten) von Unbehandelten, die in der Literatur identifiziert wurden, zu sammeln (44). Diese Daten ermöglichen die Bewertung potenzieller Verzerrungen in den Überlebenszeitanalysen des klinischen Entwicklungsprogramms von Doxecitin und Doxribtimin und umfassen Informationen zum Status als Indexpatientin oder -patient, zu weiteren Familienmitgliedern mit TK2d einschließlich des Verwandtschaftsgrades und einer Teilnahme am klinischen Entwicklungsprogramm. Weiterhin wurden Geburtsdatum, Land des Wohnortes und Datum der TK2d-Diagnose (erste genetisch bestätigte Diagnose) erhoben.

Die Datensammlung unbehandelter Patientinnen und Patienten (Updated-UPD) bildet den natürlichen Krankheitsverlauf der TK2d anhand von patientenindividuellen Daten von Unbehandelten mit TK2d ab, welche durch eine SLR identifiziert wurden (45). Die Updated-UPD bildet gemeinsam mit den individuellen Unbehandelten der Studie MT-1621-107 die Population „ISE-Unbehandelte“ (ISE-UPD). Durch Ausschluss von Unbehandelten, die vor dem niedrigsten Alter, in dem eine Behandelte oder ein Behandelter die Behandlung begonnen hat, gestorben sind oder zensiert wurden, sowie von Unbehandelten, deren Alter bei Symptombeginn und/oder deren letztes bekanntes Lebensalter/Sterbealter unbekannt waren, wurde aus der ISE-UPD die ISE-MUPD gebildet. Durch dieses Vorgehen wurde der Immortal-Time-Bias adressiert. Detaillierte Informationen können Abbildung 4-2 entnommen werden.

In den nachfolgenden Abschnitten wird die Methodik des historischen Vergleichs der Endpunkte zur Zeit bis zum Tod in der Nutzendimension Mortalität im Rahmen der ISE-ETT dargestellt. Die Operationalisierung und die Methodik der mithilfe von nicht-adjustierten Responderanalysen und deskriptiv dargestellten Endpunkte der Nutzendimension Morbidität im Rahmen der ISE und der deskriptiv dargestellten Endpunkte der Nutzendimension Verträglichkeit im Rahmen der ISS und der Studie TK0114 wird in Abschnitt 4.2.5.2.2 beschrieben.

4.2.5.6.1 Anforderungen an vergleichende Evidenz ohne Randomisierung

In den Rapid Reports „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ und „Wissenschaftliche Ausarbeitung ausgewählter Aspekte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ legt das IQWiG spezifische Anforderungen an vergleichende Evidenz ohne Randomisierung fest (7, 8). Die im vorliegenden Dossier beschriebenen vergleichenden Analysen der Endpunkte zur Zeit bis zum Tod in der Nutzendimension Mortalität im Rahmen der ISE-ETT stellen nicht randomisierte vergleichende Evidenz dar, auf deren Grundlage die Frage nach dem medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Doxecitin und Doxribtimin beantwortet werden soll. Somit orientieren sich die dargestellten Daten an den in den Rapid Reports benannten Maßstäben. Es folgt eine Zusammenfassung der maßgeblichen Anforderungen.

Nachbildung einer vergleichenden Studie mit Randomisierung

Um Therapieeffekte mithilfe von vergleichenden Studien ohne Randomisierung zu ermitteln, soll die Planung von vergleichenden Studien mit Randomisierung explizit nachgebildet werden (ETT) (76, 77). Im ersten Schritt wird hierfür ein Konzept für eine randomisierte Studie festgelegt, welche sich für die Untersuchung der relevanten Fragestellung eignet. Im zweiten Schritt sollen die Eigenschaften dieser randomisierten Studie aus dem Datensatz der Beobachtungsstudie nachgebildet werden. Folgende Komponenten gilt es dabei zu beachten:

- Einschlusskriterien für Patientinnen und Patienten:

  Die in der gewählten Datenquelle enthaltenen Daten müssen die Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien ermöglichen. Historische Vergleiche können durchgeführt werden, wenn die historische und die aktuell behandelte Patientenpopulation hinreichend vergleichbar sind. Die für den historischen Vergleich relevanten spezifischen Daten müssen im historischen Datensatz verfügbar und hinreichend ähnlich definiert und erhoben sein.

- Zu untersuchende Behandlungen:

  Patientinnen und Patienten, welche die Ein-/Ausschlusskriterien erfüllen, müssen derjenigen Intervention zugeordnet werden, die sie zu Beginn ihrer Behandlung der zu untersuchenden Erkrankung bzw. Indikation erhalten haben.

- Behandlungszuweisung:

  Eine Annäherung an die für den Vergleich notwendige Strukturgleichheit muss durch Adjustierung für die relevanten Confounder erfolgen, da die Strukturgleichheit in diesem Design nicht durch Randomisierung hergestellt wird.

- Beobachtungsdauer (einschließlich eindeutiger Definition des Beobachtungsbeginns):

  Die präzise definierte Beobachtungsdauer, einschließlich einer eindeutigen Definition der Baseline, ist essenziell für die Generierung eines nicht-randomisierten Datensatzes. Zu diesem Zeitpunkt müssen die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt sein, die Behandlung muss begonnen haben und die Erfassung der Endpunkte starten. Die Verfügbarkeit entsprechender Informationen wie z. B. Datumsangaben im Datensatz ist erforderlich, um die Nachvollziehbarkeit und Vollständigkeit der Endpunkte über die gesamte Beobachtungsdauer sicherzustellen.

- Endpunkte:

  Der genutzte Datensatz muss die relevanten Endpunkte enthalten. Diese müssen in der Zielstudie und in der nachbildenden Studie auf die gleiche Weise operationalisiert und zu vergleichbaren Zeitpunkten erhoben worden sein.

- Interessierender Vergleich:

  Das Intention to treat (ITT)-Prinzip muss im generierten Datensatz gewährleistet sein. Innerhalb der Vergleichsgruppen sollen alle Patientinnen und Patienten der ihnen zugewiesenen Behandlung entsprechend in die Analyse eingehen.

- Statistischer Analyseplan:

  Die geplanten Analysen müssen in einem SAP präspezifiziert werden und aus dem Datensatz abgebildet werden können.

Nach diesem Konzept muss der Datensatz, der für die vergleichende Studie ohne Randomisierung vorgesehen ist, die notwendigen Informationen enthalten, um die Zielstudie nachzubilden. In Abschnitt 4.3.2.3.2.2 erfolgt eine Bewertung der vorliegenden vergleichenden Evidenz ohne Randomisierung im Hinblick auf die dargelegten Kriterien.

Identifikation, Erhebung und Adjustierung für Confounder

Confounder sind definiert als Störgrößen, die sowohl mit der Behandlung als auch mit dem Endpunkt assoziiert sind (78). Die Assoziation zwischen Confoundern und der Behandlung führt zu Ungleichgewichten zwischen den Gruppen und kann die Aussage der Ergebnisse von Gruppenvergleichen beeinflussen.

Die Analyse vergleichender Studien ohne Randomisierung setzt Daten für die Confounderadjustierung voraus. Dies erfordert eine systematische Identifikation relevanter Confounder, welche basierend auf wissenschaftlicher Literatur unter Einbeziehung von Fachexpertinnen und -experten erfolgt. Weiterhin müssen relevante Confounder in der Studienplanung präspezifiziert werden.

Die Umsetzung der Anforderungen an die Identifikation, Erhebung und Kontrolle für Confounder ist für die im vorliegenden Dossier dargestellte vergleichende Evidenz in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.2 beschrieben.

Datenerhebung und Sicherstellung der Datenqualität

Die Daten für vergleichende Studien ohne Randomisierung können studienindividuell erhoben werden. Somit können Daten dem Bedarf der Studie entsprechend erhoben werden. Die benötigten Daten können entweder retrospektiv oder prospektiv, aber auch kombiniert, teils retrospektiv und teils prospektiv, erhoben werden. Voraussetzung hierfür ist, dass die notwendigen Daten (auch im retrospektiv erhobenen Datensatz) in der erforderlichen Qualität enthalten sind.

Auswertung und Berichterstattung

Die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung setzt voraus, dass die vergleichenden Analysen in einem detaillierten Analyseplan präspezifiziert sind. Zudem müssen relevante Confounder identifiziert und für eine adäquate Adjustierung herangezogen werden. Für die im Rapid Report dargelegten methodischen Ansätze der Confounderadjustierung müssen patientenindividuelle Daten herangezogen werden.

4.2.5.6.2 Beurteilung der Aussagekraft des indirekten Vergleichs

Die im vorliegenden Dossier dargestellten vergleichenden Analysen der Endpunkte zur Zeit bis zum Tod in der Nutzendimension Mortalität im Rahmen der ISE-ETT orientieren sich an den oben beschriebenen Maßstäben für vergleichende Evidenz ohne Randomisierung.

In Abschnitt 4.3.2.3.2.2.1 wird ausgeführt, inwieweit sich diese vorgelegte Evidenz eignet, die Eigenschaften der Zielstudie zur Beantwortung der Fragestellung zu emulieren und den Nutzen und Zusatznutzen von Doxecitin und Doxribtimin zu bewerten.

Relevante Confounder wurden gemäß dem in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.2 ausführlich dargestellten Verfahren systematisch identifiziert.

4.2.5.6.3 Methodik des indirekten Vergleichs

Da in dem vorliegenden Studiendesign keine randomisierte Zuteilung der Patientinnen und Patienten zu den beiden Gruppen (behandelt/unbehandelt) erfolgt, besteht das Risiko systematischer Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf potenzielle Confounder. Bei den im vorliegenden Dossier dargestellten vergleichenden Analysen für der Endpunkte zur Zeit bis zum Tod im Rahmen der ISE-ETT handelt es sich um einen nicht randomisierten historischen adjustierten Vergleich auf Basis patientenindividueller Daten. Zur Kontrolle relevanter Confounder kommen PS-Methoden zum Einsatz. Diese ermöglichen eine statistische Adjustierung für Unterschiede in den Baseline-Charakteristika der beiden Gruppen (Behandelte vs. Unbehandelte).

Der PS wird mittels logistischer Regression geschätzt, wobei relevante Confounder berücksichtigt wurden. Der PS spiegelt dabei für jede Patientin bzw. jeden Patienten auf Basis beobachteter Confounder die Wahrscheinlichkeit, die zu bewertende Behandlung zu erhalten, wider. Auf Grundlage der PS wird eine Analyse mit IPTW durchgeführt, wobei Patientinnen und Patienten basierend auf den inversen Behandlungswahrscheinlichkeiten gewichtet werden, sodass der Verzerrung durch die Confounder bei der Schätzung des Behandlungseffekts entgegengewirkt wird. Die Endpunkte werden unter Anwendung geeigneter statistischer Modelle analysiert, wobei 95 %-KI und p-Werte zur Bewertung der statistischen Signifikanz herangezogen werden.

4.2.5.6.3.1 Allgemeine Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

Im vorliegenden Dossier werden Ergebnisse adjustierter vergleichender Analysen unter Berücksichtigung relevanter Confounder dargestellt. Alle statistischen Analysen wurden mit der Software SAS® Version 9.4 durchgeführt. Die verwendeten, nach Standard Operational Procedures des pharmazeutischen Unternehmers validierten Codes werden in Modul 5 hinterlegt.

4.2.5.6.3.2 Analyse-Populationen nach der Gewichtung

Für die im vorliegenden Dossier dargestellten vergleichenden Analysen der Endpunkte zur Zeit bis zum Tod (ISE-ETT) werden die folgenden Analyse-Populationen betrachtet:

- **EP – IPTW**: Diese Analyse-Population umfasst alle Patientinnen und Patienten der EP (Abschnitt 4.2.5.2.3), die nach Anwendung der IPTW-Methode gewichtet wurden (Abschnitt 4.2.5.6.3.3). Dieses Analyseset wird für die Analyse des Endpunkts Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn herangezogen.

- **EP – imputiert – IPTW:** Diese Analyse-Population umfasst alle Patientinnen und Patienten der EP (Abschnitt 4.2.5.2.3) die nach der Imputation des Behandlungsbeginns der Unbehandelten mittels der IPTW-Methode gewichtet wurden (Abschnitt 4.2.5.6.3.3). Dieses Analyseset wird für die Analyse des Endpunkts Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn herangezogen.

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in den Analyse-Populationen ist in Tabelle 4-41 dargestellt.

4.2.5.6.3.3 Emulation der Zielstudie

Identifizierung relevanter Confounder

Für die vergleichenden Analysen der Endpunkte zur Zeit bis zum Tod (ISE-ETT) wurden potenzielle Confounder für die Mortalität in der Erkrankung TK2d zunächst mithilfe von systematischen Literaturrecherchen identifiziert. Diese waren dabei nicht auf die Zielpopulation von Patientinnen und Patienten mit einem Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres beschränkt. Um die so ermittelten potenziellen Confounder qualitativ zu validieren und ggf. zu ergänzen, wurden Expertenbefragungen durchgeführt. Ebenso dienten diese Expertenbefragungen dem Gewinn zusätzlicher Erkenntnisse im Hinblick auf die Fragestellung. Die Expertenbefragungen konzentrierten sich auf die Zielpopulation von Kindern und Erwachsenen mit genetisch bestätigter TK2d mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres. Die Methodik und die Ergebnisse dieser Confounder-Analyse werden in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.2 detailliert beschrieben.

Darüber hinaus wurde die so erhaltene Confounder-Liste in Anlehnung an die G-BA Beratung mit den Baseline-Charakteristika der relevanten Studien mit Doxecitin und Doxribtimin abgeglichen und angepasst (79). Die finale Liste der relevanten Confounder sowie weiterer Faktoren (Baseline-Charakteristika) wurde anschließend bei der PS-Methodik berücksichtigt.

Adjustierungsmethoden

Zur Adjustierung für relevante Confounder bzw. Faktoren kommen PS-Methoden zum Einsatz.

Die PS werden mittels logistischer Regression auf Grundlage des relevanten Confounders Alter bei Symptombeginn sowie der Faktoren Geschlecht, geografische Region, Geburtsjahr und Indexpatientin oder -patient geschätzt, die aufgrund ihres potenziellen Einflusses auf die Behandlung und die Endpunkte ausgewählt wurden.

Das Ziel der gewählten Methode ist es, die beiden Gruppen (Behandelte vs. Unbehandelte) hinsichtlich der oben genannten Confounder bzw. Faktoren auszugleichen und so eine Vergleichbarkeit zu schaffen, wie sie unter randomisierten Bedingungen vorliegen würde.

Modellspezifikation und Schätzung der PS

Ein logistisches Regressionsmodell wird zur Schätzung der PS verwendet, d. h. der Wahrscheinlichkeiten, die Behandlung zu erhalten, wenn die Confounder bzw. Faktoren gegeben sind. Das Modell wird wie folgt spezifiziert:

$$logit\big(P(T_i = 1|X_i)\big) = \alpha + \beta_1 X_{i1} + \beta_2 X_{i2} + \cdots + \beta_p X_{ip}$$

wobei T_i den Behandlungsindikator bezeichnet (1: behandelt, 0: unbehandelt), und X_i den Vektor der beobachteten Confounder bzw. Faktoren für die Patientin oder den Patienten i darstellt.

Mit Hilfe des logistischen Regressionsmodells wird der PS für jede Patientin und jeden Patienten geschätzt. Diese Werte stellen die bedingte Wahrscheinlichkeit dar, die Behandlung in Abhängigkeit von den Confoundern bzw. Faktoren zu erhalten.

IPTW-Adjustierung

Beim IPTW werden Patientinnen und Patienten basierend auf ihrem PS gewichtet. Um extremen Gewichtungen entgegenzuwirken, werden stabilisierte Gewichte verwendet. Dadurch entsteht eine gewichtete Pseudopopulation

Berechnung der Gewichte

Die Gewichte werden auf der Grundlage der PS berechnet, die für jede Patientin bzw. jeden Patienten berechnet werden. Für Behandelte ($T_i = 1$) berechnen sich die Gewichte über $W_i = \frac{1}{\text{PS}}$ x Anteil der behandelten Gruppe. Für Unbehandelte ($T_i = 0$) sind die Gewichte als $W_i = \frac{1}{1-\text{PS}}$ x Anteil der unbehandelten Gruppe definiert.

Stabilisierung der Gewichte

Um den Einfluss extremer Gewichte zu verringern und die Stabilität der Schätzungen zu verbessern, wird eine Stabilisierung der Gewichte vorgenommen. Die stabilisierten Gewichte werden wie folgt berechnet:

$$W_i^{stabilisiert} = T_i \frac{P(T = 1)}{P(T_i = 1|X_i)} + (1 - T_i) \frac{P(T = 0)}{1 - P(T_i = 1|X_i)}$$

wobei *P(T = 1)* und *P(T = 0)* die marginalen Wahrscheinlichkeiten, die Behandlung zu erhalten bzw. die Behandlung nicht zu erhalten, darstellen.

Wenn nach der PS-Gewichtung immer noch eine Unbalanciertheit für einige Confounder bzw. Faktoren zwischen den Behandelten und den Unbehandelten besteht, werden unbalancierte Confounder bzw. Faktoren, die eine standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) von > 0,2 aufweisen, als Kovariaten in das Regressionsmodell aufgenommen, um adjustierte vergleichende Analysen durchzuführen.

Analyse für IPTW

Die gewichtete Pseudpopulation wird verwendet, um den kausalen Effekt der Behandlung auf das Überleben zu schätzen. Dies beinhaltet die Anpassung gewichteter Regressionsmodelle, bei denen das Überleben in Abhängigkeit von dem Behandlungsindikator untersucht wird. Dabei werden die inversen Gewichte einbezogen. Für die Analyse wird das folgende gewichtete Regressionsmodell verwendet:

$$Y_i = \gamma_0 + \gamma_1 T_i + \varepsilon_i$$

mit Y_i als Variable des Outcomes, Ti als Behandlungsindikator, und ε_i als Fehlerterm. Der Koeffizient γ_i liefert die Schätzung des Behandlungseffektes.

Validierung der IPTW-Ergebnisse

Zur Beurteilung der Anwendbarkeit und Qualität der Adjustierung auf Grundlage der IPTW-Methode sind die Kriterien Positivität, Überlappung und Balanciertheit der Patientengruppen (Behandelte und Unbehandelte) wichtig.

- Für die Positivität wird angenommen, dass alle Patientinnen und Patienten der behandelten und unbehandelten Gruppe die Chance hatten, eine Behandlung in der Indikation TK2d zu erhalten. Dies wird vor der Gewichtung durch das der Gewichtung zugrundeliegende EP-Analyseset (Abschnitt 4.2.5.2.3) adressiert. Die EP schließt bereits Unbehandelte aus, die vor dem frühesten Alter, in dem die oder der jüngste Behandelte die Behandlung begonnen hat, gestorben sind. Damit wird die Verzerrung durch den Immortal-Time-Bias berücksichtigt, die sich auf das Positivitätskriterium auswirken würde.
- Überlappung bedeutet, dass die Verteilungen der PS bei Behandelten und Unbehandelten ausreichend ähnlich sind, sodass ein sinnvoller Vergleich zwischen den Gruppen möglich ist. Zur Beurteilung der Überlappung werden Dichteplots der PS herangezogen. Diese Visualisierungen ermöglichen einen direkten Vergleich der Score-Verteilungen zwischen den Gruppen. Eine gute Überlappung der Dichtekurven vor und nach der Gewichtung weist darauf hin, dass die behandelten und unbehandelten Gruppen hinsichtlich beobachteter Kovariaten vergleichbarer geworden sind. Dies ist ein Indikator für eine erfolgreiche Gewichtung und trägt zur Reduktion von Confounding bei. Falls keine Überlappung vorliegen sollte, wird eine Sensitivitätsanalyse mit „Overlap Weighting“ (80) durchgeführt. Diese Sensitivitätsanalyse wird dann bzgl. der Verteilung der neuen Gewichte überprüft.

- Zur Quantifizierung der Balanciertheit zwischen den beiden Gruppen werden SMD herangezogen. Diese ermöglichen eine skalierungsunabhängige Beurteilung der Unterschiede zwischen den Gruppen. Eine SMD von unter 0,2 wird in der Regel als Hinweis auf eine gute Balanciertheit gewertet. Eine gute Balanciertheit bedeutet, dass die Verteilung relevanter Baseline-Kovariaten nach der Gewichtung der behandelten und unbehandelten Gruppen vergleichbar ist. Dadurch wird die systematische Verzerrung durch Confounder bzw. Faktoren reduziert. Für kontinuierliche Kovariaten ist die SMD definiert als:

$$SMD = \frac{\overline{x_T} - \overline{x_U}}{\sqrt{\frac{(n_T - 1)s_T^2 (n_U - 1)s_U^2}{n_T + n_U - 2}}}$$

wobei $\overline{x_T}$ und $\overline{x_U}$ den arithmetischen MW und s_T^2 und s_U^2 die SD der Kovariate der Behandelten und Unbehandelten darstellen. Die Anzahl der Behandelten und Unbehandelten wird mit n_T und n_U bezeichnet.

Für binäre Kovariaten ist die SMD definiert als:

$$SMD = \frac{p_T - p_U}{\sqrt{\frac{p_T(1 - p_T) + p_U(1 - p_U)}{2}}}$$

Bei kategorialen Kovariaten wird jede Kategorie in eine eigene binäre Indikatorvariable (ja/nein) umgewandelt. Anschließend wird für jede dieser binären Variablen separat die SMD berechnet. Dadurch lässt sich für jede einzelne Kategorie der Kovariate beurteilen, ob die Verteilung zwischen den Gruppen vergleichbar ist. Die Berechnung erfolgt analog zur Vorgehensweise bei binären Kovariaten.

Analysen der Endpunkte zur Zeit bis zum Tod

Analyse nach IPTW

Die Analysen werden in der EP (Abschnitt 4.2.5.2.3) mithilfe des oben beschriebenen IPTW für die Endpunkte Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn und Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn durchgeführt. Die Time-to-Event (TTE)-Analysen beinhalten Cox-Proportional-Hazard-Modelle und Kaplan-Meier-Kurven.

Für die Analyse des Endpunkts Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn wird das Datum des Behandlungsbeginns für Unbehandelte imputiert, da für Unbehandelte per Definition kein Behandlungsbeginn vorliegt. Bei der Imputation werden für jede unbehandelte Person alle möglichen Datumsangaben zum Behandlungsbeginn in Schritten von jeweils einem Monat Abstand zwischen dem Alter bei Symptombeginn und dem Datum des Todes bzw. des letzten bekannten Lebensstatus berücksichtigt. Innerhalb der beiden Kategorien „Alter bei Symptombeginn ≤ 2 Jahre“ und „Alter bei Symptombeginn > 2 bis ≤ 12 Jahre“ wird für jede behandelte Person eine unbehandelte Person mit einem so imputierten Behandlungsbeginn nach

dem Zufallsprinzip ausgewählt. Bei dieser zufälligen Auswahl handelt es sich um ein „Ziehen mit Zurücklegen“, wodurch alle imputierten Behandlungsdaten mit gleicher Wahrscheinlichkeit ausgewählt werden können. Aus dem daraus resultierenden Set Behandelter und Unbehandelter wird durch die Anwendung der IPTW-Methode (s. „Adjustierungsmethoden“) die EP – imputiert – IPTW generiert.

Um den Immortal-Time-Bias zu adressieren, wurde die EP für die Analysen nach IPTW verwendet. Um die Übereinstimmung zwischen der EP und dem FAS vor den nachfolgenden Analysen sicherzustellen, wurde überprüft, ob ein auf Behandelte und Unbehandelte mit vollständigen Datensätzen (bezogen auf relevante Confounder und weitere Faktoren (Baseline-Charakteristika)) reduziertes FAS mit einer ebenso reduzierten EP vergleichbar ist (Tabelle 4-41). Basierend auf der Patienten-Identifikationsnummer (ID) wurde geprüft, ob beide Populationen dieselben Patientinnen und Patienten beinhalten. Aus Datenschutzgründen werden diese Daten im Dossier nicht dargestellt.

Cox-Proportional-Hazard-Modelle

Für die vergleichenden Analysen von Behandelten und Unbehandelten hinsichtlich der Endpunkte Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn und Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn werden Cox-Proportional-Hazard-Modelle verwendet. Die folgenden zwei Cox-Proportional-Hazard-Modelle werden dargestellt:

1. Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn: mit Behandlung (behandelt/unbehandelt) als unabhängige Variable und mit Gewichten des IPTW. Kovariaten wurden gemäß SMD-Kriterium (SMD ≥ 0,2 nach Gewichtung) wie unter „IPTW-Adjustierung“ beschrieben berücksichtigt.

2. Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn: mit Behandlung (behandelt/unbehandelt) als unabhängige Variable und mit Gewichten des IPTW. Kovariaten wurden gemäß SMD-Kriterium (SMD ≥ 0,2 nach Gewichtung) wie unter „IPTW-Adjustierung“ beschrieben berücksichtigt.

Die Behandlungseffekte werden anhand des LR-Tests und des Wald-Tests bewertet. Aufgrund der geringen Stichprobengröße kann die Anzahl der Ereignisse in einigen Fällen klein ausfallen, sodass die Schätzung des HR und seines Standardfehlers instabil sein kann. Dies wird in den Cox-Proportional-Hazard-Modellen mithilfe eines Firth-korrigierten LR-Tests adressiert. Aus Gründen der Vollständigkeit werden die Analysen ebenfalls ohne Firth-Korrektur durchgeführt. Die statistische Signifikanz wird auf der Grundlage der Firth-korrigierten LR-Tests bewertet. Das HR und sein 95 %-KI werden dargestellt. Die Anzahl und der Anteil der verstorbenen sowie der zensierten Patientinnen und Patienten werden angegeben.

Kaplan-Meier-Schätzer

Kaplan-Meier-Schätzer für die Zeit bis zum Tod werden für Behandelte und Unbehandelte berechnet. Die Analysen werden für die Endpunkte Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn und Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn vorgelegt.

Patientinnen und Patienten, die am Ende der Beobachtungsdauer noch am Leben sind, werden zum zuletzt bekannten Alter zensiert. Bei der Analyse des Endpunkts Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn orientiert sich die spätestmögliche Zensierung von Unbehandelten an der längsten Überlebensdauer der Behandelten, da es sich bei den Überlebenszeiten der Unbehandelten aufgrund der Imputation des Behandlungsdatums (s. „Analyse nach IPTW“) um künstliche Überlebenszeiten handelt.

Es werden die Anzahl der zensierten Patientinnen und Patienten, die Anzahl der Verstorbenen sowie Kaplan-Meier-Schätzer berechnet. Außerdem werden die Mediane, die 25. und 75. Perzentile für die Zeit bis zum Tod und die entsprechenden 95 %-KI, sofern schätzbar, dargestellt.

4.2.5.6.3.4 Subgruppenanalysen

Für die Mortalitätsendpunkte Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn und Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn im Rahmen der ISE-ETT wurden die in Tabelle 4-7 dargestellten Subgruppen definiert und für die Analyse herangezogen.

Tabelle 4-7: Subgruppen für den Endpunkt Zeit bis zum Tod (ISE-ETT)

Subgruppe	Ausprägung	Definition
Alter bei Symptombeginn	≤ 2,0 Jahre > 2,0 bis ≤ 12,0 Jahre	a priori
Alter bei Behandlungsbeginn (jegliche Behandlung)	Kategorie 1: ≤ 2,0 Jahre alt > 2,0 bis ≤ 12,0 Jahre alt > 12,0 bis < 18,0 Jahre alt ≥ 18,0 Jahre alt Kategorie 2: ≤ 18,0 Jahre alt > 18,0 Jahre alt	a priori
Behandlungsverzögerung	≤ 6,0 Monate > 6,0 Monate bis ≤ 1,0 Jahr > 1,0 bis ≤ 5,0 Jahre > 5,0 bis ≤ 10,0 Jahre > 10,0 Jahre	a priori
Behandlungsdauer	≤ 1,0 Jahr > 1,0 bis ≤ 3,0 Jahre > 3,0 bis ≤ 5,0 Jahre > 5,0 Jahre	a priori
Geschlecht	männlich weiblich	a priori
Geografische Region des Wohnortes	Nordamerika Europa Rest der Welt	a priori

Subgruppe	Ausprägung	Definition
Gehfähigkeit (definiert als „ja“, wenn die Patientin oder der Patient mit oder ohne Unterstützung zum Zeitpunkt der Baseline gehen kann; ansonsten „nein“. Die Angabe basiert auf Daten zu MM)	ja nein	a priori
Geburtsjahr	< 2000 ≥ 2000	a priori
Indexpatientinnen und -patienten (Nur der Indexfall - definiert als die erste Patientin oder der erste Patient, bei dem in einer Familie TK2d diagnostiziert wurde - welcher in der Datenbank erfasst wurde, wird für die Adjustierung und die vergleichenden Analysen herangezogen)	ja nein	a priori

Die Subgruppenanalyse „Indexpatientinnen und -patienten“ wird durchgeführt, um einen möglichen Lead-Time-Bias, der einen Einfluss auf die Hauptanalysen haben könnte, zu adressieren. Der Lead-Time-Bias wird dadurch verursacht, dass TK2d bei Angehörigen einer Patientin oder eines Patienten mit TK2d durch Screening früher diagnostiziert und die Therapie somit potenziell früher eingeleitet werden kann.

Das Alter bei Symptombeginn, das Alter bei Behandlungsbeginn (jegliche Behandlung), die Behandlungsverzögerung und die Behandlungsdauer werden mit einer Dezimalstelle Genauigkeit berechnet. Zum Beispiel wird eine Patientin oder ein Patient, der 2,1 Jahre alt ist, als > 2,0 Jahre alt eingestuft. Eine Dauer von 1,1 Jahren wird als > 1,0 bis < 3,0 Jahre eingestuft.

Mithilfe von Interaktionstests wird überprüft, ob der Therapieeffekt über die Subgruppen hinweg konstant war oder ob es Anhaltspunkte für eine Effektmodifikation gab. Resultiert aus den Interaktionstests ein p-Wert < 0,05, werden die Ergebnisse auf Endpunktebene detailliert dargestellt, verglichen und bewertet (Abschnitt 4.3.2.3.3.4). Für jede Subgruppe werden die dazugehörigen Ergebniswerte, Effektschätzer, 95 %-KI und p-Werte berechnet. Die detaillierten Subgruppenergebnisse (Ergebniswerte, Effektschätzer, KI und p-Werte) der Interaktionstests, die in einem p-Wert ≥ 0,05 resultierten, sind im Anhang 4-G enthalten.

Für TTE-Analysen wurde ein nach Behandlung, Subgruppe und Subgruppe × Behandlung adjustiertes Cox-Proportional-Hazard-Modell verwendet. Der Interaktions-p-Wert wurde vom Term Subgruppe × Behandlung abgeleitet. Zu TTE-Analysen werden zusätzlich Kaplan-Meier-Kurven der einzelnen Subgruppen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05) dargestellt.

Damit eine Ergebnissicherheit gewährleistet werden kann, wurden Subgruppenanalysen im vorliegenden Dossier dann durchgeführt, wenn mindestens zehn Patientinnen bzw. Patienten in jeder Subgruppe vertreten sind und/oder in jeder Subgruppe mindestens zehn Ereignisse auftreten (10). Für den Fall, dass diese Regel nicht erfüllt war, wurde in den entsprechenden Tabellen im Dossier NA (nicht anwendbar) angegeben. Für alle Analysen, in denen in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten und kein Ergebnis berechnet werden konnte, wurde ein ND (nicht durchgeführt) angegeben.

Für Subgruppenanalysen, in denen kein Ergebnis berechnet werden konnte (z. B. aufgrund von fehlender Konvergenz), wurde in den entsprechenden Tabellen im Dossier NB (nicht berechenbar) angegeben. Für TTE-Analysen werden Kaplan-Meier-Kurven nur dargestellt, wenn der Interaktionsterm signifikant ist ($p < 0,05$).

Für TTE-Analysen mit signifikanten Interaktionen werden Kaplan-Meier-Kurven für jede der Subgruppen erstellt. Wenn mehr als eine Subgruppe einen signifikanten Effekt aufweist (d. h. der Interaktionsterm ist $p < 0,05$) und dies für mehrere Endpunkte beobachtet wird, werden Interaktionseffekte höherer Ordnung untersucht.

4.2.5.6.3.5 Definition von Indexzeitpunkten

Die Baseline für die Behandlung ist definiert als die letzte verfügbare Erhebung innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Verabreichung des Studienmedikaments. Für die Studie MT-1621-101 wurde die Baseline als die erste verfügbare Erhebung nach Behandlungsbeginn definiert, wenn vor der Behandlung keine Daten vorlagen. Wurde eine Visite nach Behandlungsbeginn der Baseline zugewiesen, wird diese dann nicht mehr dem Zeitfenster nach Behandlungsbeginn zugewiesen. Es ist zu beachten, dass die Einteilung in Zeitfenster weiterhin auf dem Datum des Behandlungsbeginns basiert. Für Patientinnen und Patienten, die an der Studie TK0102, aber nicht an der Studie MT-1621-101 teilgenommen haben ($n = 12$), ist der Behandlungsbeginn die letzte verfügbare Erhebung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments.

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.

Doxecitin und Doxribtimin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (5, 6). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung als belegt (1). Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht vorgelegt werden. Daher erfolgt die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungsstudien. Eine bibliografische Literaturrecherche wurde somit nicht durchgeführt.

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 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
Es liegen keine RCTs im vorliegenden Anwendungsgebiet vor.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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.

Stand der Information: 26. Mai 2026

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 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 4-9: 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.

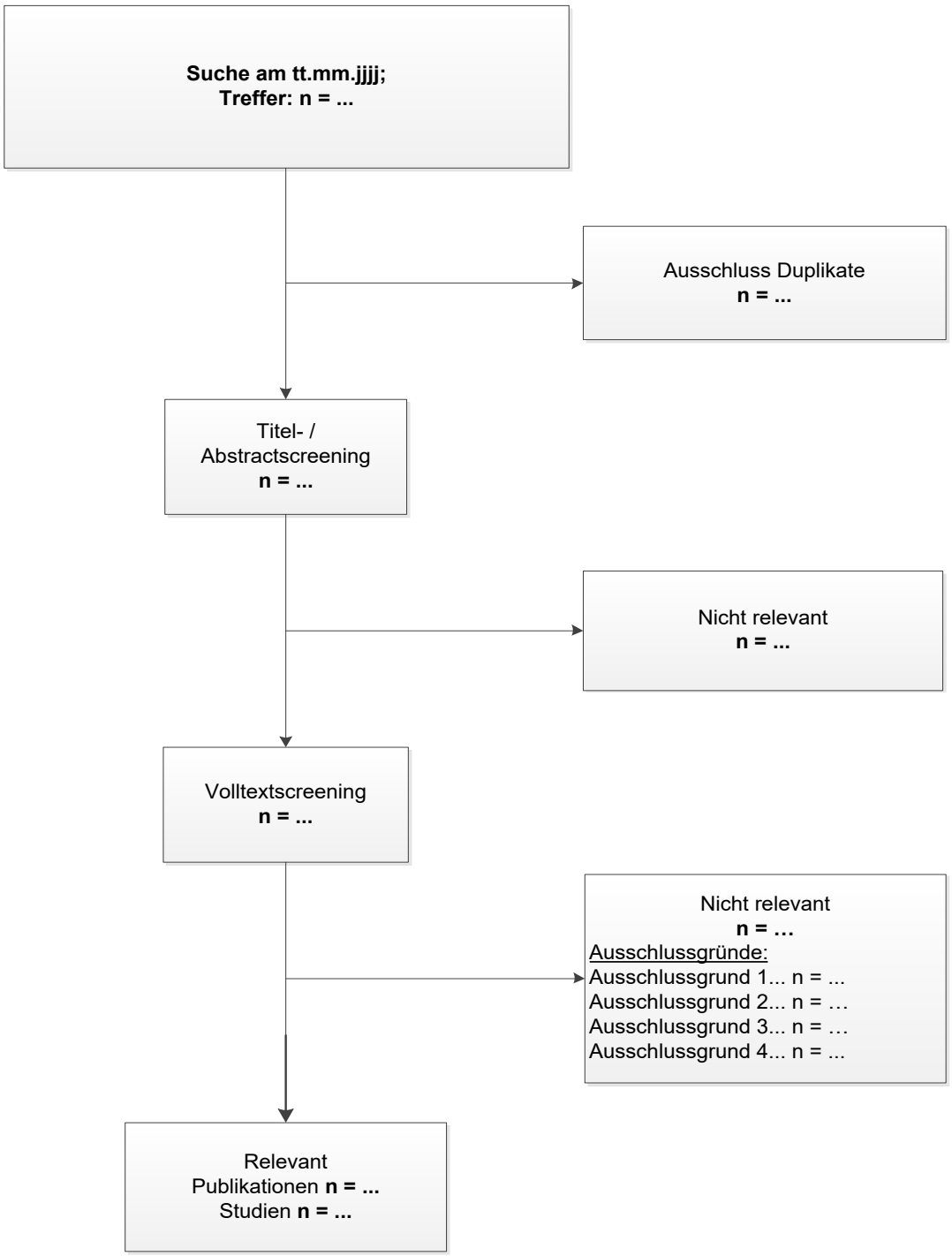


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Auf die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche wurde verzichtet.

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 Studienregiste/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 4-8) 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 4-10: 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 Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
Auf die Durchführung einer Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde verzichtet.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 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.

Stand der Informationen: 26. Mai 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 4-8) 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 4-11: 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)
Auf die Durchführung einer Suche auf der Internetseite des G-BA nach weiteren RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde verzichtet.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 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.

Stand der Informationen: 26. Mai 2026

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 4-12: 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])
Es liegen keine relevanten Studien (RCTs) im vorliegenden Anwendungsgebiet vor.						

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.

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 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakte-ristika, z. B. Schweregrad >	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nach-beobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durch-führung**	**Primärer Endpunkt; patienten-relevante sekundäre Endpunkte**
Nicht zutreffend.						

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<Gruppe 1>**	**<Gruppe 2>**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
Nicht zutreffend.			

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)**	**Geschlecht w/m (%)**	***ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika*** ***z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig***
Nicht zutreffend.				

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 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend.							

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 4-16 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 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
Nicht zutreffend.					

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 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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 4-19: 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.						

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 4-19 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 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)**
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

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.
- 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.

[16] unbesetzt

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 4-21: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Nicht zutreffend.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-22 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 4-22: 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.						

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. Es liegen keine RCT im Anwendungsgebiet vor. Es wird daher kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht zutreffend.					

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 4-24: 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.					

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 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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 4-26: 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.						

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 4-26 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 4-27: 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.	

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend. Es liegt keine nicht randomisierte vergleichende Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet vor.

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.

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 4-28: 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		
Nicht zutreffend.						

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 4-28 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

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 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – 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 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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 4-31: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

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 4-31 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 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.***

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.

4.3.2.3 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.

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (weitere Untersuchungen), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (weitere Untersuchungen), 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 weiteren Untersuchungen, 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 weiteren Untersuchungen, 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 4-32: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Einzelstudien					
MT-1621-101[a]	ja	ja	abgeschlossen	30. Oktober 2018 bis 28. März 2019 (ca. sechs Monate)	dC/dT und/oder dCMP/dTMP[b], historische Kontrolle zum natürlichen Krankheitsverlauf
TK0102[c]	ja	ja	laufend	Studienbeginn: 10. Juli 2019 Datenschnitte: 15. März 2024, 14. März 2025 Finaler Datenschnitt geplant für August 2026	Doxecitin und Doxribtimin
MT-1621-104	nein	ja	in der Planungsphase abgebrochen	nicht zutreffend	Doxecitin und Doxribtimin

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
MT-1621-107[a]	ja	ja	abgeschlossen	22. September 2021 bis 21. Januar 2022 (ca. vier Monate)	dC/dT und/oder dCMP/dTMP[b], Doxecitin und Doxribtimin, historische Kontrolle zum natürlichen Krankheitsverlauf
TK0109[d]	nein	ja	geplant	nicht zutreffend	nicht zutreffend
TK0110[a,e]	ja	ja	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend
TK0112[a,e]	ja	ja	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend
TK0113 (globales EAP)[f]	nein	ja	laufend	Studienbeginn: 06. November 2020 Die Studie wird fortgesetzt, bis das zu bewertende Arzneimittel auf dem Markt erhältlich ist.	Doxecitin und Doxribtimin
TK0114[a]	ja	ja	abgeschlossen	Stichtag der Datenerhebung: 01. März 2024	Doxecitin und Doxribtimin
TK0115 (lokales CUP)[g]	nein	ja	laufend	Studienbeginn: 20. Dezember 2024 Die Studie wird fortgesetzt, bis das zu bewertende Arzneimittel auf dem Markt erhältlich ist.	Doxecitin und Doxribtimin
TK0116[h]	ja	ja	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend
TK0117[i]	ja	ja	laufend	nicht zutreffend	nicht zutreffend

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Integrierte Analysen und Datensets					
ISE[j]	ja	ja	nicht zutreffend	nicht zutreffend	dC/dT und/oder dCMP/dTMP[b], Doxecitin und Doxribtimin, historische Kontrolle zum natürlichen Krankheitsverlauf
ISS[j]	ja	ja	nicht zutreffend	nicht zutreffend	dC/dT und/oder dCMP/dTMP[b], Doxecitin und Doxribtimin
UPD/Updated-UPD[k]	ja (Updated-UPD)	ja	nicht zutreffend	nicht zutreffend	historische Kontrolle zum natürlichen Krankheitsverlauf

a: Nicht-interventioneller, multizentrischer, retrospektiver Chart Review
b: Bei dC/dT sowie dCMP/dTMP handelt es sich um nicht GMP-konforme Formulierungen. Nähere Angaben zu den in den jeweiligen Studien verabreichten Formulierungen können Anhang 4-E und den entsprechenden Studienunterlagen entnommen werden (33, 40-42, 54-56, 59, 60, 66-68, 81-84).
c: Prospektive, offene, multizentrische interventionelle Phase II-Studie. Die Studie TK0102 wird nach der Dossiereinreichung abgeschlossen sein.
d: Nicht-interventionelle Post-Authorisation Safety Study. Es liegen keine Ergebnisse vor. Nach der Dossiereinreichung wird die Studie TK0109 laufend sein.
e: Diese Studien enthalten keine neuen Patientinnen und Patienten. Sie dienten der Erhebung zusätzlicher demografischer Daten bzw. Daten zur TK2d-Familienanamnese von Patientinnen und Patienten der Studien MT-1621-101, TK0102, MT-1621-107 (Studie TK0110) bzw. der ISE-MUPD (Studie TK0112). Detaillierte Angaben zu den Studien TK0110 und TK0112 und den darin erhobenen Daten sind in Anhang 4-E und in den jeweiligen Studienunterlagen (43, 44, 61, 62) zu finden.
f: Globales EAP zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit TK2d mit einem hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko
g: Lokales CUP zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit TK2d in Deutschland, die die Einschlusskriterien für eine Teilnahme an anderen Studien des Sponsors nicht erfüllen
h: Bei der Studie TK0116 handelt es sich um eine Natural History Studie.
i: Die Studie TK0117 enthält keine neuen Patientinnen und Patienten. Sie dient der Ermittlung des Ursprungs der in der Studie TK0112 erhobenen Daten.
j: Bei der ISE und der ISS handelt es sich um integrierte Analysen. Die ISE umfasst Daten der Studien MT-1621-101, TK0102, MT-1621-107 und TK0114 sowie Daten der Updated-UPD. Zusätzliche Daten liefern die Studien TK0110 und TK0112. Die ISS umfasst Daten der Studien MT-1621-101, TK0102 und MT-1621-107. Die Verträglichkeitsendpunkte der Studie TK0114 wurden aufgrund limitierter Datenverfügbarkeit separat dargestellt.
k: Der natürliche Krankheitsverlauf der TK2d wurde mithilfe der Updated-UPD abgebildet. Diese enthält patientenindividuelle Daten von Unbehandelten, welche durch eine SLR identifiziert wurden.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-32 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.

Stand der Informationen: 26. Mai 2026

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-32 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 4-33: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
MT-1621-104	Die Studie wurde in der Planungsphase abgebrochen; es liegen keine Ergebnisse vor.
TK0109	Nicht-interventionelle Post-Authorisation Safety Study. Es liegen keine Ergebnisse vor. Nach der Dossiereinreichung wird die Studie TK0109 laufend sein.
TK0113	Die Studie TK0113 ist ein noch laufendes globales EAP zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit TK2d. Diese Studie selbst hatte nicht das Ziel, Daten zu den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu analysieren. Erst im Rahmen der Studie TK0114 wurden Daten aus den im globalen EAP (Studie TK0113) verwendeten Formularen zusammengetragen, analysiert und dargestellt.
TK0115	Die Studie TK0115 ist ein noch laufendes deutsches CUP zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit TK2d. Zum Stichtag 01. Mai 2026 befanden sich zwei Patientinnen und Patienten im CUP. Eine bzw. einer dieser beiden Patientinnen und Patienten wurde aus dem globalen EAP (Studie TK0113) in das CUP transferiert. Die Daten dieser Patientin bzw. dieses Patienten wurden bereits im Rahmen der Studie TK0114 erhoben. Von der zweiten Patientin bzw. von dem zweiten Patienten wurden nur wenige Daten erhoben (85). Diese können aus Datenschutzgründen nicht gezeigt werden. Am 26. Mai 2026 wurde eine dritte Patientin bzw. ein dritter Patient in das CUP eingeschlossen. Zu dieser Patientin bzw. zu diesem Patienten liegen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch keine Daten vor.
TK0116	Diese Studie enthält keine neuen Patientinnen und Patienten. In der Studie TK0116 selbst wurden außerdem keine Daten erhoben. Sie diente der Darstellung des natürlichen Krankheitsverlaufs von Unbehandelten mit TK2d anhand von Daten der Updated-UPD und der in Studie MT-1621-107 erhobenen Daten. Weiterhin wurde der Krankheitsverlauf von Behandelten mit TK2d vor Behandlungsbeginn anhand von Daten der Studien MT-1621-101, TK0102, MT-1621-107, TK0114 und TK0112 dargestellt.

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
TK0117	Diese Studie enthält keine neuen Patientinnen und Patienten. Sie dient der Verifizierung der in der Studie TK0112 erhobenen Daten. Es wurden keine neuen Daten erhoben, die in die ISE oder in die ISS einfließen.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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 3 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.

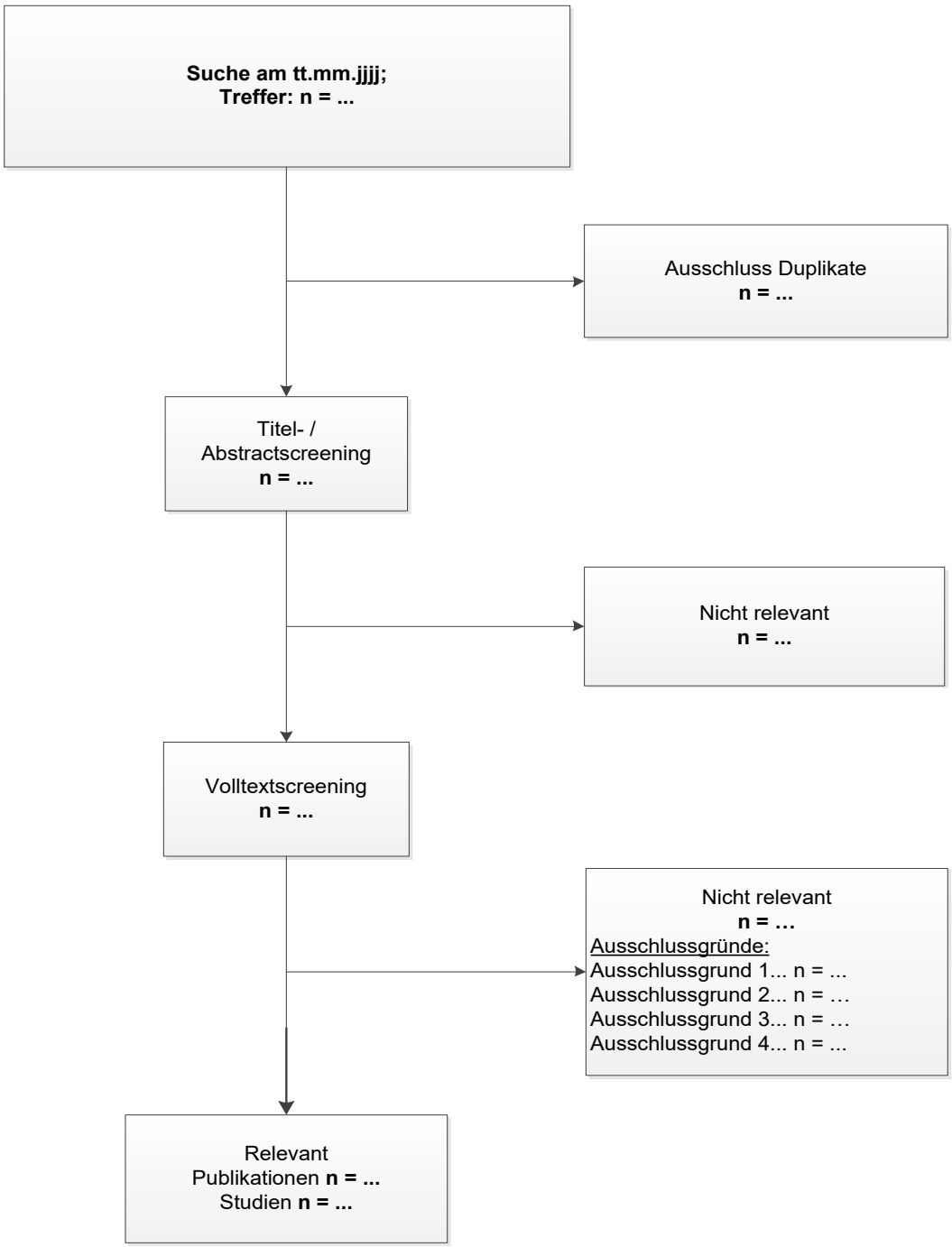


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Doxecitin und Doxribtimin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (5, 6). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung als belegt (1). Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht vorgelegt werden. Daher erfolgt die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungsstudien. Eine bibliografische Literaturrecherche wurde somit nicht durchgeführt.

4.3.2.3.1.3 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 (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-32) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche 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 4-34: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen 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 Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Doxecitin und Doxribtimin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (5, 6). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung als belegt (1). Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht vorgelegt werden. Daher erfolgt die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungsstudien. Eine Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurde somit nicht durchgeführt.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-34 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.

Stand der Informationen: 26. Mai 2026

4.3.2.3.1.4 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 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 4-32) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche 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 4-35: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Doxecitin und Doxribtimin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Doxecitin und Doxribtimin stellt somit ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens dar (5, 6). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung als belegt (1). Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht vorgelegt werden. Daher erfolgt die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungsstudien. Eine Suche auf der Internetseite des G-BA wurde somit nicht durchgeführt.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-35 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.

Stand der Informationen: 26. Mai 2026

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3, und 4.3.2.3.1.4) 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

Die Studien und Analysen des aus den Abschnitten 4.3.2.3.1.1 bis 4.3.2.3.1.4 resultierenden Studienpools wurden nicht in Recherchen identifiziert, da es sich bei Doxecitin und Doxribtimin um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt (5, 6). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung als belegt (1). Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht vorgelegt werden. Die Studien und Analysen des resultierenden Studienpools bilden die pivotalen Daten, die der Zulassung zugrunde liegen, ab.

Tabelle 4-36: Studienpool – weitere Untersuchungen 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)	Studien-berichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
Einzelstudien						
MT-1621-101	ja	ja	nein	ja (40)	ja (86, 87)	ja (88)
TK0102	ja	ja	nein	ja (41)	ja (89-91)	nein
MT-1621-107	ja	ja	nein	ja (42)	ja (92, 93)	nein
TK0110	ja	ja	nein	ja (43)	nein	nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studien-berichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
TK0112	ja	ja	nein	ja (44)	nein	nein
TK0114	ja	ja	nein	ja (33)	nein	ja (94, 95)
Integrierte Analysen und Datensets						
ISE	ja	ja	nein	ja (65)	nein	ja (96)
ISS	ja	ja	nein	ja (31)	nein	ja (96)
UPD/ Updated-UPD	ja	ja	nein	ja (45)	nein	nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) 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 sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

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.

4.3.2.3.2.1 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.

Im vorliegenden Dossier werden Daten von Behandelten und Unbehandelten mit TK2d aus retrospektiven Chart Reviews (Studie MT-1621-101, Studie MT-1621-107, Studie TK0114, Studie TK0110, Studie TK0112), einer einarmigen prospektiven Studie (Studie TK0102) sowie einer Datensammlung mit in der Literatur identifizierten Unbehandelten (Updated-UPD) im Rahmen der ISE zusammengefasst, um vergleichende Evidenz in Form eines adjustierten indirekten historischen Vergleichs in der Nutzendimension Mortalität (Endpunkte zur Zeit bis zum Tod) zu generieren (ISE-ETT) (Abbildung 4-5). Weitere Endpunkte der integrierten Analysen in den Nutzendimensionen Mortalität (Todesfälle), Morbidität (ISE) und Verträglichkeit (ISS) werden deskriptiv dargestellt. Zusätzlich werden Endpunkte der integrierten Analysen in der Nutzendimension Morbidität anhand nicht-adjustierter Responderanalysen dargestellt. Aufgrund der begrenzten Datenverfügbarkeit werden Verträglichkeitsendpunkte der Studie TK0114 im Rahmen der ISE separat deskriptiv dargestellt.

Abbildung 4-5 gibt einen Überblick über den Ursprung der Behandelten und Unbehandelten sowie ihre Zusammenfassung im Rahmen der ISE und der ISS.

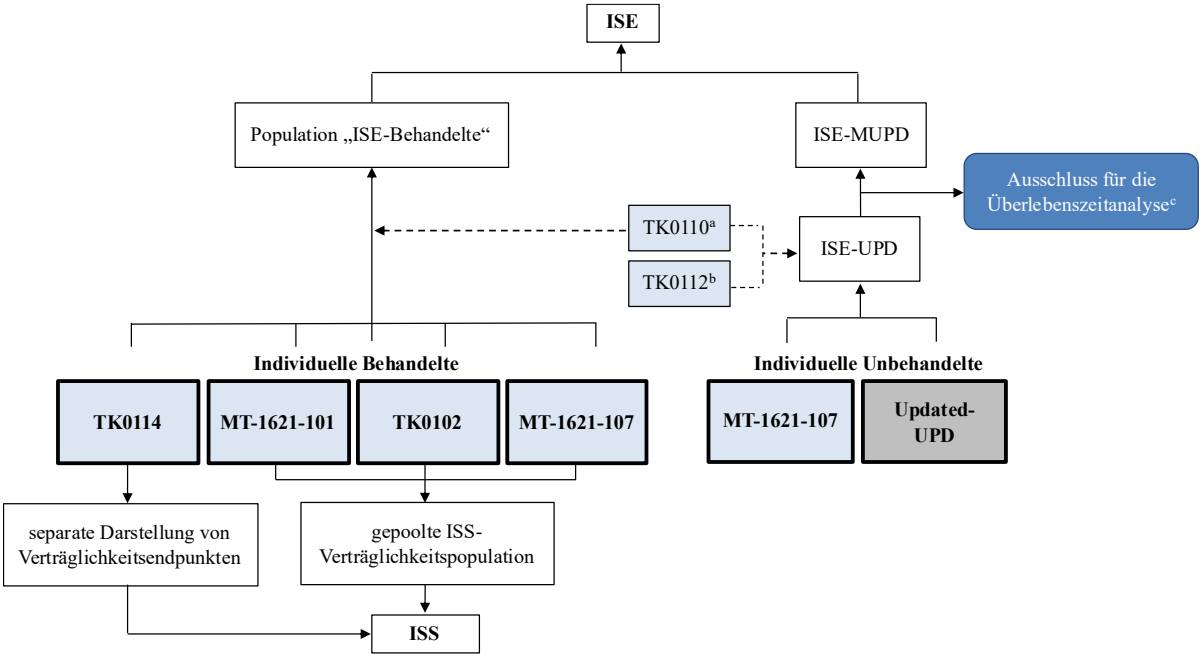


Abbildung 4-5: Zulassungsbegründende Studien des vorliegenden Dossiers, die im Rahmen der ISE und der ISS herangezogen wurden

a: Diese Studie enthält keine neuen Patientinnen und Patienten. Sie diente der Erhebung zusätzlicher Daten zur TK2d-Familienanamnese von Patientinnen und Patienten der Studien MT-1621-101, TK0102 und MT-1621-107.
b: Diese Studie enthält keine neuen Patientinnen und Patienten. Sie diente der Erhebung zusätzlicher demografischer Daten bzw. Daten zur TK2d-Familienanamnese von Patientinnen und Patienten der Updated-UPD und der Studie MT-1621-107.
c: Durch Ausschluss von Unbehandelten, die vor dem niedrigsten Alter, in dem eine Behandelte oder ein Behandelter die Behandlung begonnen hat, gestorben sind oder zensiert wurden, sowie von Unbehandelten, deren Alter bei Symptombeginn und/oder deren letztes bekanntes Lebensalter/Alter zum Todeszeitpunkt unbekannt waren, wurde aus der ISE-UPD die ISE-MUPD gebildet.

Nachfolgend wird in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.1 das Design und die Methodik der Einzelstudien und weiteren Untersuchungen mit Behandelten und Unbehandelten beschrieben. Weiterhin folgt eine Charakterisierung der ISE, der ISS und der Studie TK0114 in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.2.

4.3.2.3.2.1.1 Einzelstudien und weitere Quellen mit Patientinnen und Patienten mit TK2d

In Tabelle 4-37 werden die den Analysen im vorliegenden Dossier zugrunde liegenden Einzelstudien, die Behandelte und Unbehandelte mit TK2d umfassen, charakterisiert. In Tabelle 4-38 werden die Interventionen der Einzelstudien mit Behandelten beschrieben. Auf eine Beschreibung der Intervention der Studie TK0110 in Tabelle 4-38 wird verzichtet, da in dieser Studie keine neuen Patientinnen und Patienten behandelt, sondern zusätzliche Daten zur TK2d-Familienanamnese von Patientinnen und Patienten der Studien MT-1621-101, TK0102 und MT-1621-107 erhoben wurden. Auch für die Studien und weiteren Quellen, die ausschließlich Unbehandelte enthalten (Studie TK0112, Updated-UPD), und die Unbehandelten der Studie MT-1621-107 entfällt die Beschreibung der Intervention.

Detaillierte Informationen zum Studiendesign und zu den erhobenen Endpunkten der Einzelstudien mit Behandelten sind den jeweiligen Studienunterlagen (33, 40-43, 54-56, 59, 60, 66-68) sowie Anhang 4-E zu entnehmen. Detaillierte Informationen zum Studiendesign und zu den erhobenen Endpunkten der Einzelstudien mit Unbehandelten sind den jeweiligen Studienunterlagen (42, 44, 45, 56, 57, 61, 62, 68) zu entnehmen.

Tabelle 4-37: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zugrunde liegende Einzelstudien)

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population**[a] <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen**[b] **(Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
MT-1621-101	Nicht-interventioneller, multizentrischer, retrospektiver Chart Review	Patientinnen und Patienten mit TK2d	**Behandelte:** n = 38 patientenindividuell max. 400 mg/kg/Tag dC und 400 mg/kg/Tag dT bzw. max. 400 mg/kg/Tag dCMP und 400 mg/kg/Tag dTMP oral/über Ernährungssonde Auftitration von niedriger Anfangsdosis (100-130 mg/kg/Tag pro Nukleos(t)id). **Unbehandelte (historische Kontrollkohorte):** 101-UPD: n = 103 101-MUPD: n = 69	Studiendauer: nicht zutreffend aufgrund des Studiendesigns Datenextraktion: Die Daten wurden am 11. August 2021 für die Auswertung extrahiert.	Studienzentren: USA, Spanien und Israel Zeitraum: Einschluss 1. Patientin/ Patient: 30. Oktober 2018 Einschluss letzte/r Patientin/Patient: 28. März 2019	**Primärer Endpunkt** • Zeit bis zum Tod **Weitere Wirksamkeits-endpunkte** • MM („Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“, „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“, „Stehen mit Unterstützung“, „Stehen ohne Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“, „Gehen ohne Unterstützung“, “Treppensteigen mit Unterstützung“, „Treppensteigen ohne Unterstützung“, Laufen) • Künstliche Beatmung • Künstliche Ernährung • Motorische Funktions-tests (Egen Klassifikation, HFMSE, CHOP-INTEND,

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population**[a] <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen**[b] **(Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
			Für die Nutzen-bewertung relevante Teilpopulation (Alter bei Symptombeginn ≤ 12 Jahre): **Behandelte:** n = 29 **Unbehandelte (historische Kontrollkohorte):** 101-UPD: n = 82 101-MUPD: n = 56			6MWT, NSAA, MRC Muscle Scale[1]) • Lungenfunktionstests (FVC [L], FVC [% des Vorhersagewertes], FEV1[1], MIP[1], SNIP[1], MEP[1], PEF[1], PCF[1]) • Anzahl respiratorischer Infektionen • Größe, Gewicht, BMI • CK-Werte[1] • EQ-5D-5L[1,2] • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (INQoL[1,3]) **Verträglichkeitsendpunkte** • Behandlungsexposition • UE • Klinische Laborparameter • Vitalzeichen • EKG • Hospitalisierungen

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population**[a] <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen**[b] **(Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
TK0102	Prospektive, offene, einarmige interventionelle Phase II-Studie	Patientinnen und Patienten mit TK2d	**Behandelte:** n = 47 Zieldosis: 400 mg/kg/Tag Doxecitin und 400 mg/kg/Tag Doxribtimin oral/über Ernährungssonde Auftitration (ca. vier Wochen): **Tag 1:** 130 mg/kg/Tag Doxecitin und 130 mg/kg/Tag Doxribtimin **Tag 15:** 260 mg/kg/Tag Doxecitin und 260 mg/kg/Tag Doxribtimin, sofern die vorherige Dosis gut verträglich war **Tag 29:** 400 mg/kg/Tag Doxecitin und 400 mg/kg/Tag Doxribtimin, sofern	Screeningphase: Tag -28 bis 1 Behandlungsphase: Beginnend mit der ersten Dosis der Behandlung (Studientag 1) bis zum Studienabbruch, Studienende durch den Sponsor oder Tod, je nachdem, was zuerst eintrat. Datenschnitte: Interimsanalysen 15. März 2024 und 14. März 2025 Finaler Datenschnitt: geplant für August 2026	Studienzentren: USA (ein Zentrum), Spanien (vier Zentren) und Israel (zwei Zentren) Studienbeginn: (Einschluss 1. Patientin/ Patient): 10. Juli 2019 Studiendauer: 10. Juli 2019, nach der Dossiereinreichung abgeschlossen Studienende: bei vorliegender Markzulassung und kommerzieller Verfügbarkeit in der jeweiligen Region globales Ende: finale Studienvisite der/des letzten Patientin/Patienten	**Wirksamkeitsendpunkte** • MM („Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“, „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“, „Stehen mit Unterstützung“, „Stehen ohne Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“, „Gehen ohne Unterstützung“, “Treppensteigen mit Unterstützung“, „Treppensteigen ohne Unterstützung“, „Laufen“, „Eigenständig anziehen“ und „Eigenständig waschen“) • Motorische Funktionstests (Egen Klassifikation, HFMSE, CHOP-INTEND, 6MWT, NSAA, RULM, 10MWRTT, 100MWRTT, EK-R, Gesamtscore des PROMIS-Instruments

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population**[a] <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen**[b] **(Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
			die vorherige Dosis gut verträglich war Patientinnen und Patienten, die zuvor dCMP/dTMP oder dC/dT erhielten, wurden auf Doxecitin und Doxribtimin umgestellt <u>Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation (Alter bei Symptombeginn ≤ 12 Jahre):</u> **Behandelte:** n = 38			für körperliche Funktionsfähigkeit - Obere Extremität, Gesamtscore des PROMIS-Instruments für körperliche Funktionsfähigkeit - Mobilität) • Künstliche Ernährung • Künstliche Beatmung • Lungenfunktionstest (FEV1, FVC, MIP, SNIP, MEP, PEF, PCF) • Größe, Gewicht, BMI • Allgemeinzustand (CGI-I, PGI-I) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität o INQoL **Verträglichkeitsendpunkte** • UE • Körperliche Untersuchung • Vitalzeichen • EKG • Klinische Laborparameter

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population**[a] <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen**[b] **(Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						Weitere Endpunkte: • Biomarker • Pharmakokinetische Analysen
MT-1621-107	Nicht-interventioneller, multizentrischer, retrospektiver Chart Review	Patientinnen und Patienten mit TK2d	**Behandelte:** n = 18 **Unbehandelte:** n = 43 Die Behandelten der Studie MT-1621-107 erhielten dC/dT, dCMP/dTMP oder Doxecitin und Doxribtimin außerhalb einer Studie des Sponsors. Daher gab es keine durch das Protokoll präspezifizierten Vorgaben für die Intervention.	Studiendauer: nicht zutreffend aufgrund des Studiendesigns Datenextraktion: Die Daten wurden am 9. Februar 2022 für die Auswertung extrahiert.	Studienzentren: Italien, Russland, Spanien, Türkei, UK, USA, Mexiko, Puerto Rico Zeitraum: Einschluss 1. Patientin/ Patient: 22. September 2021 Einschluss letzte/r Patientin/Patient: 21. Januar 2022	**Primärer Endpunkt** • Überlebensstatus **Sekundäre Endpunkte** • MM („Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“, „Aus der Rückenlage auf die Seite rollen“, „Aufrecht sitzen mit Unterstützung“, „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“, „Aufstehen“, „Stehen mit Unterstützung“, „Stehen ohne Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“, „Gehen ohne Unterstützung“, „Treppensteigen mit Unterstützung“, „Treppensteigen ohne Unterstützung“, “Springen“, „Hüpfen“, „Laufen“)

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population**[a] <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen**[b] **(Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
			Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation (Alter bei Symptombeginn ≤ 12 Jahre): **Behandelte:** n = 13 **Unbehandelte:** n = 27			• Künstliche Beatmung • Künstliche Ernährung • CGI-S, CGI-I **Verträglichkeitsendpunkte** • Behandlungsexposition • UE

TK0114	Nicht-interventioneller, multizentrischer retrospektiver Chart Review	Patientinnen und Patienten mit TK2d, die im Rahmen des globalen EAP (Studie TK0113) zum Stichtag 01. März 2024 mit Doxecitin und Doxribtimin behandelt wurden	**Behandelte:**
			n = 43
			
			Zieldosis:
			400 mg/kg/Tag Doxecitin und 400 mg/kg/Tag Doxribtimin oral/über Ernährungssonde
			Auftitration (ca. vier Wochen):
			Tag 1:
			130 mg/kg/Tag Doxecitin und 130 mg/kg/Tag Doxribtimin
				Studiendauer:
				nicht zutreffend aufgrund des Studiendesigns
				Datenschnitt:
				Einschluss von Behandelten in die Datenerhebung zum Stichtag 01. März 2024
					Patientinnen und Patienten mit Wohnort in: Argentinien, Brasilien, Costa Rica, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Ghana, Indien, Irland, Israel, Italien, Mexiko, Türkei, Ukraine
					Zeitraum:
					nicht zutreffend aufgrund des Studiendesigns
						Erhobene Variablen
						(*: keine Datenerhebung für Patientinnen und Patienten, deren Daten bereits in der Studie MT-1621-107 erhoben wurden)
						• Demografische Daten
						  ○ Geburtsmonat und -jahr
						  ○ Land des Wohnortes
						  ○ Geschlecht
						  ○ Ethnische Herkunft
						  ○ Ethnizität
						• Datum der Einverständniserklärung

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population**[a] <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen**[b] **(Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
			Tag 15: 260 mg/kg/Tag Doxecitin und 260 mg/kg/Tag Doxribtimin, sofern die vorherige Dosis gut verträglich war **Tag 29:** 400 mg/kg/Tag Doxecitin und 400 mg/kg/Tag Doxribtimin, sofern die vorherige Dosis gut verträglich war <u>Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation (individuelle Patienten mit Alter bei Symptombeginn ≤ 12 Jahre):</u> **Behandelte:** n = 29			• Patienten-ID, Studienzentren-ID, eingeschlossen in die Studie MT-1621-107 (ja/nein) • Behandlungsdauer mit Pyrimidin-Nukleos(t)iden vor Einschluss in das globale EAP (Studie TK0113) und Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin nach Einschluss in das globale EAP (Studie TK0113) o Studienmedikation (dC/dT, dCMP/dTMP, oder Doxecitin und Doxribtimin) o Beginn jedes Dosierungs-intervalls bei gleicher Dosierung und Häufigkeit

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population**[a] <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen**[b] **(Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						○ Ende jedes Dosierungsintervall bei gleicher Dosierung und Häufigkeit, oder laufend ○ Dosierung ○ Häufigkeit ○ Dosisanpassung und Grund der Anpassung • Gesamtüberleben ○ Datum des letzten Kontakts ○ Patientin oder Patient lebend oder verstorben ○ Todesursache • Diagnose ○ Genetisch bestätigte Diagnose* ○ Datum der TK2d-Diagnose ○ Alter bei Symptombeginn

						• Indexpatientin oder -patient* • Existenz weiterer Familienmitglieder der Patientin oder des Patienten, bei denen TK2d diagnostiziert wurde, und bestehendes Verwandtschafts-verhältnis zwischen ihnen* • Für weitere mit TK2d diagnostizierte Familienmitglieder: Angaben zu einer Teilnahme am klinischen Entwicklungs-programm* • Verträglichkeits-endpunkte o UE (Gesamt) o SUE (Gesamt und nach SOC und PT) o SUE, die zum Behandlungs-abbruch führten o SUE, die zu einer Dosisanpassung führten o UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren o Schwere UE

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population**[a] <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen**[b] **(Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						○ UE, die zum Tod führten
TK0110	Nicht-interventioneller, multizentrischer retrospektiver Chart Review	Patientinnen und Patienten mit TK2d aus den Studien MT-1621-107, TK0102 und MT-1621-101	Patientinnen und Patienten: n = 43 Es erfolgte keine Behandlung im Rahmen der Studie TK0110 s. Studie MT-1621-101, TK0102 und MT-1621-107 für Beschreibung der jeweiligen Intervention	Studiendauer: nicht zutreffend aufgrund des Studiendesigns Datenauswertung: Die Daten wurden am 24. Juni 2024 ausgewertet.	Studienzentren: USA, Spanien, Russland, Türkei, Israel, Italien Zeitraum: nicht zutreffend aufgrund des Studiendesigns	**Erhobene Variablen** • Indexpatientin oder -patient • Familienmitglied der Patientin oder des Patienten, bei dem TK2d diagnostiziert wurde, ist im klinischen Entwicklungsprogramm eingeschlossen • Verwandtschafts-verhältnisse zwischen den Familienmit-gliedern, die mit TK2d diagnostiziert wurden und in das klinische Entwicklungsprogramm eingeschlossen sind, und der Patientin oder dem Patienten

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population**[a] <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen**[b] **(Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
TK0112	Nicht-interventioneller, multizentrischer retrospektiver Chart Review	Patientinnen und Patienten mit TK2d	**Unbehandelte:** n = 49	Studiendauer: nicht zutreffend aufgrund des Studiendesigns Datenauswertung: Die Daten wurden am 21. Dezember 2023 ausgewertet.	Patientinnen und Patienten mit Wohnort in: Argentinien, Chile, China, Finnland, Frankreich, Griechenland, Israel, Kanada, Mayotte, Schweden, Spanien, Tschechien, UK, USA	**Erhobene Variablen** • Demografische Daten o Geburtsmonat und/oder -jahr o Land des Wohnortes • Datum der TK2d-Diagnose (erste genetisch bestätigte Diagnose) • Indexpatientin oder -patient • Existenz weiterer Familienmitglieder der Patientin oder des Patienten, bei denen TK2d diagnostiziert wurde, und bestehendes Verwandtschafts-verhältnis zwischen ihnen

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population**[a] <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen**[b] **(Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						• Für mit TK2d diagnostizierte Familienmitglieder: Angaben zu einer Teilnahme an einer klinischen Studie, am globalen EAP (Studie TK0113) und/oder einer Publikation zu TK2d
UPD, Updated-UPD	Datenbanken bestehend aus publizierten individuellen Daten von Unbehandelten mit TK2d	Patientinnen und Patienten mit TK2d	**Unbehandelte:** UPD: n = 103 Updated-UPD: n = 128 Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation (Alter bei Symptombeginn ≤ 12 Jahre): Die Updated-UPD selbst wurde nicht in Analysen verwendet. Die Unbehandelten der Updated-UPD wurden mit den Unbehandelten der Studie MT-1621-107 zur ISE-UPD zusammengefasst (Abschnitt 4.3.2.3.2.1.2.1).	Studiendauer: nicht zutreffend aufgrund des Studiendesigns Datenumfang: UPD: bis einschließlich 17. Juni 2019 verfügbare Daten Updated-UPD: bis einschließlich 31. Oktober 2021 verfügbare Daten	Suchzeiträume (SLR): UPD: 1. Oktober 2001 bis einschließlich 1. Januar 2016 und 1. Januar 2016 bis einschließlich 17. Juni 2019 Datenbank: PubMed Updated-UPD: 18. Juni 2019 bis einschließlich 31. Oktober 2021 Datenbanken: PubMed, MEDLINE,	**UPD** • Demografische und Baseline-Charakteristika: ○ Geschlecht ○ Gesamtüberleben ○ Alter zum Todeszeitpunkt ○ Alter bei Symptombeginn ○ Alter bei Beginn der künstlichen Beatmung ○ Ethnische Herkunft/Ethnizität ○ Verwandtschafts-grad

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population**[a] <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen**[b] **(Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
			Nachfolgend wird daher die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation der ISE-UPD angegeben. **Unbehandelte:** ISE-UPD: n = 116 ISE-MUPD[4]: n = 92		EMBASE, Biosis, Northern Light	• Krankheitsspezifische Charakteristika: o CK-Status o PEG-Sonde o Hypotonie, Schwäche o Künstliche Beatmung o Alter bei Verlust eigenständiger Atmung o Überlebensstatus o Elektromyografie (myopathisch oder neuropathisch) o Vorhandensein von RRF in Muskelbiopsien o mtDNA o *TK2*-Mutationen o Gehfähigkeit (auf einen Rollstuhl angewiesen, nie gehfähig gewesen, selbstständig gehfähig) o Alter bei Verlust der Gehfähigkeit

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population**[a] <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen**[b] **(Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						○ Alter, in dem der Karnofsky/Lansky (Global Motor Function) Score < 50 fiel ○ CK-Wert ○ Motorische Bewertungsskala ○ Todesursache ○ Augensymptomatik (progressive externe Ophthalmoplegie, Ptose) ○ Gastrointestinaler Status (Ernährungs-probleme) ○ mtDNA (geringer mtDNA-Gehalt/geringe mtDNA-Kopienzahl, mtDNA-Deletionen vorhanden/nicht vorhanden)

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population**[a] <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen**[b] **(Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						○ neuromuskulärer Status (Dysarthrie, Dysphagie, Schwäche der Gesichtsmuskeln [Diplegie des Gesichts], Hyporeflexie, Verlust erworbener motorischer Fähigkeiten, Atemschwierig-keiten/-stillstand [künstliche Beatmung erforderlich]) **Updated-UPD** • Demografische und Baseline-Charakteristika: ○ Geschlecht ○ Geburtsdatum ○ Alter bei Symptombeginn ○ Alter zum Todeszeitpunkt ○ Letztes bekanntes Lebensalter

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population**[a] <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen**[b] **(Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						• Krankheitsspezifische Charakteristika: o Gehfähigkeit o Gehfähigkeit niemals erreicht o Alter bei Verlust der Gehfähigkeit o Künstliche Beatmung o Karnofsky/Lansky (Global Motor Function) Score < 50 o Alter, in dem der Karnofsky/Lansky (Global Motor Function) Score < 50 fiel o Alter bei Behandlungsbeginn (Jahre)** o Behandlungsbeginn (Datum)** o Mutationen (*TK2*-Allele)
a: Die Studienpopulationen wurden jeweils für die Nutzenbewertung für das Anwendungsgebiet „Kinder und Erwachsene mit genetisch bestätigter TK2d mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres“ zugeschnitten.						

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population**[a] <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen**[b] **(Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
b: Bei dC/dT und dCMP/dTMP handelt es sich um nicht GMP-konforme Formulierungen. Bei Doxecitin und Doxribtimin handelt es sich um eine GMP-konforme Formulierung. 1: Diese Parameter werden in der Studie MT-1621-101 nur bei den individuellen Patientendaten gelistet. 2: Der EQ-5D-5L wurde in der Studie MT-1621-101 nur in dem Studienzentrum in den USA seit Februar 2018 erhoben. 3: Der INQoL wurde in der Studie MT-1621-101 nur in einem spanischen Studienzentrum seit 2015 erhoben, jedoch konnten die Daten nicht verifiziert werden, da keine zertifizierte Übersetzung vorlag. 4: Alle Unbehandelten der ISE-UPD werden in die ISE-MUPD eingeschlossen, wenn sie folgende Kriterien erfüllen: nicht vor dem Alter verstorben, in dem die jüngste behandelte Person die Behandlung begonnen hat; letztes bekanntes Lebensalter liegt nicht vor dem frühesten Alter, in dem die jüngste behandelte Person die Behandlung begonnen hat; Alter bei Symptombeginn ist verfügbar; Alter zum Todeszeitpunkt bzw. letztes bekanntes Lebensalter (nach dem Alter bei Symptombeginn) ist verfügbar * keine Datenerhebung für Patientinnen und Patienten, deren Daten bereits in der Studie MT-1621-107 erhoben wurden ** Drei Patientinnen bzw. Patienten haben nach ihrem Einschluss in die UPD im Rahmen einer klinischen Studie eine Behandlung gegen TK2d erhalten. Für diese Patientinnen und Patienten wurde der Beginn der Behandlung erfasst und sie wurden nur bis zum Beginn der Behandlung in den Analysen als Unbehandelte berücksichtigt. Quellen: (33, 40-45, 54-62, 66-68)					

Tabelle 4-38: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie[a]	**Nukleos(t)id-Therapie**	**Historische unbehandelte Kontrollkohorte**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
MT-1621-101	nicht GMP-konformes dC/dT und/oder dCMP/dTMP • patientenindividuell max. 400 mg/kg/Tag dC und 400 mg/kg/Tag dT bzw. 400 mg/kg/Tag dCMP und 400 mg/kg/Tag dTMP oral/über Ernährungssonde • Auftitration von niedriger Anfangsdosis (für gewöhnlich) 100-130 mg/kg/Tag pro Nukleos(t)id	keine Intervention	Retrospektiver Chart Review, in dem kein Studienmedikament verabreicht wurde. Die Behandlung mit dC/dT oder dCMP/dTMP erfolgte im Rahmen von CUPs oder EAPs des Sponsors.

Studie[a]	**Nukleos(t)id-Therapie**	**Historische unbehandelte Kontrollkohorte**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
TK0102	GMP-konformes Doxecitin und Doxribtimin • Zieldosis 400 mg/kg/Tag Doxecitin und 400 mg/kg/Tag Doxribtimin in Wasser gelöst oral/über Ernährungssonde • drei gleiche Dosen pro Tag im Abstand von ca. 6 (± 2) Stunden zusammen mit Nahrung • <u>Auftitration (ca. vier Wochen):</u> Tag 1: 130 mg/kg/Tag Doxecitin und 130 mg/kg/Tag Doxribtimin Tag 15: 260 mg/kg/Tag Doxecitin und 260 mg/kg/Tag Doxribtimin, sofern die vorherige Dosis gut verträglich war Tag 29: 400 mg/kg/Tag Doxecitin und 400 mg/kg/Tag Doxribtimin, sofern die vorherige Dosis gut verträglich war	nicht zutreffend[b]	Die Verabreichung war definiert mit oder ohne Nahrung vor Amendment 3 des Studienprotokolls. Verabreichung mit Nahrung wurde mit Amendment 3 definiert. Es erfolgte eine Umstellung von Patientinnen und Patienten, die zuvor dCMP/dTMP oder dC/dT erhielten, auf Doxecitin und Doxribtimin: • Bei voriger stabiler Erhaltungsdosis von 400 mg/kg/Tag pro Nukleos(t)id jeglicher Formulierung: Weiterbehandlung mit der gleichen Dosis Doxecitin und Doxribtimin (drei gleich große Tagesdosen) • Bei voriger Gesamtdosis < 400 mg/kg/Tag pro Nukleos(t)id jeglicher Formulierung: Umstellung auf eine der folgenden Dosen (je nachdem, welche Dosis der vorherigen Dosis der Patientinnen und Patienten am nächsten kam): o 130 mg/kg/Tag Doxecitin und 130 mg/kg/Tag Doxribtimin o 260 mg/kg/Tag Doxecitin und 260 mg/kg/Tag Doxribtimin o 400 mg/kg/Tag Doxecitin und 400 mg/kg/Tag Doxribtimin o Auftitration gemäß Dosistitrationsplan, wo zutreffend

Studie[a]	**Nukleos(t)id-Therapie**	**Historische unbehandelte Kontrollkohorte**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
MT-1621-107	Nicht GMP-konformes dC/dT oder dCMP/dTMP, GMP-konformes Doxecitin und Doxribtimin	Die Studie umfasste individuelle Unbehandelte, die keine Intervention erhielten. Ein Vergleich mit einer historischen unbehandelten Kontrollkohorte wurde nicht angestellt.	Retrospektiver Chart Review, in dem kein Studienmedikament verabreicht wurde. Die Behandelten der Studie MT-1621-107 erhielten dC/dT, dCMP/dTMP oder Doxecitin und Doxribtimin außerhalb einer Studie des Sponsors. Daher gab es keine durch das Protokoll präspezifizierten Vorgaben für die Intervention.
TK0114	GMP-konformes Doxecitin und Doxribtimin • Zieldosis: 400 mg/kg/Tag Doxecitin und 400 mg/kg/Tag Doxribtimin in Wasser gelöst oral/über Ernährungssonde • drei gleiche Dosen pro Tag im Abstand von ca. 6 (± 2) Stunden zusammen mit Nahrung • Auftitration (ca. vier Wochen): Tag 1: 130 mg/kg/Tag Doxecitin und 130 mg/kg/Tag Doxribtimin Tag 15: 260 mg/kg/Tag Doxecitin und 260 mg/kg/Tag Doxribtimin, sofern die vorherige Dosis gut verträglich war Tag 29: 400 mg/kg/Tag Doxecitin und 400 mg/kg/Tag Doxribtimin, sofern die vorherige Dosis gut verträglich war	nicht zutreffend[b]	Retrospektiver Chart Review, in dem kein Studienmedikament verabreicht wurde. Die Behandelten der Studie TK0114 erhielten Doxecitin und Doxribtimin im Rahmen des globalen EAP (Studie TK0113). Die Verabreichung mit Nahrung wurde vor Amendment 3 des Treatment Plans nur bei schlechter Verträglichkeit empfohlen. Verabreichung mit Nahrung wurde mit Amendment 3 des Treatment Plans definiert.

a: Auf eine Beschreibung der Intervention der Studie TK0110 wird verzichtet, da in dieser Studie keine neuen Patientinnen und Patienten behandelt, sondern zusätzliche Daten zur TK2d-Familienanamnese von Patientinnen und Patienten der Studien MT-1621-101, TK0102, MT-1621-107 erhoben wurden. Für die Studien und weiteren Quellen, die Unbehandelte enthalten (Studie TK0112, Updated-UPD), und die Unbehandelten der Studie MT-1621-107 entfällt die Beschreibung der Intervention, da hier niemand behandelt wurde.
b: Die Studie umfasst ausschließlich Behandelte. Ein Vergleich mit einer historischen unbehandelten Kontrollkohorte wurde nicht angestellt.
Quellen: (40-42)

Detaillierte Informationen zu den Baseline-Charakteristika der Studienpopulationen der Einzelstudien MT-1621-101, TK0102, MT-1621-107, TK0110, TK0112 und der Updated-UPD sind den jeweiligen Studienunterlagen (40-45, 97) zu entnehmen. Da der Fokus des vorliegenden Dossiers auf den integrierten Analysen der ISE und der ISS liegt, in die Daten der Einzelstudien eingehen, wird auf eine Beschreibung der Studienpopulationen der Einzelstudien verzichtet. Die Charakterisierung der Studienpopulation erfolgt auf der Ebene der integrierten Analysen (ISE und ISS) in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.2. Die Baseline-Charakteristika der Studienpopulation der Studie TK0114 werden in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.2.3 dargestellt, da im vorliegenden Dossier eine separate Darstellung der Verträglichkeitsendpunkte dieser Studie erfolgt.

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.

Bei der Studie MT-1621-101 handelt es sich um eine retrospektive, einarmige, multizentrische, nicht-interventionelle Phase II-Studie (Chart Review) von Patientinnen und Patienten mit TK2d, die mit dC/dT und/oder dCMP/dTMP im Rahmen von CUPs bzw. von EAPs behandelt wurden, sowie einer historischen Kontrollkohorte von Unbehandelten (40). Das primäre Ziel dieser Studie war die Beschreibung der Verträglichkeit und Wirksamkeit einer Behandlung von Patientinnen und Patienten mit TK2d mit Pyrimidin-Nukleos(t)iden. Die Daten wurden über den gesamten in den Patientenakten verfügbaren Zeitraum kontinuierlich bis zur letzten verfügbaren Erhebung erhoben und am 11. August 2021 für die Auswertung extrahiert. In der retrospektiven Studie MT-1621-101 selbst erfolgte keine interventionelle Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin. Aufgrund des retrospektiven Designs war keine Behandlungs- oder Beobachtungsdauer a priori definiert. Es wurde über alle erhobenen Endpunkte hinweg der

jeweils größtmögliche in den Patientenakten verfügbare Zeitraum betrachtet. Die mediane Behandlungsdauer der Gesamtpopulation der Studie MT-1621-101 belief sich auf 1,6 Jahre. Die mediane Behandlungsdauer der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation (Alter bei Symptombeginn ≤ 12 Jahre) betrug 1,52 Jahre.

Die Studie TK0102 ist eine prospektive, offene, einarmige, multizentrische, interventionelle Phase II-Studie zur Charakterisierung der Sicherheit und Wirksamkeit einer Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin bei Patientinnen und Patienten mit TK2d, die bereits an der retrospektiven Studie MT-1621-101 teilgenommen haben (41). Patientinnen und Patienten, die mit dC/dT und/oder dCMP/dTMP und/oder Doxecitin und Doxribtimin vorbehandelt waren und nicht an der Studie MT-1621-101 teilgenommen haben, konnten mit Genehmigung des Sponsors ebenfalls in die Studie TK0102 eingeschlossen werden. Die prospektive Studie TK0102 hatte eine geplante Laufzeit von drei bis vier Jahren, bzw. bis zur kommerziellen Verfügbarkeit von Doxecitin und Doxribtimin. Die Behandlung der Patientinnen und Patienten sowie die Erhebung aller Endpunkte erfolgte über die gesamte Laufzeit der Studie. Es gibt keine Hinweise auf Unterschiede in den Beobachtungsdauern zwischen den Endpunkten. Es liegen Interimsanalysen zu den Datenschnitten 15. März 2024 und 14. März 2025 vor, wobei letzterer im Rahmen des Zulassungsverfahrens von der EMA angefordert wurde. Der finale Datenschnitt ist im August 2026 geplant. Zum Datenschnitt am 15. März 2024 belief sich die mediane Behandlungsdauer der Gesamtpopulation auf 52,96 Monate (entspricht 4,41 Jahren). Die mediane Behandlungsdauer der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation (Alter bei Symptombeginn ≤ 12 Jahre) belief sich zum Datenschnitt am 15. März 2024 auf 52,73 Monate (entspricht 4,39 Jahren). Zum Datenschnitt am 14. März 2025 belief sich die mediane Behandlungsdauer der Gesamtpopulation auf 64,82 Monate (entspricht 5,40 Jahren). Die mediane Behandlungsdauer der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation (Alter bei Symptombeginn ≤ 12 Jahre) belief sich zum Datenschnitt am 14. März 2025 auf 64,69 Monate (entspricht 5,39 Jahren).

Die Studie MT-1621-107 ist ein retrospektiver, multizentrischer, nicht-interventioneller Chart Review zur Erfassung des Überlebensstatus von Unbehandelten mit TK2d und mit dC/dT, dCMP/dTMP und/oder Doxecitin und Doxribtimin Behandelten mit TK2d (42). Die Daten wurden über den gesamten in den Patientenakten verfügbaren Zeitraum kontinuierlich bis zur letzten verfügbaren Erhebung erhoben und am 9. Februar 2022 für die Auswertung extrahiert. In der retrospektiven Studie MT-1621-107 selbst erfolgte keine interventionelle Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin. Aufgrund des retrospektiven Designs war keine Behandlungs- oder Beobachtungsdauer a priori definiert. Es wurde über alle erhobenen Endpunkte hinweg der jeweils größtmögliche in den Patientenakten verfügbare Zeitraum betrachtet. Die mediane Behandlungsdauer der Gesamtpopulation der Studie MT-1621-107 belief sich auf 0,6 Jahre. Angaben zur medianen Behandlungsdauer der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation (Alter bei Symptombeginn ≤ 12 Jahre) wurden in den Studienunterlagen der Studie MT-1621-107 nicht gemacht. Für die Unbehandelten liegen keine Angaben zur medianen Behandlungsdauer vor, da sie keine Behandlung erhielten.

Die Studie TK0114 ist ein retrospektiver, multizentrischer, nicht-interventioneller Chart Review mit dem Ziel, Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Therapie mit Doxecitin und Doxribtimin bei Patientinnen und Patienten mit TK2d, die im Rahmen des globalen EAP (Studie TK0113) behandelt wurden, zu sammeln (33). Detaillierte Angaben zur Studie TK0114 sind Abschnitt 4.3.2.3.2.1.2.3 zu entnehmen. In der retrospektiven Studie TK0114 selbst erfolgte keine interventionelle Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin. Aufgrund des retrospektiven Designs war keine Behandlungs- oder Beobachtungsdauer a priori definiert. Es wurde über alle erhobenen Endpunkte hinweg der jeweils größtmögliche in den Patientenakten verfügbare Zeitraum betrachtet. Die mediane Behandlungsdauer der Gesamtpopulation der Studie TK0114 belief sich auf 1,17 Jahre. Angaben zur medianen Behandlungsdauer der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation (Alter bei Symptombeginn ≤ 12 Jahre) sind Tabelle 4-68 zu entnehmen.

Bei der Studie TK0110 handelt es sich um einen retrospektiven, multizentrischen, nicht-interventionellen Chart Review mit dem Ziel, zusätzliche Daten (Verwandtschaftsverhältnisse und Status als Indexpatientin oder -patient) zur Beurteilung des Lead-Time-Bias von Behandelten und Unbehandelten mit TK2d zu sammeln, die an den Studien MT-1621-101, TK0102 oder MT-1621-107 zu Doxecitin und Doxribtimin teilgenommen haben (43). Der Lead-Time-Bias wird dadurch verursacht, dass bei bekannter TK2d-Diagnose einer Patientin oder eines Patienten weitere Angehörige durch Screening früher diagnostiziert werden können. Die Daten wurden am 24. Juni 2024 ausgewertet. In der retrospektiven Studie TK0110 selbst wurden keine neuen Patientinnen und Patienten eingeschlossen und es erfolgte keine interventionelle Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin. Aufgrund des Studiendesigns war keine Behandlungs- und Beobachtungsdauer a priori definiert. Die Behandlungs- und Beobachtungsdauern ergeben sich vielmehr aus den Daten der zugrunde liegenden Studien MT-1621-101, TK0102 und MT-1621-107.

Die Behandelten dieser beschriebenen Studien bilden gemeinsam die Population „ISE-Behandelte“.

Die Studie TK0112 ist ein retrospektiver, multizentrischer, nicht-interventioneller Chart Review, dessen Ziel es war, zusätzliche Daten (Verwandtschaftsverhältnisse, demografische und krankheitsspezifische Daten) von Unbehandelten, die in der Literatur identifiziert wurden, zu sammeln (44). Diese Daten ermöglichen die Bewertung potenzieller Verzerrungen in den Überlebenszeitanalysen des klinischen Entwicklungsprogramms von Doxecitin und Doxribtimin und umfassen Informationen zum Status als Indexpatientin oder -patient, zu weiteren Familienmitgliedern mit TK2d einschließlich des Verwandtschaftsgrades und einer Teilnahme am klinischen Entwicklungsprogramm. Weiterhin wurden Geburtsdatum, Land des Wohnortes und Datum der TK2d-Diagnose (erste genetisch bestätigte Diagnose) erhoben. Die Daten wurden am 21. Dezember 2023 ausgewertet. In der retrospektiven Studie TK0112 selbst wurden keine neuen Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Da nur Daten zu Unbehandelten erhoben wurden, war keine Behandlungsdauer definiert. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns war keine Beobachtungsdauer a priori definiert. Es wurde der gesamte in den Patientenakten verfügbare Zeitraum betrachtet.

Die Datensammlung unbehandelter Patientinnen und Patienten (Updated-UPD) bildet den natürlichen Krankheitsverlauf der TK2d anhand von bis einschließlich 31. Oktober 2021 verfügbaren patientenindividuellen Daten von Unbehandelten mit TK2d ab, welche durch eine SLR identifiziert wurden (45). Die Updated-UPD bildet gemeinsam mit den individuellen Unbehandelten der Studie MT-1621-107 die Population „ISE-Unbehandelte“ (ISE-UPD). Durch Ausschluss von Unbehandelten, die vor dem niedrigsten Alter, in dem eine Behandelte oder ein Behandelter die Behandlung begonnen hat, gestorben sind oder zensiert wurden, sowie von Unbehandelten, deren Alter bei Symptombeginn und/oder deren letztes bekanntes Lebensalter/Sterbealter unbekannt waren, wurde aus der ISE-UPD die ISE-MUPD gebildet. Durch dieses Vorgehen wurde der Immortal-Time-Bias adressiert. Detaillierte Informationen können Abbildung 4-5 entnommen werden. Bei der Updated-UPD handelt es sich nicht um eine klinische Studie, sondern um eine Datensammlung Unbehandelter, sodass keine Beobachtungsdauer definiert war. Es wurde der jeweils größtmögliche in den Patientenakten verfügbare Zeitraum betrachtet. Angaben zur Behandlungsdauer liegen nicht vor, da die Unbehandelten keine Behandlung erhalten haben.

Die Unbehandelten der Studie MT-1621-107 und der Updated-UPD bilden unter Berücksichtigung der ergänzend in den Studien TK0110 und TK0112 erhobenen Daten die ISE-MUPD.

4.3.2.3.2.1.2 Darstellung der ISE, der ISS und der Studie TK0114

Im vorliegenden Dossier werden vergleichende Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Tod basierend auf der ISE-ETT dargestellt. Diese beruhen auf der ISE, unterscheiden sich jedoch in der Methodik der Adjustierung für Confounder. Weitere Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität und Morbidität werden im Rahmen der ISE mithilfe von nicht-adjustierten Responderanalysen oder deskriptiv dargestellt. Endpunkte der Nutzendimension Verträglichkeit werden im Rahmen der ISS deskriptiv dargestellt. Für die Studie TK0114 lagen nur begrenzt Daten vor, daher werden Endpunkte der Nutzendimension Verträglichkeit für diese Studie in diesem Dossier separat dargestellt. Aufgrund der begrenzten Datenverfügbarkeit liegen keine ausreichenden Daten zur Auswertung in der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität vor.

Nachfolgend werden das Design und die Studienpopulation der integrierten Zusammenfassungen (ISE und ISS) beschrieben. Die Charakterisierung der ISE und ISS und die durchgeführten Interventionen sind in Tabelle 4-39 und Tabelle 4-40 aufgeführt. Die Beschreibung des Designs der ISE und ihrer Studienpopulation erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.2.1, die Beschreibung des Designs der ISS und ihrer Studienpopulation in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.2.2. Die Charakterisierung der Studie TK0114 und die durchgeführten Interventionen sind in Tabelle 4-37 beschrieben. Die Beschreibung des Designs der Studie TK0114 und ihrer Studienpopulation erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.2.3.

Tabelle 4-39: Charakterisierung der eingeschlossenen Analysen– weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISE und ISS)

Analyse	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population**[a] <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**
ISE	Integrierte Zusammenfassung der Wirksamkeit von Doxecitin und Doxribtimin mit gepoolten Daten von Patientinnen und Patienten mit TK2d	Patientinnen und Patienten mit TK2d	**Behandelte:** n = 104 **Unbehandelte (historische Kontrollkohorte Updated-UPD und aus MT-1621-107):** ISE-UPD: n = 153 ISE-MUPD: n = 114 Informationen zu den Interventionen der der ISE zugrunde liegenden Einzelstudien MT-1621-101, TK0102, MT-1621-107 und TK0114 können Tabelle 4-37 und den jeweiligen Studienunterlagen entnommen werden.	Studiendauer: nicht zutreffend aufgrund des Studiendesigns Datenschnitt: In Übereinstimmung mit den Datenschnitten der noch laufenden Studie TK0102 wurde die ISE für die Datenschnitte 15. März 2024 und 14. März 2025 ausgewertet.	Entsprechende Informationen zu den der ISE zugrunde liegenden Einzelstudien MT-1621-101, TK0102, MT-1621-107, TK0110, TK0112, TK0114 und der Updated-UPD können Tabelle 4-37 sowie den jeweiligen Studienunterlagen entnommen werden.	**Primärer Endpunkt** • Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn • Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn • Anzahl und relativer Anteil der Todesfälle über die Beobachtungsdauer **Weitere Wirksamkeitsendpunkte** • MM („Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“, „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“, „Stehen ohne Unterstützung“, „Stehen ohne Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“, „Gehen ohne Unterstützung“, „Treppensteigen mit Unterstützung“, „Treppensteigen ohne Unterstützung“, „Laufen“) • Künstliche Beatmung • Künstliche Ernährung

Analyse	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population[a]** <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**
			Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation (Alter bei Symptombeginn ≤ 12 Jahre): Behandelte: n = 82 Unbehandelte (historische Kontrollkohorte Updated-UPD und aus MT-1621-107): ISE-UPD: n = 116 ISE-MUPD: n = 92	Informationen zu den Datenschnitten, -extraktionen und -auswertungen der weiteren der ISE zugrunde liegenden Einzelstudien MT-1621-101, MT-1621-107, TK0110, TK0112, TK0114 und der Updated-UPD können Tabelle 4-37 sowie den jeweiligen Studienunterlagen entnommen werden.		
ISS	Integrierte Zusammenfassung der Verträglichkeit von Doxecitin und Doxribtimin mit gepoolten Daten von behandelten Patientinnen und Patienten mit TK2d	Patientinnen und Patienten mit TK2d	**Behandelte:** n = 67 Informationen zu den Interventionen der der ISS zugrunde liegenden Einzelstudien MT-1621-101, TK0102 und MT-1621-107 können Tabelle 4-37 und den jeweiligen Studienunterlagen entnommen werden.	Studiendauer: nicht zutreffend aufgrund des Studiendesigns Datenschnitt:	Studienzentren: Entsprechende Informationen zu den der ISS zugrunde liegenden Einzelstudien MT-1621-101, TK0102 und MT-1621-107 können Tabelle 4-37 und den jeweiligen Studienunterlagen entnommen werden.	**Erhobene Variablen:** • Demografische und Baseline-Charakteristika • Medizinische Vorgeschichte • Vor- und Begleitmedikation • Behandlungsexposition • UE • Klinische Laborparameter • Vitalzeichen

Analyse	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population[a]** <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**
			<u>Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation (Alter bei Symptombeginn ≤ 12 Jahre):</u> <u>Behandelte:</u> n = 50	In Übereinstimmung mit dem von der EMA im Rahmen der Zulassung angeforderten Datenschnitt der Studie TK0102 wurde die ISS für den Datenschnitt 15. März 2024 ausgewertet. Informationen zu den Datenschnitten, -extraktionen und -auswertungen der weiteren der ISS zugrunde liegenden Einzelstudien MT-1621-101 und MT-1621-107 können Tabelle 4-37 und den jeweiligen Studienunterlagen entnommen werden.	<u>Zeitraum:</u> s. „Studienzentren“	• Schwangerschaft • EKG (wurde nur für die gepoolte Analyse der Studien MT-1621-101 und TK0102 ausgewertet) **Explorative Endpunkte** • Dosisabhängigkeit des Studienmedikaments • Mögliche Wechselwirkungen zwischen Studien-medikament und demografischen Merkmalen • Mögliche Wechselwirkungen zwischen Studien-medikament und Vor-/ Begleiterkrankungen • Mögliche Wechselwirkungen zwischen Studien-medikament und bei mitochondrialen Erkrankungen häufig verwendeten Nahrungsergänzungs-mitteln

Analyse	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population[a]** <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**
						• Mögliche Entzugserscheinungen

a: Die Studienpopulationen wurden jeweils für die Nutzenbewertung für das Anwendungsgebiet „Kinder und Erwachsene mit genetisch bestätigter TK2d mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres“ zugeschnitten.

Quellen: (31, 63-65)

Tabelle 4-40: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISE und ISS)

Analyse	**Nukleos(t)id-Therapie**	**Historische unbehandelte Kontrollkohorte (Updated-UPD und MT-1621-107)**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
ISE	nicht GMP-konformes dC/dT oder dCMP/dTMP, GMP-konformes Doxecitin und Doxribtimin	keine Intervention	Weiterführende Informationen zu den Interventionen der jeweiligen Einzelstudien können Tabelle 4-38 sowie den Studienunterlagen der jeweiligen Einzelstudien entnommen werden (33, 40-42, 54-56, 59, 60, 66-68).
ISS	nicht GMP-konformes dC/dT oder dCMP/dTMP, GMP-konformes Doxecitin und Doxribtimin	nicht zutreffend[a]	Weiterführende Informationen zu den Interventionen der jeweiligen Einzelstudien können Tabelle 4-38 sowie den Studienunterlagen der jeweiligen Einzelstudien entnommen werden (33, 40-42, 54-56, 59, 60, 66-68).
a: Die ISS umfasst nur Behandelte.			

4.3.2.3.2.1.2.1 Beschreibung der ISE

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.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hinBei der ISE handelt es sich um eine integrierte Analyse der Wirksamkeit von Doxecitin und Doxribtimin mit gepoolten Daten von Patientinnen und Patienten mit TK2d, die mit chemisch reinen (nicht GMP-konformen) Pyrimidin-Nukleosiden (dC/dT) und/oder -Nukleotiden (dCMP/dTMP) und/oder mit GMP-konformem Doxecitin und Doxribtimin im Rahmen von zwei retrospektiven abgeschlossenen Phase II-Studien (Studie MT-1621-101 und Studie MT-1621-107), einer prospektiven offenen Phase II-Studie (Studie TK0102), und im Rahmen von vom Sponsor unterstützten globalen EAP (Studie TK0113, Datenauswertung zum Stichtag 01. März 2024 in Studie TK0114) behandelt wurden. Für die prospektive laufende Studie TK0102 wird dabei der Datenschnitt vom 14. März 2025 herangezogen, da dieser von der EMA im Rahmen der Zulassung angefordert wurde. Im vorliegenden Dossier wird daher der Datenschnitt vom 14. März 2025 herangezogen, da dieser von der EMA im Rahmen der Zulassung angefordert wurde. Die Ergebnisse des Datenschnitts vom 15. März 2024 sind in Anhang 4-G vollständig dargestellt. Eine externe Kontrollkohorte wurde anhand von Daten zu Unbehandelten aus der Literatur (Updated-UPD) sowie zu Unbehandelten, die an der Studie MT-1621-107 teilnahmen, erstellt. Zudem liefern zwei nicht-interventionelle Studien (Studie TK0110 und Studie TK0112) zusätzliche Informationen (demografische und krankheitsspezifische Daten, Angaben zum Lead-Time-Bias und Immortal-Time-Bias) zu den Patientinnen und Patienten der drei oben genannten Phase II-Studien und den in der Literatur identifizierten Unbehandelten (Updated-UPD).

Die ISE zielt darauf ab, durch das Zusammenführen von Patientendaten aus verschiedenen Studien eine erweiterte Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte zu ermöglichen und mehr Informationen zu Subgruppen von Interesse zu liefern, die größere Patientenzahlen umfassen als die einzelnen Studien.

Behandelte mussten eine bestätigte Genmutation im *TK2*-Gen aufweisen, um in die ISE eingeschlossen zu werden. Zudem durfte keine andere genetische oder polygenetische Erkrankung vorliegen. Weiterhin mussten Informationen zum Verlauf der Erkrankung, zumindest aber zum Überlebensstatus, verfügbar sein, und die Behandelten mussten eine Behandlung mit Pyrimidin-Nukleos(t)iden erhalten haben. Es wurden Behandelte eingeschlossen, die mit mindestens einer Dosis einer beliebigen Formulierung des Studienmedikaments (nicht GMP-konformes dC/dT bzw. dCMP/dTMP oder GMP-konformes Doxecitin und Doxribtimin) behandelt wurden. Detaillierte Informationen zu den Interventionen in den Einzelstudien MT-1621-101, TK0102, MT-1621-107 und TK0114, die der ISE zugrunde liegen, können Tabelle 4-37 und den jeweiligen Studienunterlagen entnommen werden (33, 40-42, 54, 56, 83).

Für die retrospektiven Studien MT-1621-101 und MT-1621-107 mussten Patientenakten oder zumindest Informationen zum Überleben (Studie TK0114) vorhanden sein. Unbehandelte mussten patientenindividuelle Daten und eine genetische Bestätigung der *TK2*-Genmutation vorweisen, um in die Updated-UPD eingeschlossen zu werden.

Patientinnen und Patienten, die an der Studie MT-1621-101 teilgenommen hatten, konnten in die Studie TK0102 übergehen. Ebenso schloss die Studie TK0114 auch Patientinnen und Patienten ein, die bereits Teil der Studie MT-1621-107 waren. Unbehandelte aus der Literatur konnten ebenfalls in mehr als einer identifizierten Publikation vorkommen. Aus diesen Gründen war es wichtig, dass jede Patientin bzw. jeder Patient nur einmal in die ISE eingeht („individuelle Patientinnen und Patienten“) und Duplikate vermieden werden. Aus der Studie MT-1621-101 wurden 38 individuelle Behandelte in die ISE eingeschlossen, aus der Studie TK0102 12 individuelle Behandelte. Aus der Studie TK0114 wurden 37 individuelle Behandelte aufgenommen. Aus der Studie MT-1621-107 wurden 17 individuelle Behandelte und 40 individuelle Unbehandelte eingeschlossen. Weiterhin wurden 113 individuelle Unbehandelte der Updated-UPD aufgenommen. Die Population „ISE-Behandelte“ umfasste damit 104 individuelle Behandelte, von denen 82 Personen einen Symptombeginn im Alter von ≤ 12 Jahren hatten. Nach dem Ausschluss von Unbehandelten, die für die Überlebenszeitanalyse nicht infrage kamen, umfasste die ISE-MUPD 114 Unbehandelte, von denen 92 Personen einen Symptombeginn im Alter von ≤ 12 Jahren hatten. Der Patientenfluss der ISE ist in Abbildung 4-6 dargestellt.

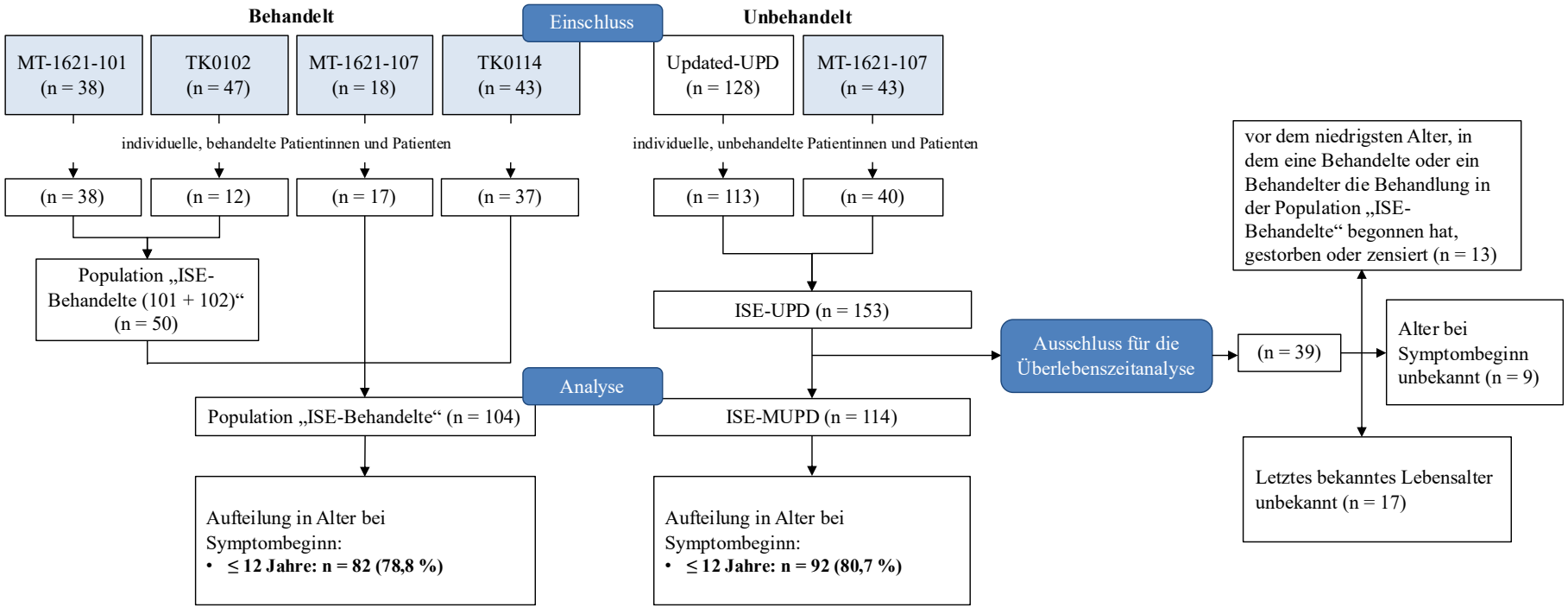


Abbildung 4-6: Patientenfluss der ISE

Als primärer Endpunkt wurden die Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn und seit Behandlungsbeginn sowie die Anzahl und der relative Anteil der Todesfälle über die Beobachtungsdauer ausgewertet. Zudem wurden weitere Endpunkte zu MM („Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“, „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“, „Stehen mit Unterstützung“, „Stehen ohne Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“, „Gehen ohne Unterstützung“, „Treppensteigen mit Unterstützung“, „Treppensteigen ohne Unterstützung“, „Laufen“), zu künstlicher Beatmung und zu künstlicher Ernährung ausgewertet. Im vorliegenden Dossier werden adjustierte vergleichende Analysen für die Endpunkte zur Zeit bis zum Tod auf der Datengrundlage der ISE dargestellt, die als ISE-ETT bezeichnet werden (Abschnitt 4.3.2.3.2.2).

Weitere Endpunkte der integrierten Analysen in den Nutzendimensionen Mortalität (Todesfälle) und Morbidität werden im Rahmen der ISE deskriptiv dargestellt. Zusätzlich werden Endpunkte der integrierten Analysen in der Nutzendimension Morbidität anhand nicht-adjustierter Responderanalysen dargestellt. Aufgrund der begrenzten Datenverfügbarkeit liegen keine ausreichenden Daten zur Auswertung in der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität vor.

Da es sich bei der ISE nicht um eine klinische Studie, sondern um eine integrierte Analyse handelt, war keine Behandlungs- und Beobachtungsdauer a priori definiert. Die Behandlungs- und die Beobachtungsdauer ergeben sich vielmehr aus den Daten der zugrundeliegenden Einzelstudien. Für die retrospektiven Studien MT-1621-101, MT-1621-107 und TK0114 sowie für die Updated-UPD wurde stets der gesamte aus den Patientenakten verfügbare Zeitraum herangezogen. Für die Updated-UPD ist keine Behandlungsdauer definiert, da es sich um eine Datensammlung Unbehandelter handelt. Für die prospektive Studie TK0102 wurden alle verfügbaren Daten bis zum Datenschnitt vom 14. März 2025 herangezogen. Die Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin und die Erhebung der Endpunkte erfolgten über den gesamten Zeitraum der Studie TK0102. Es gibt keine Hinweise auf unterschiedliche Beobachtungsdauern zwischen den relevanten Endpunkten. Die tatsächliche Behandlungs- und die tatsächliche Beobachtungsdauer werden nachfolgend für jedes Analyseset der ISE/ISE-ETT dargestellt (Tabelle 4-46, Tabelle 4-51 und Tabelle 4-56).

Relevante Population für das Dossier

Die Studienpopulation der ISE wurde für die Fragestellung des vorliegenden Dossiers post hoc auf die für das Anwendungsgebiet relevante Studienpopulation zugeschnitten. Das hier dargestellte Anwendungsgebiet umfasst Kinder und Erwachsene mit genetisch bestätigter TK2d mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres.

Die demografischen Merkmale, die krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika, die Informationen zur Diagnose sowie die Endpunkte zur Mortalität und Morbidität wurden anhand des FAS der ISE und mehrerer von ihm abgeleiteter Analysesets analysiert (Tabelle 4-41). Die Definitionen aller Analysesets sind in Abschnitt 4.2.5.2.3 und Abschnitt 4.2.5.6.3 beschrieben.

Tabelle 4-41: Charakterisierung der Analysesets – weitere Untersuchungen (ISE und ISE-ETT)

Analysedatensatz	Behandelte N = 82 n (%)	Unbehandelte N = 116 n (%)
FAS[a]	82 (100)	116 (100)
FAS – vollständige Datensätze[b,c]	77 (93,9)	57 (49,1)
EP[c,d]	82 (100)	92 (79,3)
EP – vollständige Datensätze[b,c]	77 (93,9)	56 (48,3)
EP – IPTW[d]	77 (93,9)	56 (48,3)
EP – imputiert – IPTW[d]	77 (93,9)	33 (28,4)

a: Eine Beschreibung des FAS ist in Abschnitt 4.2.5.2.3 zu finden. Diese Population wird nicht für die vergleichenden Analysen der Endpunkte zur Zeit bis zum Tod herangezogen. Alle deskriptiv dargestellten Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität und Morbidität sowie alle anhand von Responderanalysen dargestellten Endpunkte in der Nutzendimension Morbidität werden für das FAS dargestellt.
b: Das FAS und die EP unterscheiden sich nach der Reduktion auf vollständige Datensätze (bezogen auf relevante Confounder und weitere Faktoren (Baseline-Charakteristika)) nur durch eine unbehandelte Person, sie sind daher vergleichbar.
c: Für die Berechnung des Prozentanteils wird die Gesamtanzahl der Behandelten (N = 82) bzw. der Unbehandelten (N = 116) mit einem Alter bei Symptombeginn ≤ 12 Jahren der EP herangezogen.
d: Eine Beschreibung der EP ist in Abschnitt 4.2.5.2.3 zu finden. Diese Population wird nicht unmittelbar für die vergleichenden Analysen der Endpunkte zur Zeit bis zum Tod herangezogen. Jedoch werden von ihr die EP – IPTW und die EP – imputiert – IPTW abgeleitet, die für die vergleichenden Analysen betrachtet werden.
Quelle: (69)

Charakterisierung der Studienpopulation

Die demografischen Merkmale, die krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika sowie Informationen zur Diagnose der Patientinnen und Patienten der ISE sind für das FAS in Tabelle 4-42, Tabelle 4-43 und Tabelle 4-44 und für die EP sowie EP – IPTW in Tabelle 4-47, Tabelle 4-48 und Tabelle 4-49 dargestellt. Die demografischen Merkmale, die krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika sowie Informationen zur Diagnose der Patientinnen und Patienten der ISE sind für die EP sowie EP – imputiert – IPTW in Tabelle 4-52, Tabelle 4-53 und Tabelle 4-54 dargestellt.

a. FAS

Charakteristika der Patientinnen und Patienten im FAS

Tabelle 4-42: Charakterisierung der Studienpopulation (demografische Merkmale) – weitere Untersuchungen (ISE: FAS)

Charakteristikum/ Ausprägung	**Behandelte N = 82**	**Unbehandelte N = 116**
Alter bei Symptombeginn (Jahre)		
n	82	116
MW (SD)	2,13 (2,05)	1,87 (2,23)
Median (Min; Max)	1,50 (0,0; 11,7)	1,17 (0,0; 11,0)
Alter bei Symptombeginn nach Kategorien, n (%)		
≤ 2 Jahre	56 (68,3)	90 (77,6)
> 2 bis ≤ 12 Jahre	26 (31,7)	26 (22,4)
Alter bei Behandlungsbeginn (jegliche Behandlung[a]) (Jahre)[b]		
n	82	n. z.
MW (SD)	8,43 (8,94)	n. z.
Median (Min; Max)	4,26 (0,7; 35,5)	n. z.
Alter bei Behandlungsbeginn (jegliche Behandlung[a]) nach Kategorien[b], n (%)		
Kategorie 1		
≤ 2 Jahre	19 (23,2)	n. z.
> 2 bis ≤ 12 Jahre	44 (53,7)	n. z.
> 12 bis < 18 Jahre	6 (7,3)	n. z.
≥ 18 Jahre	13 (15,9)	n. z.
Kategorie 2		
≤ 18 Jahre	69 (84,1)	n. z.
> 18 Jahre	13 (15,9)	n. z.
Geburtsjahr		
n	82	60
MW (SD)	2011,0 (9,5)	2002,0 (13,0)
Median (Min; Max)	2014,0 (1983; 2023)	2005,5 (1965; 2020)
Geburtsjahr nach Kategorien, n (%)		
< 2000	11 (13,4)	24 (20,7)
≥ 2000	71 (86,6)	36 (31,0)
Nicht berichtet	0	56 (48,3)

Charakteristikum/ Ausprägung	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 116
Geschlecht, n (%)		
Männlich	46 (56,1)	62 (53,4)
Weiblich	36 (43,9)	52 (44,8)
Nicht berichtet	0	2 (1,7)
Ethnische Herkunft, n (%)		
Weiß	67 (81,7)	24 (20,7)
Schwarz	4 (4,9)	0
Asiatisch	4 (4,9)	2 (1,7)
Ureinwohners Amerikas und Alaskas	1 (1,2)	0
Ureinwohner Hawaiis oder anderer Pazifikstaaten	0	0
Andere	2 (2,4)	0
Nicht berichtet	4 (4,9)	90 (77,6)
Ethnizität, n (%)		
Hispanisch oder lateinamerikanisch	30 (36,6)	12 (10,3)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	41 (50,0)	14 (12,1)
Nicht berichtet	11 (13,4)	90 (77,6)
Geografische Region des Wohnortes, n (%)		
Nordamerika	18 (22,0)	27 (23,3)
Europa	27 (32,9)	20 (17,2)
Rest der Welt	37 (45,1)	21 (18,1)
Nicht berichtet	0	47 (40,5)
Unbekannt	0	1 (0,9)
Behandlungsverzögerung (Jahre)[b]		
n	82	n. z.
MW (SD)	6,30 (8,22)	n. z.
Median (Min; Max)	3,24 (0,2; 30,2)	n. z.

Charakteristikum/ Ausprägung	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 116
Behandlungsverzögerung nach Kategorien[b,c], n (%)		
≤ 6 Monate	11 (13,4)	n. z.
> 6 Monate bis ≤ 1 Jahr	13 (15,9)	n. z.
> 1 Jahr bis ≤ 5 Jahre	29 (35,4)	n. z.
> 5 Jahre bis ≤ 10 Jahre	13 (15,9)	n. z.
> 10 Jahre	16 (19,5)	n. z.

a: „Jegliche Behandlung“ ist als „jegliche Formulierung der Studienmedikation“ definiert.
b: Alter bei Behandlungsbeginn und Behandlungsverzögerung wurden nur für Behandelte erhoben.
c: Die Behandlungsverzögerung ist die Zeit zwischen Symptom- und Behandlungsbeginn.
Quelle: (69)

Nachfolgend werden die demografischen Merkmale der Behandelten und Unbehandelten des FAS beschrieben (Tabelle 4-42). Es ist zu beachten, dass die Aussagekraft der Daten durch den hohen Anteil nicht berichteter Werte bei den Unbehandelten eingeschränkt sein kann.

Bei den Behandelten des FAS lag das Alter bei Symptombeginn im Median bei 1,50 Jahren, bei den Unbehandelten bei 1,17 Jahren. Dabei zeigten etwa zwei Drittel der Behandelten (68,3 %) und etwa drei Viertel der Unbehandelten (77,6 %) die ersten TK2d-Symptome im Alter von ≤ 2 Jahren.

Angaben zum Alter bei Behandlungsbeginn liegen ausschließlich für die Behandelten vor, da die Unbehandelten keine Behandlung erhielten. Bei Behandlungsbeginn waren die Behandelten im Median 4,26 Jahre alt. Dabei waren die meisten Behandelten zu Behandlungsbeginn > 2 bis ≤ 12 Jahre (53,7 %) bzw. ≤ 18 Jahre alt (84,1 %).

Angaben zur Behandlungsverzögerung liegen ausschließlich für die Behandelten vor, da die Unbehandelten keine Behandlung erhielten. Diese betrug 3,24 Jahre im Median. Behandlungsverzögerungen von > 1 bis ≤ 5 Jahren traten dabei am häufigsten auf (35,4 %).

Die Behandelten wurden im Median im Jahr 2014,0 geboren, wobei 86,6 % im Jahr 2000 oder später geboren wurden. Das Geburtsjahr der Unbehandelten war im Median das Jahr 2005,5, und 31,0 % wurden im Jahr 2000 oder später geboren. Die Angaben von fast der Hälfte der Unbehandelten (48,3 %) wurden nicht berichtet.

Bei den Behandelten waren 56,1 % der Patientinnen und Patienten männlich, bei den Unbehandelten waren es 53,4 %.

Bei 81,7 % der Behandelten und 20,7 % der Unbehandelten handelte es sich jeweils um Patientinnen und Patienten weißer ethnischer Herkunft. 4,9 % der Behandelten und 1,7 % der Unbehandelten waren asiatischer ethnischer Herkunft. Für 4,9 % der Behandelten und 77,6 % der Unbehandelten lagen keine Angaben zur ethnischen Herkunft vor.

Die Hälfte der Behandelten (50,0 %) und 12,1 % der Unbehandelten waren nicht hispanischer bzw. nicht lateinamerikanischer Ethnizität. Für 13,4 % der Behandelten und 77,6 % der Unbehandelten lagen keine Angaben zur Ethnizität vor.

Die Behandelten hatten ihren Wohnort in Europa (32,9 %) und Nordamerika (22,0 %), und fast die Hälfte lebte im Rest der Welt (45,1 %). Bei den Unbehandelten hatten 23,2 % ihren Wohnort in Nordamerika und 17,2 % in Europa, während der Wohnort von 18,1 % im Rest der Welt lag. Bei 40,5 % der Unbehandelten lagen keine Angaben zur geografischen Region des Wohnortes vor, und bei einem Unbehandelten (0,9 %) war sie unbekannt.

Tabelle 4-43: Charakterisierung der Studienpopulation (krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika) – weitere Untersuchungen (ISE: FAS)

Charakteristikum/ Ausprägung	**Behandelte N = 82**	**Unbehandelte N = 116**
Krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika		
Gehfähigkeit[a], n (%)		
Ja	24 (29,3)	10 (8,6)
Nein	28 (34,1)	15 (12,9)
Nicht erhoben[b]	29 (35,4)	0
Fehlend	1 (1,2)	91 (78,4)
Mobilitätshilfe, n (%)		
Bettlägerig	1 (1,2)	0
Steh-/Gehhilfe[c]	2 (2,4)	0
Fahrbare Mobilitätshilfen[d]	15 (18,3)	0
Nicht erhoben[e]	43 (52,4)	116 (100)
Fehlend	21 (25,6)	0
Künstliche Beatmung erforderlich[f], n (%)		
Ja	31 (37,8)	49 (42,2)
Nein	22 (26,8)	23 (19,8)
Nicht erhoben[b]	29 (35,4)	0
Fehlend	0	44 (37,9)
Art der künstlichen Beatmung[f], n (%)		
Invasiv (Tracheotomie)	10 (12,2)	5 (4,3)
Invasiv (keine Tracheotomie)	0	1 (0,9)
Nicht-invasiv (z. B. BiPAP, CPAP)	20 (24,4)	7 (6,0)
Fehlend	1 (1,2)	36 (31,0)
Nicht anwendbar	51 (62,2)	67 (57,8)

Charakteristikum/ Ausprägung	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 116
Umfang der künstlichen Beatmung[f] (Std./Tag)		
n	28	8
MW (SD)	14,7 (7,1)	20,3 (6,4)
Median (Min; Max)	11,0 (8; 24)	24,0 (10; 24)
Künstliche Ernährung erforderlich[f], n (%)		
Ja	19 (23,2)	8 (6,9)
Nein	33 (40,2)	18 (15,5)
Nicht erhoben[b,g]	30 (36,6)	90 (77,6)
Nahrungsaufnahme über künstliche Ernährung[f] (prozentualer Anteil/Tag)		
25 %	1 (1,2)	0
50 %	0	1 (0,9)
75 %	3 (3,7)	1 (0,9)
100 %	12 (14,6)	4 (3,4)
Fehlend	3 (3,7)	2 (1,7)
Nicht anwendbar	63 (76,8)	108 (93,1)
Erreichen von mindestens einem MM, n (%)		
Ja	49 (59,8)	26 (22,4)
Nein	3 (3,7)	0
Fehlend	30 (36,6)	90 (77,6)
Alter bei Erreichen des ersten MM (Jahre)		
n	48	19
MW (SD)	0,38 (0,25)	0,54 (0,49)
Median (Min; Max)	0,32 (0,1; 1,3)	0,33 (0,2; 1,8)
Erreichen von ≥ 4 MM, n (%)		
Ja	44 (53,7)	16 (13,8)
Nein	8 (9,8)	10 (8,6)
Fehlend	30 (36,6)	90 (77,6)
MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ erreicht, n (%)		
Ja	49 (59,8)	23 (19,8)
Nein	3 (3,7)	3 (2,6)
Fehlend	30 (36,6)	90 (77,6)
Alter bei Erreichen des MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ (Jahre)		
n	43	12
MW (SD)	0,33 (0,19)	0,36 (0,46)
Median (Min; Max)	0,28 (0,1; 0,9)	0,21 (0,2; 1,8)

Charakteristikum/ Ausprägung	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 116
MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ erreicht, n (%)		
Ja	47 (57,3)	20 (17,2)
Nein	5 (6,1)	6 (5,2)
Fehlend	30 (36,6)	90 (77,6)
Alter bei Erreichen des MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ (Jahre)		
n	43	13
MW (SD)	0,58 (0,13)	0,55 (0,11)
Median (Min; Max)	0,58 (0,2; 0,9)	0,50 (0,4; 0,8)
MM „Stehen mit Unterstützung“ erreicht, n (%)		
Ja	44 (53,7)	18 (15,5)
Nein	8 (9,8)	8 (6,9)
Fehlend	30 (36,6)	90 (77,6)
Alter bei Erreichen des MM „Stehen mit Unterstützung“ (Jahre)		
n	31	3
MW (SD)	0,74 (0,19)	0,81 (0,05)
Median (Min; Max)	0,70 (0,5; 1,3)	0,83 (0,8; 0,8)
MM „Stehen ohne Unterstützung“ erreicht, n (%)		
Ja	41 (50,0)	18 (15,5)
Nein	11 (13,4)	8 (6,9)
Fehlend	30 (36,6)	90 (77,6)
Alter bei Erreichen des MM „Stehen ohne Unterstützung“ (Jahre)		
n	33	7
MW (SD)	0,89 (0,22)	0,88 (0,14)
Median (Min; Max)	0,83 (0,5; 1,4)	0,83 (0,8; 1,2)
MM „Gehen mit Unterstützung“ erreicht, n (%)		
Ja	44 (53,7)	12 (10,3)
Nein	8 (9,8)	14 (12,1)
Fehlend	30 (36,6)	90 (77,6)
Alter bei Erreichen des MM „Gehen mit Unterstützung“ (Jahre)		
n	35	1
MW (SD)	1,11 (1,24)	0,83 (-)
Median (Min; Max)	0,85 (0,5; 8,2)	0,83 (0,8; 0,8)

Charakteristikum/ Ausprägung	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 116
MM „Gehen ohne Unterstützung“ erreicht, n (%)		
Ja	41 (50,0)	19 (16,4)
Nein	11 (13,4)	7 (6,0)
Fehlend	30 (36,6)	90 (77,6)
Alter bei Erreichen des MM „Gehen ohne Unterstützung“ (Jahre)		
n	39	13
MW (SD)	1,06 (0,21)	0,98 (0,13)
Median (Min; Max)	1,00 (0,6; 1,6)	1,00 (0,8; 1,3)
MM „Treppensteigen mit Unterstützung“ erreicht, n (%)		
Ja	36 (43,9)	9 (7,8)
Nein	16 (19,5)	17 (14,7)
Fehlend	30 (36,6)	90 (77,6)
Alter bei Erreichen des MM „Treppensteigen mit Unterstützung“ (Jahre)		
n	27	0
MW (SD)	1,60 (0,97)	
Median (Min; Max)	1,26 (0,5; 4,3)	
MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“ erreicht, n (%)		
Ja	22 (26,8)	5 (4,3)
Nein	30 (36,6)	21 (18,1)
Fehlend	30 (36,6)	90 (77,6)
Alter bei Erreichen des MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“ (Jahre)		
n	16	0
MW (SD)	1,72 (1,07)	
Median (Min; Max)	1,49 (0,5; 4,3)	
MM „Laufen“ erreicht, n (%)		
Ja	24 (29,3)	5 (4,3)
Nein	28 (34,1)	21 (18,1)
Fehlend	30 (36,6)	90 (77,6)
Alter bei Erreichen des MM „Laufen“ (Jahre)		
n	19	1
MW (SD)	1,73 (0,63)	1,50 (-)
Median (Min; Max)	1,85 (0,6; 3,0)	1,50 (1,5; 1,5)

Charakteristikum/ Ausprägung	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 116
Keinen MM jemals erreicht, n (%)		
Ja	3 (3,7)	0
Nein	49 (59,8)	26 (22,4)
Fehlend	30 (36,6)	90 (77,6)
MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ nie erreicht, n (%)		
Ja	3 (3,7)	3 (2,6)
Nein	49 (59,8)	23 (19,8)
Fehlend	30 (36,6)	90 (77,6)
MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ nie erreicht, n (%)		
Ja	5 (6,1)	6 (5,2)
Nein	47 (57,3)	20 (17,2)
Fehlend	30 (36,6)	90 (77,6)
MM „Stehen mit Unterstützung“ nie erreicht, n (%)		
Ja	8 (9,8)	8 (6,9)
Nein	44 (53,7)	18 (15,5)
Fehlend	30 (36,6)	90 (77,6)
MM „Stehen ohne Unterstützung“ nie erreicht, n (%)		
Ja	11 (13,4)	8 (6,9)
Nein	41 (50,0)	18 (15,5)
Fehlend	30 (36,6)	90 (77,6)
MM „Gehen mit Unterstützung“ nie erreicht, n (%)		
Ja	8 (9,8)	14 (12,1)
Nein	44 (53,7)	12 (10,3)
Fehlend	30 (36,6)	90 (77,6)
MM „Gehen ohne Unterstützung“ nie erreicht, n (%)		
Ja	11 (13,4)	7 (6,0)
Nein	41 (50,0)	19 (16,4)
Fehlend	30 (36,6)	90 (77,6)
MM „Treppensteigen mit Unterstützung“ nie erreicht, n (%)		
Ja	16 (19,5)	17 (14,7)
Nein	36 (43,9)	9 (7,8)
Fehlend	30 (36,6)	90 (77,6)

Charakteristikum/ Ausprägung	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 116
MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“ nie erreicht, n (%)		
Ja	30 (36,6)	21 (18,1)
Nein	22 (26,8)	5 (4,3)
Fehlend	30 (36,6)	90 (77,6)
MM „Laufen“ nie erreicht, n (%)		
Ja	28 (34,1)	21 (18,1)
Nein	24 (29,3)	5 (4,3)
Fehlend	30 (36,6)	90 (77,6)
Verlust eines beliebigen MM, n (%)		
Ja	41 (50,0)	20 (17,2)
Nein	11 (13,4)	6 (5,2)
Fehlend	30 (36,6)	90 (77,6)
Alter bei Verlust des ersten MM (Jahre)		
n	40	13
MW (SD)	4,31 (6,09)	4,25 (3,91)
Median (Min; Max)	1,88 (0,5; 27,3)	3,00 (0,5; 13,0)
Verlust des MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“, n (%)		
Ja	23 (28,0)	11 (9,5)
Nein	29 (35,4)	15 (12,9)
Fehlend	30 (36,6)	90 (77,6)
Alter bei Verlust des MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ (Jahre)		
n	23	6
MW (SD)	2,01 (2,09)	5,22 (6,03)
Median (Min; Max)	1,30 (0,5; 10,5)	2,13 (0,5; 15,0)
Verlust des MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“, n (%)		
Ja	19 (23,2)	8 (6,9)
Nein	33 (40,2)	18 (15,5)
Fehlend	30 (36,6)	90 (77,6)
Alter bei Verlust des MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ (Jahre)		
n	19	4
MW (SD)	2,77 (2,76)	4,50 (7,06)
Median (Min; Max)	1,56 (0,8; 10,5)	1,21 (0,5; 15,1)

Charakteristikum/ Ausprägung	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 116
Verlust des MM „Stehen mit Unterstützung“, n (%)		
Ja	18 (22,0)	10 (8,6)
Nein	34 (41,5)	16 (13,8)
Fehlend	30 (36,6)	90 (77,6)
Alter bei Verlust des MM „Stehen mit Unterstützung“ (Jahre)		
n	15	4
MW (SD)	3,62 (3,64)	6,71 (5,38)
Median (Min; Max)	1,49 (0,8; 10,8)	6,50 (0,8; 13,0)
Verlust des MM „Stehen ohne Unterstützung“, n (%)		
Ja	18 (22,0)	10 (8,6)
Nein	34 (41,5)	16 (13,8)
Fehlend	30 (36,6)	90 (77,6)
Alter bei Verlust des MM „Stehen ohne Unterstützung“ (Jahre)		
n	17	3
MW (SD)	4,01 (3,46)	3,97 (3,04)
Median (Min; Max)	1,83 (1,0; 10,8)	4,00 (0,9; 7,0)
Verlust des MM „Gehen mit Unterstützung“, n (%)		
Ja	20 (24,4)	7 (6,0)
Nein	32 (39,0)	19 (16,4)
Fehlend	30 (36,6)	90 (77,6)
Alter bei Verlust des MM „Gehen mit Unterstützung“ (Jahre)		
n	20	3
MW (SD)	4,95 (6,50)	8,06 (6,15)
Median (Min; Max)	1,75 (0,8; 28,7)	10,00 (1,2; 13,0)
Verlust des MM „Gehen ohne Unterstützung“, n (%)		
Ja	20 (24,4)	11 (9,5)
Nein	32 (39,0)	15 (12,9)
Fehlend	30 (36,6)	90 (77,6)
Alter bei Verlust des MM „Gehen ohne Unterstützung“ (Jahre)		
n	20	7
MW (SD)	5,26 (6,06)	5,17 (3,84)
Median (Min; Max)	2,92 (1,0; 27,3)	4,00 (0,9; 10,0)

Charakteristikum/ Ausprägung	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 116
Verlust des MM „Treppensteigen mit Unterstützung“, n (%)		
Ja	22 (26,8)	5 (4,3)
Nein	30 (36,6)	21 (18,1)
Fehlend	30 (36,6)	90 (77,6)
Alter bei Verlust des MM „Treppensteigen mit Unterstützung“ (Jahre)		
n	20	2
MW (SD)	5,95 (6,30)	8,25 (6,72)
Median (Min; Max)	3,75 (1,1; 24,2)	8,25 (3,5; 13,0)
Verlust des MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“, n (%)		
Ja	18 (22,0)	4 (3,4)
Nein	34 (41,5)	22 (19,0)
Fehlend	30 (36,6)	90 (77,6)
Alter bei Verlust des MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“ (Jahre)		
n	15	2
MW (SD)	6,69 (6,27)	10,50 (3,54)
Median (Min; Max)	4,53 (1,5; 24,2)	10,50 (8,0; 13,0)
Verlust des MM „Laufen“, n (%)		
Ja	19 (23,2)	3 (2,6)
Nein	33 (40,2)	23 (19,8)
Fehlend	30 (36,6)	90 (77,6)
Alter bei Verlust des MM „Laufen“ (Jahre)		
n	13	1
MW (SD)	5,40 (4,08)	13,00 (-)
Median (Min; Max)	4,18 (1,3; 15,0)	13,00 (13,0; 13,0)
Wiedererlangen eines beliebigen MM, n (%)		
Ja	2 (2,4)	1 (0,9)
Nein	50 (61,0)	25 (21,6)
Fehlend	30 (36,6)	90 (77,6)
Alter bei Wiedererlangen eines MM (Jahre)		
n	2	1
MW (SD)	2,98 (1,86)	2,18 (-)
Median (Min; Max)	2,98 (1,7; 4,3)	2,18 (2,2; 2,2)

Charakteristikum/ Ausprägung	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 116
Wiedererlangen des MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“, n (%)		
Ja	0	0
Nein	52 (63,4)	26 (22,4)
Fehlend	30 (36,6)	90 (77,6)
Alter bei Wiedererlangen des MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ (Jahre)		
n	0	0
MW (SD)		
Median (Min; Max)		
Wiedererlangen des MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“, n (%)		
Ja	0	0
Nein	52 (63,4)	26 (22,4)
Fehlend	30 (36,6)	90 (77,6)
Alter bei Wiedererlangen des MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ (Jahre)		
n	0	0
MW (SD)		
Median (Min; Max)		
Wiedererlangen des MM „Stehen mit Unterstützung“, n (%)		
Ja	1 (1,2)	0
Nein	51 (62,2)	26 (22,4)
Fehlend	30 (36,6)	90 (77,6)
Alter bei Wiedererlangen des MM „Stehen mit Unterstützung“ (Jahre)		
n	1	0
MW (SD)	1,67 (-)	
Median (Min; Max)	1,67 (1,7; 1,7)	
Wiedererlangen des MM „Stehen ohne Unterstützung“, n (%)		
Ja	0	0
Nein	52 (63,4)	26 (22,4)
Fehlend	30 (36,6)	90 (77,6)
Alter bei Wiedererlangen des MM „Stehen ohne Unterstützung“ (Jahre)		
n	0	0
MW (SD)		
Median (Min; Max)		

Charakteristikum/ Ausprägung	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 116
Wiedererlangen des MM „Gehen mit Unterstützung“, n (%)		
Ja	0	0
Nein	52 (63,4)	26 (22,4)
Fehlend	30 (36,6)	90 (77,6)
Alter bei Wiedererlangen des MM „Gehen mit Unterstützung“ (Jahre)		
n	0	0
MW (SD)		
Median (Min; Max)		
Wiedererlangen des MM „Gehen ohne Unterstützung“, n (%)		
Ja	0	1 (0,9)
Nein	52 (63,4)	25 (21,6)
Fehlend	30 (36,6)	90 (77,6)
Alter bei Wiedererlangen des MM „Gehen ohne Unterstützung“ (Jahre)		
n	0	1
MW (SD)		2,18 (-)
Median (Min; Max)		2,18 (2,2; 2,2)
Wiedererlangen des MM „Treppensteigen mit Unterstützung“, n (%)		
Ja	0	0
Nein	52 (63,4)	26 (22,4)
Fehlend	30 (36,6)	90 (77,6)
Alter bei Wiedererlangen des MM „Treppensteigen mit Unterstützung“ (Jahre)		
n	0	0
MW (SD)		
Median (Min; Max)		
Wiedererlangen des MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“, n (%)		
Ja	0	0
Nein	52 (63,4)	26 (22,4)
Fehlend	30 (36,6)	90 (77,6)
Alter bei Wiedererlangen des MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“ (Jahre)		
n	0	0
MW (SD)		
Median (Min; Max)		

Charakteristikum/ Ausprägung	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 116
Wiedererlangen des MM „Laufen“, n (%)		
Ja	1 (1,2)	0
Nein	51 (62,2)	26 (22,4)
Fehlend	30 (36,6)	90 (77,6)
Alter bei Wiedererlangen des MM „Laufen“ (Jahre)		
n	1	0
MW (SD)	4,30 (-)	
Median (Min; Max)	4,30 (4,3; 4,3)	

Die Charakteristika zu den MM beziehen sich für Behandelte auf den Zeitraum vor Behandlungsbeginn. Für Unbehandelte beziehen sie sich auf den Zeitraum des erstmaligen Auftretens des Ereignisses innerhalb der gesamten Beobachtungsdauer, da für sie per Definition keine Baseline existiert.
a: Behandelte müssen den MM „Gehen mit Unterstützung“ oder „Gehen ohne Unterstützung“ zu Baseline erreicht haben, um als gehfähig zu gelten. Unbehandelte müssen den MM „Gehen mit Unterstützung“ oder „Gehen ohne Unterstützung“ erreicht und nicht wieder verloren bzw. erreicht, verloren und wiedererlangt haben, um als gehfähig zu gelten. Für die Bewertung der Gehfähigkeit der Unbehandelten wird die gesamte Beobachtungsdauer herangezogen.
b: Nicht erhoben für Patientinnen und Patienten, die nur an der Studie TK0114 teilgenommen haben.
c: Steh- und Gehhilfen umfassen Gehstöcke, Stehständer, Kinderwagen und Rollatoren.
d: Fahrbare Mobilitätshilfen umfassen Rollstühle, motorisierte Rollstühle, Elektromobile, Kinderwagen und Skateboards.
e: Nicht erhoben für Patientinnen und Patienten, die nur an der Studie MT-1621-107 und/oder an der Studie TK0114 teilgenommen haben. Nicht erhoben für in der Literatur identifizierte Unbehandelte.
f: Für Baseline-Charakteristika zur künstlichen Beatmung und künstlichen Ernährung werden für die Unbehandelten die frühesten verfügbaren Daten herangezogen.
g: Nicht erhoben für in der Literatur identifizierte Unbehandelte. Für Unbehandelte existiert keine echte Baseline.
Quelle: (69)

Nachfolgend werden die krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika der Behandelten und Unbehandelten des FAS beschrieben (Tabelle 4-43). Für Behandelte beziehen sich die Charakteristika „Gehfähigkeit“ bis „Nahrungsaufnahme über künstliche Ernährung“ dabei auf den Status, der dem Datum des Behandlungsbeginns am nächsten liegt. Für Unbehandelte werden die frühesten verfügbaren Daten herangezogen, da für sie per Definition keine Baseline existiert. Die Charakteristika zu den MM beziehen sich für Behandelte auf den Zeitraum vor Behandlungsbeginn. Für Unbehandelte beziehen sie sich auf den Zeitraum des erstmaligen Auftretens des Ereignisses innerhalb der gesamten Beobachtungsdauer, da für sie per Definition keine Baseline existiert. Aufgrund der limitierten Datenverfügbarkeit in dieser ultra-seltenen Erkrankung variieren die Anteile fehlender Angaben zu den krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika bei den Patientinnen und Patienten des FAS, wodurch die Aussagekraft eingeschränkt sein kann.

Bei den Behandelten des FAS waren zu Baseline 29,3 % gehfähig und 34,1 % nicht gehfähig. Für 35,4 % wurde die Gehfähigkeit nicht erhoben, und in 1,2 % der Fälle lagen keine Angaben vor. Bei den Unbehandelten waren 8,6 % gehfähig und 12,9 % nicht gehfähig, während für 78,4 % keine Angaben zur Gehfähigkeit verfügbar waren.

Von den Behandelten waren zu Baseline 1,2 % bettlägerig, 2,4 % nutzten eine Steh- oder Gehhilfe und 18,3 % eine fahrbare Mobilitätshilfe. Für 52,4 % wurden Angaben zur Mobilitätshilfe nicht erhoben, und in 25,6 % der Fälle lagen keine Daten vor. Bei den Unbehandelten waren für dieses Merkmal keine Daten verfügbar.

Zu Baseline benötigten 37,8 % der Behandelten eine künstliche Beatmung, während 26,8 % keine künstliche Beatmung benötigten. Bei 35,4 % der Behandelten wurden dazu keine Daten erhoben. Bei den Unbehandelten benötigten 42,2 % eine künstliche Beatmung und 19,8 % keine künstliche Beatmung. Für 37,9 % der Unbehandelten lagen keine Daten vor.

Die künstliche Beatmung erfolgte bei 12,2 % der Behandelten des FAS zu Baseline invasiv mittels Tracheotomie. Eine invasive Beatmung ohne Tracheotomie wurde nicht berichtet. Eine nicht-invasive Beatmung wurde bei 24,4 % der Behandelten dokumentiert. Bei 1,2 % der Behandelten waren keine Daten verfügbar, und bei 62,2 % waren Angaben zur Art der künstlichen Beatmung nicht anwendbar. Bei den Unbehandelten erfolgte die künstliche Beatmung in 4,3 % invasiv mittels Tracheotomie und in 0,9 % invasiv ohne Tracheotomie. Eine nicht-invasive Beatmung wurde bei 6,0 % berichtet. Bei 31,0 % der Unbehandelten waren keine Daten verfügbar, und bei 57,8 % waren Angaben zur Art der künstlichen Beatmung nicht anwendbar.

Zum Umfang der künstlichen Beatmung lagen Daten von 28 der 82 Behandelten des FAS vor Diese wurden zu Baseline im Median 11,0 Stunden pro Tag künstlich beatmet. Für acht der 116 Unbehandelten waren Daten zum Umfang der künstlichen Beatmung verfügbar. Sie wurden im Median 24,0 Stunden pro Tag künstlich beatmet.

Von den Behandelten des FAS benötigten 23,2 % zu Baseline künstliche Ernährung, während 40,2 % keine künstliche Ernährung benötigten. Für 36,6 % der Behandelten wurden dazu keine Angaben erhoben. Bei den Unbehandelten benötigten 6,9 % künstliche Ernährung und 15,5 % keine künstliche Ernährung. Für 77,6 % der Unbehandelten wurden keine Daten erhoben.

Zu Baseline nahmen 1,2 % der Behandelten des FAS 25 % ihrer täglichen Nahrung über künstliche Ernährung auf. Weitere 3,7 % erhielten 75 % ihrer täglichen Nahrung durch künstliche Ernährung, und 14,6 % nahmen 100 % ihrer Nahrung durch künstliche Ernährung zu sich. Für 3,7 % der Behandelten lagen keine Daten vor, und bei 76,8 % waren Angaben zur Nahrungsaufnahme durch künstliche Ernährung nicht anwendbar.

Ebenso nahmen 0,9 % der Unbehandelten 50 % ihrer täglichen Nahrung über künstliche Ernährung auf. Weitere 0,9 % erhielten 75 % ihrer täglichen Nahrung durch künstliche Ernährung, und 3,4 % nahmen 100 % ihrer Nahrung durch künstliche Ernährung zu sich. Für 1,7 % der Unbehandelten lagen keine Daten vor, und bei 93,1 % waren Angaben zur Nahrungsaufnahme durch künstliche Ernährung nicht anwendbar.

Bei den Behandelten des FAS erreichten jeweils etwas mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten zu Baseline mindestens einen MM (59,8 %) bzw. vier oder mehr MM (53,7 %). Den MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ erreichten 59,8 % der Behandelten, den MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ erreichten 57,3 %.

Bei den weiteren MM verringerte sich dieser Anteil. So wurden „Stehen mit Unterstützung“, „Stehen ohne Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“ und „Gehen ohne Unterstützung“ von jeweils 50,0 % bis 53,7 % der Behandelten erreicht. Bei den folgenden MM nahm der Anteil der Behandelten, die die spezifischen MM erreichten, weiter ab. So erreichten 43,9 % der Behandelten den MM „Treppensteigen mit Unterstützung“, 26,8 % erreichten den MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“ und 29,3 % erreichen den MM „Laufen“. Insgesamt zeigte sich für das Erreichen von MM bei den Behandelten somit ein absteigender Trend mit zunehmendem motorischen Schwierigkeitsgrad.

Bei den Unbehandelten erreichten 22,4 % mindestens einen MM, und 13,8 % erreichten vier oder mehr MM. Den MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ erreichten 19,8 % der Unbehandelten, den MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ erreichten 17,2 %. Bei den weiteren MM verringerte sich dieser Anteil. So wurden „Stehen mit Unterstützung“, „Stehen ohne Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“ und „Gehen ohne Unterstützung“ von jeweils 10,3 % bis 16,4 % der Unbehandelten erreicht. Bei den folgenden MM nahm der Anteil der Unbehandelten, die die spezifischen MM erreichten, weiter ab. So erreichten 7,8 % der Unbehandelten den MM „Treppensteigen mit Unterstützung“, 4,3 % erreichten den MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“ und 4,3 % erreichen den MM „Laufen“. Insgesamt zeigte sich für das Erreichen von MM bei den Unbehandelten somit ebenfalls ein absteigender Trend mit zunehmendem motorischen Schwierigkeitsgrad.

Die Behandelten erreichten den ersten MM im Alter von 0,32 Jahren im Median. Der MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ wurde im Median im Alter von 0,28 Jahren erreicht, während der MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ im Median im Alter von 0,58 Jahren erreicht wurde. Auch die folgenden MM traten noch innerhalb des ersten Lebensjahres auf. So wurden „Stehen mit Unterstützung“, „Stehen ohne Unterstützung“ sowie „Gehen mit Unterstützung“ im Alter von 0,70 Jahren, 0,83 Jahren bzw. 0,85 Jahren im Median erreicht, gefolgt von „Gehen ohne Unterstützung“ mit einem Alter von 1,00 Jahr im Median. Bei den MM „Treppensteigen mit Unterstützung“, „Treppensteigen ohne Unterstützung“ sowie „Laufen“ zeigte sich ein weiterer Anstieg des Alters bei Erreichen. Diese MM wurden im Alter von 1,26 Jahren, 1,49 Jahren bzw. 1,85 Jahren im Median erreicht. Insgesamt zeigte sich für das Alter bei Erreichen von MM bei den Behandelten somit ein aufsteigender Trend mit zunehmendem motorischen Schwierigkeitsgrad.

Die Unbehandelten erreichten den ersten MM im Alter von 0,33 Jahren im Median. Der MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ wurde im Alter von 0,21 Jahren im Median erreicht, während der MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ im Alter von 0,50 Jahren im Median erreicht wurde. Auch die folgenden MM traten noch innerhalb des ersten Lebensjahres auf. So wurden die MM „Stehen mit Unterstützung“ und „Stehen ohne Unterstützung“ in einem Alter von 0,83 Jahren im Median erreicht. Der MM „Gehen mit Unterstützung“ wurde ebenfalls in einem Alter von 0,83 Jahren erreicht (n = 1), gefolgt von „Gehen ohne Unterstützung“ mit einem Alter von 1,00 Jahr im Median. Für den MM „Laufen“ zeigte sich ein weiterer Anstieg, dieser wurde mit 1,50 Jahren (n = 1) erreicht. Insgesamt zeigte sich für das Alter bei Erreichen von MM bei den Unbehandelten somit ebenfalls ein aufsteigender Trend mit zunehmendem motorischen Schwierigkeitsgrad.

Bei den Behandelten hatten 3,7 % der Behandelten zu Baseline zu keinem Zeitpunkt einen MM erreicht. 3,7 % der Behandelten erreichten den MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ nie, und 6,1 % erreichten den MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ nie. Bei den folgenden MM wurde ein weiterer Anstieg beobachtet. So wurden die MM „Stehen mit Unterstützung“ und „Gehen mit Unterstützung“ in jeweils 9,8 % der Fälle nie erreicht. Die MM „Stehen ohne Unterstützung“ und „Gehen ohne Unterstützung“ wurden in jeweils 13,4 % der Fälle nie erreicht. Der Anteil der Unbehandelten, die einen MM nie erreichten, stieg bei den weiteren MM erneut an. So erreichten 19,5 % den MM „Treppensteigen mit Unterstützung“ nie, 36,6 % erreichten den MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“ nie, und 34,1 % erreichten den MM „Laufen“ nie. Insgesamt zeigte sich für das Nie-Erreichen von MM bei den Behandelten somit ein aufsteigender Trend mit zunehmendem motorischen Schwierigkeitsgrad.

Bei den Unbehandelten gab es zu Baseline keine Patientin bzw. keinen Patienten, die bzw. der keinen MM jemals erreicht hatte. 2,6 % erreichten den MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ nie, und 5,2 % erreichten den MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ nie. Ein weiterer Anstieg wurde bei den MM „Stehen mit Unterstützung“, „Stehen ohne Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“ und „Gehen ohne Unterstützung“ beobachtet, diese wurden von 6,0 % bis 12,1 % der Unbehandelten nie erreicht. Bei den folgenden MM stieg dieser Anteil erneut an. So erreichten 14,7 % „Treppensteigen mit Unterstützung“ nie, 18,1 % erreichten „Treppensteigen ohne Unterstützung“ nie, und 18,1 % erreichten „Laufen“ nie. Insgesamt zeigte sich für das Nie-Erreichen von MM bei den Unbehandelten somit ebenfalls ein aufsteigender Trend mit zunehmendem motorischen Schwierigkeitsgrad.

Für den Verlust eines MM muss die Patientin bzw. der Patient den MM zunächst erreicht haben. Die Hälfte der Behandelten des FAS (50,0 %) verlor zu Baseline einen beliebigen MM. Die Anteile der Behandelten, die einen spezifischen MM verloren, bewegten sich über den Großteil der MM hinweg zwischen 22,0 % und 28,0 %. Insgesamt verloren die Behandelten MM über alle Schwierigkeitsgrade hinweg.

Bei den Unbehandelten verloren über den gesamten Beobachtungszeitraum 17,2 % der Unbehandelten einen beliebigen MM. Die Anteile der Unbehandelten, die einen spezifischen MM verloren, bewegten sich über den Großteil der MM hinweg zwischen 2,6 % und 9,5 %. Insgesamt verloren die Unbehandelten ebenfalls MM über alle Schwierigkeitsgrade hinweg.

Beim Verlust des ersten MM waren die Behandelten im Median 1,88 Jahre alt. Der MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ wurde im Alter von 1,30 Jahren im Median verloren, während der MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ im Alter von 1,56 Jahren im Median verloren wurde. Bei den folgenden MM zeigte sich größtenteils ein Anstieg des Alters bei Verlust der MM.

„Stehen mit Unterstützung“, „Stehen ohne Unterstützung“ sowie „Gehen mit Unterstützung“ wurden im Median im Alter von 1,49 Jahren, 1,83 Jahren bzw. 1,75 Jahren verloren, gefolgt von „Gehen ohne Unterstützung“ mit einem Alter bei Verlust von 2,92 Jahren im Median. Bei den folgenden MM zeigte sich ein weiterer Anstieg. So verloren die Behandelten die MM „Treppensteigen mit Unterstützung“, „Treppensteigen ohne Unterstützung“ sowie „Laufen“ im Median im Alter von 3,75 Jahren, 4,53 Jahren bzw. 4,18 Jahren. Insgesamt zeigte sich für das Alter bei Verlust von MM bei den Behandelten somit ein aufsteigender Trend mit zunehmendem motorischen Schwierigkeitsgrad.

Beim Verlust des ersten MM waren die Unbehandelten im Median 3,00 Jahre alt. Der MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ wurde im Alter von 2,13 Jahren im Median verloren, während der MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ im Alter von 1,21 Jahren im Median verloren wurde. Bei den folgenden MM stieg das Alter bei Verlust der MM an. So wurden „Stehen mit Unterstützung“, „Stehen ohne Unterstützung“ sowie „Gehen ohne Unterstützung“ jeweils im Alter von 6,50 Jahren, 4,00 Jahren bzw. 4,00 Jahren im Median verloren. „Gehen mit Unterstützung“ ging in einem Alter von 10,00 Jahren im Median verloren. Bei den folgenden MM stieg das Alter bei Verlust größtenteils weiter an. So verloren die Unbehandelten die MM „Treppensteigen mit Unterstützung“ und „Treppensteigen ohne Unterstützung“ jeweils im Alter von 8,25 Jahren bzw. 10,50 Jahren im Median. Weiterhin wurde der MM „Laufen“ im Alter von 13,00 Jahren (n = 1) verloren. Insgesamt zeigte sich für das Alter bei Verlust von MM bei den Unbehandelten somit ebenfalls ein aufsteigender Trend mit zunehmendem motorischen Schwierigkeitsgrad.

Für das Wiedererlangen eines MM musste die Patientin bzw. der Patient den MM zunächst erreicht und wieder verloren haben. Bei den Behandelten des FAS kam das Wiedererlangen von MM zu Baseline sehr selten vor. Lediglich zwei Behandelte (2,4 %) erlangten einen beliebigen MM wieder. Das Alter beim Wiedererlangen eines MM betrug im Median 2,98 Jahre. Bei den Unbehandelten kam das Wiedererlangen von MM ebenfalls sehr selten vor. Eine behandelte Person (0,9 %) erlangte einen MM im Alter von 2,18 Jahren wieder. Dagegen erlangten 61,0 % der Behandelten und 21,6 % der Unbehandelten keinen MM wieder.

Auf Ebene einzelner MM erlangte jeweils eine behandelte Person (1,2 %) den MM „Stehen mit Unterstützung“ bzw. den MM „Laufen“ wieder. Das Alter beim Wiedererlangen dieser MM betrug 1,67 Jahre (n = 1) bzw. 4,30 Jahre (n = 1). Ein Wiedererlangen anderer MM wurde bei den Behandelten nicht beobachtet. Eine unbehandelte Person (0,9 %) erlangte den MM „Gehen ohne Unterstützung“ im Alter von 2,18 Jahren wieder. Ein Wiedererlangen anderer MM wurde bei den Unbehandelten nicht beobachtet.

In der Gesamtschau zeigt sich für Behandelte und Unbehandelte gleichermaßen, dass etwas weniger Patientinnen und Patienten gehfähig als nicht gehfähig waren. Bei den Behandelten zeigte sich, dass nur ein kleiner Anteil zu Baseline vollständig bettlägerig war, während ein höherer Anteil Mobilitätshilfen nutzte. In beiden Gruppen benötigte ein höherer Anteil der Patientinnen und Patienten eine künstliche Beatmung, wobei sowohl invasive als auch nicht-invasive Beatmungsmethoden genutzt wurden. Die Behandelten und Unbehandelten, die auf künstliche Beatmung angewiesen waren, wurden mehrere Stunden pro Tag beatmet.

Ein höherer Anteil an Behandelten und Unbehandelten benötigte jeweils keine künstliche Ernährung. Von den Patientinnen und Patienten, die auf künstliche Ernährung angewiesen waren, nahm in beiden Gruppen ein höherer Anteil 100 % der täglichen Nahrung über künstliche Ernährung auf. Sowohl Behandelte als auch Unbehandelte erreichten MM über alle Schwierigkeitsgrade hinweg. Dabei wurden MM mit zunehmendem Schwierigkeitsgrad seltener erreicht. Bezogen auf Patientinnen und Patienten mit vorliegenden Daten erfolgte das Erreichen in der Regel altersgerecht (73). Im weiteren Verlauf wurden in beiden Gruppen MM über alle Schwierigkeitsgrade hinweg verloren und nur selten wiedererlangt. Zusammenfassend entsprechen die beobachteten krankheitsspezifischen Charakteristika dem natürlichen Krankheitsverlauf der TK2d.

Tabelle 4-44: Charakterisierung der Studienpopulation (Informationen zur Diagnose) – weitere Untersuchungen (ISE: FAS)

Charakteristikum/Ausprägungen	**Behandelte N = 82**	**Unbehandelte N = 116**
Zeit bis zur Diagnose seit Symptombeginn (Monate)		
n	82	59
MW (SD)	49,67 (79,90)	88,63 (117,79)
Median (Min; Max)	11,86 (-59,9; 359,9)	38,10 (-5,9; 556,4)
Zeit bis zur Diagnose seit Geburt (Monate)		
n	82	59
MW (SD)	75,20 (88,33)	117,51 (134,22)
Median (Min; Max)	37,73 (1,5; 423,4)	62,03 (0,0; 676,4)
Befunde von Muskelbiopsien, n (%)		
Cox-Defizienz	6 (7,3)	0
RRF	5 (6,1)	0
Cox-Defizienz und RRF	11 (13,4)	0
nekrotisierende Myopathie mit dystrophischen Merkmalen	1 (1,2)	0
Andere	1 (1,2)	0
Fehlend	58 (70,7)	116 (100)

Charakteristikum/Ausprägungen	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 116
mtDNA (%)		
n	15	0
MW (SD)	38,9 (42,0)	
Median (Min; Max)	18,0 (8; 158)	
TK2-Aktivität (%)		
n	3	0
MW (SD)	27,7 (14,0)	
Median (Min; Max)	32,0 (12; 39)	
mtDNA-Deletion, n (%)		
Ja	6 (7,3)	0
Nein	12 (14,6)	0
Nicht getestet	21 (25,6)	0
Fehlend	43 (52,4)	116 (100)
Familienmitglieder mit TK2d[a], n (%)		
Bruder	10 (12,2)	11 (9,5)
Schwester	10 (12,2)	9 (7,8)
Cousine oder Cousin	0	3 (2,6)
Andere	13 (15,9)	11 (9,5)
Keine	56 (68,3)	44 (37,9)
Fehlend	6 (7,3)	52 (44,8)
Indexpatientin oder -patient[b], n (%)		
Ja	65 (79,3)	55 (47,4)
Nein	12 (14,6)	12 (10,3)
Unbekannt	5 (6,1)	49 (42,2)
Atmungskettenenzyme verringert, n (%)		
Ja	10 (12,2)	0
Nein	9 (11,0)	0
Unbekannt	15 (18,3)	0
Fehlend	48 (58,5)	116 (100)

Charakteristikum/Ausprägungen	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 116
Atmungskettenkomplex, n (%)		
Komplex I	1 (1,2)	0
Komplex IV	1 (1,2)	0
Komplex I + III, Komplex II + III	2 (2,4)	0
Komplex I, Komplex III, Komplex IV	1 (1,2)	0
Komplex I, Komplex III, Komplex IV, Komplex II + III	1 (1,2)	0
Komplex I, Komplex III, Komplex IV, Komplex I + III, Komplex II + III	3 (3,7)	0
Komplex IV, Komplex I + III, Komplex II + III	1 (1,2)	0
Fehlend	72 (87,8)	116 (100)

a: Die Prozentanteile können sich zu mehr als 100 % aufsummieren, da eine Patientin bzw. ein Patient mehr als ein mit TK2d diagnostiziertes Familienmitglied haben kann. Das Verwandtschaftsverhältnis wurde nur für Patienten und Patienten mit mindestens einem Familienmitglied, das eine TK2d-Diagnose erhielt und in das klinische Entwicklungsprogramm eingeschlossen wurde, erhoben. „Keine“ umfasst Patientinnen und Patienten ohne Familienmitglieder, die mit TK2d diagnostiziert wurden. „Fehlend“ umfasst Patientinnen und Patienten, für die keine Informationen verfügbar sind. „Fehlend“ umfasst ebenso Patientinnen und Patienten, deren Familienmitglieder mit TK2d diagnostiziert, aber nicht Teil des klinischen Entwicklungsprogramms sind.
b: Definiert als erste mit TK2d diagnostizierte Person in einer Familie.
Quelle: (69)

Nachfolgend werden die Informationen zur Diagnose für die Behandelten und Unbehandelten des FAS beschrieben. Es ist zu beachten, dass die Aussagekraft einiger Baseline-Charakteristika für Behandelte und Unbehandelte nur sehr eingeschränkt ist. Zwar liegen für einige Merkmale Daten zu beiden Gruppen vor, jedoch ist die Datengrundlage insbesondere bei den Unbehandelten durch einen hohen Anteil fehlender Angaben geprägt.

Bei den Behandelten des FAS lag die Zeit bis zur Diagnose seit Symptombeginn im Median bei 11,86 Monaten, während sie bei den Unbehandelten 38,10 Monate betrug. Bei den Behandelten belief sich die Zeit bis zur Diagnose seit Geburt im Median auf 37,73 Monate, während sie bei den Unbehandelten bei 62,03 Monaten lag. Für beide Merkmale waren für etwa die Hälfte der Unbehandelten (50,9 %) Daten verfügbar.

Befunde von Muskelbiopsien lagen nur für Behandelte vor und zeigten verschiedene Befundmuster. Am häufigsten traten Cytochrom-c-Oxidase (Cox)-Defizienz und Ragged-Red Fibers (RRF) gemeinsam auf (13,4 %), gefolgt von Cox-Defizienz (7,3 %) und RRF (6,1 %). Für 70,7 % der Behandelten lagen keine Biopsiedaten vor.

Daten zur mitochondrialen Desoxyribonukleinsäure (mitochondrial deoxyribonucleic acid, mtDNA) lagen ausschließlich für einen kleinen Anteil der Behandelten (n = 15) vor. Die mtDNA betrug im Median 18,0 %. Auch zur TK2-Aktivität lagen ausschließlich für Behandelte (n = 3) Daten vor. Die TK2-Aktivität betrug im Median 32,0 %.

Daten zur mtDNA-Deletion lagen ebenfalls nur für Behandelte vor. Bei 7,3 % wurde eine mtDNA-Deletion festgestellt, bei 14,6 % nicht. Weitere 25,6 % wurden nicht getestet, und in 52,4 % der Fälle fehlten die Angaben.

Angaben zur Verringerung von Atmungskettenenzymen lagen ausschließlich für die Behandelten vor. Bei 12,2 % der Behandelten wurde eine Reduktion der Atmungskettenenzyme festgestellt, während bei 11,0 % keine Verringerung vorlag. Für 18,3 % war der Status unbekannt, und in 58,5 % der Fälle fehlten entsprechende Angaben.

Angaben zur Atmungskettenkomplex-Beteiligung lagen ebenfalls nur für Behandelte vor. Berichtet wurden isolierte Defizite, etwa in Komplex I (1,2 %) oder Komplex IV (1,2 %), kombinierte Minderaktivitäten wie in Komplex I + III / II + III (2,4 %) sowie komplexe Muster mit mehreren betroffenen Komplexen (zwischen 1,2 % und 3,7 %). In 87,8 % der Fälle lagen keine Angaben zur Atmungskettenkomplex-Beteiligung vor.

Bei 68,3 % der Behandelten waren keine Familienmitglieder von TK2d betroffen. Jeweils 12,2 % der Behandelten hatten einen betroffenen Bruder bzw. eine betroffene Schwester. Weiterhin hatten 15,9 % der Behandelten andere betroffene Angehörige. Cousins und Cousinen der Behandelten waren nicht betroffen. Bei 37,9 % der Unbehandelten waren keine Familienmitglieder betroffen. Darüber hinaus wurden betroffene Geschwister (Brüder: 9,5 %, Schwestern: 7,8 %), Cousinen oder Cousins (2,6 %) sowie andere betroffene Verwandte (9,5 %) berichtet. Bei 7,3 % der Behandelten und bei 44,8 % der Unbehandelten lagen keine Daten zu Familienmitgliedern vor.

Bei den Behandelten waren 79,3 % Indexpatientinnen bzw. -patienten, 14,6 % nicht. Bei den Unbehandelten waren 47,4 % Indexpatientinnen bzw. -patienten, 10,3 % nicht. Bei 6,1 % der Behandelten und bei 42,2 % der Unbehandelten lagen keine Daten zum Indexpatientenstatus vor.

Tabelle 4-45: Studien- und Behandlungsabbruchgründe – weitere Untersuchungen (ISE: FAS)

Charakteristikum/Merkmal	Behandelte N = 82
Studienabbruch, n (%)	
Jeglicher Grund	2 (2,4)
UE	1 (1,2)
Tod[a]	1 (1,2)
Fehlende Wirksamkeit	0
Lost to follow up	0
Nicht konforme Einnahme der Studienmedikation (Non-Compliance)	0
Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes	0
Schwangerschaft	0
Fortschreiten der Erkrankung	0
Protokollabweichung	0
Standort vom Sponsor geschlossen	0
Studie vom Sponsor beendet	0
Rückzug durch Eltern oder Erziehungsberechtigte	0
Rückzug durch Patientin bzw. Patienten	0
Anderes	0
Behandlungsabbruch, n (%)	
Jeglicher Grund	4 (4,9)
UE	3 (3,7)
Tod	1 (1,2)
Fehlende Wirksamkeit	0
Lost to follow up	0
Nicht konforme Einnahme der Studienmedikation (Non-Compliance)	0
Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes	0
Schwangerschaft	0
Fortschreiten der Erkrankung	0
Protokollabweichung	0
Standort vom Sponsor geschlossen	0
Studie vom Sponsor beendet	0
Rückzug durch Eltern oder Erziehungsberechtigte	0
Rückzug durch Patientin bzw. Patienten	0
Anderes	0

Charakteristikum/Merkmal	Behandelte N = 82
a: Zwei Behandelte in Studie MT-1621-107 hatten ein UE mit Todesfolge. Diese wurden aber nicht als Studienabbrüche dokumentiert, da die Studie MT-1621-107 als Teil der ISE retrospektiv verlief. Quelle: (69)	

Unter den 82 Behandelten des FAS kam es in zwei Fällen (2,4 %) zu einem Studienabbruch: Eine behandelte Person (1,2 %) verstarb, eine weitere behandelte Person (1,2 %) brach die Studie aufgrund eines UE ab (Tabelle 4-45). Zwei Behandelte in Studie MT-1621-107 hatten ein UE mit Todesfolge. Diese wurden aber nicht als Studienabbrüche dokumentiert, da die Studie MT-1621-107 als Teil der ISE retrospektiv verlief. Es wurden vier Behandlungsabbrüche (4,9 %) beobachtet: Drei Behandelte (3,7 %) beendeten die Behandlung aufgrund von UE und eine behandelte Person (1,2 %) verstarb.

Tabelle 4-46: Behandlungsdauer – weitere Untersuchungen (ISE: FAS)

Charakteristikum/Merkmal	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 116
Dauer der Studienteilnahme (Monate)		
n MW (SD) Median (Min; Max)	82 59,10 (46,65) 62,43 (0,0; 177,7)	Nicht zutreffend
Behandlungsdauer (Monate)		
n MW (SD) Median (Min; Max)	82 57,25 (46,76) 61,89 (0,0; 170,0)	Nicht zutreffend
Behandlungsdauer (Kategorien); n (%)		
1 Tag 2 Tage bis < 1 Monat 1 Monat bis < 3 Monate 3 Monate bis < 6 Monate 6 Monate bis < 9 Monate 9 Monate bis < 12 Monate 12 Monate bis < 15 Monate 15 Monate bis < 18 Monate 18 Monate bis < 2 Jahre 2 Jahre bis < 5 Jahre 5 Jahre oder mehr	1 (1,2) 1 (1,2) 3 (3,7) 7 (8,5) 5 (6,1) 2 (2,4) 1 (1,2) 6 (7,3) 7 (8,5) 8 (9,8) 41 (50,0)	Nicht zutreffend
Durchschnittliche Tagesdosis[a] während der Erhaltungsphase (ab Tag 28 relativ zum ersten Behandlungstag) (mg/kg/Tag)		
n MW (SD) Median (Min; Max)	80 365,70 (58,93) 394,58 (154,5; 403,5)	Nicht zutreffend
Beobachtungsdauer (Monate)[b]		
n MW (SD) Median (Min; Max)	82 140,19 (118,23) 106,10 (9,7; 477,2)	59 117,31 (148,53) 49,44 (4,3; 688,5)

a: Die durchschnittliche Tagesdosis bezieht sich auf die Menge des einzelnen Nukleos(t)ids, wobei die Nukleos(t)ide stets im Verhältnis 1:1 verabreicht wurden. Die Dosisangabe 400 mg/kg/Tag entspricht somit einer Dosis von 400 mg/kg/Tag dCMP/dC/Doxecitin und 400 mg/kg/Tag dTMP/dT/Doxribtimin. Die Gesamtdosis beider Nukleos(t)ide beträgt damit 800 mg/kg/Tag.
b: Die Beobachtungsdauer ist definiert als Datum des letzten Kontakts - Datum des Symptombeginns + 1 für Patientinnen und Patienten, die die Studie abgebrochen oder abgeschlossen haben, und als Datum der letzten Behandlung - Datum des Symptombeginns + 1 für Patientinnen und Patienten, die sich noch in der Studie befinden.
Quelle: (69)

Die Studienteilnahmedauer der 82 Behandelten des FAS betrug im Median 62,43 Monate (Tabelle 4-46). Die Behandlungsdauer betrug im Median 61,89 Monate, wobei die Hälfte der Behandelten (50,0 %) fünf Jahre oder länger behandelt wurde. Die durchschnittliche Tagesdosis während der Erhaltungsphase betrug im Median 394,58 mg/kg/Tag des einzelnen Nukleos(t)ids, wobei die Nukleos(t)ide stets im Verhältnis 1:1 verabreicht wurden. Die Behandelten wurden im Median 106,10 Monate (seit Symptombeginn) beobachtet. Die Unbehandelten wurden im Median 49,44 Monate (seit Symptombeginn) beobachtet.

b. EP und EP – IPTW

Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der EP und EP – IPTW

Tabelle 4-47: Charakterisierung der Studienpopulation (demografische Merkmale) – weitere Untersuchungen (ISE: EP und ISE-ETT: EP – IPTW)

Charakteristikum/ Ausprägung	EP		EP – IPTW	
	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 92	Behandelte N = 77	Unbehandelte N = 56
Alter bei Symptombeginn (Jahre)				
n	82	92	77	56
MW (SD)	2,13 (2,05)	2,11 (2,38)	2,17 (2,11)	2,45 (2,60)
Median (Min; Max)	1,50 (0,0; 11,7)	1,33 (0,0; 11,0)	1,50 (0,0; 11,7)	1,47 (0,0; 10,2)
Alter bei Symptombeginn nach Kategorien, n (%)				
≤ 2 Jahre	56 (68,3)	69 (75,0)	51 (66,2)	38 (67,9)
> 2 und ≤ 12 Jahre	26 (31,7)	23 (25,0)	26 (33,8)	18 (32,1)
Alter bei Behandlungsbeginn (jegliche Behandlung[a]) (Jahre)				
n	82	n. z.	77	n. z.
MW (SD)	8,43 (8,94)	n. z.	8,19 (8,73)	n. z.
Median (Min; Max)	4,26 (0,7; 35,5)	n. z.	4,15 (0,7; 35,5)	n. z.
Alter bei Behandlungsbeginn (jegliche Behandlung[a]) nach Kategorien[b], n (%)				
Kategorie 1				
≤ 2 Jahre	19 (23,3)	n. z.	18 (23,4)	n. z.
> 2 bis ≤ 12 Jahre	44 (53,7)	n. z.	42 (54,5)	n. z.
> 12 bis < 18 Jahre	6 (7,3)	n. z.	6 (7,8)	n. z.
≥ 18 Jahre	13 (15,9)	n. z.	11 (14,3)	n. z.
Kategorie 2				
≤ 18 Jahre	69 (84,1)	n. z.	66 (85,7)	n. z.
> 18 Jahre	13 (15,9)	n. z.	11 (14,3)	n. z.

Charakteristikum/ Ausprägung	EP		EP – IPTW	
	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 92	Behandelte N = 77	Unbehandelte N = 56
Geburtsjahr				
n	82	59	77	56
MW (SD)	2011,0 (9,5)	2001,8 (13,0)	2011,2 (9,4)	2001,5 (13,2)
Median (Min; Max)	2014,0 (1983; 2023)	2005,0 (1965; 2020)	2014,0 (1983; 2023)	2004,5 (1965; 2020)
Geburtsjahr nach Kategorien, n (%)				
< 2000	11 (13,4)	24 (26,1)	10 (13,0)	23 (41,1)
≥ 2000	71 (86,6)	35 (38,0)	67 (87,0)	33 (58,9)
Nicht berichtet	0	33 (35,9)	0	0
Geschlecht, n (%)				
Männlich	46 (56,1)	49 (53,3)	42 (54,5)	37 (66,1)
Weiblich	36 (43,9)	43 (46,7)	35 (45,5)	19 (33,9)
Nicht berichtet	0	0	0	0
Ethnische Herkunft, n (%)				
Weiß	67 (81,7)	24 (26,1)	64 (83,1)	23 (41,1)
Schwarz	4 (4,9)	0	4 (5,2)	0
Asiatisch	4 (4,9)	2 (2,2)	4 (5,2)	1 (1,8)
Ureinwohners Amerikas und Alaskas	1 (1,2)	0	1 (1,3)	0
Ureinwohner Hawaiis oder anderer Pazifikstaaten	0	0	0	0
Andere	2 (2,4)	0	2 (2,6)	0
Nicht berichtet	4 (4,9)	66 (71,7)	2 (2,6)	32 (57,1)
Ethnizität, n (%)				
Hispanisch oder lateinamerikanisch	30 (36,6)	12 (13,0)	30 (39,0)	11 (19,6)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	41 (50,0)	14 (15,2)	39 (50,6)	13 (23,2)
Nicht berichtet	11 (13,4)	66 (71,7)	8 (10,4)	32 (57,1)
Geografische Region des Wohnortes, n (%)				
Nordamerika	18 (22,0)	26 (28,3)	17 (22,1)	24 (42,9)
Europa	27 (32,9)	20 (21,7)	25 (32,5)	15 (26,8)
Rest der Welt	37 (45,1)	21 (22,8)	35 (45,5)	17 (30,4)
Unbekannt	0	1 (1,1)	0	0
Nicht berichtet	0	24 (26,1)	0	0

Charakteristikum/ Ausprägung	EP		EP – IPTW	
	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 92	Behandelte N = 77	Unbehandelte N = 56
Behandlungsverzögerung (Jahre)[b]				
n	82	n. z.	77	n. z.
MW (SD)	6,30 (8,22)	n. z.	6,02 (7,96)	n. z.
Median (Min; Max)	3,24 (0,2; 30,2)	n. z.	3,19 (0,2; 30,2)	n. z.
Behandlungsverzögerung nach Kategorien[b], n (%)				
≤ 6 Monate	11 (13,4)	n. z.	10 (13,0)	n. z.
> 6 Monate bis ≤ 1 Jahr	13 (15,9)	n. z.	13 (16,9)	n. z.
> 1 Jahr bis ≤ 5 Jahre	29 (35,4)	n. z.	27 (35,1)	n. z.
> 5 Jahre bis ≤ 10 Jahre	13 (15,9)	n. z.	13 (16,9)	n. z.
> 10 Jahre	16 (19,5)	n. z.	14 (18,2)	n. z.

a: „Jegliche Behandlung“ ist als „jegliche Formulierung der Studienmedikation“ definiert.
b: Alter bei Behandlungsbeginn und Behandlungsverzögerung wurden nur für Behandelte erhoben.
Quelle: (69)

In Tabelle 4-47 sind die demografischen Baseline-Charakteristika der Patientinnen und Patienten der EP sowie der EP – IPTW dargestellt. Da die EP für keine der im vorliegenden Dossier dargestellten Analysen verwendet wird und lediglich die Grundlage für die IPTW-Adjustierung bildet, fokussieren sich die nachfolgenden Abschnitte auf die Beschreibung der EP – IPTW. Es ist zu beachten, dass die Aussagekraft der Daten durch den hohen Anteil nicht berichteter Werte bei den Unbehandelten eingeschränkt sein kann.

Bei den Behandelten der EP – IPTW lag das Alter bei Symptombeginn im Median bei 1,50 Jahren, während es bei den Unbehandelten 1,47 Jahre betrug. Rund zwei Drittel der Behandelten (66,2 %) sowie der Unbehandelten (67,9 %) zeigten die ersten TK2d-Symptome im Alter von ≤ 2 Jahren.

Angaben zum Alter bei Behandlungsbeginn liegen ausschließlich für die Behandelten vor, da die Unbehandelten keine Behandlung erhielten. Zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns waren die Behandelten im Median 4,15 Jahre alt. Dabei waren die meisten Behandelten zu Behandlungsbeginn > 2 bis ≤ 12 Jahre (54,5 %) bzw. ≤ 18 Jahre alt (85,7 %).

Angaben zur Behandlungsverzögerung liegen ebenfalls ausschließlich für die Behandelten vor, da die Unbehandelten keine Behandlung erhielten. Die Behandlungsverzögerung betrug 3,19 Jahre im Median. Behandlungsverzögerungen von > 1 bis ≤ 5 Jahren traten dabei am häufigsten auf (35,1 %).

Die Behandelten wurden im Median im Jahr 2014,0 geboren, wobei 87,0 % im Jahr 2000 oder später geboren wurden. Das Geburtsjahr der Unbehandelten war im Median das Jahr 2004,5, wobei 58,9 % im Jahr 2000 oder später geboren wurden.

Hinsichtlich des Geschlechts waren bei den Behandelten 54,5 % der Patientinnen und Patienten männlich, während der Anteil bei den Unbehandelten 66,1 % betrug.

Die Mehrheit der Behandelten (83,1 %) wies eine weiße ethnische Herkunft auf, und 5,2 % waren asiatischer ethnischer Herkunft. Angaben zur ethnischen Herkunft fehlten bei 2,6 % der Behandelten. Bei den Unbehandelten waren 41,1 % weißer ethnischer Herkunft, und 1,8 % waren asiatischer ethnischer Herkunft. Angaben zur ethnischen Herkunft fehlten bei 57,1 % der Unbehandelten. Bezogen auf die Anzahl Behandelter mit vorliegenden Daten (n = 75) waren 85,3 % der Patientinnen und Patienten weißer ethnischer Herkunft und 5,3 % asiatischer Herkunft (98). Bei den Unbehandelten mit vorliegenden Daten (n = 24) waren 95,8 % weißer ethnischer Herkunft, und 4,2 % waren asiatischer ethnischer Herkunft (98).

Bezüglich der Ethnizität waren 50,6 % der Behandelten nicht hispanischer bzw. nicht lateinamerikanischer Herkunft. Bei den Unbehandelten waren 23,2 % nicht hispanischer bzw. nicht lateinamerikanischer Herkunft. Bei 10,4 % der Behandelten und bei 57,1 % der Unbehandelten lagen keine Angaben zur Ethnizität vor. Bezogen auf die Anzahl Behandelter mit vorliegenden Daten (n = 69) waren 56,5 % nicht hispanischer bzw. nicht lateinamerikanischer Herkunft (98). Bei den Unbehandelten mit vorliegenden Daten (n = 24) waren dies 54,2 % (98).

Der Wohnort von 32,5 % bzw. 22,1 % der Behandelten befand sich in Europa bzw. Nordamerika, während 45,5 % im Rest der Welt lebten. Bei den Unbehandelten hatten 42,9 % ihren Wohnort in Nordamerika, 26,8 % in Europa und 30,4 % im Rest der Welt.

Durch die Anwendung der IPTW-Methodik wurden Patientinnen und Patienten aus der EP – IPTW ausgeschlossen, für die keine Daten zu den für die Berechnung der PS erforderlichen Variablen vorlagen. Größere Unterschiede zwischen Behandelten und Unbehandelten in den Variablen geografische Region des Wohnortes, Geburtsjahr und Geschlecht wurden im Rahmen der IPTW-Methodik berücksichtigt, d. h. diese Variablen gingen in die Berechnung der PS ein.

Tabelle 4-48: Charakterisierung der Studienpopulation (krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika) – weitere Untersuchungen (ISE: EP und ISE-ETT: EP – IPTW)

Charakteristikum/ Ausprägung	EP		EP – IPTW	
	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 92	Behandelte N = 77	Unbehandelte N = 56
Krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika				
Gehfähigkeit[a], n (%)				
Ja	24 (29,3)	10 (10,9)	24 (31,2)	10 (17,9)
Nein	28 (34,1)	15 (16,3)	25 (32,5)	13 (23,2)
Nicht erhoben[b]	29 (35,4)	0	28 (36,4)	0
Fehlend	1 (1,2)	67 (72,8)	0	33 (58,9)
Mobilitätshilfe, n (%)				
Bettlägerig	1 (1,2)	0	1 (1,3)	0
Steh-/Gehhilfe[c]	2 (2,4)	0	2 (2,6)	0
Fahrbare Mobilitätshilfen[d]	15 (18,3)	0	15 (19,5)	0
Nicht erhoben[e]	43 (52,4)	92 (100)	38 (49,4)	56 (100)
Fehlend	21 (25,6)	0	21 (27,3)	0
Künstliche Beatmung erforderlich[f], n (%)				
Ja	31 (37,8)	41 (44,6)	27 (35,1)	28 (50,0)
Nein	22 (26,8)	23 (25,0)	22 (28,6)	20 (35,7)
Nicht erhoben[b]	29 (35,4)	0	28 (36,4)	0
Fehlend	0	28 (30,4)	0	8 (14,3)
Art der künstlichen Beatmung[f], n (%)				
Invasiv (Tracheotomie)	10 (12,2)	5 (5,4)	8 (10,4)	5 (8,9)
Invasiv (keine Tracheotomie)	0	1 (1,1)	0	1 (1,8)
Nicht-invasiv (z. B. BiPAP, CPAP)	20 (24,4)	7 (7,6)	19 (24,7)	5 (8,9)
Fehlend	1 (1,2)	28 (30,4)	0	17 (30,4)
Nicht anwendbar	51 (62,2)	51 (55,4)	50 (64,9)	28 (50,0)
Umfang der künstlichen Beatmung[f] (Std./Tag)				
n	28	8	25	7
MW (SD)	14,7 (7,1)	20,3 (6,4)	14,2 (7,0)	19,7 (6,7)
Median (Min; Max)	11,0 (8; 24)	24,0 (10; 24)	10,0 (8; 24)	24,0 (10; 24)

Charakteristikum/ Ausprägung	EP		EP – IPTW	
	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 92	Behandelte N = 77	Unbehandelte N = 56
Künstliche Ernährung erforderlich[f], n (%)				
Ja	19 (23,2)	8 (8,7)	17 (22,1)	6 (10,7)
Nein	33 (40,2)	18 (19,6)	32 (41,6)	18 (32,1)
Nicht erhoben[b,g]	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	32 (57,1)
Nahrungsaufnahme über künstliche Ernährung (prozentualer Anteil/Tag)				
25 %	1 (1,2)	0	0	0
50 %	0	1 (1,1)	0	1 (1,8)
75 %	3 (3,7)	1 (1,1)	3 (3,9)	1 (1,8)
100 %	12 (14,6)	4 (4,3)	11 (14,3)	3 (5,4)
Fehlend	3 (3,7)	2 (2,2)	3 (3,9)	1 (1,8)
Nicht anwendbar	63 (76,8)	84 (91,3)	60 (77,9)	50 (89,3)
Erreichen von mindestens einem MM, n (%)				
Ja	49 (59,8)	26 (28,3)	46 (59,7)	24 (42,9)
Nein	3 (3,7)	0	3 (3,9)	0
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	32 (57,1)
Alter bei Erreichen des ersten MM (Jahre)				
n	48	19	45	17
MW (SD)	0,38 (0,25)	0,54 (0,49)	0,37 (0,25)	0,41 (0,30)
Median (Min; Max)	0,32 (0,1; 1,3)	0,33 (0,2; 1,8)	0,32 (0,1; 1,3)	0,25 (0,2; 1,1)
Erreichen von ≥ 4 MM, n (%)				
Ja	44 (53,7)	16 (17,4)	42 (54,5)	15 (26,8)
Nein	8 (9,8)	10 (10,9)	7 (9,1)	9 (16,1)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	32 (57,1)
MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ erreicht, n (%)				
Ja	49 (59,8)	23 (25,0)	46 (59,7)	21 (37,5)
Nein	3 (3,7)	3 (3,3)	3 (3,9)	3 (5,4)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	32 (57,1)
Alter bei Erreichen des MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ (Jahre)				
n	43	12	41	11
MW (SD)	0,33 (0,19)	0,36 (0,46)	0,33 (0,19)	0,23 (0,10)
Median (Min; Max)	0,28 (0,1; 0,9)	0,21 (0,2; 1,8)	0,28 (0,1; 0,9)	0,17 (0,2; 0,5)

Charakteristikum/ Ausprägung	EP		EP – IPTW	
	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 92	Behandelte N = 77	Unbehandelte N = 56
MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ erreicht, n (%)				
Ja	47 (57,3)	20 (21,7)	45 (58,4)	19 (33,9)
Nein	5 (6,1)	6 (6,5)	4 (5,2)	5 (8,9)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	32 (57,1)
Alter bei Erreichen des MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ (Jahre)				
n	43	13	41	13
MW (SD)	0,58 (0,13)	0,55 (0,11)	0,58 (0,14)	0,55 (0,11)
Median (Min; Max)	0,58 (0,2; 0,9)	0,50 (0,4; 0,8)	0,58 (0,2; 0,9)	0,50 (0,4; 0,8)
MM „Stehen mit Unterstützung“ erreicht, n (%)				
Ja	44 (53,7)	18 (19,6)	42 (54,5)	17 (30,4)
Nein	8 (9,8)	8 (8,7)	7 (9,1)	7 (12,5)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	32 (57,1)
Alter bei Erreichen des MM „Stehen mit Unterstützung“ (Jahre)				
n	31	3	31	3
MW (SD)	0,74 (0,19)	0,81 (0,05)	0,74 (0,19)	0,81 (0,05)
Median (Min; Max)	0,70 (0,5; 1,3)	0,83 (0,8; 0,8)	0,70 (0,5; 1,3)	0,83 (0,8; 0,8)
MM „Stehen ohne Unterstützung“ erreicht, n (%)				
Ja	41 (50,0)	18 (19,6)	39 (50,6)	17 (30,4)
Nein	11 (13,4)	8 (8,7)	10 (13,0)	7 (12,5)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	32 (57,1)
Alter bei Erreichen des MM „Stehen ohne Unterstützung“ (Jahre)				
n	33	7	33	7
MW (SD)	0,89 (0,22)	0,88 (0,14)	0,89 (0,22)	0,88 (0,14)
Median (Min; Max)	0,83 (0,5; 1,4)	0,83 (0,8; 1,2)	0,83 (0,5; 1,4)	0,83 (0,8; 1,2)
MM „Gehen mit Unterstützung“ erreicht, n (%)				
Ja	44 (53,7)	12 (13,0)	41 (53,2)	11 (19,6)
Nein	8 (9,8)	14 (15,2)	8 (10,4)	13 (23,2)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	32 (57,1)
Alter bei Erreichen des MM „Gehen mit Unterstützung“ (Jahre)				
n	35	1	34	1
MW (SD)	1,11 (1,24)	0,83 (-)	1,12 (1,26)	0,83 (-)
Median (Min; Max)	0,85 (0,5; 8,2)	0,83 (0,8; 0,8)	0,85 (0,5; 8,2)	0,83 (0,8; 0,8)

Charakteristikum/ Ausprägung	EP		EP – IPTW	
	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 92	Behandelte N = 77	Unbehandelte N = 56
MM „Gehen ohne Unterstützung“ erreicht, n (%)				
Ja	41 (50,0)	19 (20,7)	40 (51,9)	18 (32,1)
Nein	11 (13,4)	7 (7,6)	9 (11,7)	6 (10,7)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	32 (57,1)
Alter bei Erreichen des MM „Gehen ohne Unterstützung“ (Jahre)				
n	39	13	38	13
MW (SD)	1,06 (0,21)	0,98 (0,13)	1,06 (0,21)	0,98 (0,13)
Median (Min; Max)	1,00 (0,6; 1,6)	1,00 (0,8; 1,3)	1,00 (0,6; 1,6)	1,00 (0,8; 1,3)
MM „Treppensteigen mit Unterstützung“ erreicht, n (%)				
Ja	36 (43,9)	9 (9,8)	35 (45,5)	8 (14,3)
Nein	16 (19,5)	17 (18,5)	14 (18,2)	16 (28,6)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	32 (57,1)
Alter bei Erreichen des MM „Treppensteigen mit Unterstützung“ (Jahre)				
n	27	0	27	0
MW (SD)	1,60 (0,97)		1,60 (0,97)	
Median (Min; Max)	1,26 (0,5; 4,3)		1,26 (0,5; 4,3)	
MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“ erreicht, n (%)				
Ja	22 (26,8)	5 (5,4)	22 (28,6)	4 (7,1)
Nein	30 (36,6)	21 (22,8)	27 (35,1)	20 (35,7)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	32 (57,1)
Alter bei Erreichen des MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“ (Jahre)				
n	16	0	16	0
MW (SD)	1,72 (1,07)		1,72 (1,07)	
Median (Min; Max)	1,49 (0,5; 4,3)		1,49 (0,5; 4,3)	
MM „Laufen“ erreicht, n (%)				
Ja	24 (29,3)	5 (5,4)	24 (31,2)	4 (7,1)
Nein	28 (34,1)	21 (22,8)	25 (32,5)	20 (35,7)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	32 (57,1)
Alter bei Erreichen des MM „Laufen“ (Jahre)				
n	19	1	19	0
MW (SD)	1,73 (0,63)	1,50 (-)	1,73 (0,63)	
Median (Min; Max)	1,85 (0,6; 3,0)	1,50 (1,5; 1,5)	1,85 (0,6; 3,0)	

Charakteristikum/ Ausprägung	EP		EP – IPTW	
	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 92	Behandelte N = 77	Unbehandelte N = 56
Keinen MM jemals erreicht, n (%)				
Ja	3 (3,7)	0	3 (3,9)	0
Nein	49 (59,8)	26 (28,3)	46 (59,7)	24 (42,9)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	32 (57,1)
MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ nie erreicht, n (%)				
Ja	3 (3,7)	3 (3,3)	3 (3,9)	3 (5,4)
nein	49 (59,8)	23 (25,0)	46 (59,7)	21 (37,5)
fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	32 (57,1)
MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ nie erreicht, n (%)				
Ja	5 (6,1)	6 (6,5)	4 (5,2)	5 (8,9)
Nein	47 (57,3)	20 (21,7)	45 (58,4)	19 (33,9)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	32 (57,1)
MM „Stehen mit Unterstützung“ nie erreicht, n (%)				
Ja	8 (9,8)	8 (8,7)	7 (9,1)	7 (12,5)
Nein	44 (53,7)	18 (19,6)	42 (54,5)	17 (30,4)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	32 (57,1)
MM „Stehen ohne Unterstützung“ nie erreicht, n (%)				
Ja	11 (13,4)	8 (8,7)	10 (13,0)	7 (12,5)
Nein	41 (50,0)	18 (19,6)	39 (50,6)	17 (30,4)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	32 (57,1)
MM „Gehen mit Unterstützung“ nie erreicht, n (%)				
Ja	8 (9,8)	14 (15,2)	8 (10,4)	13 (23,2)
Nein	44 (53,7)	12 (13,0)	41 (53,2)	11 (19,6)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	32 (57,1)
MM „Gehen ohne Unterstützung“ nie erreicht, n (%)				
Ja	11 (13,4)	7 (7,6)	9 (11,7)	6 (10,7)
Nein	41 (50,0)	19 (20,7)	40 (51,9)	18 (32,1)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	32 (57,1)
MM „Treppensteigen mit Unterstützung“ nie erreicht, n (%)				
Ja	16 (19,5)	17 (18,5)	14 (18,2)	16 (28,6)
Nein	36 (43,9)	9 (9,8)	35 (45,5)	8 (14,3)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	32 (57,1)

Charakteristikum/ Ausprägung	EP		EP – IPTW	
	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 92	Behandelte N = 77	Unbehandelte N = 56
MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“ nie erreicht, n (%)				
Ja	30 (36,6)	21 (22,8)	27 (35,1)	20 (35,7)
Nein	22 (26,8)	5 (5,4)	22 (28,6)	4 (7,1)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	32 (57,1)
MM „Laufen“ nie erreicht, n (%)				
Ja	28 (34,1)	21 (22,8)	25 (32,5)	20 (35,7)
Nein	24 (29,3)	5 (5,4)	24 (31,2)	4 (7,1)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	32 (57,1)
Verlust eines beliebigen MM, n (%)				
Ja	41 (50,0)	20 (21,7)	38 (49,4)	18 (32,1)
Nein	11 (13,4)	6 (6,5)	11 (14,3)	6 (10,7)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	32 (57,1)
Alter bei Verlust des ersten MM (Jahre)				
n	40	13	37	12
MW (SD)	4,31 (6,09)	4,25 (3,91)	4,56 (6,27)	3,77 (3,67)
Median (Min; Max)	1,88 (0,5; 27,3)	3,00 (0,5; 13,0)	2,00 (0,5; 27,3)	2,59 (0,5; 13,0)
Verlust des MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“, n (%)				
Ja	23 (28,0)	11 (12,0)	20 (26,0)	10 (17,9)
Nein	29 (35,4)	15 (16,3)	29 (37,7)	14 (25,0)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	32 (57,1)
Alter bei Verlust des MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ (Jahre)				
n	23	6	20	6
MW (SD)	2,01 (2,09)	5,22 (6,03)	2,12 (2,22)	5,22 (6,03)
Median (Min; Max)	1,30 (0,5; 10,5)	2,13 (0,5; 15,0)	1,32 (0,5; 10,5)	2,13 (0,5; 15,0)
Verlust des MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“, n (%)				
Ja	19 (23,2)	8 (8,7)	17 (22,1)	8 (14,3)
Nein	33 (40,2)	18 (19,6)	32 (41,6)	16 (28,6)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	32 (57,1)
Alter bei Verlust des MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ (Jahre)				
n	19	4	17	4
MW (SD)	2,77 (2,76)	4,50 (7,06)	2,94 (2,87)	4,50 (7,06)
Median (Min; Max)	1,56 (0,8; 10,5)	1,21 (0,5; 15,1)	1,56 (0,8; 10,5)	1,21 (0,5; 15,1)

Charakteristikum/ Ausprägung	EP		EP – IPTW	
	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 92	Behandelte N = 77	Unbehandelte N = 56
Verlust des MM „Stehen mit Unterstützung“, n (%)				
Ja	18 (22,0)	10 (10,9)	16 (20,8)	9 (16,1)
Nein	34 (41,5)	16 (17,4)	33 (42,9)	15 (26,8)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	32 (57,1)
Alter bei Verlust des MM „Stehen mit Unterstützung“ (Jahre)				
n	15	4	13	4
MW (SD)	3,62 (3,64)	6,71 (5,38)	3,97 (3,80)	6,71 (5,38)
Median (Min; Max)	1,49 (0,8; 10,8)	6,50 (0,8; 13,0)	1,49 (0,8; 10,8)	6,50 (0,8; 13,0)
Verlust des MM „Stehen ohne Unterstützung“, n (%)				
Ja	18 (22,0)	10 (10,9)	16 (20,8)	9 (16,1)
Nein	34 (41,5)	16 (17,4)	33 (42,9)	15 (26,8)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	32 (57,1)
Alter bei Verlust des MM „Stehen ohne Unterstützung“ (Jahre)				
n	17	3	15	3
MW (SD)	4,01 (3,46)	3,97 (3,04)	4,35 (3,54)	3,97 (3,04)
Median (Min; Max)	1,83 (1,0; 10,8)	4,00 (0,9; 7,0)	2,08 (1,1; 10,8)	4,00 (0,9; 7,0)
Verlust des MM „Gehen mit Unterstützung“, n (%)				
Ja	20 (24,4)	7 (7,6)	17 (22,1)	6 (10,7)
Nein	32 (39,0)	19 (20,7)	32 (41,6)	18 (32,1)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	32 (57,1)
Alter bei Verlust des MM „Gehen mit Unterstützung“ (Jahre)				
n	20	3	17	2
MW (SD)	4,95 (6,50)	8,06 (6,15)	5,62 (6,86)	7,08 (8,37)
Median (Min; Max)	1,75 (0,8; 28,7)	10,00 (1,2; 13,0)	2,00 (1,1; 28,7)	7,08 (1,2; 13,0)
Verlust des MM „Gehen ohne Unterstützung“, n (%)				
Ja	20 (24,4)	11 (12,0)	19 (24,7)	10 (17,9)
Nein	32 (39,0)	15 (16,3)	30 (39,0)	14 (25,0)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	32 (57,1)
Alter bei Verlust des MM „Gehen ohne Unterstützung“ (Jahre)				
n	20	7	19	6
MW (SD)	5,26 (6,06)	5,17 (3,84)	5,44 (6,17)	4,36 (3,50)
Median (Min; Max)	2,92 (1,0; 27,3)	4,00 (0,9; 10,0)	4,00 (1,0; 27,3)	3,09 (0,9; 9,9)

Charakteristikum/ Ausprägung	EP		EP – IPTW	
	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 92	Behandelte N = 77	Unbehandelte N = 56
Verlust des MM „Treppensteigen mit Unterstützung“, n (%)				
Ja	22 (26,8)	5 (5,4)	21 (27,3)	4 (7,1)
Nein	30 (36,6)	21 (22,8)	28 (36,4)	20 (35,7)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	32 (57,1)
Alter bei Verlust des MM „Treppensteigen mit Unterstützung“ (Jahre)				
n	20	2	19	2
MW (SD)	5,95 (6,30)	8,25 (6,72)	6,17 (6,40)	8,25 (6,72)
Median (Min; Max)	3,75 (1,1; 24,2)	8,25 (3,5; 13,0)	4,18 (1,1; 24,2)	8,25 (3,5; 13,0)
Verlust des MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“, n (%)				
Ja	18 (22,0)	4 (4,3)	18 (23,4)	3 (5,4)
Nein	34 (41,5)	22 (23,9)	31 (40,3)	21 (37,5)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	32 (57,1)
Alter bei Verlust des MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“ (Jahre)				
n	15	2	15	2
MW (SD)	6,69 (6,27)	10,50 (3,54)	6,69 (6,27)	10,50 (3,54)
Median (Min; Max)	4,53 (1,5; 24,2)	10,50 (8,0; 13,0)	4,53 (1,5; 24,2)	10,50 (8,0; 13,0)
Verlust des MM „Laufen“, n (%)				
Ja	19 (23,2)	3 (3,3)	19 (24,7)	2 (3,6)
Nein	33 (40,2)	23 (25,0)	30 (39,0)	22 (39,3)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	32 (57,1)
Alter bei Verlust des MM „Laufen“ (Jahre)				
n	13	1	13	1
MW (SD)	5,40 (4,08)	13,00 (-)	5,40 (4,08)	13,00 (-)
Median (Min; Max)	4,18 (1,3; 15,0)	13,00 (13,0; 13,0)	4,18 (1,3; 15,0)	13,00 (13,0; 13,0)
Wiedererlangen eines beliebigen MM, n (%)				
Ja	2 (2,4)	1 (1,1)	2 (2,6)	1 (1,8)
Nein	50 (61,0)	25 (27,2)	47 (61,0)	23 (41,1)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	32 (57,1)
Alter bei Wiedererlangen eines MM (Jahre)				
n	2	1	2	1
MW (SD)	2,98 (1,86)	2,18 (-)	2,98 (1,86)	2,18 (-)
Median (Min; Max)	2,98 (1,7; 4,3)	2,18 (2,2; 2,2)	2,98 (1,7; 4,3)	2,18 (2,2; 2,2)

Charakteristikum/ Ausprägung	EP		EP – IPTW	
	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 92	Behandelte N = 77	Unbehandelte N = 56
Wiedererlangen des MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“, n (%)				
Ja	0	0	0	0
Nein	52 (63,4)	26 (28,3)	49 (63,6)	24 (42,9)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	32 (57,1)
Alter bei Wiedererlangen des MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ (Jahre)				
n	0	0	0	0
MW (SD)				
Median (Min; Max)				
Wiedererlangen des MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“, n (%)				
Ja	0	0	0	0
Nein	52 (63,4)	26 (28,3)	49 (63,6)	24 (42,9)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	32 (57,1)
Alter bei Wiedererlangen des MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ (Jahre)				
n	0	0	0	0
MW (SD)				
Median (Min; Max)				
Wiedererlangen des MM „Stehen mit Unterstützung“, n (%)				
Ja	1 (1,2)	0	1 (1,3)	0
Nein	51 (62,2)	26 (28,3)	48 (62,3)	24 (42,9)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	32 (57,1)
Alter bei Wiedererlangen des MM „Stehen mit Unterstützung“ (Jahre)				
n	1	0	1	0
MW (SD)	1,67 (-)		1,67 (-)	
Median (Min; Max)	1,67 (1,7; 1,7)		1,67 (1,7; 1,7)	
Wiedererlangen des MM „Stehen ohne Unterstützung“, n (%)				
Ja	0	0	0	0
Nein	52 (63,4)	26 (28,3)	49 (63,6)	24 (42,9)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	32 (57,1)
Alter bei Wiedererlangen des MM „Stehen ohne Unterstützung“ (Jahre)				
n	0	0	0	0
MW (SD)				
Median (Min; Max)				

Charakteristikum/ Ausprägung	EP		EP – IPTW	
	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 92	Behandelte N = 77	Unbehandelte N = 56
Wiedererlangen des MM „Gehen mit Unterstützung“, n (%)				
Ja	0	0	0	0
Nein	52 (63,4)	26 (28,3)	49 (63,6)	24 (42,9)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	32 (57,1)
Alter bei Wiedererlangen des MM „Gehen mit Unterstützung“ (Jahre)				
n	0	0	0	0
MW (SD)				
Median (Min; Max)				
Wiedererlangen des MM „Gehen ohne Unterstützung“, n (%)				
Ja	0	1 (1,1)	0	1 (1,8)
Nein	52 (63,4)	25 (27,2)	49 (63,6)	23 (41,1)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	32 (57,1)
Alter bei Wiedererlangen des MM „Gehen ohne Unterstützung“ (Jahre)				
n	0	1	0	1
MW (SD)		2,18 (-)		2,18 (-)
Median (Min; Max)		2,18 (2,2; 2,2)		2,18 (2,2; 2,2)
Wiedererlangen des MM „Treppensteigen mit Unterstützung“, n (%)				
Ja	0	0	0	0
Nein	52 (63,4)	26 (28,3)	49 (63,6)	24 (42,9)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	32 (57,1)
Alter bei Wiedererlangen des MM „Treppensteigen mit Unterstützung“ (Jahre)				
n	0	0	0	0
MW (SD)				
Median (Min; Max)				
Wiedererlangen des MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“, n (%)				
Ja	0	0	0	0
Nein	52 (63,4)	26 (28,3)	49 (63,6)	24 (42,9)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	32 (57,1)
Alter bei Wiedererlangen des MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“ (Jahre)				
n	0	0	0	0
MW (SD)				
Median (Min; Max)				

Charakteristikum/ Ausprägung	EP		EP – IPTW	
	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 92	Behandelte N = 77	Unbehandelte N = 56
Wiedererlangen des MM „Laufen“, n (%)				
Ja	1 (1,2)	0	1 (1,3)	0
Nein	51 (62,2)	26 (28,3)	48 (62,3)	24 (42,9)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	32 (57,1)
Alter bei Wiedererlangen des MM „Laufen“ (Jahre)				
n	1	0	1	0
MW (SD)	4,30 (-)		4,30 (-)	
Median (Min; Max)	4,30 (4,3; 4,3)		4,30 (4,3; 4,3)	

Die Charakteristika zu den MM beziehen sich für Behandelte auf den Zeitraum vor Behandlungsbeginn. Für Unbehandelte beziehen sie sich auf den Zeitraum des erstmaligen Auftretens des Ereignisses innerhalb der gesamten Beobachtungsdauer, da für sie per Definition keine Baseline existiert.
a: Behandelte müssen den MM „Gehen mit Unterstützung“ oder „Gehen ohne Unterstützung“ zu Baseline erreicht haben, um als gehfähig zu gelten. Unbehandelte müssen den MM „Gehen mit Unterstützung“ oder „Gehen ohne Unterstützung“ erreicht und nicht wieder verloren bzw. erreicht, verloren und wiedererlangt haben, um als gehfähig zu gelten. Für die Bewertung der Gehfähigkeit der Unbehandelten wird die gesamte Beobachtungsdauer herangezogen.
b: Nicht erhoben für Patientinnen und Patienten, die nur an der Studie TK0114 teilgenommen haben.
c: Steh- und Gehhilfen umfassen Gehstöcke, Stehständer, Kinderwagen und Rollatoren.
d: Fahrbare Mobilitätshilfen umfassen Rollstühle, motorisierte Rollstühle, Elektromobile, Kinderwagen und Skateboards.
e: Nicht erhoben für Patientinnen und Patienten, die nur an der Studie MT-1621-107 und/oder an der Studie TK0114 teilgenommen haben. Nicht erhoben für in der Literatur identifizierte Unbehandelte.
f: Für Baseline-Charakteristika zur künstlichen Beatmung und künstlichen Ernährung werden für die Unbehandelten die frühesten verfügbaren Daten herangezogen.
g: Nicht erhoben für in der Literatur identifizierte Unbehandelte. Für Unbehandelte existiert keine echte Baseline.
Quelle: (69)

In Tabelle 4-48 sind die krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika der Patientinnen und Patienten der EP sowie der EP – IPTW dargestellt. Da die EP für keine der im vorliegenden Dossier dargestellten Analysen verwendet wird und lediglich die Grundlage für die IPTW-Adjustierung bildet, fokussieren sich die nachfolgenden Abschnitte auf die Beschreibung der EP – IPTW. Für Behandelte beziehen sich die Charakteristika „Gehfähigkeit“ bis „Nahrungsaufnahme über künstliche Ernährung“ dabei auf den Status, der dem Datum des Behandlungsbeginns am nächsten liegt. Für Unbehandelte werden die frühesten verfügbaren Daten herangezogen, da für sie per Definition keine Baseline existiert. Die Charakteristika zu den MM beziehen sich für Behandelte auf den Zeitraum vor Behandlungsbeginn. Für Unbehandelte beziehen sie sich auf den Zeitraum des erstmaligen Auftretens des Ereignisses innerhalb der gesamten Beobachtungsdauer, da für sie per Definition keine Baseline existiert. Aufgrund der limitierten Datenlage in dieser ultra-seltenen Erkrankung variieren für Patientinnen und Patienten der EP – IPTW die Anteile fehlender Angaben zu den krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika, wodurch die Aussagekraft eingeschränkt sein kann.

Bei den Behandelten der EP – IPTW waren zu Baseline 31,2 % gehfähig und 32,5 % nicht gehfähig. Für 36,4 % wurde die Gehfähigkeit nicht erhoben. Bei den Unbehandelten waren 17,9 % gehfähig und 23,2 % nicht gehfähig, während für 58,9 % keine Angaben zur Gehfähigkeit verfügbar waren. Bezogen auf die Anzahl Behandelter mit vorliegenden Daten (n = 49) waren zu Baseline 49,0 % der Behandelten gehfähig und 51,0 % nicht gehfähig (98). Bezogen auf die Anzahl Unbehandelter mit vorliegenden Daten (n = 23) waren 43,5 % der Unbehandelten gehfähig und 56,5 % nicht gehfähig (98).

Von den Behandelten der EP – IPTW waren zu Baseline 1,3 % bettlägerig, 2,6 % nutzten eine Steh- oder Gehhilfe und 19,5 % eine fahrbare Mobilitätshilfe. Für 49,4 % wurden Angaben zur Mobilitätshilfe nicht erhoben, und in 27,3 % der Fälle lagen keine Daten vor. Bei den Unbehandelten wurden keine Angaben zur Mobilitätshilfe erhoben.

Zu Baseline benötigten 35,1 % der Behandelten der EP – IPTW eine künstliche Beatmung, während 28,6 % keine künstliche Beatmung benötigten. Bei 36,4 % der Behandelten wurden hierzu keine Daten erhoben. Bei den Unbehandelten benötigten 50,0 % eine künstliche Beatmung und 35,7 % keine künstliche Beatmung. Für 14,3 % der Unbehandelten lagen keine Daten vor. Bezogen auf die Anzahl Behandelter mit vorliegenden Daten (n = 49) benötigten zu Baseline 55,1 % der Behandelten künstliche Beatmung und 44,9 % nicht (98). Bezogen auf die Anzahl Unbehandelter mit vorliegenden Daten (n = 48) benötigten 58,3 % der Unbehandelten künstliche Beatmung und 41,7 % nicht (98).

Die künstliche Beatmung erfolgte bei 10,4 % der Behandelten der EP – IPTW zu Baseline invasiv mittels Tracheotomie. Eine invasive Beatmung ohne Tracheotomie wurde nicht berichtet. Eine nicht-invasive Beatmung wurde bei 24,7 % der Behandelten dokumentiert. Bei 64,9 % waren Angaben zur Art der künstlichen Beatmung nicht anwendbar. Bei den Unbehandelten erfolgte die künstliche Beatmung in 8,9 % invasiv mittels Tracheotomie und in 1,8 % invasiv ohne Tracheotomie. Eine nicht-invasive Beatmung wurde bei 8,9 % berichtet. Bei 30,4 % der Unbehandelten lagen keine Daten vor, und bei 50,0 % waren Angaben zur Art der künstlichen Beatmung nicht anwendbar. Bezogen auf die Anzahl Behandelter mit vorliegenden Daten (n = 27) erfolgte die künstliche Beatmung bei 29,6 % der Behandelten zu Baseline invasiv mittels Tracheotomie, und 70,4 % der Behandelten wurde nicht-invasiv beatmet (98). Eine invasive Beatmung ohne Tracheotomie wurde nicht berichtet. Bezogen auf die Anzahl Unbehandelter mit vorliegenden Daten (n = 11) benötigten 45,5 % der Unbehandelten eine invasive Beatmung mittels Tracheotomie, und 9,1 % wurden invasiv ohne Tracheotomie beatmet (98). Weiterhin wurden 45,5 % nicht-invasiv beatmet.

Zum Umfang der künstlichen Beatmung lagen Daten von 25 der 77 Behandelten der EP – IPTW vor. Diese wurden zu Baseline im Median 10,0 Stunden pro Tag künstlich beatmet. Für sieben der 56 Unbehandelten waren Daten zum Umfang der künstlichen Beatmung verfügbar. Sie wurden im Median 24,0 Stunden pro Tag künstlich beatmet.

Von den Behandelten der EP – IPTW benötigten 22,1 % zu Baseline künstliche Ernährung, während 41,6 % keine künstliche Ernährung benötigten. Für 36,4 % der Behandelten wurden hierzu keine Angaben erhoben. Bei den Unbehandelten benötigten 10,7 % künstliche Ernährung und 32,1 % keine künstliche Ernährung. Für 57,1 % der Unbehandelten wurden keine Daten erhoben. Bezogen auf die Anzahl Behandelter mit vorliegenden Daten (n = 49) benötigten 34,7 % der Behandelten zu Baseline künstliche Ernährung und 65,3 % nicht (98). Bezogen auf die Anzahl Unbehandelter mit vorliegenden Daten (n = 24) benötigten 25,0 % der Behandelten künstliche Ernährung und 75,0 % nicht (98).

Zu Baseline nahmen 3,9 % der Behandelten der EP – IPTW 75 % ihrer täglichen Nahrung über künstliche Ernährung auf, und 14,3 % nahmen 100 % ihrer Nahrung über künstliche Ernährung zu sich. Für 3,9 % der Behandelten lagen keine Daten vor, und bei 77,9 % waren Angaben zur Nahrungsaufnahme durch künstliche Ernährung nicht anwendbar. Bei den Unbehandelten nahmen jeweils 1,8 % der Patientinnen und Patienten 50 % bzw. 75 % ihrer täglichen Nahrung über künstliche Ernährung auf. Weitere 5,4 % der Unbehandelten nahmen 100 % ihrer Nahrung durch künstliche Ernährung zu sich. Für 1,8 % der Unbehandelten lagen keine Daten vor, und bei 89,3 % waren Angaben nicht anwendbar. Bezogen auf die Anzahl Behandelter mit vorliegenden Daten (n = 14) nahmen 21,4 % der Behandelten der EP – IPTW zu Baseline 75 % ihrer täglichen Nahrung über künstliche Ernährung auf, und 78,6 % nahmen 100 % ihrer Nahrung über künstliche Ernährung zu sich (98). Bezogen auf die Anzahl Unbehandelter mit vorliegenden Daten (n = 5) nahmen jeweils 20,0 % der Unbehandelten 50 % bzw. 75 % ihrer täglichen Nahrung über künstliche Ernährung zu sich, und 60,0 % der Unbehandelten nahmen 100 % ihrer täglichen Nahrung über künstliche Ernährung auf (98).

Bei den Behandelten der EP – IPTW erreichten zu Baseline 59,7 % mindestens einen MM, und 54,5 % erreichten vier oder mehr MM. Den MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ erreichten 59,7 %, den MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ 58,4 %. Die MM „Stehen mit Unterstützung“, „Stehen ohne Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“ und „Gehen ohne Unterstützung“ wurden von 50,6 % bis 54,5 % der Behandelten erreicht. Bei den folgenden MM nahm der Anteil weiter ab. So erreichten 45,5 % den MM „Treppensteigen mit Unterstützung“, 28,6 % erreichten den MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“ und 31,2 % erreichten den MM „Laufen“.

Bezogen auf den Anzahl Behandelter mit vorliegenden Daten (n = 49) erreichten 93,9 % der Behandelten der EP – IPTW zu Baseline mindestens einen MM, und 85,7 % erreichten vier oder mehr MM (98). Den MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ erreichten 93,9 %, den MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ 91,8 %. Die MM „Stehen mit Unterstützung“, „Stehen ohne Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“ und „Gehen ohne Unterstützung“ wurden von 79,6 % bis 85,7 % der Behandelten erreicht. Bei den folgenden MM nahm der Anteil weiter ab. So erreichten 71,4 % den MM „Treppensteigen mit Unterstützung“, 44,9 % erreichten den MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“ und 49,0 % erreichten den MM „Laufen“. Insgesamt zeigte sich für das Erreichen von MM bei den Behandelten ein absteigender Trend mit zunehmendem motorischen Schwierigkeitsgrad.

Bei den Unbehandelten erreichten 42,9 % mindestens einen MM, und 26,8 % erreichten vier oder mehr MM. Den MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ erreichten 37,5 %, den MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ 33,9 %. Die MM „Stehen mit Unterstützung“, „Stehen ohne Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“ und „Gehen ohne Unterstützung“ wurden von 19,6 % bis 32,1 % der Unbehandelten erreicht. Bei den folgenden MM nahm dieser Anteil weiter ab. So erreichten 14,3 % den MM „Treppensteigen mit Unterstützung“, und jeweils 7,1 % erreichten den MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“ bzw. „Laufen“.

Bezogen auf den Anzahl Unbehandelter mit vorliegenden Daten (n = 24) erreichten 100,0 % der Unbehandelten der EP – IPTW mindestens einen MM, und 62,5 % erreichten vier oder mehr MM (98). Den MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ erreichten 87,5 %, den MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ 79,2 %. Die MM „Stehen mit Unterstützung“, „Stehen ohne Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“ und „Gehen ohne Unterstützung“ wurden von 45,8 % bis 75,0 % der Unbehandelten erreicht. Bei den folgenden MM nahm dieser Anteil weiter ab. So erreichten 33,3 % den MM „Treppensteigen mit Unterstützung“, und jeweils 16,7 % erreichten den MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“ bzw. „Laufen“. Insgesamt zeigte sich für das Erreichen von MM bei den Unbehandelten ebenfalls ein absteigender Trend mit zunehmendem motorischen Schwierigkeitsgrad.

Die Behandelten der EP – IPTW erreichten den ersten MM im Alter von 0,32 Jahren im Median. Der MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ wurde im Median im Alter von 0,28 Jahren erreicht, während der MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ im Median im Alter von 0,58 Jahren erreicht wurde. Auch die folgenden MM traten noch innerhalb des ersten Lebensjahres auf: „Stehen mit Unterstützung“, „Stehen ohne Unterstützung“ sowie „Gehen mit Unterstützung“ (n = 1) wurden im Alter von 0,70 Jahren, 0,83 Jahren bzw. 0,85 Jahren im Median erreicht, gefolgt von „Gehen ohne Unterstützung“ mit einem Alter von 1,00 Jahr im Median.

Bei den MM „Treppensteigen mit Unterstützung“, „Treppensteigen ohne Unterstützung“ sowie „Laufen“ zeigte sich ein weiterer Anstieg des Alters bei Erreichen. Diese MM wurden im Alter von 1,26 Jahren, 1,49 Jahren bzw. 1,85 Jahren im Median erreicht. Insgesamt zeigte sich für das Alter bei Erreichen von MM bei den Behandelten ein aufsteigender Trend mit zunehmendem motorischen Schwierigkeitsgrad.

Die Unbehandelten erreichten den ersten MM im Alter von 0,25 Jahren im Median. Der MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ wurde im Alter von 0,17 Jahren im Median erreicht, während der MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ im Alter von 0,50 Jahren im Median erreicht wurde. Auch die folgenden MM traten noch innerhalb des ersten Lebensjahres auf: „Stehen mit Unterstützung“ und „Stehen ohne Unterstützung“ wurden jeweils im Alter von 0,83 Jahren im Median erreicht. Der MM „Gehen mit Unterstützung“ wurde ebenfalls im Alter von 0,83 Jahren erreicht (n = 1), gefolgt von „Gehen ohne Unterstützung“ mit einem Alter von 1,00 Jahr im Median. Für das Erreichen der weiteren MM lagen keine Altersangaben vor. Insgesamt zeigte sich für das Alter bei Erreichen von MM bei den Unbehandelten ebenfalls ein aufsteigender Trend mit zunehmendem motorischen Schwierigkeitsgrad.

Bei den Behandelten der EP – IPTW hatten 3,9 % zu Baseline keinen MM jemals erreicht. Der MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ wurde von 3,9 % der Behandelten nie erreicht, und 5,2 % erreichten den MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ nie. Die MM „Stehen mit Unterstützung“ und „Stehen ohne Unterstützung“ wurden jeweils von 9,1 % bzw. 13,0 % nie erreicht. Die MM „Gehen mit Unterstützung“ und „Gehen ohne Unterstützung“ wurden von 10,4 % bzw. 11,7 % nie erreicht. Der Anteil stieg bei den weiteren MM weiter an. So erreichten 18,2 % der Behandelten den MM „Treppensteigen mit Unterstützung“ nie, 35,1 % erreichten den MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“ nie, und 32,5 % erreichten den MM „Laufen“ nie.

Bezogen auf den Anzahl Behandelter mit vorliegenden Daten (n = 49) hatten 6,1 % der Behandelten der EP – IPTW zu Baseline keinen MM jemals erreicht (98). Der MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ wurde von 6,1 % der Behandelten nie erreicht, und 8,2 % erreichten den MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ nie. Die MM „Stehen mit Unterstützung“ und „Stehen ohne Unterstützung“ wurden jeweils von 14,3 % bzw. 20,4 % nie erreicht. Die MM „Gehen mit Unterstützung“ und „Gehen ohne Unterstützung“ wurden von 16,3 % bzw. 18,4 % nie erreicht. Der Anteil stieg bei den weiteren MM weiter an. So erreichten 28,6 % der Behandelten den MM „Treppensteigen mit Unterstützung“ nie, 55,1 % erreichten den MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“ nie, und 51,0 % erreichten den MM „Laufen“ nie. Insgesamt zeigte sich für das Nie-Erreichen von MM bei den Behandelten der EP – IPTW ein aufsteigender Trend mit zunehmendem motorischen Schwierigkeitsgrad.

Bei den Unbehandelten gab es zu Baseline keine Patientin bzw. keinen Patienten, die bzw. der keinen MM jemals erreicht hatte. Den MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ erreichten 5,4 % nie, und 8,9 % erreichten den MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ nie. Ein weiterer Anstieg zeigte sich bei den MM „Stehen mit Unterstützung“, „Stehen ohne Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“ und „Gehen ohne Unterstützung“, die von 10,7 % bis 23,2 % der Unbehandelten nie erreicht wurden. Bei den folgenden MM stieg dieser Anteil erneut an. So erreichten 28,6 % den MM „Treppensteigen mit Unterstützung“ nie, und jeweils 35,7 % erreichten den MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“ bzw. „Laufen“ nie.

Bezogen auf den Anzahl Unbehandelter mit vorliegenden Daten (n = 24) gab es zu Baseline keine Unbehandelte bzw. keinen Unbehandelten, die bzw. der keinen MM jemals erreicht hatte (98). Den MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ erreichten 12,5 % nie, und 20,8 % erreichten den MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ nie. Ein weiterer Anstieg zeigte sich bei den MM „Stehen mit Unterstützung“, „Stehen ohne Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“ und „Gehen ohne Unterstützung“, die von 25,0 % bis 54,2 % der Unbehandelten nie erreicht wurden. Bei den folgenden MM stieg dieser Anteil erneut an. So erreichten 66,7 % den MM „Treppensteigen mit Unterstützung“ nie, und jeweils 83,3 % erreichten den MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“ bzw. „Laufen“ nie. Insgesamt zeigte sich für das Nie-Erreichen von MM bei den Unbehandelten ebenfalls ein aufsteigender Trend mit zunehmendem motorischen Schwierigkeitsgrad.

Für den Verlust eines MM muss die Patientin bzw. der Patient den MM zunächst erreicht haben. Zu Baseline verloren 49,4 % der Behandelten der EP – IPTW einen beliebigen MM. Die Anteile der Behandelten, die einen spezifischen MM verloren, lagen über alle MM hinweg zwischen 20,8 % und 27,3 %. Bezogen auf den Anzahl Behandelter mit vorliegenden Daten (n = 49) verloren 77,6 % der Behandelten der EP – IPTW zu Baseline einen beliebigen MM (98). Die Anteile der Behandelten, die einen spezifischen MM verloren, lagen bei allen MM zwischen 32,7 % und 42,9 %. Insgesamt verloren die Behandelten der EP – IPTW MM über alle Schwierigkeitsgrade hinweg.

Bei den Unbehandelten verloren über den gesamten Beobachtungszeitraum 32,1 % einen beliebigen MM. Die Anteile der Unbehandelten, die einen spezifischen MM verloren, lagen für die MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ bis „Gehen ohne Unterstützung“ zwischen 10,7 % und 17,9 %. Den MM „Treppensteigen mit Unterstützung“ verloren 7,1 % der Unbehandelten, den MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“ 5,4 %, und der MM „Laufen“ wurde von 3,6 % der Unbehandelten verloren. Bezogen auf den Anzahl Unbehandelter mit vorliegenden Daten (n = 24) verloren 75,0 % der Unbehandelten der EP – IPTW einen beliebigen MM (98). Die Anteile der Unbehandelten, die einen spezifischen MM verloren, lagen für die MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ bis „Gehen ohne Unterstützung“ zwischen 25,0 % und 41,7 %. Den MM „Treppensteigen mit Unterstützung“ verloren 16,7 % der Unbehandelten, den MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“ 12,5 %, und der MM „Laufen“ wurde von 8,3 % der Unbehandelten verloren. Insgesamt verloren auch die Unbehandelten MM über alle Schwierigkeitsgrade hinweg.

Beim Verlust des ersten MM waren die Behandelten der EP – IPTW im Median 2,00 Jahre alt. Der MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ wurde im Alter von 1,32 Jahren im Median verloren, während der MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ im Alter von 1,56 Jahren im Median verloren wurde.

Bei den folgenden MM zeigte sich überwiegend ein Anstieg des Alters bei Verlust. So wurden „Stehen mit Unterstützung“, „Stehen ohne Unterstützung“ sowie „Gehen mit Unterstützung“ im Median im Alter von 1,49 Jahren, 2,08 Jahren bzw. 2,00 Jahren verloren, gefolgt von „Gehen ohne Unterstützung“ mit einem Alter bei Verlust von 4,00 Jahren im Median. Bei den folgenden MM zeigte sich ein weiterer Anstieg. So verloren die Behandelten die MM „Treppensteigen mit Unterstützung“, „Treppensteigen ohne Unterstützung“ sowie „Laufen“ im Median im Alter von 4,18 Jahren, 4,53 Jahren bzw. 4,18 Jahren. Insgesamt zeigte sich für das Alter bei Verlust von MM bei den Behandelten der EP – IPTW ein aufsteigender Trend mit zunehmendem motorischen Schwierigkeitsgrad.

Beim Verlust des ersten MM waren die Unbehandelten im Median 2,59 Jahre alt. Der MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ wurde im Alter von 2,13 Jahren im Median verloren, während der MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ im Alter von 1,21 Jahren im Median verloren wurde. Bei den folgenden MM stieg das Alter bei Verlust der MM an: So wurden „Stehen mit Unterstützung“, „Stehen ohne Unterstützung“ sowie „Gehen mit Unterstützung“ im Median im Alter von 6,50 Jahren, 4,00 Jahren bzw. 7,08 Jahren verloren. Der MM „Gehen ohne Unterstützung“ ging im Alter von 3,09 Jahren im Median verloren. Bei den folgenden MM stieg das Alter bei Verlust weiter an. So verloren die Unbehandelten die MM „Treppensteigen mit Unterstützung“ und „Treppensteigen ohne Unterstützung“ im Alter von 8,25 Jahren bzw. 10,50 Jahren. Weiterhin wurde der MM „Laufen“ im Alter von 13,00 Jahren (n = 1) verloren. Insgesamt zeigte sich für das Alter bei Verlust von MM bei den Unbehandelten der EP – IPTW ein aufsteigender Trend mit zunehmendem motorischen Schwierigkeitsgrad.

Für das Wiedererlangen eines MM musste die Patientin bzw. der Patient den MM zunächst erreicht und wieder verloren haben. Bei den Behandelten der EP – IPTW kam das Wiedererlangen von MM zu Baseline sehr selten vor. So erlangten zwei Behandelte (2,6 %) einen beliebigen MM wieder. Bezogen auf die Anzahl Behandelter mit vorliegenden Daten (n = 49) entspricht dies einem Anteil von 4,1 % (98). Das Alter beim Wiedererlangen eines MM betrug im Median 2,98 Jahre. Bei den Unbehandelten kam das Wiedererlangen ebenfalls sehr selten vor. Hier erlangte eine unbehandelte Person (1,8 %) einen MM im Alter von 2,18 Jahren wieder. Bezogen auf die Anzahl Unbehandelter mit vorliegenden Daten (n = 24) entspricht dies einem Anteil von 4,2 % (98). Dagegen erlangten 61,0 % der Behandelten und 41,1 % der Unbehandelten keinen MM wieder. Bezogen auf die Anzahl Behandelter und Unbehandelter mit vorliegenden Daten (n = 49 bzw. n = 24) traf dies auf 95,9 % der Behandelten und 95,8 % der Unbehandelten zu (98).

Auf Ebene einzelner MM erlangten jeweils 1,3 % der Behandelten der EP – IPTW den MM „Stehen mit Unterstützung“ bzw. den MM „Laufen“ wieder. Bezogen auf die Anzahl Behandelter mit vorliegenden Daten (n = 49) gelang dies bei jeweils 2,0 % der Behandelten zu Baseline. Das Alter beim Wiedererlangen dieser MM betrug 1,67 Jahre (n = 1) bzw. 4,30 Jahre (n = 1). Ein Wiedererlangen anderer MM wurde bei den Behandelten nicht beobachtet. Bei den Unbehandelten erlangten 1,8 % (n = 1) den MM „Gehen ohne Unterstützung“ im Alter von 2,18 Jahren wieder. Bezogen auf die Anzahl Unbehandelter mit vorliegenden Daten (n = 24) gelang dies bei 4,2 % der Unbehandelten (98). Ein Wiedererlangen anderer MM wurde bei den Unbehandelten nicht beobachtet.

Zusammenfassend zeigt sich für Behandelte und Unbehandelte gleichermaßen, dass etwas weniger Patientinnen und Patienten gehfähig als nicht gehfähig waren. Bei den Behandelten zeigte sich, dass nur ein kleiner Anteil zu Baseline vollständig bettlägerig war oder auf eine Steh-/Gehhilfe zurückgriff, während ein höherer Anteil Mobilitätshilfen nutzte. In beiden Gruppen benötigte ein höherer Anteil der Patientinnen und Patienten eine künstliche Beatmung, wobei sowohl invasive als auch nicht-invasive Beatmungsmethoden genutzt wurden. Die Behandelten und Unbehandelten, die auf künstliche Beatmung angewiesen waren, wurden

mehrere Stunden pro Tag beatmet. Ein höherer Anteil an Behandelten und Unbehandelten benötigte jeweils keine künstliche Ernährung. Von den Patientinnen und Patienten beider Gruppen, die auf künstliche Ernährung angewiesen waren, nahm ein höherer Anteil 100 % der täglichen Nahrung über künstliche Ernährung auf. Sowohl Behandelte als auch Unbehandelte erreichten MM über alle Schwierigkeitsgrade hinweg. Dabei wurden MM mit zunehmendem Schwierigkeitsgrad seltener erreicht. Bezogen auf Patientinnen und Patienten mit vorliegenden Daten erfolgte das Erreichen in der Regel altersgerecht (73). Im weiteren Verlauf wurden in beiden Gruppen MM über alle Schwierigkeitsgrade hinweg verloren und nur selten wiedererlangt.

In der Gesamtschau stehen die beschriebenen Ergebnisse zu den krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika der Behandelten und Unbehandelten in der EP – IPTW im Einklang mit dem in der Studie TK0116 beschriebenen natürlichen Krankheitsverlauf (11, 12). In der Studie TK0116 wurde der natürliche Krankheitsverlauf der TK2d im Allgemeinen und der natürliche Krankheitsverlauf von Behandelten vor Behandlungsbeginn im Speziellen charakterisiert (s. Modul 3). Den Charakterisierungen liegen Daten von 257 Patientinnen und Patienten zugrunde, welche den bislang größten Datenpool zu dieser ultra-seltenen Erkrankung bilden. In der Studie TK0116 war die Krankheitsschwere von Behandelten vor Behandlungsbeginn mit der Krankheitsschwere von Unbehandelten hinsichtlich der Funktionsbereiche Motorik, Atmung und Ernährung vergleichbar.

Bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet von Patientinnen und Patienten mit TK2d mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres zeigen die krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika der Behandelten und Unbehandelten in der EP - IPTW insgesamt vergleichbare Verteilungen zu den in der Studie TK0116 berichteten Daten.

Das mediane Alter bei Symptombeginn der Behandelten und Unbehandelten ist in der EP – IPTW nahezu identisch zu den Angaben in der Studie TK0116 (Median [Min; Max]: 1,4 Jahre [0,0; 11,7]) (11, 12). Der überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten (66,2 % der Behandelten und 67,9 % der Unbehandelten der EP – IPTW, sowie 73,4 % in Studie TK0116) weist einen Symptombeginn im frühen Kindesalter (≤ 2 Jahre) auf.

Die Häufigkeit des Erreichens von MM sowie der Verlust motorischer Fähigkeiten der Behandelten und Unbehandelten mit vorliegenden Daten weist für die EP – IPTW eine vergleichbare Verteilung zu den Daten der Studie TK0116 auf. Insbesondere die hohen Anteile von Patientinnen und Patienten mit Erreichen mindestens eines bzw. ≥ 4 MM sowie die Altersverteilungen beim erstmaligen Verlust eines Meilensteins entsprechen dem in der Studie TK0116 beschriebenen natürlichen Krankheitsverlauf für Patientinnen und Patienten mit einen Symptombeginn im Alter von ≤ 12 Jahren. Weiterhin trat ein Wiedererlangen eines zuvor verlorenen MM bei Behandelten (vor Behandlungsbeginn) und Unbehandelten der EP – IPTW, wie auch in der Studie TK0116, lediglich in Einzelfällen auf (11, 12).

Der Anteil von Patientinnen und Patienten mit erforderlicher künstlicher Ernährung sowie künstlicher Beatmung in der EP – IPTW liegen in einem vergleichbaren Bereich wie in der Studie TK0116. Auch der zeitliche Umfang der künstlichen Beatmung zeigt über die Analysesets hinweg konsistente Muster, die mit den Daten der Studie TK0116 zum natürlichen Krankheitsverlauf übereinstimmen.

Insgesamt sprechen die beschriebenen Ergebnisse zu den krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika der Behandelten und Unbehandelten in der EP – IPTW dafür, dass die im Dossier betrachtete Population hinsichtlich zentraler krankheitsrelevanter Charakteristika eine mit der Studie TK0116 vergleichbare Patientenpopulation abbilden.

Tabelle 4-49: Charakterisierung der Studienpopulation (Informationen zur Diagnose) – weitere Untersuchungen (ISE: EP und ISE-ETT: EP – IPTW)

Charakteristikum/ Ausprägungen	EP		EP – IPTW	
	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 92	Behandelte N = 77	Unbehandelte N = 56
Zeit bis zur Diagnose seit Symptombeginn (Monate)				
n	82	58	77	55
MW (SD)	49,67 (79,90)	90,26 (118,15)	49,05 (81,05)	90,75 (120,72)
Median (Min; Max)	11,86 (-59,9; 359,9)	45,22 (-5,9; 556,4)	11,40 (-59,9; 359,9)	38,10 (-5,9; 556,4)
Zeit bis zur Diagnose seit Geburt (Monate)				
n	82	58	77	55
MW (SD)	75,20 (88,33)	119,33 (134,65)	75,03 (89,69)	119,63 (137,30)
Median (Min; Max)	37,73 (1,5; 423,4)	62,70 (0,0; 676,4)	37,65 (1,5; 423,4)	62,03 (0,0; 676,4)
Befunde von Muskelbiopsien, n (%)				
Cox-Defizienz	6 (7,3)	0	6 (7,8)	0
RRF	5 (6,1)	0	5 (6,5)	0
Cox-Defizienz und RRF	11 (13,4)	0	11 (14,3)	0
nekrotisierende Myopathie mit dystrophischen Merkmalen	1 (1,2)	0	1 (1,3)	0
Andere	1 (1,2)	0	1 (1,3)	0
Fehlend	58 (70,7)	92 (100)	53 (68,8)	56 (100)
mtDNA (%)				
n	15	0	15	0
MW (SD)	38,9 (42,0)		38,9 (42,0)	
Median (Min; Max)	18,0 (8; 158)		18,0 (8; 158)	

Charakteristikum/ Ausprägungen	EP		EP – IPTW	
	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 92	Behandelte N = 77	Unbehandelte N = 56
TK2-Aktivität (%)				
n	3	0	3	0
MW (SD)	27,7 (14,0)		27,7 (14,0)	
Median (Min; Max)	32,0 (12; 39)		32,0 (12; 39)	
mtDNA-Deletion, n (%)				
Ja	6 (7,3)	0	6 (7,8)	0
Nein	12 (14,6)	0	12 (15,6)	0
Nicht getestet	21 (25,6)	0	21 (27,3)	0
Fehlend	43 (52,4)	92 (100)	38 (49,4)	56 (100)
Familienmitglieder mit TK2d[a], n (%)				
Bruder	10 (12,2)	11 (12,0)	10 (13,0)	10 (17,9)
Schwester	10 (12,2)	9 (9,8)	10 (13,0)	6 (10,7)
Cousine oder Cousin	0	3 (3,3)	0	3 (5,4)
Andere	13 (15,9)	11 (12,0)	13 (16,9)	10 (17,9)
Keine	56 (68,3)	43 (46,7)	55 (71,4)	39 (69,6)
Fehlend	6 (7,3)	29 (31,5)	2 (2,6)	1 (1,8)
Indexpatientin oder -patient[b], n (%)				
Ja	65 (79,3)	54 (58,7)	65 (84,4)	46 (82,1)
Nein	12 (14,6)	12 (13,0)	12 (15,6)	10 (17,9)
Unbekannt	5 (6,1)	26 (28,3)	0	0
Atmungskettenenzyme verringert, n (%)				
Ja	10 (12,2)	0	10 (13,0)	0
Nein	9 (11,0)	0	9 (11,7)	0
Unbekannt	15 (18,3)	0	15 (19,5)	0
Fehlend	48 (58,5)	92 (100)	43 (55,8)	56 (100)
Atmungskettenkomplex, n (%)				
Komplex I	1 (1,2)	0	1 (1,3)	0
Komplex IV	1 (1,2)	0	1 (1,3)	0
Komplex I + III, Komplex II + III	2 (2,4)	0	2 (2,6)	0
Komplex I, Komplex III, Komplex IV	1 (1,2)	0	1 (1,3)	0

Charakteristikum/ Ausprägungen	EP		EP – IPTW	
	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 92	Behandelte N = 77	Unbehandelte N = 56
Komplex I, Komplex III, Komplex IV, Komplex II + III	1 (1,2)	0	1 (1,3)	0
Komplex I, Komplex III, Komplex IV, Komplex I + III, Komplex II + III	3 (3,7)	0	3 (3,9)	0
Komplex IV, Komplex I + III, Komplex II + III	1 (1,2)	0	1 (1,3)	0
Fehlend	72 (87,8)	92 (100)	67 (87,0)	56 (100)

a: Die Prozentanteile können sich zu mehr als 100 % aufsummieren, da eine Patientin bzw. ein Patient mehr als ein mit TK2d diagnostiziertes Familienmitglied haben kann. Das Verwandtschaftsverhältnis wurde nur für Patienten und Patienten mit mindestens einem Familienmitglied, das eine TK2d-Diagnose erhielt und in das klinische Entwicklungsprogramm eingeschlossen ist, erhoben. „Keine“ umfasst Patientinnen und Patienten ohne Familienmitglieder, die mit TK2d diagnostiziert wurden. „Fehlend“ umfasst Patientinnen und Patienten, für die keine Informationen verfügbar sind. „Fehlend“ umfasst ebenso Patientinnen und Patienten, deren Familienmitglieder mit TK2d diagnostiziert, aber nicht Teil des klinischen Entwicklungsprogramms sind
b: Definiert als erste mit TK2d diagnostizierte Person in einer Familie.
Quelle: (69)

In Tabelle 4-49 sind die Informationen zur Diagnose der Patientinnen und Patienten der EP sowie der EP – IPTW dargestellt. Da die EP für keine der im vorliegenden Dossier dargestellten Analysen verwendet wird und lediglich die Grundlage für die IPTW-Adjustierung bildet, fokussieren sich die nachfolgenden Abschnitte auf die Beschreibung der EP – IPTW. Es ist zu beachten, dass die Aussagekraft einiger Baseline-Charakteristika für Behandelten und Unbehandelten nur sehr eingeschränkt ist. Zwar liegen für einige Merkmale Daten zu beiden Gruppen vor, jedoch ist die Datengrundlage insbesondere bei den Unbehandelten durch einen hohen Anteil fehlender Angaben geprägt.

Bei den Behandelten der EP – IPTW lag die Zeit bis zur Diagnose seit Symptombeginn im Median bei 11,40 Monaten, während sie bei den Unbehandelten 38,10 Monate betrug. Bei den Behandelten belief sich die Zeit bis zur Diagnose seit Geburt im Median auf 37,65 Monate, während sie bei den Unbehandelten bei 62,03 Monaten lag.

Befunde von Muskelbiopsien lagen nur für Behandelte vor und zeigten verschiedene Befundmuster. Am häufigsten traten Cox-Defizienz und RRF gemeinsam auf (14,3 %), gefolgt von Cox-Defizienz (7,8 %) und RRF (6,5 %). Für 68,8 % der Behandelten lagen keine Biopsiedaten vor.

Daten zur mtDNA lagen ausschließlich für einen kleinen Anteil der Behandelten (n = 15) vor. Die mtDNA betrug im Median 18,0 %. Auch zur TK2-Aktivität lagen ausschließlich für Behandelte (n = 3) Daten vor. Die TK2-Aktivität betrug im Median 32,0 %.

Daten zur mtDNA-Deletion lagen ebenfalls nur für Behandelte vor. Bei 7,8 % wurde eine mtDNA-Deletion festgestellt, bei 15,6 % nicht. Weitere 27,3 % wurden nicht getestet, und in 49,4 % der Fälle fehlten die Angaben.

Angaben zur Verringerung von Atmungskettenenzymen lagen ausschließlich für die Behandelten vor. Bei 13,0 % der Behandelten wurde eine Reduktion der Atmungskettenenzyme festgestellt, während bei 11,7 % keine Verringerung vorlag. Für 19,5 % war der Status unbekannt, und in 55,8 % der Fälle fehlten entsprechende Angaben.

Angaben zur Atmungskettenkomplex-Beteiligung lagen ebenfalls nur für Behandelte vor. Berichtet wurden isolierte Defizite, etwa in Komplex I (1,3 %) oder Komplex IV (1,3 %), kombinierte Minderaktivitäten wie in Komplex I + III / II + III (2,6 %) sowie komplexe Muster mit mehreren betroffenen Komplexen (zwischen 1,3 % und 3,9 %). In 87,0 % der Fälle lagen keine Angaben zur Atmungskettenkomplex-Beteiligung vor.

Bei den Angaben zu den Familienmitgliedern mit TK2d ist zu beachten, dass die Prozentanteile sich zu mehr als 100 % aufsummieren können, da eine Patientin bzw. ein Patient mehr als ein mit TK2d diagnostiziertes Familienmitglied haben kann. Bei 71,4 % der Behandelten waren keine Familienmitglieder von TK2d betroffen. Jeweils 13,0 % der Behandelten hatten einen betroffenen Bruder bzw. eine betroffene Schwester. Weiterhin hatten 16,9 % der Behandelten andere betroffene Angehörige. Cousins und Cousinen der Behandelten waren nicht betroffen. Bei 69,6 % der Unbehandelten waren keine Familienmitglieder von TK2d betroffen. Darüber hinaus wurden betroffene Geschwister (Brüder: 17,9 %, Schwestern: 10,7 %), Cousinen oder Cousins (5,4 %) sowie andere betroffene Verwandte (17,9 %) berichtet. Bei 2,6 % der Behandelten und bei 1,8 % der Unbehandelten lagen keine Daten zu Familienmitgliedern vor. Bezogen auf die Anzahl Behandelter mit vorliegenden Daten (n = 75) hatten jeweils 13,3 % einen betroffenen Bruder bzw. eine betroffene Schwester (98). Weiterhin hatten 17,3 % der Behandelten andere betroffene Angehörige, während 73,3 % keine betroffenen Familienmitglieder aufwiesen.

Bezogen auf die Anzahl Unbehandelter mit vorliegenden Daten (n = 55) wurden betroffene Geschwister (Brüder: 18,2 %, Schwestern: 10,9 %), Cousinen oder Cousins (5,5 %) sowie andere betroffene Verwandte (18,2 %) berichtet (98). Bei 70,9 % der Unbehandelten waren keine Familienmitglieder betroffen.

Bei den Behandelten waren 84,4 % Indexpatientinnen bzw. -patienten, 15,6 % nicht. Bei den Unbehandelten waren 82,1 % Indexpatientinnen bzw. -patienten, 17,9 % nicht.

Tabelle 4-50: Studien- und Behandlungsabbruchgründe – weitere Untersuchungen (ISE-ETT: EP – IPTW)

Charakteristikum/Merkmal	Behandelte N = 77
Studienabbruch, n (%)	
Jeglicher Grund[a]	2 (2,6)
UE	1 (1,3)
Tod[a]	1 (1,3)
Fehlende Wirksamkeit	0
Lost to follow up	0
Nicht konforme Einnahme der Studienmedikation (Non-Compliance)	0
Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes	0
Schwangerschaft	0
Fortschreiten der Erkrankung	0
Protokollabweichung	0
Standort vom Sponsor geschlossen	0
Studie vom Sponsor beendet	0
Rückzug durch Eltern oder Erziehungsberechtigte	0
Rückzug durch Patientin bzw. Patienten	0
Anderes	0
Behandlungsabbruch, n (%)	
Jeglicher Grund	4 (5,2)
UE	3 (3,9)
Tod	1 (1,3)
Fehlende Wirksamkeit	0
Lost to follow up	0
Nicht konforme Einnahme der Studienmedikation (Non-Compliance)	0
Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes	0
Schwangerschaft	0
Fortschreiten der Erkrankung	0
Protokollabweichung	0
Standort vom Sponsor geschlossen	0
Studie vom Sponsor beendet	0
Rückzug durch Eltern oder Erziehungsberechtigte	0

Charakteristikum/Merkmal	Behandelte N = 77
Rückzug durch Patientin bzw. Patienten	0
Anderes	0
a: Zwei Behandelte in Studie MT-1621-107 hatten ein UE mit Todesfolge. Diese wurden aber nicht als Studienabbrüche dokumentiert, da die Studie MT-1621-107 als Teil der ISE retrospektiv verlief. Quelle: (69)	

Unter den 77 Behandelten der EP – IPTW kam es in zwei Fällen (2,6 %) zu einem Studienabbruch: Eine behandelte Person (1,3 %) verstarb (Tabelle 4-50). Zwei Behandelte in Studie MT-1621-107 hatten ein UE mit Todesfolge. Diese wurden aber nicht als Studienabbrüche dokumentiert, da die Studie MT-1621-107 als Teil der ISE retrospektiv verlief. Es wurden vier Behandlungsabbrüche (5,2 %) beobachtet: Eine behandelte Person (1,3 %) verstarb, drei weitere Behandelte (3,9 %) beendeten die Behandlung aufgrund von UE.

Tabelle 4-51: Behandlungsdauer – weitere Untersuchungen (ISE-ETT: EP – IPTW)

Charakteristikum/Merkmal	Behandelte N = 77	Unbehandelte N = 56
Dauer der Studienteilnahme (Monate)		
n MW (SD) Median (Min; Max)	77 59,37 (47,47) 66,66 (0,0; 177,7)	Nicht zutreffend
Behandlungsdauer (Monate)		
n MW (SD) Median (Min; Max)	77 57,58 (47,62) 66,17 (0,0; 170,0)	Nicht zutreffend
Behandlungsdauer (Kategorien); n (%)		
1 Tag 2 Tage bis < 1 Monat 1 Monat bis < 3 Monate 3 Monate bis < 6 Monate 6 Monate bis < 9 Monate 9 Monate bis < 12 Monate 12 Monate bis < 15 Monate 15 Monate bis < 18 Monate 18 Monate bis < 2 Jahre 2 Jahre bis < 5 Jahre 5 Jahre oder mehr	1 (1,3) 1 (1,3) 3 (3,9) 7 (9,1) 5 (6,5) 2 (2,6) 1 (1,3) 5 (6,5) 6 (7,8) 7 (9,1) 39 (50,6)	Nicht zutreffend
Durchschnittliche Tagesdosis[a] während der Erhaltungsphase (ab Tag 28 relativ zum ersten Behandlungstag) (mg/kg/Tag)		
n MW (SD) Median (Min; Max)	75 366,92 (56,92) 393,67 (154,5; 401,7)	Nicht zutreffend

Charakteristikum/Merkmal	Behandelte N = 77	Unbehandelte N = 56
Beobachtungsdauer (Monate)[b]		
n MW (SD) Median (Min; Max)	77 136,90 (117,82) 106,10 (9,7; 477,2)	56 117,36 (152,27) 46,77 (4,3; 688,5)
a: Die durchschnittliche Tagesdosis bezieht sich auf die Menge des einzelnen Nukleos(t)ids, wobei die Nukleos(t)ide stets im Verhältnis 1:1 verabreicht wurden. Die Dosisangabe 400 mg/kg/Tag entspricht somit einer Dosis von 400 mg/kg/Tag dCMP/dC/Doxecitin und 400 mg/kg/Tag dTMP/dT/Doxribtimin. Die Gesamtdosis beider Nukleos(t)ide beträgt damit 800 mg/kg/Tag. b: Die Beobachtungsdauer ist definiert als Datum des letzten Kontakts - Datum des Symptombeginns + 1 für Patientinnen und Patienten, die die Studie abgebrochen oder abgeschlossen haben, und als Datum der letzten Behandlung - Datum des Symptombeginns + 1 für Patientinnen und Patienten, die sich noch in der Studie befinden. Quelle: (69)		

Die Studienteilnahmedauer der 77 Behandelten der EP – IPTW betrug im Median 66,66 Monate (Tabelle 4-51). Die Behandlungsdauer betrug im Median 66,17 Monate, wobei etwa die Hälfte der Behandelten (50,6 %) fünf Jahre oder länger behandelt wurde. Die durchschnittliche Tagesdosis während der Erhaltungsphase betrug im Median 393,67 mg/kg/Tag des einzelnen Nukleos(t)ids, wobei die Nukleos(t)ide stets im Verhältnis 1:1 verabreicht wurden. Die Behandelten wurden im Median 106,10 Monate beobachtet. Die Unbehandelten wurden im Median 46,77 Monate (seit Symptombeginn) beobachtet.

c. EP und EP – imputiert – IPTW

Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der EP und EP – imputiert – IPTW

Tabelle 4-52: Charakterisierung der Studienpopulation (demografische Merkmale) – weitere Untersuchungen (ISE: EP und ISE-ETT: EP – imputiert – IPTW)

Charakteristikum/ Ausprägung	EP		EP – imputiert – IPTW	
	Behandelte N = 82	**Unbehandelte N = 92**	**Behandelte N = 77**	**Unbehandelte N = 33**
Alter bei Symptombeginn (Jahre)				
n	82	92	77	33
MW (SD)	2,13 (2,05)	2,11 (2,38)	2,17 (2,11)	3,11 (3,11)
Median (Min; Max)	1,50 (0,0; 11,7)	1,33 (0,0; 11,0)	1,50 (0,0; 11,7)	1,66 (0,0; 10,2)
Alter bei Symptombeginn nach Kategorien, n (%)				
≤ 2 Jahre	56 (68,3)	69 (75,0)	51 (66,2)	21 (63,6)
> 2 und ≤ 12 Jahre	26 (31,7)	23 (25,0)	26 (33,8)	12 (36,4)
Alter bei Behandlungsbeginn (jegliche Behandlung[a]) (Jahre)				
n	82	n. z.	77	n. z.
MW (SD)	8,43 (8,94)	n. z.	8,19 (8,73)	n. z.
Median (Min; Max)	4,26 (0,7; 35,5)	n. z.	4,15 (0,7; 35,5)	n. z.
Alter bei Behandlungsbeginn (jegliche Behandlung[a]) nach Kategorien[b], n (%)				
Kategorie 1				
≤ 2 Jahre	19 (23,3)	n. z.	18 (23,4)	n. z.
> 2 bis ≤ 12 Jahre	44 (53,7)	n. z.	42 (54,5)	n. z.
> 12 bis < 18 Jahre	6 (7,3)	n. z.	6 (7,8)	n. z.
≥ 18 Jahre	13 (15,9)	n. z.	11 (14,3)	n. z.
Kategorie 2				
≤ 18 Jahre	69 (84,1)	n. z.	66 (85,7)	n. z.
> 18 Jahre	13 (15,9)	n. z.	11 (14,3)	n. z.
Geburtsjahr				
n	82	59	77	33
MW (SD)	2011,0 (9,5)	2001,8 (13,0)	2011,2 (9,4)	1996,4 (13,8)
Median (Min; Max)	2014,0 (1983; 2023)	2005,0 (1965; 2020)	2014,0 (1983; 2023)	1998,0 (1965; 2017)
Geburtsjahr nach Kategorien, n (%)				
< 2000	11 (13,4)	24 (26,1)	10 (13,0)	20 (60,6)
≥ 2000	71 (86,6)	35 (38,0)	67 (87,0)	13 (39,4)
Nicht berichtet	0	33 (35,9)	0	0

Charakteristikum/ Ausprägung	EP		EP – imputiert – IPTW	
	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 92	Behandelte N = 77	Unbehandelte N = 33
Geschlecht, n (%)				
Männlich	46 (56,1)	49 (53,3)	42 (54,5)	23 (69,7)
Weiblich	36 (43,9)	43 (46,7)	35 (45,5)	10 (30,3)
Nicht berichtet	0	0	0	0
Ethnische Herkunft, n (%)				
Weiß	67 (81,7)	24 (26,1)	64 (83,1)	14 (42,4)
Schwarz	4 (4,9)	0	4 (5,2)	0
Asiatisch	4 (4,9)	2 (2,2)	4 (5,2)	0
Ureinwohners Amerikas und Alaskas	1 (1,2)	0	1 (1,3)	0
Ureinwohner Hawaiis oder anderer Pazifikstaaten	0	0	0	0
Andere	2 (2,4)	0	2 (2,6)	0
Nicht berichtet	4 (4,9)	66 (71,7)	2 (2,6)	19 (57,6)
Ethnizität, n (%)				
Hispanisch oder lateinamerikanisch	30 (36,6)	12 (13,0)	30 (39,0)	10 (30,3)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	41 (50,0)	14 (15,2)	39 (50,6)	4 (12,1)
Nicht berichtet	11 (13,4)	66 (71,7)	8 (10,4)	19 (57,6)
Geografische Region des Wohnortes, n (%)				
Nordamerika	18 (22,0)	26 (28,3)	17 (22,1)	18 (54,5)
Europa	27 (32,9)	20 (21,7)	25 (32,5)	8 (24,2)
Rest der Welt	37 (45,1)	21 (22,8)	35 (45,5)	7 (21,2)
Unbekannt	0	1 (1,1)	0	0
Nicht berichtet	0	24 (26,1)	0	0
Behandlungsverzögerung (Jahre)[b]				
n	82	n. z.	77	n. z.
MW (SD)	6,30 (8,22)	n. z.	6,02 (7,96)	n. z.
Median (Min; Max)	3,24 (0,2; 30,2)	n. z.	3,19 (0,2; 30,2)	n. z.

Charakteristikum/ Ausprägung	EP		EP – imputiert – IPTW	
	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 92	Behandelte N = 77	Unbehandelte N = 33
Behandlungsverzögerung nach Kategorien[b], n (%)				
≤ 6 Monate	11 (13,4)	n. z.	10 (13,0)	n. z.
> 6 Monate bis ≤ 1 Jahr	13 (15,9)	n. z.	13 (16,9)	n. z.
> 1 Jahr bis ≤ 5 Jahre	29 (35,4)	n. z.	27 (35,1)	n. z.
> 5 Jahre bis ≤ 10 Jahre	13 (15,9)	n. z.	13 (16,9)	n. z.
> 10 Jahre	16 (19,5)	n. z.	14 (18,2)	n. z.

a: „Jegliche Behandlung“ ist als „jegliche Formulierung der Studienmedikation“ definiert.
b: Alter bei Behandlungsbeginn und Behandlungsverzögerung wurden nur für Behandelte erhoben. Da die imputierten Daten zum Behandlungsbeginn in der EP – imputiert – IPTW nur in die Berechnung des Endpunktes Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn eingehen, wurden die (imputierten) behandlungsbezogenen Baseline-Charakteristika der Unbehandelten nicht im Dossier dargestellt.
Quelle: (69)

In Tabelle 4-52 sind die demografischen Baseline-Charakteristika der Patientinnen und Patienten der EP sowie der EP – imputiert – IPTW dargestellt. Da die EP für keine der im vorliegenden Dossier dargestellten Analysen verwendet wird und lediglich die Grundlage für die IPTW-Adjustierung bildet, fokussieren sich die nachfolgenden Abschnitte auf die Beschreibung der EP – imputiert – IPTW. Es ist zu beachten, dass die Aussagekraft der Daten durch den hohen Anteil nicht berichteter Werte bei den Unbehandelten eingeschränkt sein kann.

Bei den Behandelten der EP – imputiert – IPTW lag das Alter bei Symptombeginn im Median bei 1,50 Jahren, während es bei den Unbehandelten 1,66 Jahre betrug. Rund zwei Drittel der Behandelten (66,2 %) sowie der Unbehandelten (63,6 %) zeigten die ersten TK2d-Symptome im Alter von ≤ 2 Jahren.

Angaben zum Alter bei Behandlungsbeginn liegen ausschließlich für die Behandelten vor, da die Unbehandelten keine Behandlung erhielten. Zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns waren die Behandelten im Median 4,15 Jahre alt. Dabei waren die meisten Behandelten zu Behandlungsbeginn > 2 bis ≤ 12 Jahre (54,5 %) bzw. ≤ 18 Jahre alt (85,7 %).

Angaben zur Behandlungsverzögerung liegen ebenfalls ausschließlich für die Behandelten vor, da die Unbehandelten keine Behandlung erhielten. Die Behandlungsverzögerung betrug 3,19 Jahre im Median. Behandlungsverzögerungen von > 1 bis ≤ 5 Jahren traten dabei am häufigsten auf (35,1 %).

Die Behandelten wurden im Median im Jahr 2014,0 geboren, wobei 87,0 % im Jahr 2000 oder später geboren wurden. Das Geburtsjahr der Unbehandelten war im Median das Jahr 1998,0, wobei 39,4 % im Jahr 2000 oder später geboren wurden.

Hinsichtlich des Geschlechts waren bei den Behandelten 54,5 % der Patientinnen und Patienten männlich, während dieser Anteil bei den Unbehandelten 69,7 % betrug.

Die Mehrheit der Behandelten (83,1 %) wies eine weiße ethnische Herkunft auf, und jeweils 5,2 % waren asiatischer bzw. schwarzer ethnischer Herkunft. Angaben zur ethnischen Herkunft fehlten bei 2,6 % der Behandelten. Bei den Unbehandelten waren 42,4 % weißer ethnischer Herkunft. Angaben zur ethnischen Herkunft fehlten bei 57,6 % der Unbehandelten. Bezogen auf die Anzahl Behandelter mit vorliegenden Daten (n = 75) waren 85,3 % der Patientinnen und Patienten weißer ethnischer Herkunft und jeweils 5,3 % asiatischer bzw. schwarzer Herkunft (98). Bei den Unbehandelten mit vorliegenden Daten (n = 14) waren 100 % weißer ethnischer Herkunft (98).

Bezüglich der Ethnizität waren 50,6 % der Behandelten nicht hispanischer bzw. nicht lateinamerikanischer Herkunft. Bei den Unbehandelten waren 12,1 % nicht hispanischer bzw. nicht lateinamerikanischer Herkunft. Bei 10,4 % der Behandelten und bei 57,6 % der Unbehandelten lagen keine Angaben zur Ethnizität vor. Bezogen auf die Anzahl Behandelter mit vorliegenden Daten (n = 69) waren 56,5 % nicht hispanischer bzw. nicht lateinamerikanischer Herkunft (98). Bei den Unbehandelten mit vorliegenden Daten (n = 14) waren dies 28,6 % (98).

Der Wohnort von 32,5 % bzw. 22,1 % der Behandelten befand sich in Europa bzw. Nordamerika, während 45,5 % im Rest der Welt lebten. Bei den Unbehandelten hatten 54,5 % ihren Wohnort in Nordamerika, 24,2 % in Europa und 21,2 % im Rest der Welt.

Durch die Anwendung der IPTW-Methodik und die Imputation des Behandlungsdatums für die Unbehandelten wurden Patientinnen und Patienten aus der EP – imputiert – IPTW ausgeschlossen, für die keine Daten zu den für die Berechnung der PS erforderlichen Variablen vorlagen. Größere Unterschiede zwischen Behandelten und Unbehandelten in den Variablen geografische Region des Wohnortes, Geburtsjahr und Geschlecht wurden im Rahmen der IPTW-Methodik berücksichtigt, d. h. diese Variablen gingen in die Berechnung der PS ein.

Tabelle 4-53: Charakterisierung der Studienpopulation (krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika) – weitere Untersuchungen (ISE: EP und ISE-ETT: EP – imputiert – IPTW)

Charakteristikum/ Ausprägung	EP		EP – imputiert – IPTW	
	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 92	Behandelte N = 77	Unbehandelte N = 33
Krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika				
Gehfähigkeit[a], n (%)				
Ja	24 (29,3)	10 (10,9)	24 (31,2)	7 (21,2)
Nein	28 (34,1)	15 (16,3)	25 (32,5)	6 (18,2)
Nicht erhoben[b]	29 (35,4)	0	28 (36,4)	0
Fehlend	1 (1,2)	67 (72,8)	0	20 (60,6)

Charakteristikum/ Ausprägung	EP		EP – imputiert – IPTW	
	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 92	Behandelte N = 77	Unbehandelte N = 33
Mobilitätshilfe, n (%)				
Bettlägerig	1 (1,2)	0	1 (1,3)	0
Steh-/Gehhilfe[c]	2 (2,4)	0	2 (2,6)	0
Fahrbare Mobilitätshilfen[d]	15 (18,3)	0	15 (19,5)	0
Nicht erhoben[e]	43 (52,4)	92 (100)	38 (49,4)	33 (100,0)
Fehlend	21 (25,6)	0	21 (27,3)	0
Künstliche Beatmung erforderlich[f], n (%)				
Ja	31 (37,8)	41 (44,6)	27 (35,1)	17 (51,5)
Nein	22 (26,8)	23 (25,0)	22 (28,6)	10 (30,3)
Nicht erhoben[b]	29 (35,4)	0	28 (36,4)	0
Fehlend	0	28 (30,4)	0	6 (18,2)
Art der künstlichen Beatmung[f], n (%)				
Invasiv (Tracheotomie)	10 (12,2)	5 (5,4)	8 (10,4)	4 (12,1)
Invasiv (keine Tracheotomie)	0	1 (1,1)	0	1 (3,0)
Nicht-invasiv (z. B. BiPAP, CPAP)	20 (24,4)	7 (7,6)	19 (24,7)	3 (9,1)
Fehlend	1 (1,2)	28 (30,4)	0	9 (27,3)
Nicht anwendbar	51 (62,2)	51 (55,4)	50 (64,9)	16 (48,5)
Umfang der künstlichen Beatmung[f] (Std./Tag)				
n	28	8	25	5
MW (SD)	14,7 (7,1)	20,3 (6,4)	14,2 (7,0)	20,8 (6,1)
Median (Min; Max)	11,0 (8; 24)	24,0 (10; 24)	10,0 (8; 24)	24,0 (10; 24)
Künstliche Ernährung erforderlich[f], n (%)				
Ja	19 (23,2)	8 (8,7)	17 (22,1)	5 (15,2)
Nein	33 (40,2)	18 (19,6)	32 (41,6)	9 (27,3)
Nicht erhoben[b,g]	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	19 (57,6)

Charakteristikum/ Ausprägung	EP		EP – imputiert – IPTW	
	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 92	Behandelte N = 77	Unbehandelte N = 33
Nahrungsaufnahme über künstliche Ernährung (prozentualer Anteil/Tag)				
25 %	1 (1,2)	0	0	0
50 %	0	1 (1,1)	0	1 (3,0)
75 %	3 (3,7)	1 (1,1)	3 (3,9)	1 (3,0)
100 %	12 (14,6)	4 (4,3)	11 (14,3)	2 (6,1)
Fehlend	3 (3,7)	2 (2,2)	3 (3,9)	1 (3,0)
Nicht anwendbar	63 (76,8)	84 (91,3)	60 (77,9)	28 (84,8)
Erreichen von mindestens einem MM, n (%)				
Ja	49 (59,8)	26 (28,3)	46 (59,7)	14 (42,4)
Nein	3 (3,7)	0	3 (3,9)	0
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	19 (57,6)
Alter bei Erreichen des ersten MM (Jahre)				
n	48	19	45	8
MW (SD)	0,38 (0,25)	0,54 (0,49)	0,37 (0,25)	0,60 (0,33)
Median (Min; Max)	0,32 (0,1; 1,3)	0,33 (0,2; 1,8)	0,32 (0,1; 1,3)	0,50 (0,2; 1,1)
Erreichen von ≥ 4 MM, n (%)				
Ja	44 (53,7)	16 (17,4)	42 (54,5)	10 (30,3)
Nein	8 (9,8)	10 (10,9)	7 (9,1)	4 (12,1)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	19 (57,6)
MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ erreicht, n (%)				
Ja	49 (59,8)	23 (25,0)	46 (59,7)	11 (33,3)
Nein	3 (3,7)	3 (3,3)	3 (3,9)	3 (9,1)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	19 (57,6)
Alter bei Erreichen des MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ (Jahre)				
n	43	12	41	3
MW (SD)	0,33 (0,19)	0,36 (0,46)	0,33 (0,19)	0,33 (0,17)
Median (Min; Max)	0,28 (0,1; 0,9)	0,21 (0,2; 1,8)	0,28 (0,1; 0,9)	0,33 (0,2; 0,5)
MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ erreicht, n (%)				
Ja	47 (57,3)	20 (21,7)	45 (58,4)	10 (30,3)
Nein	5 (6,1)	6 (6,5)	4 (5,2)	4 (12,1)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	19 (57,6)

Charakteristikum/ Ausprägung	EP		EP – imputiert – IPTW	
	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 92	Behandelte N = 77	Unbehandelte N = 33
Alter bei Erreichen des MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ (Jahre)				
n	43	13	41	4
MW (SD)	0,58 (0,13)	0,55 (0,11)	0,58 (0,14)	0,52 (0,10)
Median (Min; Max)	0,58 (0,2; 0,9)	0,50 (0,4; 0,8)	0,58 (0,2; 0,9)	0,50 (0,4; 0,7)
MM „Stehen mit Unterstützung“ erreicht, n (%)				
Ja	44 (53,7)	18 (19,6)	42 (54,5)	10 (30,3)
Nein	8 (9,8)	8 (8,7)	7 (9,1)	4 (12,1)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	19 (57,6)
Alter bei Erreichen des MM „Stehen mit Unterstützung“ (Jahre)				
n	31	3	31	2
MW (SD)	0,74 (0,19)	0,81 (0,05)	0,74 (0,19)	0,79 (0,06)
Median (Min; Max)	0,70 (0,5; 1,3)	0,83 (0,8; 0,8)	0,70 (0,5; 1,3)	0,79 (0,8; 0,8)
MM „Stehen ohne Unterstützung“ erreicht, n (%)				
Ja	41 (50,0)	18 (19,6)	39 (50,6)	11 (33,3)
Nein	11 (13,4)	8 (8,7)	10 (13,0)	3 (9,1)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	19 (57,6)
Alter bei Erreichen des MM „Stehen ohne Unterstützung“ (Jahre)				
n	33	7	33	4
MW (SD)	0,89 (0,22)	0,88 (0,14)	0,89 (0,22)	0,79 (0,05)
Median (Min; Max)	0,83 (0,5; 1,4)	0,83 (0,8; 1,2)	0,83 (0,5; 1,4)	0,79 (0,8; 0,8)
MM „Gehen mit Unterstützung“ erreicht, n (%)				
Ja	44 (53,7)	12 (13,0)	41 (53,2)	7 (21,2)
Nein	8 (9,8)	14 (15,2)	8 (10,4)	7 (21,2)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	19 (57,6)
Alter bei Erreichen des MM „Gehen mit Unterstützung“ (Jahre)				
n	35	1	34	0
MW (SD)	1,11 (1,24)	0,83 (-)	1,12 (1,26)	
Median (Min; Max)	0,85 (0,5; 8,2)	0,83 (0,8; 0,8)	0,85 (0,5; 8,2)	
MM „Gehen ohne Unterstützung“ erreicht, n (%)				
Ja	41 (50,0)	19 (20,7)	40 (51,9)	12 (36,4)
Nein	11 (13,4)	7 (7,6)	9 (11,7)	2 (6,1)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	19 (57,6)

Charakteristikum/ Ausprägung	EP		EP – imputiert – IPTW	
	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 92	Behandelte N = 77	Unbehandelte N = 33
Alter bei Erreichen des MM „Gehen ohne Unterstützung“ (Jahre)				
n	39	13	38	7
MW (SD)	1,06 (0,21)	0,98 (0,13)	1,06 (0,21)	0,96 (0,08)
Median (Min; Max)	1,00 (0,6; 1,6)	1,00 (0,8; 1,3)	1,00 (0,6; 1,6)	1,00 (0,8; 1,1)
MM „Treppensteigen mit Unterstützung“ erreicht, n (%)				
Ja	36 (43,9)	9 (9,8)	35 (45,5)	6 (18,2)
Nein	16 (19,5)	17 (18,5)	14 (18,2)	8 (24,2)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	19 (57,6)
Alter bei Erreichen des MM „Treppensteigen mit Unterstützung“ (Jahre)				
n	27	0	27	0
MW (SD)	1,60 (0,97)		1,60 (0,97)	
Median (Min; Max)	1,26 (0,5; 4,3)		1,26 (0,5; 4,3)	
MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“ erreicht, n (%)				
Ja	22 (26,8)	5 (5,4)	22 (28,6)	3 (9,1)
Nein	30 (36,6)	21 (22,8)	27 (35,1)	11 (33,3)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	19 (57,6)
Alter bei Erreichen des MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“ (Jahre)				
n	16	0	16	0
MW (SD)	1,72 (1,07)		1,72 (1,07)	
Median (Min; Max)	1,49 (0,5; 4,3)		1,49 (0,5; 4,3)	
MM „Laufen“ erreicht, n (%)				
Ja	24 (29,3)	5 (5,4)	24 (31,2)	3 (9,1)
Nein	28 (34,1)	21 (22,8)	25 (32,5)	11 (33,3)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	19 (57,6)
Alter bei Erreichen des MM „Laufen“ (Jahre)				
n	19	1	19	0
MW (SD)	1,73 (0,63)	1,50 (-)	1,73 (0,63)	
Median (Min; Max)	1,85 (0,6; 3,0)	1,50 (1,5; 1,5)	1,85 (0,6; 3,0)	
Keinen MM jemals erreicht, n (%)				
Ja	3 (3,7)	0	3 (3,9)	0
Nein	49 (59,8)	26 (28,3)	46 (59,7)	14 (42,4)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	19 (57,6)

Charakteristikum/ Ausprägung	EP		EP – imputiert – IPTW	
	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 92	Behandelte N = 77	Unbehandelte N = 33
MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ nie erreicht, n (%)				
Ja	3 (3,7)	3 (3,3)	3 (3,9)	3 (9,1)
nein	49 (59,8)	23 (25,0)	46 (59,7)	11 (33,3)
fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	19 (57,6)
MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ nie erreicht, n (%)				
Ja	5 (6,1)	6 (6,5)	4 (5,2)	4 (12,1)
Nein	47 (57,3)	20 (21,7)	45 (58,4)	10 (30,3)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	19 (57,6)
MM „Stehen mit Unterstützung“ nie erreicht, n (%)				
Ja	8 (9,8)	8 (8,7)	7 (9,1)	4 (12,1)
Nein	44 (53,7)	18 (19,6)	42 (54,5)	10 (30,3)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	19 (57,6)
MM „Stehen ohne Unterstützung“ nie erreicht, n (%)				
Ja	11 (13,4)	8 (8,7)	10 (13,0)	3 (9,1)
Nein	41 (50,0)	18 (19,6)	39 (50,6)	11 (33,3)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	19 (57,6)
MM „Gehen mit Unterstützung“ nie erreicht, n (%)				
Ja	8 (9,8)	14 (15,2)	8 (10,4)	7 (21,2)
Nein	44 (53,7)	12 (13,0)	41 (53,2)	7 (21,2)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	19 (57,6)
MM „Gehen ohne Unterstützung“ nie erreicht, n (%)				
Ja	11 (13,4)	7 (7,6)	9 (11,7)	2 (6,1)
Nein	41 (50,0)	19 (20,7)	40 (51,9)	12 (36,4)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	19 (57,6)
MM „Treppensteigen mit Unterstützung“ nie erreicht, n (%)				
Ja	16 (19,5)	17 (18,5)	14 (18,2)	8 (24,2)
Nein	36 (43,9)	9 (9,8)	35 (45,5)	6 (18,2)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	19 (57,6)
MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“ nie erreicht, n (%)				
Ja	30 (36,6)	21 (22,8)	27 (35,1)	11 (33,3)
Nein	22 (26,8)	5 (5,4)	22 (28,6)	3 (9,1)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	19 (57,6)

Charakteristikum/ Ausprägung	EP		EP – imputiert – IPTW	
	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 92	Behandelte N = 77	Unbehandelte N = 33
MM „Laufen“ nie erreicht, n (%)				
Ja	28 (34,1)	21 (22,8)	25 (32,5)	11 (33,3)
Nein	24 (29,3)	5 (5,4)	24 (31,2)	3 (9,1)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	19 (57,6)
Verlust eines beliebigen MM, n (%)				
Ja	41 (50,0)	20 (21,7)	38 (49,4)	9 (27,3)
Nein	11 (13,4)	6 (6,5)	11 (14,3)	5 (15,2)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	19 (57,6)
Alter bei Verlust des ersten MM (Jahre)				
n	40	13	37	4
MW (SD)	4,31 (6,09)	4,25 (3,91)	4,56 (6,27)	6,59 (4,75)
Median (Min; Max)	1,88 (0,5; 27,3)	3,00 (0,5; 13,0)	2,00 (0,5; 27,3)	5,59 (2,2; 13,0)
Verlust des MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“, n (%)				
Ja	23 (28,0)	11 (12,0)	20 (26,0)	3 (9,1)
Nein	29 (35,4)	15 (16,3)	29 (37,7)	11 (33,3)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	19 (57,6)
Alter bei Verlust des MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ (Jahre)				
n	23	6	20	1
MW (SD)	2,01 (2,09)	5,22 (6,03)	2,12 (2,22)	15,00 (-)
Median (Min; Max)	1,30 (0,5; 10,5)	2,13 (0,5; 15,0)	1,32 (0,5; 10,5)	15,00 (15,0; 15,0)
Verlust des MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“, n (%)				
Ja	19 (23,2)	8 (8,7)	17 (22,1)	4 (12,1)
Nein	33 (40,2)	18 (19,6)	32 (41,6)	10 (30,3)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	19 (57,6)
Alter bei Verlust des MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ (Jahre)				
n	19	4	17	1
MW (SD)	2,77 (2,76)	4,50 (7,06)	2,94 (2,87)	15,08 (-)
Median (Min; Max)	1,56 (0,8; 10,5)	1,21 (0,5; 15,1)	1,56 (0,8; 10,5)	15,08 (15,1; 15,1)
Verlust des MM „Stehen mit Unterstützung“, n (%)				
Ja	18 (22,0)	10 (10,9)	16 (20,8)	5 (15,2)
Nein	34 (41,5)	16 (17,4)	33 (42,9)	9 (27,3)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	19 (57,6)

Charakteristikum/ Ausprägung	EP		EP – imputiert – IPTW	
	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 92	Behandelte N = 77	Unbehandelte N = 33
Alter bei Verlust des MM „Stehen mit Unterstützung“ (Jahre)				
n	15	4	13	2
MW (SD)	3,62 (3,64)	6,71 (5,38)	3,97 (3,80)	8,50 (6,36)
Median (Min; Max)	1,49 (0,8; 10,8)	6,50 (0,8; 13,0)	1,49 (0,8; 10,8)	8,50 (4,0; 13,0)
Verlust des MM „Stehen ohne Unterstützung“, n (%)				
Ja	18 (22,0)	10 (10,9)	16 (20,8)	5 (15,2)
Nein	34 (41,5)	16 (17,4)	33 (42,9)	9 (27,3)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	19 (57,6)
Alter bei Verlust des MM „Stehen ohne Unterstützung“ (Jahre)				
n	17	3	15	1
MW (SD)	4,01 (3,46)	3,97 (3,04)	4,35 (3,54)	4,00 (-)
Median (Min; Max)	1,83 (1,0; 10,8)	4,00 (0,9; 7,0)	2,08 (1,1; 10,8)	4,00 (4,0; 4,0)
Verlust des MM „Gehen mit Unterstützung“, n (%)				
Ja	20 (24,4)	7 (7,6)	17 (22,1)	3 (9,1)
Nein	32 (39,0)	19 (20,7)	32 (41,6)	11 (33,3)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	19 (57,6)
Alter bei Verlust des MM „Gehen mit Unterstützung“ (Jahre)				
n	20	3	17	1
MW (SD)	4,95 (6,50)	8,06 (6,15)	5,62 (6,86)	13,00 (-)
Median (Min; Max)	1,75 (0,8; 28,7)	10,00 (1,2; 13,0)	2,00 (1,1; 28,7)	13,00 (13,0; 13,0)
Verlust des MM „Gehen ohne Unterstützung“, n (%)				
Ja	20 (24,4)	11 (12,0)	19 (24,7)	7 (21,2)
Nein	32 (39,0)	15 (16,3)	30 (39,0)	7 (21,2)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	19 (57,6)
Alter bei Verlust des MM „Gehen ohne Unterstützung“ (Jahre)				
n	20	7	19	3
MW (SD)	5,26 (6,06)	5,17 (3,84)	5,44 (6,17)	4,45 (2,53)
Median (Min; Max)	2,92 (1,0; 27,3)	4,00 (0,9; 10,0)	4,00 (1,0; 27,3)	4,00 (2,2; 7,2)
Verlust des MM „Treppensteigen mit Unterstützung“, n (%)				
Ja	22 (26,8)	5 (5,4)	21 (27,3)	2 (6,1)
Nein	30 (36,6)	21 (22,8)	28 (36,4)	12 (36,4)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	19 (57,6)

Charakteristikum/ Ausprägung	EP		EP – imputiert – IPTW	
	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 92	Behandelte N = 77	Unbehandelte N = 33
Alter bei Verlust des MM „Treppensteigen mit Unterstützung“ (Jahre)				
n	20	2	19	1
MW (SD)	5,95 (6,30)	8,25 (6,72)	6,17 (6,40)	13,00 (-)
Median (Min; Max)	3,75 (1,1; 24,2)	8,25 (3,5; 13,0)	4,18 (1,1; 24,2)	13,00 (13,0; 13,0)
Verlust des MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“, n (%)				
Ja	18 (22,0)	4 (4,3)	18 (23,4)	2 (6,1)
Nein	34 (41,5)	22 (23,9)	31 (40,3)	12 (36,4)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	19 (57,6)
Alter bei Verlust des MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“ (Jahre)				
n	15	2	15	1
MW (SD)	6,69 (6,27)	10,50 (3,54)	6,69 (6,27)	13,00 (-)
Median (Min; Max)	4,53 (1,5; 24,2)	10,50 (8,0; 13,0)	4,53 (1,5; 24,2)	13,00 (13,0; 13,0)
Verlust des MM „Laufen“, n (%)				
Ja	19 (23,2)	3 (3,3)	19 (24,7)	1 (3,0)
Nein	33 (40,2)	23 (25,0)	30 (39,0)	13 (39,4)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	19 (57,6)
Alter bei Verlust des MM „Laufen“ (Jahre)				
n	13	1	13	1
MW (SD)	5,40 (4,08)	13,00 (-)	5,40 (4,08)	13,00 (-)
Median (Min; Max)	4,18 (1,3; 15,0)	13,00 (13,0; 13,0)	4,18 (1,3; 15,0)	13,00 (13,0; 13,0)
Wiedererlangen eines beliebigen MM, n (%)				
Ja	2 (2,4)	1 (1,1)	2 (2,6)	1 (3,0)
Nein	50 (61,0)	25 (27,2)	47 (61,0)	13 (39,4)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	19 (57,6)
Alter bei Wiedererlangen eines MM (Jahre)				
n	2	1	2	1
MW (SD)	2,98 (1,86)	2,18 (-)	2,98 (1,86)	2,18 (-)
Median (Min; Max)	2,98 (1,7; 4,3)	2,18 (2,2; 2,2)	2,98 (1,7; 4,3)	2,18 (2,2; 2,2)
Wiedererlangen des MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“, n (%)				
Ja	0	0	0	0
Nein	52 (63,4)	26 (28,3)	49 (63,6)	14 (42,4)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	19 (57,6)

Charakteristikum/ Ausprägung	EP		EP – imputiert – IPTW	
	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 92	Behandelte N = 77	Unbehandelte N = 33
Alter bei Wiedererlangen des MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ (Jahre)				
n	0	0	0	0
MW (SD)				
Median (Min; Max)				
Wiedererlangen des MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“, n (%)				
Ja	0	0	0	0
Nein	52 (63,4)	26 (28,3)	49 (63,6)	14 (42,4)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	19 (57,6)
Alter bei Wiedererlangen des MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ (Jahre)				
n	0	0	0	0
MW (SD)				
Median (Min; Max)				
Wiedererlangen des MM „Stehen mit Unterstützung“, n (%)				
Ja	1 (1,2)	0	1 (1,3)	0
Nein	51 (62,2)	26 (28,3)	48 (62,3)	14 (42,4)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	19 (57,6)
Alter bei Wiedererlangen des MM „Stehen mit Unterstützung“ (Jahre)				
n	1	0	1	0
MW (SD)	1,67 (-)		1,67 (-)	
Median (Min; Max)	1,67 (1,7; 1,7)		1,67 (1,7; 1,7)	
Wiedererlangen des MM „Stehen ohne Unterstützung“, n (%)				
Ja	0	0	0	0
Nein	52 (63,4)	26 (28,3)	49 (63,6)	14 (42,4)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	19 (57,6)
Alter bei Wiedererlangen des MM „Stehen ohne Unterstützung“ (Jahre)				
n	0	0	0	0
MW (SD)				
Median (Min; Max)				
Wiedererlangen des MM „Gehen mit Unterstützung“, n (%)				
Ja	0	0	0	0
Nein	52 (63,4)	26 (28,3)	49 (63,6)	14 (42,4)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	19 (57,6)

Charakteristikum/ Ausprägung	EP		EP – imputiert – IPTW	
	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 92	Behandelte N = 77	Unbehandelte N = 33
Alter bei Wiedererlangen des MM „Gehen mit Unterstützung“ (Jahre)				
n	0	0	0	0
MW (SD)				
Median (Min; Max)				
Wiedererlangen des MM „Gehen ohne Unterstützung“, n (%)				
Ja	0	1 (1,1)	0	1 (3,0)
Nein	52 (63,4)	25 (27,2)	49 (63,6)	13 (39,4)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	19 (57,6)
Alter bei Wiedererlangen des MM „Gehen ohne Unterstützung“ (Jahre)				
n	0	1	0	1
MW (SD)		2,18 (-)		2,18 (-)
Median (Min; Max)		2,18 (2,2; 2,2)		2,18 (2,2; 2,2)
Wiedererlangen des MM „Treppensteigen mit Unterstützung“, n (%)				
Ja	0	0	0	0
Nein	52 (63,4)	26 (28,3)	49 (63,6)	14 (42,4)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	19 (57,6)
Alter bei Wiedererlangen des MM „Treppensteigen mit Unterstützung“ (Jahre)				
n	0	0	0	0
MW (SD)				
Median (Min; Max)				
Wiedererlangen des MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“, n (%)				
Ja	0	0	0	0
Nein	52 (63,4)	26 (28,3)	49 (63,6)	14 (42,4)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	19 (57,6)
Alter bei Wiedererlangen des MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“ (Jahre)				
n	0	0	0	0
MW (SD)				
Median (Min; Max)				
Wiedererlangen des MM „Laufen“, n (%)				
Ja	1 (1,2)	0	1 (1,3)	0
Nein	51 (62,2)	26 (28,3)	48 (62,3)	14 (42,4)
Fehlend	30 (36,6)	66 (71,7)	28 (36,4)	19 (57,6)

Charakteristikum/ Ausprägung	EP		EP – imputiert – IPTW	
	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 92	Behandelte N = 77	Unbehandelte N = 33
Alter bei Wiedererlangen des MM „Laufen“ (Jahre)				
n	1	0	1	0
MW (SD)	4,30 (-)		4,30 (-)	
Median (Min; Max)	4,30 (4,3; 4,3)		4,30 (4,3; 4,3)	

Die Charakteristika zu den MM beziehen sich für Behandelte auf den Zeitraum vor Behandlungsbeginn. Für Unbehandelte beziehen sie sich auf den Zeitraum des erstmaligen Auftretens des Ereignisses innerhalb der gesamten Beobachtungsdauer, da für sie per Definition keine Baseline existiert.
a: Behandelte müssen den MM „Gehen mit Unterstützung“ oder „Gehen ohne Unterstützung“ zu Baseline erreicht haben, um als gehfähig zu gelten. Unbehandelte müssen den MM „Gehen mit Unterstützung“ oder „Gehen ohne Unterstützung“ erreicht und nicht wieder verloren bzw. erreicht, verloren und wiedererlangt haben, um als gehfähig zu gelten. Für die Bewertung der Gehfähigkeit der Unbehandelten wird die gesamte Beobachtungsdauer herangezogen.
b: Nicht erhoben für Patientinnen und Patienten, die nur an der Studie TK0114 teilgenommen haben.
c: Steh- und Gehhilfen umfassen Gehstöcke, Stehständer, Kinderwagen und Rollatoren.
d: Fahrbare Mobilitätshilfen umfassen Rollstühle, motorisierte Rollstühle, Elektromobile, Kinderwagen und Skateboards.
e: Nicht erhoben für Patientinnen und Patienten, die nur an der Studie MT-1621-107 und/oder an der Studie TK0114 teilgenommen haben. Nicht erhoben für in der Literatur identifizierte Unbehandelte.
f: Für Baseline-Charakteristika zur künstlichen Beatmung und künstlichen Ernährung werden für die Unbehandelten die frühesten verfügbaren Daten herangezogen.
g: Nicht erhoben für in der Literatur identifizierte Unbehandelte. Für Unbehandelte existiert keine echte Baseline.
Quelle: (69)

In Tabelle 4-53 sind die krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika der Patientinnen und Patienten der EP sowie der EP – imputiert – IPTW dargestellt. Da die EP für keine der im vorliegenden Dossier dargestellten Analysen verwendet wird und lediglich die Grundlage für die IPTW-Adjustierung bildet, fokussieren sich die nachfolgenden Abschnitte auf die Beschreibung der EP – imputiert – IPTW. Für Behandelte beziehen sich die Charakteristika „Gehfähigkeit“ bis „Nahrungsaufnahme über künstliche Ernährung“ dabei auf den Status, der dem Datum des Behandlungsbeginns am nächsten liegt. Für Unbehandelte werden die frühesten verfügbaren Daten herangezogen, da für sie per Definition keine Baseline existiert. Die Charakteristika zu den MM beziehen sich für Behandelte auf den Zeitraum vor Behandlungsbeginn. Für Unbehandelte beziehen sie sich auf den Zeitraum des erstmaligen Auftretens des Ereignisses innerhalb der gesamten Beobachtungsdauer, da für sie per Definition keine Baseline existiert. Aufgrund der limitierten Datenlage in dieser ultra-seltenen Erkrankung variieren für Patientinnen und Patienten der EP – IPTW die Anteile fehlender Angaben zu den krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika, wodurch die Aussagekraft eingeschränkt sein kann.

Bei den Behandelten der EP – imputiert – IPTW waren zu Baseline 31,2 % gehfähig und 32,5 % nicht gehfähig. Für 36,4 % wurde die Gehfähigkeit nicht erhoben. Bei den Unbehandelten waren 21,2 % gehfähig und 18,2 % nicht gehfähig, während für 60,6 % keine Angaben zur Gehfähigkeit verfügbar waren.

Bezogen auf die Anzahl Behandelter mit vorliegenden Daten (n = 49) waren zu Baseline 49,0 % der Behandelten gehfähig und 51,0 % nicht gehfähig (98). Bezogen auf die Anzahl Unbehandelter mit vorliegenden Daten (n = 13) waren 53,8 % der Unbehandelten gehfähig und 46,2 % nicht gehfähig (98).

Von den Behandelten der EP – imputiert – IPTW waren zu Baseline 1,3 % bettlägerig, 2,6 % nutzten eine Steh- oder Gehhilfe und 19,5 % eine fahrbare Mobilitätshilfe. Für 49,4 % wurden Angaben zur Mobilitätshilfe nicht erhoben, und in 27,3 % der Fälle lagen keine Daten vor. Bei den Unbehandelten wurden keine Angaben zur Mobilitätshilfe erhoben.

Zu Baseline benötigten 35,1 % der Behandelten der EP – imputiert – IPTW eine künstliche Beatmung, während 28,6 % keine künstliche Beatmung benötigten. Bei 36,4 % der Behandelten wurden hierzu keine Daten erhoben. Bei den Unbehandelten benötigten 51,5 % eine künstliche Beatmung und 30,3 % keine künstliche Beatmung. Für 18,2 % der Unbehandelten lagen keine Daten vor. Bezogen auf die Anzahl Behandelter mit vorliegenden Daten (n = 49) benötigten zu Baseline 55,1 % der Behandelten künstliche Beatmung und 44,9 % nicht (98). Bezogen auf die Anzahl Unbehandelter mit vorliegenden Daten (n = 27) benötigten 63,0 % der Unbehandelten künstliche Beatmung und 37,0 % nicht (98).

Die künstliche Beatmung erfolgte bei 10,4 % der Behandelten der EP – imputiert – IPTW zu Baseline invasiv mittels Tracheotomie. Eine invasive Beatmung ohne Tracheotomie wurde nicht berichtet. Eine nicht invasive Beatmung wurde bei 24,7 % der Behandelten dokumentiert. Bei 64,9 % waren Angaben zur Art der künstlichen Beatmung nicht anwendbar. Bei den Unbehandelten erfolgte die künstliche Beatmung in 12,1 % invasiv mittels Tracheotomie und in 3,0 % invasiv ohne Tracheotomie. Eine nicht invasive Beatmung wurde bei 9,1 % berichtet. Bei 27,3 % der Unbehandelten lagen keine Daten vor, und bei 48,5 % waren Angaben zur Art der künstlichen Beatmung nicht anwendbar. Bezogen auf die Anzahl Behandelter mit vorliegenden Daten (n = 27) erfolgte die künstliche Beatmung bei 29,6 % der Behandelten zu Baseline invasiv mittels Tracheotomie, und 70,4 % der Behandelten wurden nicht-invasiv beatmet (98). Eine invasive Beatmung ohne Tracheotomie wurde nicht berichtet. Bezogen auf die Anzahl Unbehandelter mit vorliegenden Daten (n = 8) benötigten 50,0 % der Unbehandelten eine invasive Beatmung mittels Tracheotomie, und 12,5 % wurden invasiv ohne Tracheotomie beatmet (98). Weiterhin wurden 37,5 % nicht-invasiv beatmet.

Zum Umfang der künstlichen Beatmung lagen Daten von 25 der 77 Behandelten der EP – imputiert – IPTW vor. Diese wurden zu Baseline im Median 10,0 Stunden pro Tag künstlich beatmet. Für fünf der 33 Unbehandelten waren Daten zum Umfang der künstlichen Beatmung verfügbar. Sie wurden im Median 24,0 Stunden pro Tag künstlich beatmet.

Von den Behandelten der EP – imputiert – IPTW benötigten 22,1 % zu Baseline künstliche Ernährung, während 41,6 % keine künstliche Ernährung benötigten. Für 36,4 % der Behandelten wurden hierzu keine Angaben erhoben. Bei den Unbehandelten benötigten 15,2 % künstliche Ernährung und 27,3 % keine künstliche Ernährung. Für 57,6 % der Unbehandelten wurden keine Daten erhoben.

Bezogen auf die Anzahl Behandelter mit vorliegenden Daten (n = 49) benötigten 34,7 % der Behandelten zu Baseline künstliche Ernährung und 65,3 % nicht (98). Bezogen auf die Anzahl Unbehandelter mit vorliegenden Daten (n = 14) benötigten 35,7 % der Unbehandelten künstliche Ernährung und 64,3 % nicht (98).

Zu Baseline nahmen 3,9 % der Behandelten der EP – imputiert – IPTW 75 % ihrer täglichen Nahrung über künstliche Ernährung auf, und 14,3 % nahmen 100 % ihrer Nahrung über künstliche Ernährung zu sich. Für 3,9 % der Behandelten lagen keine Daten vor, und bei 77,9 % waren Angaben zur Nahrungsaufnahme durch künstliche Ernährung nicht anwendbar. Bei den Unbehandelten nahmen jeweils 3,0 % der Patientinnen und Patienten 50 % bzw. 75 % ihrer täglichen Nahrung über künstliche Ernährung auf. Weitere 6,1 % der Unbehandelten nahmen 100 % ihrer Nahrung durch künstliche Ernährung zu sich. Für 3,0 % der Unbehandelten lagen keine Daten vor, und bei 84,8 % waren Angaben nicht anwendbar. Bezogen auf die Anzahl Behandelter mit vorliegenden Daten (n = 14) nahmen 21,4 % der Behandelten der EP – imputiert – IPTW zu Baseline 75 % ihrer täglichen Nahrung über künstliche Ernährung auf, und 78,6 % nahmen 100 % ihrer Nahrung über künstliche Ernährung zu sich (98). Bezogen auf die Anzahl Unbehandelter mit vorliegenden Daten (n = 4) nahmen jeweils 25,0 % der Unbehandelten 50,0 % bzw. 75,0 % ihrer täglichen Nahrung über künstliche Ernährung zu sich, und 50,0 % der Unbehandelten nahmen 100 % ihrer täglichen Nahrung über künstliche Ernährung auf (98).

Bei den Behandelten der EP – imputiert – IPTW erreichten zu Baseline 59,7 % mindestens einen MM, und 54,5 % erreichten vier oder mehr MM. Den MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ erreichten 59,7 %, den MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ 58,4 %. Die MM „Stehen mit Unterstützung“, „Stehen ohne Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“ und „Gehen ohne Unterstützung“ wurden von 50,6 % bis 54,5 % der Behandelten erreicht. Bei den folgenden MM nahm der Anteil weiter ab. So erreichten 45,5 % den MM „Treppensteigen mit Unterstützung“, 28,6 % erreichten den MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“ und 31,2 % erreichten den MM „Laufen“.

Bezogen auf die Anzahl Behandelter mit vorliegenden Daten (n = 49) erreichten 93,9 % der Behandelten der EP – imputiert – IPTW zu Baseline mindestens einen MM, und 85,7 % erreichten vier oder mehr MM (98). Den MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ erreichten 93,9 %, den MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ 91,8 %. Die MM „Stehen mit Unterstützung“, „Stehen ohne Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“ und „Gehen ohne Unterstützung“ wurden von 79,6 % bis 85,7 % der Behandelten erreicht. Bei den folgenden MM nahm der Anteil weiter ab. So erreichten 71,4 % den MM „Treppensteigen mit Unterstützung“, 44,9 % erreichten den MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“ und 49,0 % erreichten den MM „Laufen“. Insgesamt zeigte sich für das Erreichen von MM bei den Behandelten ein absteigender Trend mit zunehmendem motorischen Schwierigkeitsgrad.

Bei den Unbehandelten erreichten 42,4 % mindestens einen MM, und 30,3 % erreichten vier oder mehr MM. Den MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ erreichten 33,3 %, den MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ 30,3 %. Die MM „Stehen mit Unterstützung“, „Stehen ohne Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“ und „Gehen ohne Unterstützung“ wurden von 21,2 % bis 36,4 % der Unbehandelten erreicht. Bei den folgenden MM nahm dieser Anteil weiter ab. So erreichten 18,2 % den MM „Treppensteigen mit Unterstützung“, und jeweils 9,1 % erreichten den MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“ bzw. „Laufen“.

Bezogen auf die Anzahl Unbehandelter mit vorliegenden Daten (n = 14) erreichten 100,0 % der Unbehandelten der EP – imputiert – IPTW mindestens einen MM, und 71,4 % erreichten vier oder mehr MM (98). Den MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ erreichten 78,6 %, den MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ 71,4 %. Die MM „Stehen mit Unterstützung“, „Stehen ohne Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“ und „Gehen ohne Unterstützung“ wurden von 50,0 % bis 85,7 % der Unbehandelten erreicht. Bei den folgenden MM nahm dieser Anteil weiter ab. So erreichten 42,9 % den MM „Treppensteigen mit Unterstützung“, und jeweils 21,4 % erreichten den MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“ bzw. „Laufen“. Insgesamt zeigte sich für das Erreichen von MM bei den Unbehandelten ebenfalls ein absteigender Trend mit zunehmendem motorischen Schwierigkeitsgrad.

Die Behandelten der EP – imputiert – IPTW erreichten den ersten MM im Alter von 0,32 Jahren im Median. Der MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ wurde im Median im Alter von 0,28 Jahren erreicht, während der MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ im Median im Alter von 0,58 Jahren erreicht wurde. Auch die folgenden MM traten noch innerhalb des ersten Lebensjahres auf. So wurden „Stehen mit Unterstützung“, „Stehen ohne Unterstützung“ sowie „Gehen mit Unterstützung“ im Alter von 0,70 Jahren, 0,83 Jahren bzw. 0,85 Jahren im Median erreicht, gefolgt von „Gehen ohne Unterstützung“ mit einem Alter von 1,00 Jahr im Median. Bei den MM „Treppensteigen mit Unterstützung“, „Treppensteigen ohne Unterstützung“ sowie „Laufen“ zeigte sich ein weiterer Anstieg des Alters bei Erreichen. Diese MM wurden im Alter von 1,26 Jahren, 1,49 Jahren bzw. 1,85 Jahren im Median erreicht. Insgesamt zeigte sich für das Alter bei Erreichen von MM bei den Behandelten ein aufsteigender Trend mit zunehmendem motorischen Schwierigkeitsgrad.

Die Unbehandelten erreichten den ersten MM im Alter von 0,50 Jahren im Median. Der MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ wurde im Median im Alter von 0,33 Jahren erreicht, während der MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ im Median im Alter von 0,50 Jahren erreicht wurde. Auch die folgenden MM traten noch innerhalb des ersten Lebensjahres auf. So wurden „Stehen mit Unterstützung“, „Stehen ohne Unterstützung“ sowie „Gehen ohne Unterstützung“ im Median im Alter von 0,79 Jahren, 0,79 Jahren bzw. 1,00 Jahr erreicht. Für das Erreichen der weiteren MM lagen keine Altersangaben vor. Insgesamt zeigte sich für das Alter bei Erreichen von MM bei den Unbehandelten unter Berücksichtigung der vorhandenen Angaben ebenfalls ein aufsteigender Trend mit zunehmendem motorischen Schwierigkeitsgrad.

Bei den Behandelten der EP – imputiert – IPTW hatten 3,9 % zu Baseline keinen MM jemals erreicht. Der MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ wurde von 3,9 % der Behandelten nie erreicht, und 5,2 % erreichten den MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ nie. Die MM „Stehen mit Unterstützung“ und „Stehen ohne Unterstützung“ wurden jeweils von 9,1 % bzw. 13,0 % nie erreicht. Die MM „Gehen mit Unterstützung“ und „Gehen ohne Unterstützung“ wurden von 10,4 % bzw. 11,7 % nie erreicht. Der Anteil stieg bei den weiteren MM weiter an. So erreichten 18,2 % der Behandelten den MM „Treppensteigen mit Unterstützung“ nie, 35,1 % erreichten den MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“ nie, und 32,5 % erreichten den MM „Laufen“ nie.

Bezogen auf die Anzahl Behandelter mit vorliegenden Daten (n = 49) hatten 6,1 % der Behandelten der EP – imputiert – IPTW zu Baseline keinen MM jemals erreicht (98). Der MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ wurde von 6,1 % der Behandelten nie erreicht, und 8,2 % erreichten den MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ nie. Die MM „Stehen mit Unterstützung“ und „Stehen ohne Unterstützung“ wurden jeweils von 14,3 % bzw. 20,4 % nie erreicht. Die MM „Gehen mit Unterstützung“ und „Gehen ohne Unterstützung“ wurden von 16,3 % bzw. 18,4 % nie erreicht. Der Anteil stieg bei den weiteren MM weiter an. So erreichten 28,6 % der Behandelten den MM „Treppensteigen mit Unterstützung“ nie, 55,1 % erreichten den MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“ nie, und 51,0 % erreichten den MM „Laufen“ nie. Insgesamt zeigte sich für das Nie-Erreichen von MM bei den Behandelten der EP – imputiert – IPTW ein aufsteigender Trend mit zunehmendem motorischen Schwierigkeitsgrad.

Bei den Unbehandelten gab es zu Baseline keine Patientin bzw. keinen Patienten, die bzw. der keinen MM jemals erreicht hatte. Den MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ erreichten 9,1 % nie, und 12,1 % erreichten den MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ nie. Ein weiterer Anstieg zeigte sich bei den MM „Stehen mit Unterstützung“, „Stehen ohne Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“ und „Gehen ohne Unterstützung“, die von 6,1 % bis 21,2 % der Unbehandelten nie erreicht wurden. Bei den folgenden MM stieg dieser Anteil erneut an. So erreichten 24,2 % den MM „Treppensteigen mit Unterstützung“ nie, und jeweils 33,3 % erreichten den MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“ bzw. „Laufen“ nie.

Bezogen auf die Anzahl Unbehandelter mit vorliegenden Daten (n = 14) gab es zu Baseline keine Unbehandelte bzw. keinen Unbehandelten, die bzw. der keinen MM jemals erreicht hatte (98). Den MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ erreichten 21,4 % nie, und 28,6 % erreichten den MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ nie. Ein weiterer Anstieg zeigte sich bei den MM „Stehen mit Unterstützung“, „Stehen ohne Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“ und „Gehen ohne Unterstützung“, die von 14,3 % bis 50,0 % der Unbehandelten nie erreicht wurden. Bei den folgenden MM stieg dieser Anteil erneut an. So erreichten 57,1 % den MM „Treppensteigen mit Unterstützung“ nie, und jeweils 78,6 % erreichten den MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“ bzw. „Laufen“ nie. Insgesamt zeigte sich für das Nie-Erreichen von MM bei den Unbehandelten ebenfalls ein aufsteigender Trend mit zunehmendem motorischen Schwierigkeitsgrad.

Zu Baseline verloren 49,4 % der Behandelten der EP – imputiert – IPTW einen beliebigen MM. Die Anteile der Behandelten, die einen spezifischen MM verloren, lagen über alle MM hinweg zwischen 20,8 % und 27,3 %. Bezogen auf die Anzahl Behandelter mit vorliegenden Daten (n = 49) verloren 77,6 % der Behandelten der EP – imputiert – IPTW zu Baseline einen beliebigen MM (98). Die Anteile der Behandelten, die einen spezifischen MM verloren, lagen bei allen MM zwischen 32,7 % und 42,9 %. Insgesamt verloren die Behandelten MM über alle Schwierigkeitsgrade hinweg.

Bei den Unbehandelten verloren über den gesamten Beobachtungszeitraum 27,3 % einen beliebigen MM. Die Anteile der Unbehandelten, die einen spezifischen MM verloren, lagen für die MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ bis „Gehen ohne Unterstützung“ zwischen 9,1 % und 21,2 %. Den MM „Treppensteigen mit Unterstützung“ und den MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“ verloren jeweils 6,1 % der Unbehandelten, und der MM „Laufen“ wurde von 3,0 % der Unbehandelten verloren. Bezogen auf die Anzahl Unbehandelter mit vorliegenden Daten (n = 14) verloren 64,3 % der Unbehandelten der EP – imputiert – IPTW einen beliebigen MM (98). Die Anteile der Unbehandelten, die einen spezifischen MM verloren, lagen für die MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ bis „Gehen ohne Unterstützung“ zwischen 21,4 % und 50,0 %. Den MM „Treppensteigen mit Unterstützung“ und den MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“ verloren jeweils 14,3 % der Unbehandelten, und der MM „Laufen“ wurde von 7,1 % der Unbehandelten verloren. Insgesamt verloren damit auch die Unbehandelten MM über alle Schwierigkeitsgrade hinweg.

Beim Verlust des ersten MM waren die Behandelten der EP – imputiert – IPTW im Median 2,00 Jahre alt. Der MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ wurde im Alter von 1,32 Jahren im Median verloren, während der MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ im Alter von 1,56 Jahren im Median verloren wurde. Bei den folgenden MM zeigte sich überwiegend ein Anstieg des Alters bei Verlust. So wurden „Stehen mit Unterstützung“, „Stehen ohne Unterstützung“ sowie „Gehen mit Unterstützung“ im Median im Alter von 1,49 Jahren, 2,08 Jahren bzw. 2,00 Jahren verloren, gefolgt von „Gehen ohne Unterstützung“ mit einem Alter bei Verlust von 4,00 Jahren im Median. Bei den folgenden MM zeigte sich ein weiterer Anstieg. So verloren die Behandelten die MM „Treppensteigen mit Unterstützung“, „Treppensteigen ohne Unterstützung“ sowie „Laufen“ im Median im Alter von 4,18 Jahren, 4,53 Jahren bzw. 4,18 Jahren. Insgesamt zeigte sich für das Alter bei Verlust von MM bei den Behandelten ein aufsteigender Trend mit zunehmendem motorischen Schwierigkeitsgrad.

Beim Verlust des ersten MM waren die Unbehandelten im Median 5,59 Jahre alt. Eine Trendbeschreibung zum Alter beim Verlust von MM ist für die Unbehandelten nicht möglich, da für viele MM nur Altersangaben von einer bzw. einem Unbehandelten vorliegen.

Bei den Behandelten der EP – imputiert – IPTW kam das Wiedererlangen von MM zu Baseline sehr selten vor. So erlangten zwei Behandelte (2,6 %) einen beliebigen MM wieder. Bezogen auf die Anzahl Behandelter mit vorliegenden Daten (n = 49) entspricht dies einem Anteil von 4,1 % (98). Das Alter beim Wiedererlangen eines MM betrug im Median 2,98 Jahre.

Bei den Unbehandelten kam das Wiedererlangen ebenfalls sehr selten vor. Hier erlangte eine unbehandelte Person (3,0 %) einen MM im Alter von 2,18 Jahren wieder. Bezogen auf die Anzahl Unbehandelter mit vorliegenden Daten (n = 14) entspricht dies einem Anteil von 7,1 % (98).

Auf Ebene einzelner MM erlangte jeweils einer behandelten Person (jeweils 1,3 %) der EP – imputiert – IPTW den MM „Stehen mit Unterstützung“ bzw. den MM „Laufen“ wieder. Bezogen auf die Anzahl Behandelter mit vorliegenden Daten (n = 49) entspricht dies jeweils 2,0 % (98). Das Alter beim Wiedererlangen dieser MM betrug 1,67 Jahre (n = 1) bzw. 4,30 Jahre (n = 1). Ein Wiedererlangen anderer MM wurde bei den Behandelten nicht beobachtet.

Bei den Unbehandelten erlangte eine Patientin bzw. ein Patient (3,0 %) den MM „Gehen ohne Unterstützung“ im Alter von 2,18 Jahren wieder. Bezogen auf die Anzahl Unbehandelter mit vorliegenden Daten (n = 14) entspricht dies einem Anteil von 7,1 % (98). Ein Wiedererlangen anderer MM wurde nicht beobachtet.

Zusammenfassend zeigt sich für Behandelte und Unbehandelte gleichermaßen, dass etwa gleich viele Patientinnen und Patienten gehfähig bzw. nicht gehfähig waren. Bei den Behandelten zeigte sich, dass nur ein kleiner Anteil zu Baseline vollständig bettlägerig war oder auf eine Steh-/Gehhilfe zurückgriff, während ein höherer Anteil Mobilitätshilfen nutzte. In beiden Gruppen benötigte ein höherer Anteil der Patientinnen und Patienten eine künstliche Beatmung, wobei sowohl invasive als auch nicht-invasive Beatmungsmethoden genutzt wurden. Die

Behandelten und Unbehandelten, die auf künstliche Beatmung angewiesen waren, wurden mehrere Stunden pro Tag beatmet. Ein höherer Anteil an Behandelten und Unbehandelten benötigte jeweils keine künstliche Ernährung. Von den Patientinnen und Patienten beider Gruppen, die auf künstliche Ernährung angewiesen waren, nahm ein höherer Anteil 100 % der täglichen Nahrung über künstliche Ernährung auf. Sowohl Behandelte als auch Unbehandelte erreichten MM über alle Schwierigkeitsgrade hinweg. Dabei wurden MM mit zunehmendem Schwierigkeitsgrad seltener erreicht. Bezogen auf Patientinnen und Patienten mit vorliegenden Daten erfolgte das Erreichen in der Regel altersgerecht (73). Im weiteren Verlauf wurden in beiden Gruppen MM über alle Schwierigkeitsgrade hinweg verloren und nur selten wiedererlangt.

Bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet von Patientinnen und Patienten mit TK2d mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres zeigen die krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika der Behandelten und Unbehandelten nach Imputation des Startdatums der Behandlung für die Unbehandelten unter Anwendung der IPTW-Methodik in der EP – imputiert – IPTW insgesamt vergleichbare Verteilungen zu den in der Studie TK0116 berichteten Daten zum natürlichen Krankheitsverlauf (11, 12).

Das mediane Alter bei Symptombeginn der Behandelten und Unbehandelten in der EP – imputiert – IPTW stimmt weitgehend mit den Angaben der Studie TK0116 überein (Median [Min; Max]: 1,4 Jahre [0,0; 11,7]) (11, 12). Der überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten (66,2 % der Behandelten und 63,6 % der Unbehandelten in der EP – imputiert – IPTW, sowie 73,4 % in Studie TK0116) weist einen Symptombeginn im frühen Kindesalter (≤ 2 Jahre) auf.

Auch die Häufigkeit des Erreichens von MM sowie der Verlust motorischer Fähigkeiten der Behandelten und Unbehandelten mit vorliegenden Daten für das EP – imputiert - IPTW weist eine vergleichbare Verteilung zu den Daten der Studie TK0116 auf. Insbesondere die hohen Anteile von Patientinnen und Patienten mit Erreichen mindestens eines bzw. ≥ 4 MM entsprechen dem in der Studie TK0116 beschriebenen natürlichen Krankheitsverlauf für Patientinnen und Patienten mit einen Symptombeginn im Alter von ≤ 12 Jahren (11, 12). Weiterhin trat ein Wiedererlangen eines zuvor verlorenen MM bei Behandelten (vor Behandlungsbeginn) und Unbehandelten der EP – imputiert – IPTW, wie auch in der Studie TK0116, lediglich in Einzelfällen auf (11, 12).

Darüber hinaus liegen der Anteil von Patientinnen und Patienten mit künstlicher Ernährung sowie künstlicher Beatmung in der EP – imputiert – IPTW in einem vergleichbaren Bereich wie in der Studie TK0116. Auch der zeitliche Umfang der künstlichen Beatmung zeigt über die Analysesets hinweg konsistente Muster, die mit den Daten der Studie TK0116 zum natürlichen Krankheitsverlauf übereinstimmen (11, 12).

Insgesamt sprechen die dargestellten Ergebnisse zu den krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika der Behandelten und Unbehandelten nach Imputation des Startdatums der Behandlung für die Unbehandelten im Analyseset EP – imputiert – IPTW dafür, dass die im Dossier betrachtete Population hinsichtlich zentraler krankheitsrelevanter Merkmale eine mit der Studie TK0116 weitestgehend vergleichbare Patientenpopulation darstellt.

Tabelle 4-54: Charakterisierung der Studienpopulation (Informationen zur Diagnose) – weitere Untersuchungen (ISE: EP und ISE-ETT: EP – imputiert – IPTW)

Charakteristikum/ Ausprägungen	EP		EP – imputiert – IPTW	
	Behandelte N = 82	**Unbehandelte N = 92**	**Behandelte N = 77**	**Unbehandelte N = 33**
Zeit bis zur Diagnose seit Symptombeginn (Monate)				
n	82	58	77	32
MW (SD)	49,67 (79,90)	90,26 (118,15)	49,05 (81,05)	134,25 (140,10)
Median (Min; Max)	11,86 (-59,9; 359,9)	45,22 (-5,9; 556,4)	11,40 (-59,9; 359,9)	95,90 (-0,5; 556,4)
Zeit bis zur Diagnose seit Geburt (Monate)				
n	82	58	77	32
MW (SD)	75,20 (88,33)	119,33 (134,65)	75,03 (89,69)	170,80 (158,81)
Median (Min; Max)	37,73 (1,5; 423,4)	62,70 (0,0; 676,4)	37,65 (1,5; 423,4)	138,00 (5,0; 676,4)
Befunde von Muskelbiopsien, n (%)				
Cox-Defizienz	6 (7,3)	0	6 (7,8)	0
RRF	5 (6,1)	0	5 (6,5)	0
Cox-Defizienz und RRF	11 (13,4)	0	11 (14,3)	0
nekrotisierende Myopathie mit dystrophischen Merkmalen	1 (1,2)	0	1 (1,3)	0
Andere	1 (1,2)	0	1 (1,3)	0
Fehlend	58 (70,7)	92 (100)	53 (68,8)	33 (100)
mtDNA (%)				
n	15	0	15	0
MW (SD)	38,9 (42,0)		38,9 (42,0)	
Median (Min; Max)	18,0 (8; 158)		18,0 (8; 158)	
TK2-Aktivität (%)				
n	3	0	3	0
MW (SD)	27,7 (14,0)		27,7 (14,0)	
Median (Min; Max)	32 (12; 39)		32,0 (12; 39)	

Charakteristikum/ Ausprägungen	EP		EP – imputiert – IPTW	
	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 92	Behandelte N = 77	Unbehandelte N = 33
mtDNA-Deletion, n (%)				
Ja	6 (7,3)	0	6 (7,8)	0
Nein	12 (14,6)	0	12 (15,6)	0
Nicht getestet	21 (25,6)	0	21 (27,3)	0
Fehlend	43 (52,4)	92 (100)	38 (49,4)	33 (100)
Familienmitglieder mit TK2d[a], n (%)				
Bruder	10 (12,2)	11 (12,0)	10 (13,0)	8 (24,2)
Schwester	10 (12,2)	9 (9,8)	10 (13,0)	3 (9,1)
Cousine oder Cousin	0	3 (3,3)	0	1 (3,0)
Andere	13 (15,9)	11 (12,0)	13 (16,9)	8 (24,2)
Keine	56 (68,3)	43 (46,7)	55 (71,4)	21 (63,6)
Fehlend	6 (7,3)	29 (31,5)	2 (2,6)	1 (3,0)
Indexpatientin oder -patient[b], n (%)				
Ja	65 (79,3)	54 (58,7)	65 (84,4)	26 (78,8)
Nein	12 (14,6)	12 (13,0)	12 (15,6)	7 (21,2)
Unbekannt	5 (6,1)	26 (28,3)	0	0
Atmungskettenenzyme verringert, n (%)				
Ja	10 (12,2)	0	10 (13,0)	0
Nein	9 (11,0)	0	9 (11,7)	0
Unbekannt	15 (18,3)	0	15 (19,5)	0
Fehlend	48 (58,5)	92 (100)	43 (55,8)	33 (100)
Atmungskettenkomplex, n (%)				
Komplex I	1 (1,2)	0	1 (1,3)	0
Komplex IV	1 (1,2)	0	1 (1,3)	0
Komplex I + III, Komplex II + III	2 (2,4)	0	2 (2,6)	0
Komplex I, Komplex III, Komplex IV	1 (1,2)	0	1 (1,3)	0
Komplex I, Komplex III, Komplex IV, Komplex II + III	1 (1,2)	0	1 (1,3)	0

Charakteristikum/ Ausprägungen	EP		EP – imputiert – IPTW	
	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 92	Behandelte N = 77	Unbehandelte N = 33
Komplex I, Komplex III, Komplex IV, Komplex I + III, Komplex II + III	3 (3,7)	0	3 (3,9)	0
Komplex IV, Komplex I + III, Komplex II + III	1 (1,2)	0	1 (1,3)	0
Fehlend	72 (87,8)	92 (100)	67 (87,0)	33 (100)

a: Die Prozentanteile können sich zu mehr als 100 % aufsummieren, da eine Patientin bzw. ein Patient mehr als ein mit TK2d diagnostiziertes Familienmitglied haben kann. Das Verwandtschaftsverhältnis wurde nur für Patienten und Patienten mit mindestens einem Familienmitglied, das eine TK2d-Diagnose erhielt und in das klinische Entwicklungsprogramm eingeschlossen ist, erhoben. „Keine“ umfasst Patientinnen und Patienten ohne Familienmitglieder, die mit TK2d diagnostiziert wurden. „Fehlend“ umfasst Patientinnen und Patienten, für die keine Informationen verfügbar sind. „Fehlend“ umfasst ebenso Patientinnen und Patienten, deren Familienmitglieder mit TK2d diagnostiziert, aber nicht Teil des klinischen Entwicklungsprogramms sind.
b: Definiert als erste mit TK2d diagnostizierte Person in einer Familie.
Quelle: (69)

In Tabelle 4-54 sind die Informationen zur Diagnose der Patientinnen und Patienten der EP sowie der EP – imputiert – IPTW dargestellt. Da die EP für keine der im vorliegenden Dossier dargestellten Analysen verwendet wird und lediglich die Grundlage für die IPTW-Adjustierung bildet, fokussieren sich die nachfolgenden Abschnitte auf die Beschreibung der EP – imputiert – IPTW. Es ist zu beachten, dass die Aussagekraft einiger Baseline-Charakteristika für Behandelten und Unbehandelten nur sehr eingeschränkt ist. Zwar liegen für einige Merkmale Daten zu beiden Gruppen vor, jedoch ist die Datengrundlage insbesondere bei den Unbehandelten durch einen hohen Anteil fehlender Angaben geprägt.

Bei den Behandelten der EP – imputiert – IPTW lag die Zeit bis zur Diagnose seit Symptombeginn im Median bei 11,40 Monaten, während sie bei den Unbehandelten 95,90 Monate betrug. Bei den Behandelten belief sich die Zeit bis zur Diagnose seit Geburt im Median auf 37,65 Monate, während sie bei den Unbehandelten bei 138,00 Monaten lag.

Befunde von Muskelbiopsien lagen nur für Behandelte vor und zeigten verschiedene Befundmuster. Am häufigsten traten Cox-Defizienz und RRF gemeinsam auf (14,3 %), gefolgt von Cox-Defizienz (7,8 %) und RRF (6,5 %). Für 68,8 % der Behandelten lagen keine Biopsiedaten vor.

Daten zur mtDNA lagen ausschließlich für einen kleinen Anteil der Behandelten (n = 15) vor. Die mtDNA betrug im Median 18,0 %. Auch zur TK2-Aktivität lagen ausschließlich für Behandelte (n = 3) Daten vor. Die TK2-Aktivität betrug im Median 32,0 %.

Daten zur mtDNA-Deletion lagen ebenfalls nur für Behandelte vor. Bei 7,8 % wurde eine mtDNA-Deletion festgestellt, bei 15,6 % nicht. Weitere 27,3 % wurden nicht getestet, und in 49,4 % der Fälle fehlten die Angaben.

Angaben zur Verringerung von Atmungskettenenzymen lagen ausschließlich für die Behandelten vor. Bei 13,0 % der Behandelten wurde eine Reduktion der Atmungskettenenzyme festgestellt, während bei 11,7 % keine Verringerung vorlag. Für 19,5 % war der Status unbekannt, und in 55,8 % der Fälle fehlten entsprechende Angaben.

Angaben zur Atmungskettenkomplex-Beteiligung lagen ebenfalls nur für Behandelte vor. Berichtet wurden isolierte Defizite, etwa in Komplex I (1,3 %) oder Komplex IV (1,3 %), kombinierte Minderaktivitäten wie in Komplex I + III / Komplex II + III (2,6 %) sowie komplexe Muster mit mehreren betroffenen Komplexen (zwischen 1,3 % und 3,9 %). In 87,0 % der Fälle lagen keine Angaben zur Komplexbeteiligung vor.

Bei den Angaben zu den Familienmitgliedern mit TK2d ist zu beachten, dass die Prozentanteile sich zu mehr als 100 % aufsummieren können, da eine Patientin bzw. ein Patient mehr als ein mit TK2d diagnostiziertes Familienmitglied haben kann. Bei 71,4 % der Behandelten waren keine Familienmitglieder von TK2d betroffen. Jeweils 13,0 % der Behandelten hatten einen betroffenen Bruder bzw. eine betroffene Schwester. Weiterhin hatten 16,9 % der Behandelten andere betroffene Angehörige. Cousins und Cousinen der Behandelten waren nicht betroffen. Bei 63,6 % der Unbehandelten waren keine Familienmitglieder von TK2d betroffen. Darüber hinaus wurden betroffene Geschwister (Brüder: 24,2 %, Schwestern: 9,1 %), Cousinen oder Cousins (3,0 %) sowie betroffene andere Verwandte (24,2 %) berichtet. Bei 2,6 % der Behandelten und bei 3,0 % der Unbehandelten lagen keine Daten zu Familienmitgliedern vor. Bezogen auf die Anzahl Behandelter mit vorliegenden Daten (n = 75) hatten jeweils 13,3 % einen betroffenen Bruder bzw. eine betroffene Schwester (98). Weiterhin hatten 17,3 % der Behandelten andere betroffene Angehörige, während 73,3 % keine betroffenen Familienmitglieder aufwiesen. Bezogen auf die Anzahl Unbehandelter mit vorliegenden Daten (n = 32) wurden betroffene Geschwister (Brüder: 25,0 %, Schwestern: 9,4 %), Cousinen oder Cousins (3,1 %) sowie betroffene andere Verwandte (25,0 %) berichtet (98). Bei 65,6 % der Unbehandelten waren keine Familienmitglieder betroffen.

Bei den Behandelten waren 84,4 % Indexpatientinnen bzw. -patienten, 15,6 % nicht. Bei den Unbehandelten waren 78,8 % Indexpatientinnen bzw. -patienten, 21,2 % nicht.

Tabelle 4-55: Studien- und Behandlungsabbruchgründe – weitere Untersuchungen (ISE-ETT: EP – imputiert – IPTW)

Charakteristikum/Merkmal	Behandelte N = 77
Studienabbruch, n (%)	
Jeglicher Grund[a]	2 (2,6)
UE	1 (1,3)
Tod[a]	1 (1,3)
Fehlende Wirksamkeit	0
Lost to follow up	0
Nicht konforme Einnahme der Studienmedikation (Non-Compliance)	0
Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes	0
Schwangerschaft	0
Fortschreiten der Erkrankung	0
Protokollabweichung	0
Standort vom Sponsor geschlossen	0
Studie vom Sponsor beendet	0
Rückzug durch Eltern oder Erziehungsberechtigte	0
Rückzug durch Patientin bzw. Patienten	0
Anderes	0
Behandlungsabbruch, n (%)	
Jeglicher Grund	4 (5,2)
UE	3 (3,9)
Tod	1 (1,3)
Fehlende Wirksamkeit	0
Lost to follow up	0
Nicht konforme Einnahme der Studienmedikation (Non-Compliance)	0
Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes	0
Schwangerschaft	0
Fortschreiten der Erkrankung	0
Protokollabweichung	0
Standort vom Sponsor geschlossen	0
Studie vom Sponsor beendet	0
Rückzug durch Eltern oder Erziehungsberechtigte	0
Rückzug durch Patientin bzw. Patienten	0
Anderes	0

Charakteristikum/Merkmal	Behandelte N = 77
a: Zwei Behandelte in Studie MT-1621-107 hatten ein UE mit Todesfolge. Diese wurden aber nicht als Studienabbrüche dokumentiert, da die Studie MT-1621-107 als Teil der ISE retrospektiv verlief. Quelle: (69)	

Unter den 77 Behandelten der EP – imputiert – IPTW kam es in zwei Fällen (2,6 %) zu einem Studienabbruch: Eine behandelte Person brach die Studie aufgrund eines UE ab, und eine behandelte Person (1,3 %) verstarb (Tabelle 4-55). Zwei Behandelte in Studie MT-1621-107 hatten ein UE mit Todesfolge. Diese wurden aber nicht als Studienabbrüche dokumentiert, da die Studie MT-1621-107 als Teil der ISE retrospektiv verlief. Es wurden vier Behandlungsabbrüche (5,2 %) beobachtet: Eine behandelte Person (1,3 %) verstarb, drei weitere Behandelte (3,9 %) beendeten die Behandlung aufgrund von UE.

Tabelle 4-56: Behandlungsdauer – weitere Untersuchungen (ISE-ETT: EP – imputiert – IPTW)

Charakteristikum/Merkmal	Behandelte N = 77	Unbehandelte N = 33
Dauer der Studienteilnahme (Monate)		
n MW (SD) Median (Min; Max)	77 59,37 (47,47) 66,66 (0,0; 177,7)	Nicht zutreffend
Behandlungsdauer (Monate)		
n MW (SD) Median (Min; Max)	77 57,58 (47,62) 66,17 (0,0; 170,0)	Nicht zutreffend
Behandlungsdauer (Kategorien); n (%)		
1 Tag 2 Tage bis < 1 Monat 1 Monat bis < 3 Monate 3 Monate bis < 6 Monate 6 Monate bis < 9 Monate 9 Monate bis < 12 Monate 12 Monate bis < 15 Monate 15 Monate bis < 18 Monate 18 Monate bis < 2 Jahre 2 Jahre bis < 5 Jahre 5 Jahre oder mehr	1 (1,3) 1 (1,3) 3 (3,9) 7 (9,1) 5 (6,5) 2 (2,6) 1 (1,3) 5 (6,5) 6 (7,8) 7 (9,1) 39 (50,6)	Nicht zutreffend
Durchschnittliche Tagesdosis[a] während der Erhaltungsphase (ab Tag 28 relativ zum ersten Behandlungstag) (mg/kg/Tag)		
n MW (SD) Median (Min; Max)	75 366,92 (56,92) 393,67 (154,5; 401,7)	Nicht zutreffend

Charakteristikum/Merkmal	Behandelte N = 77	Unbehandelte N = 33
Beobachtungsdauer (Monate)[b]		
n MW (SD) Median (Min; Max)	77 136,90 (117,82) 106,10 (9,7; 477,2)	33 177,79 (172,54) 126,39 (6,7; 688,5)

a: Die durchschnittliche Tagesdosis bezieht sich auf die Menge des einzelnen Nukleos(t)ids, wobei die Nukleos(t)ide stets im Verhältnis 1:1 verabreicht wurden. Die Dosisangabe 400 mg/kg/Tag entspricht somit einer Dosis von 400 mg/kg/Tag dCMP/dC/Doxecitin und 400 mg/kg/Tag dTMP/dT/Doxribtimin. Die Gesamtdosis beider Nukleos(t)ide beträgt damit 800 mg/kg/Tag.
b: Die Beobachtungsdauer ist definiert als Datum des letzten Kontakts - Datum des Symptombeginns + 1 für Patientinnen und Patienten, die die Studie abgebrochen oder abgeschlossen haben, und als Datum der letzten Behandlung - Datum des Symptombeginns + 1 für Patientinnen und Patienten, die sich noch in der Studie befinden.
Quelle: (69)

Die Studienteilnahmedauer der 77 Behandelten der EP – IPTW betrug im Median 66,66 Monate (Tabelle 4-56). Die Behandlungsdauer betrug im Median 66,17 Monate, wobei etwa die Hälfte der Behandelten (50,6 %) fünf Jahre oder länger behandelt wurde. Die durchschnittliche Tagesdosis während der Erhaltungsphase betrug im Median 393,67 mg/kg/Tag des einzelnen Nukleos(t)ids, wobei die Nukleos(t)ide stets im Verhältnis 1:1 verabreicht wurden. Die Behandelten wurden im Median 106,10 Monate beobachtet. Die Unbehandelten wurden im Median 126,39 Monate (seit Symptombeginn) beobachtet.

4.3.2.3.2.1.2.2 Beschreibung der ISS

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.

Bei der ISS handelt es sich um eine integrierte Analyse der Verträglichkeit von Doxecitin und Doxribtimin mit Daten von Behandelten mit TK2d der Phase II-Studien MT-1621-101, TK0102 und MT-1621-107 sowie des globalen EAP (Studie TK0113, Datenauswertung in Studie TK0114 zum Stichtag 01. März 2024). Zudem sind Daten von gesunden Behandelten der Phase I-Studien MT-1621-103, MT-1621-105 und Behandelten mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz der Studie MT-1621-106 in die ISS eingeflossen (Abbildung 4-7).

Ziel der ISS war es, durch eine integrierte Analyse eine umfassendere Untersuchung der Verträglichkeitsendpunkte von mit Doxecitin und Doxribtimin Behandelten zu ermöglichen. In diesem Zusammenhang sollten seltener auftretende UE erfasst und Daten zu Subgruppen von besonderem Interesse anhand eines größeren Datensets im Vergleich zu den jeweiligen Einzelstudien generiert werden. Abbildung 4-7 gibt einen Überblick über den Patientenfluss der ISS.

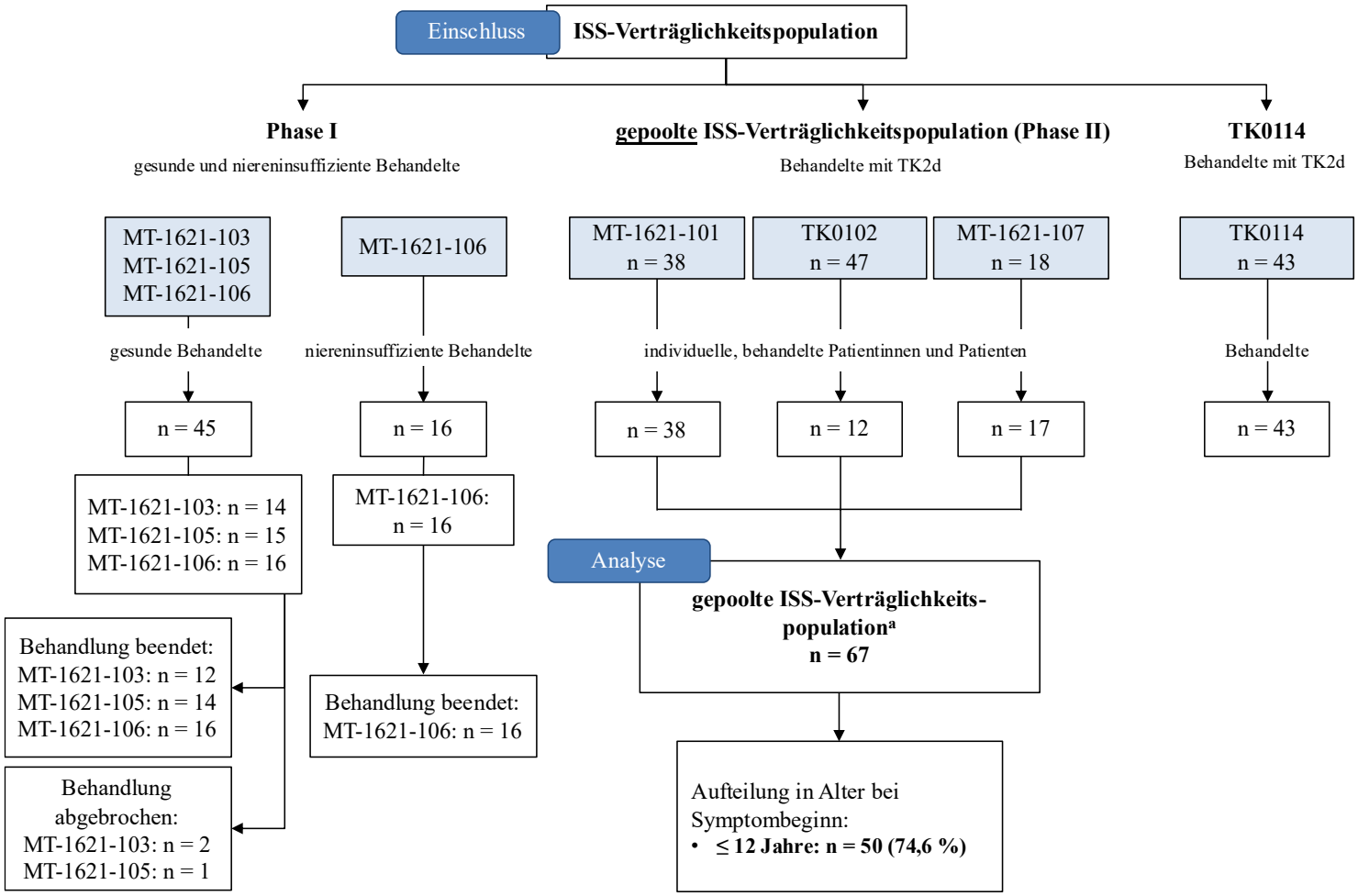


Abbildung 4-7: Patientenfluss der ISS

a: Die retrospektive Datenerhebung der Studie MT-1621-107 war auf bestimmte Variablen beschränkt. Wo keine Datenerhebung für die Behandelten aus der Studie MT-1621-107 stattgefunden hat, wurden die Ergebnisse in der ISS nur für Behandelte aus den Studien MT1-1621-101 und TK0102 (n = 50) dargestellt. Im vorliegenden Dossier werden jedoch nur solche Variablen berücksichtigt, für die eine Datenerhebung auch in der Studie MT-1621-107 stattgefunden hat (gepoolte ISS-Verträglichkeitspopulation mit einem Alter bei Symptombeginn ≤ 12 Jahre, n = 50).

Die Hauptergebnisse der ISS zur Untersuchung der Verträglichkeit von Doxecitin und Doxribtimin bei Behandelten stammen aus einer gepoolten Analyse von Daten der klinischen Phase II-Studien MT-1621-101, TK0102 und MT-1621-107 und werden im vorliegenden Dossier dargestellt (gepoolte ISS-Verträglichkeitspopulation). Die Studien MT-1621-103, MT-1621-105 und MT-1621-106 wurden in der gepoolten Analyse nicht berücksichtigt, da es sich nicht um Patientinnen oder Patienten mit einer TK2d-Erkrankung handelt. Vergleichende Evidenz für die Verträglichkeit liegt nicht vor. Die Darstellung erfolgt daher rein deskriptiv für die gepoolte ISS-Verträglichkeitspopulation. Für die prospektive, laufende Studie TK0102 wird dabei der Datenschnitt vom 15. März 2024 herangezogen, da dieser von der EMA im Rahmen der Zulassung angefordert wurde (75).

Aufgrund des EAP-Charakters und der begrenzten Verträglichkeitsdaten wurde die Studie TK0114 ebenfalls nicht in der gepoolten Verträglichkeitsanalyse berücksichtigt. Für die Studie TK0114 werden erhobene Verträglichkeitsdaten bis zum Stichtag 01. März 2024 daher separat dargestellt (Abschnitt 4.3.2.3.2.1.2.3).

Bei der gepoolten Verträglichkeitsanalyse handelt es sich um eine zusammenfassende integrierte Datenanalyse einzelner Studien. Für diese Datenanalyse wurden keine spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Es galten die Ein- bzw. Ausschlusskriterien der jeweiligen Einzelstudien, welche den Studienunterlagen (40-42) bzw. der Beschreibung der jeweiligen Studie Anhang 4-E zu entnehmen sind. Aus der Studie MT-1621-101 wurden 38 individuelle Behandelte in die ISS eingeschlossen, aus der Studie TK0102 12 individuelle Behandelte. Aus der Studie MT-1621-107 wurden 17 individuelle Behandelte aufgenommen. Die gepoolte ISS-Verträglichkeitspopulation umfasst damit 67 Behandelte, die eine beliebige Formulierung der Studienmedikation (nicht GMP-konformes dC/dT bzw. dCMP/dTMP oder GMP-konformes Doxecitin und Doxribtimin) erhalten haben. Davon hatten 50 Behandelte einen Symptombeginn im Alter von $\leq$ 12 Jahren. Detaillierte Informationen zu den Interventionen der der ISS zugrunde liegenden Einzelstudien MT-1621-101, TK0102 und MT-1621-107 können Tabelle 4-37 und den jeweiligen Studienunterlagen entnommen werden (40-42, 54, 56).

Im Rahmen der ISS wurden Daten zu UE, zur Behandlungsexposition sowie klinische Laborparameter, Vitalzeichen und Elektrokardiogramme (EKGs) erhoben. Zudem wurden demografische Merkmale und krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika, die medizinische Vorgeschichte, Vor- und Begleitmedikation sowie Schwangerschaften erhoben. Weiterhin wurde eine mögliche Dosisabhängigkeit des Studienmedikaments und jeweils potenzielle Wechselwirkungen zwischen Studienmedikament und demografischen Merkmalen, Vor-/Begleiterkrankungen und bei mitochondrialen Erkrankungen häufig verwendeten Nahrungsergänzungsmitteln untersucht. Im vorliegenden Dossier werden UE auf Basis der ISS deskriptiv dargestellt.

Da es sich bei der ISS nicht um eine klinische Studie, sondern um eine integrierte Analyse handelt, war keine Behandlungs- und keine Beobachtungsdauer a priori definiert. Die Behandlungs- und die Beobachtungsdauer ergeben sich vielmehr aus den Daten der zugrundeliegenden Einzelstudien. Für die retrospektiven Studien MT-1621-101 und MT-1621-107 wird stets der gesamte aus den Patientenakten verfügbare Zeitraum herangezogen. Für die prospektive Studie TK0102 wurden alle verfügbaren Daten bis zum Datenschnitt vom 15. März 2024 herangezogen, wobei die UE ab dem Datenschnitt noch 28 Tage nachverfolgt wurden. Dies war unabhängig davon, ob die bzw. der Behandelte die Studienmedikation abgesetzt hatte oder nicht. Die Behandelten konnten nach dem Datenschnitt in der Studie verbleiben, da diese auch nach dem Datenschnitt noch weiterlief. Die Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin und die Erhebung der Verträglichkeitsendpunkte erfolgte über den gesamten Zeitraum. Es gibt keine Hinweise auf unterschiedliche Beobachtungsdauern zwischen den relevanten Endpunkten. Die tatsächliche Behandlungs- und die tatsächliche Beobachtungsdauer in der ISS sind in Tabelle 4-62 dargestellt.

Relevante Population für das Dossier

Die Studienpopulation der ISS wurde für die Fragestellung des vorliegenden Dossiers post hoc auf die für das Anwendungsgebiet relevante Studienpopulation zugeschnitten. Das hier dargestellte Anwendungsgebiet umfasst Kinder und Erwachsene mit genetisch bestätigter TK2d mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres. Die Behandelten, die nur an der Studie TK0114 teilgenommen hatten, wurden aufgrund der sehr begrenzten Datenverfügbarkeit nicht in die gepoolte ISS-Verträglichkeitspopulation eingeschlossen. Die Verträglichkeitsdaten dieser Behandelten werden separat dargestellt (Abschnitte 4.3.2.3.2.1.2.3 und 4.3.2.3.3.3).

Die demografischen Merkmale, die krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika, die Informationen zur Diagnose sowie die Endpunkte zur Verträglichkeit wurden anhand des SS analysiert (Tabelle 4-57). Die Definition des SS ist in Abschnitt 4.2.5.2.3 beschrieben.

Tabelle 4-57: Charakterisierung der Analysesets – weitere Untersuchungen (ISS)

Analysedatensatz	**Behandelte** **N = 50** **n (%)**
SS[a]	50 (100)
a: Eine Beschreibung dieses Analysesets ist in Abschnitt 4.2.5.2.3 zu finden. Quelle: (69)	

Charakterisierung der Studienpopulation

Die demografischen Merkmale, die krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika sowie Informationen zur Diagnose der Patientinnen und Patienten der ISS sind für das SS in Tabelle 4-58, Tabelle 4-59 und Tabelle 4-60 dargestellt.

Tabelle 4-58: Charakterisierung der Studienpopulation (demografische Merkmale) – weitere Untersuchungen (ISS: SS)

Charakteristikum/ Ausprägung	**Behandelte N = 50**
Alter bei Symptombeginn (Jahre)	
n	50
MW (SD)	2,07 (1,88)
Median (Min; Max)	1,52 (0,0; 11,7)
Alter bei Symptombeginn nach Kategorien, n (%)	
≤ 2 Jahre	32 (64,0)
> 2 und ≤ 12 Jahre	18 (36,0)
Alter bei Behandlungsbeginn (jegliche Behandlung[a]) (Jahre)	
n	50
MW (SD)	7,33 (8,31)
Median (Min; Max)	3,88 (0,7; 35,5)
Alter bei Behandlungsbeginn (jegliche Behandlung[a]) nach Kategorien[b], n (%)	
Kategorie 1	
≤ 2 Jahre > 2 bis ≤ 12 Jahre > 12 bis < 18 Jahre ≥ 18 Jahre	14 (28,0) 27 (54,0) 3 (6,0) 6 (12,0)
Kategorie 2	
≤ 18 Jahre > 18 Jahre	44 (88,0) 6 (12,0)
Geburtsjahr	
n	50
MW (SD)	2010,0 (9,1)
Median (Min - Max)	2012,0 (1983; 2020)
Geburtsjahr nach Kategorien, n (%)	
< 2000	6 (12,0)
≥ 2000	44 (88,0)
Nicht berichtet	0
Geschlecht, n (%)	
Männlich	32 (64,0)
Weiblich	18 (36,0)
Nicht berichtet	0

Charakteristikum/ Ausprägung	**Behandelte N = 50**
Ethnische Herkunft, n (%)	
Weiß	44 (88,0)
Schwarz	2 (4,0)
Asiatisch	2 (4,0)
Ureinwohners Amerikas und Alaskas	1 (2,0)
Ureinwohner Hawaiis oder anderer Pazifikstaaten	0
Andere	0
Nicht berichtet	1 (2,0)
Ethnizität, n (%)	
Hispanisch oder lateinamerikanisch	15 (30,0)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	32 (64,0)
Nicht berichtet	3 (6,0)
Geografische Region des Wohnortes, n (%)	
Nordamerika	14 (28,0)
Europa	18 (36,0)
Rest der Welt	18 (36,0)
Unbekannt	0
Nicht berichtet	0
Behandlungsverzögerung (Jahre)	
n	50
MW (SD)	5,27 (7,63)
Median (Min - Max)	1,73 (0,2; 30,2)
Behandlungsverzögerung nach Kategorien, n (%)	
≤ 6 Monate	7 (14,0)
> 6 Monate bis ≤ 1 Jahr	10 (20,0)
> 1 Jahr bis ≤ 5 Jahre	19 (38,0)
> 5 Jahre bis ≤ 10 Jahre	7 (14,0)
> 10 Jahre	7 (14,0)
a: „Jegliche Behandlung“ ist als „jegliche Formulierung der Studienmedikation“ definiert. Quelle: (69)	

Bei den Behandelten des SS lag das Alter bei Symptombeginn im Median bei 1,52 Jahren (Tabelle 4-58). Dabei zeigten fast zwei Drittel der Behandelten (64,0 %) die ersten TK2d-Symptome im Alter von ≤ 2 Jahren.

Bei Behandlungsbeginn waren die Behandelten im Median 3,88 Jahre alt. Dabei waren die meisten Behandelten zu Behandlungsbeginn > 2 bis ≤ 12 Jahre (54,0 %) bzw. ≤ 18 Jahre alt (88,0 %).

Die Behandlungsverzögerung betrug 1,73 Jahre im Median. Behandlungsverzögerungen von > 1 bis ≤ 5 Jahren traten dabei am häufigsten auf (38,0 %).

Die Behandelten wurden im Median im Jahr 2012,0 geboren, wobei 88,0 % im Jahr 2000 oder später geboren wurden.

Bei den Behandelten waren 64,0 % der Patientinnen und Patienten männlich, 36,0 % waren weiblich.

Bei 88,0 % der Behandelten handelte es sich um Patientinnen und Patienten weißer ethnischer Herkunft. Jeweils 4,0 % der Behandelten waren asiatischer bzw. schwarzer ethnischer Herkunft. Für eine behandelte Person (2,0 %) lagen keine Angaben zur ethnischen Herkunft vor.

Fast zwei Drittel der Behandelten (64,0 %) waren nicht hispanischer bzw. nicht lateinamerikanischer Ethnizität. Für drei Behandelte (6,0 %) lagen keine Angaben zur Ethnizität vor.

Etwas mehr als ein Drittel der Behandelten hatten ihren Wohnort in Europa (36,0 %), etwas mehr als ein Viertel (28,0 %) in Nordamerika. Etwas mehr als ein Drittel hatten ihren Wohnort im Rest der Welt (36,0 %).

Tabelle 4-59: Charakterisierung der Studienpopulation (krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika) – weitere Untersuchungen (ISS: SS)

Charakteristikum/ Ausprägung	**Behandelte N = 50**
Krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika	
Gehfähigkeit[a], n (%)	
Ja	22 (44,0)
Nein	28 (56,0)
Nicht erhoben	0
Mobilitätshilfe, n (%)	
Bettlägerig	1 (2,0)
Steh-/Gehhilfe[b]	2 (4,0)
Fahrbare Mobilitätshilfen[c]	15 (30,0)
Nicht erhoben[d]	11 (22,0)
Fehlend	21 (42,0)
Künstliche Beatmung erforderlich, n (%)	
Ja	28 (56,0)
Nein	22 (44,0)
Nicht erhoben	0
Art der künstlichen Beatmung, n (%)	
Invasiv (Tracheotomie)	10 (20,0)
Invasiv (keine Tracheotomie)	0
Nicht-invasiv (z. B. BiPAP, CPAP)	18 (36,0)
Fehlend	0
Nicht anwendbar	22 (44,0)
Umfang der künstlichen Beatmung (Std./Tag)	
n	26
MW (SD)	15,2 (7,2)
Median (Min; Max)	12,0 (8; 24)
Künstliche Ernährung erforderlich, n (%)	
Ja	18 (36,0)
Nein	32 (64,0)
Nicht erhoben	0
Nahrungsaufnahme über künstliche Ernährung (prozentualer Anteil/Tag)	
25 %	0
50 %	0
75 %	3 (6,0)

Charakteristikum/ Ausprägung	**Behandelte N = 50**
100 %	5 (10,0)
Fehlend	10 (20,0)
Nicht anwendbar	31 (62,0)
Erreichen von mindestens einem MM, n (%)	
Ja	47 (94,0)
Nein	3 (6,0)
Alter bei Erreichen des ersten MM (Jahre)	
n	46
MW (SD)	0,38 (0,26)
Median (Min; Max)	0,32 (0,1; 1,3)
Erreichen von ≥ 4 MM, n (%)	
Ja	42 (84,0)
Nein	8 (16,0)
MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ erreicht, n (%)	
Ja	47 (94,0)
Nein	3 (6,0)
Alter bei Erreichen des MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ (Jahre)	
n	41
MW (SD)	0,34 (0,20)
Median (Min; Max)	0,28 (0,1; 0,9)
MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ erreicht, n (%)	
Ja	45 (90,0)
Nein	5 (10,0)
Alter bei Erreichen des MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ (Jahre)	
n	41
MW (SD)	0,58 (0,14)
Median (Min; Max)	0,58 (0,2; 0,9)
MM „Stehen mit Unterstützung“ erreicht, n (%)	
Ja	42 (84,0)
Nein	8 (16,0)
Alter bei Erreichen des MM „Stehen mit Unterstützung“ (Jahre)	
n	31
MW (SD)	0,74 (0,19)
Median (Min; Max)	0,70 (0,5; 1,3)

Charakteristikum/ Ausprägung	Behandelte N = 50
MM „Stehen ohne Unterstützung“ erreicht, n (%)	
Ja	39 (78,0)
Nein	11 (22,0)
Alter bei Erreichen des MM „Stehen ohne Unterstützung“ (Jahre)	
n	32
MW (SD)	0,89 (0,22)
Median (Min; Max)	0,83 (0,5; 1,4)
MM „Gehen mit Unterstützung“ erreicht, n (%)	
Ja	42 (84,0)
Nein	8 (16,0)
Alter bei Erreichen des MM „Gehen mit Unterstützung“ (Jahre)	
n	35
MW (SD)	1,11 (1,24)
Median (Min; Max)	0,85 (0,5; 8,2)
MM „Gehen ohne Unterstützung“ erreicht, n (%)	
Ja	39 (78,0)
Nein	11 (22,0)
Alter bei Erreichen des MM „Gehen ohne Unterstützung“ (Jahre)	
n	37
MW (SD)	1,06 (0,21)
Median (Min; Max)	1,00 (0,6; 1,6)
MM „Treppensteigen mit Unterstützung“ erreicht, n (%)	
Ja	34 (68,0)
Nein	16 (32,0)
Alter bei Erreichen des MM „Treppensteigen mit Unterstützung“ (Jahre) [d]	
n	27
MW (SD)	1,60 (0,97)
Median (Min; Max)	1,26 (0,5; 4,3)
MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“ erreicht, n (%)	
Ja	20 (40,0)
Nein	30 (60,0)
Alter bei Erreichen des MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“ (Jahre)	
n	16
MW (SD)	1,72 (1,07)
Median (Min; Max)	1,49 (0,5; 4,3)

Charakteristikum/ Ausprägung	Behandelte N = 50
MM „Laufen“ erreicht, n (%)	
Ja	22 (44,0)
Nein	28 (56,0)
Alter bei Erreichen des MM „Laufen“ (Jahre)	
n	19
MW (SD)	1,73 (0,63)
Median (Min; Max)	1,85 (0,6; 3,0)
Keinen MM jemals erreicht, n (%)	
Ja	3 (6,0)
Nein	47 (94,0)
MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ nie erreicht, n (%)	
Ja	3 (6,0)
Nein	47 (94,0)
MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ nie erreicht, n (%)	
Ja	5 (10,0)
Nein	45 (90,0)
MM „Stehen mit Unterstützung“ nie erreicht, n (%)	
Ja	8 (16,0)
Nein	42 (84,0)
MM „Stehen ohne Unterstützung“ nie erreicht, n (%)	
Ja	11 (22,0)
Nein	39 (78,0)
MM „Gehen mit Unterstützung“ nie erreicht, n (%)	
Ja	8 (16,0)
Nein	42 (84,0)
MM „Gehen ohne Unterstützung“ nie erreicht, n (%)	
Ja	11 (22,0)
Nein	39 (78,0)
MM „Treppensteigen mit Unterstützung“ nie erreicht, n (%)	
Ja	16 (32,0)
Nein	34 (68,0)
MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“ nie erreicht, n (%)	
Ja	30 (60,0)
Nein	20 (40,0)

Charakteristikum/ Ausprägung	Behandelte N = 50
MM „Laufen“ nie erreicht, n (%)	
Ja	28 (56,0)
Nein	22 (44,0)
Verlust eines beliebigen MM, n (%)	
Ja	40 (80,0)
Nein	10 (20,0)
Alter bei Verlust des ersten MM (Jahre)	
n	39
MW (SD)	4,26 (6,16)
Median (Min; Max)	1,83 (0,5; 27,3)
Verlust des MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“, n (%)	
Ja	23 (46,0)
Nein	27 (54,0)
Alter bei Verlust des MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ (Jahre)	
n	23
MW (SD)	2,01 (2,09)
Median (Min; Max)	1,30 (0,5; 10,5)
Verlust des MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“, n (%)	
Ja	19 (38,0)
Nein	31 (62,0)
Alter bei Verlust des MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ (Jahre)	
n	19
MW (SD)	2,77 (2,76)
Median (Min; Max)	1,56 (0,8; 10,5)
Verlust des MM „Stehen mit Unterstützung“, n (%)	
Ja	18 (36,0)
Nein	32 (64,0)
Alter bei Verlust des MM „Stehen mit Unterstützung“ (Jahre)	
n	15
MW (SD)	3,62 (3,64)
Median (Min; Max)	1,49 (0,8; 10,8)
Verlust des MM „Stehen ohne Unterstützung“, n (%)	
Ja	18 (36,0)
Nein	32 (64,0)

Charakteristikum/ Ausprägung	**Behandelte N = 50**
Alter bei Verlust des MM „Stehen ohne Unterstützung“ (Jahre)	
n	17
MW (SD)	4,01 (3,46)
Median (Min; Max)	1,83 (1,0; 10,8)
Verlust des MM „Gehen mit Unterstützung“, n (%)	
Ja	20 (40,0)
Nein	30 (60,0)
Alter bei Verlust des MM „Gehen mit Unterstützung“ (Jahre)	
n	20
MW (SD)	4,95 (6,50)
Median (Min; Max)	1,75 (0,8; 28,7)
Verlust des MM „Gehen ohne Unterstützung“, n (%)	
Ja	20 (40,0)
Nein	30 (60,0)
Alter bei Verlust des MM „Gehen ohne Unterstützung“ (Jahre)	
n	20
MW (SD)	5,26 (6,06)
Median (Min; Max)	2,92 (1,0; 27,3)
Verlust des MM „Treppensteigen mit Unterstützung“, n (%)	
Ja	21 (42,0)
Nein	29 (58,0)
Alter bei Verlust des MM „Treppensteigen mit Unterstützung“ (Jahre)	
n	19
MW (SD)	5,95 (6,47)
Median (Min; Max)	3,33 (1,1; 24,2)
Verlust des MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“, n (%)	
Ja	17 (34,0)
Nein	33 (66,0)
Alter bei Verlust des MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“ (Jahre)	
n	14
MW (SD)	6,74 (6,50)
Median (Min; Max)	4,35 (1,5; 24,2)
Verlust des MM „Laufen“, n (%)	
Ja	18 (36,0)
Nein	32 (64,0)

Charakteristikum/ Ausprägung	**Behandelte N = 50**
Alter bei Verlust des MM „Laufen“ (Jahre)	
n	13
MW (SD)	5,40 (4,08)
Median (Min; Max)	4,18 (1,3; 15,0)
Wiedererlangen eines beliebigen MM, n (%)	
Ja	2 (4,0)
Nein	48 (96,0)
Alter bei Wiedererlangen eines MM (Jahre)	
n	2
MW (SD)	2,98 (1,86)
Median (Min; Max)	2,98 (1,7; 4,3)
Wiedererlangen des MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“, n (%)	
Ja	0
Nein	50 (100)
Alter bei Wiedererlangen des MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ (Jahre)	
n	0
MW (SD)	
Median (Min; Max)	
Wiedererlangen des MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“, n (%)	
Ja	0
Nein	50 (100)
Alter bei Wiedererlangen des MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ (Jahre)	
n	0
MW (SD)	
Median (Min; Max)	
Wiedererlangen des MM „Stehen mit Unterstützung“, n (%)	
Ja	1 (2,0)
Nein	49 (98,0)
Alter bei Wiedererlangen des MM „Stehen mit Unterstützung“ (Jahre)	
n	1
MW (SD)	1,67 (-)
Median (Min; Max)	1,67 (1,7; 1,7)
Wiedererlangen des MM „Stehen ohne Unterstützung“, n (%)	
Ja	0
Nein	50 (100)

Charakteristikum/ Ausprägung	**Behandelte N = 50**
Alter bei Wiedererlangen des MM „Stehen ohne Unterstützung“ (Jahre)	
n	0
MW (SD)	
Median (Min; Max)	
Wiedererlangen des MM „Gehen mit Unterstützung“, n (%)	
Ja	0
Nein	50 (100)
Alter bei Wiedererlangen des MM „Gehen mit Unterstützung“ (Jahre)	
n	0
MW (SD)	
Median (Min; Max)	
Wiedererlangen des MM „Gehen ohne Unterstützung“, n (%)	
Ja	0
Nein	50 (100)
Alter bei Wiedererlangen des MM „Gehen ohne Unterstützung“ (Jahre)	
n	0
MW (SD)	
Median (Min; Max)	
Wiedererlangen des MM „Treppensteigen mit Unterstützung“, n (%)	
Ja	0
Nein	50 (100)
Alter bei Wiedererlangen des MM „Treppensteigen mit Unterstützung“ (Jahre)	
n	0
MW (SD)	
Median (Min; Max)	
Wiedererlangen des MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“, n (%)	
Ja	0
Nein	50 (100)
Alter bei Wiedererlangen des MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“ (Jahre)	
n	0
MW (SD)	
Median (Min; Max)	
Wiedererlangen des MM „Laufen“, n (%)	
Ja	1 (2,0)
Nein	49 (98,0)

Charakteristikum/ Ausprägung	**Behandelte N = 50**
Alter bei Wiedererlangen des MM „Laufen“ (Jahre)	
n	1
MW (SD)	4,30 (-)
Median (Min; Max)	4,30 (4,3; 4,3)
Die Charakteristika zu den MM beziehen sich auf den Zeitraum vor Behandlungsbeginn. a: Behandelte müssen den MM „Gehen mit Unterstützung“ oder „Gehen ohne Unterstützung“ zu Baseline erreicht haben, um als gehfähig zu gelten. b: Steh- und Gehhilfen umfassen Gehstöcke, Stehständer, Kinderwagen und Rollatoren. c: Fahrbare Mobilitätshilfen umfassen Rollstühle, motorisierte Rollstühle, Elektromobile, Kinderwagen und Skateboards. d: Nicht erhoben für Patientinnen und Patienten, die an der Studie MT-1621-107 teilgenommen haben. Quelle: (69)	

Nachfolgend werden die krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika der Behandelten des SS (Tabelle 4-59) beschrieben. Die Charakteristika „Gehfähigkeit“ bis „Nahrungsaufnahme über künstliche Ernährung“ beziehen sich dabei auf den Status, der dem Datum des Behandlungsbeginns am nächsten liegt. Die Charakteristika zu den MM beziehen sich auf den Zeitraum vor Behandlungsbeginn.

Bei den Behandelten des SS waren zu Baseline 44,0 % gehfähig und 56,0 % nicht gehfähig.

Zu Baseline waren 2,0 % der Behandelten bettlägerig, 4,0 % nutzten eine Steh- oder Gehhilfe und 30,0 % eine fahrbare Mobilitätshilfe. Für 22,0 % wurden Angaben zur Mobilitätshilfe nicht erhoben, und in 42,0 % der Fälle lagen keine Daten vor.

Während 56,0 % der Behandelten zu Baseline eine künstliche Beatmung benötigten, war bei 44,0 % der Behandelten keine künstliche Beatmung erforderlich.

Die künstliche Beatmung erfolgte bei 20,0 % der Behandelten des SS zu Baseline invasiv mittels Tracheotomie. Eine invasive Beatmung ohne Tracheotomie wurde nicht berichtet. Eine nicht-invasive Beatmung wurde bei 36,0 % der Behandelten dokumentiert. Bei 44,0 % der Behandelten waren Angaben zur Art der künstlichen Beatmung nicht anwendbar.

Zum Umfang der künstlichen Beatmung lagen Daten von 26 der 50 Behandelten des SS vor. Diese wurden zu Baseline im Median 12,0 Stunden pro Tag künstlich beatmet.

Zu Baseline benötigten 36,0 % der Behandelten künstliche Ernährung, während bei 64,0 % der Behandelten keine künstliche Ernährung erforderlich war.

Zu Baseline nahmen 6,0 % der Behandelten des SS 75 % ihrer täglichen Nahrung über künstliche Ernährung auf. Weitere 10,0 % erhielten 100 % ihrer täglichen Nahrung durch künstliche Ernährung. Für 20,0 % der Behandelten lagen keine Daten vor, und bei 62,0 % waren Angaben zur Nahrungsaufnahme durch künstliche Ernährung nicht anwendbar.

Bei den Behandelten des SS erreichten 94,0 % der Patientinnen und Patienten zu Baseline mindestens einen MM, während 84,0 % vier oder mehr MM erreichten. Der MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ wurde von 94,0 % der Behandelten erreicht, der MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ von 90,0 % der Behandelten. Bei den MM „Stehen mit Unterstützung“, „Stehen ohne Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“ und „Gehen ohne Unterstützung“ waren die Anteile der Behandelten, die einen MM erreichten, weiterhin überwiegend hoch. Sie bewegten sich zwischen 78,0 % und 84,0 %. Mit zunehmendem Schwierigkeitsgrad nahmen die Anteile der Behandelten, die den jeweiligen MM erreichten, jedoch ab: Während 68,0 % den MM „Treppensteigen mit Unterstützung“ erreichten, sank der Anteil beim MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“ auf 40,0 % und beim MM „Laufen“ auf 44,0 %. Insgesamt zeigte sich für das Erreichen von MM bei den Behandelten somit ein absteigender Trend mit zunehmendem motorischen Schwierigkeitsgrad.

Die Behandelten erreichten den ersten MM im Alter von 0,32 Jahren im Median. Der MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ wurde mit 0,28 Jahren im Median erreicht, gefolgt von „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ mit 0,58 Jahren im Median. Auch die folgenden MM traten noch innerhalb des ersten Lebensjahres auf: „Stehen mit Unterstützung“ wurde mit 0,70 Jahren im Median erreicht, „Stehen ohne Unterstützung“ mit 0,83 Jahren im Median. „Gehen mit Unterstützung“ und „Gehen ohne Unterstützung“ wurden im Alter von 0,85 bzw. 1,00 Jahren im Median erreicht. Weitere MM mit zunehmendem Schwierigkeitsgrad wurden nach dem ersten Lebensjahr erreicht. „Treppensteigen mit Unterstützung“ wurde mit 1,26 Jahren im Median erreicht, „Treppensteigen ohne Unterstützung“ mit 1,49 Jahren im Median. Der MM „Laufen“ wurde schließlich mit 1,85 Jahren im Median erreicht. Insgesamt zeigte sich für das Alter bei Erreichen von MM bei den Behandelten somit ein aufsteigender Trend mit zunehmendem motorischen Schwierigkeitsgrad.

Bei den Behandelten hatten 6,0 % der Behandelten zu Baseline zu keinem Zeitpunkt einen MM erreicht. Den MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ und den MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ erreichten 6,0 % bzw. 10,0 % der Behandelten nie. Bei MM wie „Stehen mit Unterstützung“ und „Gehen mit Unterstützung“ lag der Anteil derjenigen, die diese MM nie erreichten, bei jeweils 16,0 %, während „Stehen ohne Unterstützung“ und „Gehen ohne Unterstützung“ in jeweils 22,0 % der Fälle nie erreicht wurden.

Dieser Trend setzte sich bei MM mit zunehmendem Schwierigkeitsgrad verstärkt fort: So erreichten 32,0 % der Behandelten den MM „Treppensteigen mit Unterstützung“ nie, und für den MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“ stieg dieser Anteil auf 60,0 % an. Auch der MM „Laufen“ wurde selten erreicht, diesen MM erreichten 56,0 % der Patientinnen und Patienten nie. Insgesamt zeigte sich für das Nie-Erreichen von MM bei den Behandelten somit ein aufsteigender Trend mit zunehmendem motorischen Schwierigkeitsgrad.

Für den Verlust eines MM muss die Patientin bzw. der Patient den MM zunächst erreicht haben. Die überwiegende Mehrheit der Behandelten des SS (80,0 %) verloren zu Baseline einen beliebigen MM. Die Anteile der Behandelten, die einen spezifischen MM verloren, lagen über die verschiedenen motorischen Fähigkeiten hinweg überwiegend im Bereich zwischen 34,0 % und 46,0 %. So verloren 46,0 % der Behandelten den MM „Kopf aufrecht halten ohne

Unterstützung“ und 38,0 % den MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“. Auch bei den MM „Stehen mit Unterstützung“, „Stehen ohne Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“ und „Gehen ohne Unterstützung“, bewegten sich die Verlustanteile mit 36,0 % bis 40,0 % in einem ähnlichen Bereich. Bei MM mit zunehmendem Schwierigkeitsgrad zeigten sich ebenfalls vergleichbare Verlustanteile, wobei 42,0 % den MM „Treppensteigen mit Unterstützung“ und 36,0 % den MM „Laufen“ verloren. Beim MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“ lag der Anteil bei 34,0 %.

Die Behandelten verloren einen beliebigen MM im Alter von 1,83 Jahren im Median. Der MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ wurde im Alter von 1,30 Jahren im Median verloren, während der MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ mit 1,56 Jahren im Median verloren wurde. Bei den folgenden MM zeigte sich größtenteils ein Anstieg des Alters bei Verlust der MM. „Stehen mit Unterstützung“, „Stehen ohne Unterstützung“ sowie „Gehen mit Unterstützung“ wurde im Median im Alter von 1,49 Jahren, 1,83 Jahren bzw. 1,75 Jahren verloren, gefolgt von „Gehen ohne Unterstützung“ mit einem Alter von 2,92 Jahren im Median. Bei den folgenden MM zeigte sich ein weiterer Anstieg. So verloren die Behandelten den MM „Treppensteigen mit Unterstützung“, „Treppensteigen ohne Unterstützung“ sowie Laufen im Median im Alter von 3,33 Jahren, 4,35 Jahren bzw. 4,18 Jahren. Insgesamt zeigte sich für das Alter bei Verlust von MM bei den Behandelten somit ein aufsteigender Trend mit zunehmendem motorischen Schwierigkeitsgrad. Die Verfügbarkeit von Altersangaben zum Verlust von MM ist dabei übergreifend hoch.

Für das Wiedererlangen eines MM muss die Patientin bzw. der Patient den MM zunächst erreicht und wieder verloren haben. Bei den Behandelten des SS kam das Wiedererlangen von MM zu Baseline insgesamt sehr selten vor. Lediglich zwei Behandelte (4,0 %) erlangten einen beliebigen MM wieder. Das Alter beim Wiedererlangen eines MM lag dabei bei 2,98 Jahren im Median. Eine behandelte Person (2,0 %) erlangte den MM „Stehen mit Unterstützung“ im Alter von 1,67 Jahren wieder. Eine behandelte Person (2,0 %) erlangte den MM „Laufen“ im Alter von 4,30 Jahren wieder. Die Altersangaben zum Wiedererlangen von MM sind dabei vollständig. Für alle übrigen MM wurde kein Wiedererlangen dokumentiert.

In der Gesamtschau zeigt sich, dass etwas weniger Patientinnen und Patienten gehfähig als nicht gehfähig waren. Zu Baseline war nur ein kleiner Anteil vollständig bettlägerig oder auf Steh-/Gehhilfen angewiesen, während ein höherer Anteil Mobilitätshilfen nutzte. Ein höherer Anteil der Behandelten benötigte eine künstliche Beatmung, wobei sowohl invasive als auch nicht-invasive Beatmungsmethoden genutzt wurden. Die Behandelten, die auf künstliche Beatmung angewiesen waren, wurden mehrere Stunden pro Tag beatmet. Ein höherer Anteil an Behandelten benötigte keine künstliche Ernährung. Von den Behandelten, die auf künstliche Ernährung angewiesen waren, nahm ein höherer Anteil 100 % der täglichen Nahrung über künstliche Ernährung auf. Die Behandelten erreichten MM über alle Schwierigkeitsgrade hinweg. Bezogen auf Patientinnen und Patienten mit vorliegenden Daten erfolgte das Erreichen in der Regel altersgerecht (73). Im weiteren Verlauf wurden MM über alle Schwierigkeitsgrade hinweg verloren und nur selten vor Behandlungsbeginn wiedererlangt. Zusammenfassend entsprechen die beobachteten krankheitsspezifischen Charakteristika dem natürlichen Krankheitsverlauf der TK2d.

Tabelle 4-60: Charakterisierung der Studienpopulation (Informationen zur Diagnose) – weitere Untersuchungen (ISS: SS)

Charakteristikum/Ausprägungen	**Behandelte N = 50**
Zeit bis zur Diagnose seit Symptombeginn (Monate)	
n	50
MW (SD)	40,04 (73,47)
Median (Min; Max)	8,70 (-60,0; 359,9)
Zeit bis zur Diagnose seit Geburt (Monate)	
n	50
MW (SD)	64,84 (80,92)
Median (Min; Max)	32,00 (1,5; 423,4)
Befunde von Muskelbiopsien, n (%)	
Cox-Defizienz	6 (12,0)
RRF	5 (10,0)
Cox-Defizienz und RRF	11 (22,0)
nekrotisierende Myopathie mit dystrophischen Merkmalen	1 (2,0)
Andere	1 (2,0)
Fehlend	26 (52,0)
mtDNA (%)	
n	15
MW (SD)	38,9 (42,0)
Median (Min; Max)	18,0 (8; 158)

Charakteristikum/Ausprägungen	Behandelte N = 50
TK2-Aktivität (%)	
n	3
MW (SD)	27,7 (14,0)
Median (Min; Max)	32,0 (12; 39)
mtDNA-Deletion, n (%)	
Ja	6 (12,0)
Nein	12 (24,0)
Nicht getestet	21 (42,0)
Fehlend	11 (22,0)
Familienmitglieder mit TK2d[a], n (%)	
Bruder	9 (18,0)
Schwester	7 (14,0)
Cousine oder Cousin	0
Andere	12 (24,0)
Keine	30 (60,0)
Fehlend	4 (8,0)
Indexpatientin oder -patient[b], n (%)	
Ja	37 (74,0)
Nein	10 (20,0)
Unbekannt	3 (6,0)
Atmungskettenenzyme verringert, n (%)	
Ja	10 (20,0)
Nein	9 (18,0)
Unbekannt	15 (30,0)
Fehlend	16 (32,0)
Atmungskettenkomplex, n (%)	
Komplex I	1 (2,0)
Komplex IV	1 (2,0)
Komplex I + III, Komplex II + III	2 (4,0)
Komplex I, Komplex III, Komplex IV	1 (2,0)
Komplex I, Komplex III, Komplex IV, Komplex II + III	1 (2,0)
Komplex I, Komplex III, Komplex IV, Komplex I + III, Komplex II + III	3 (6,0)
Komplex IV, Komplex I + III, Komplex II + III	1 (2,0)
Fehlend	40 (80,0)

Charakteristikum/Ausprägungen	Behandelte N = 50
a: Die Prozentanteile können sich zu mehr als 100 % aufsummieren, da eine Patientin bzw. ein Patient mehr als ein mit TK2d diagnostiziertes Familienmitglied haben kann. Das Verwandtschaftsverhältnis wurde nur für Patienten und Patienten mit mindestens einem Familienmitglied, das eine TK2d-Diagnose erhielt und in das klinische Entwicklungsprogramm eingeschlossen ist, erhoben. „Keine“ umfasst Patientinnen und Patienten ohne Familienmitglieder, mit TK2d diagnostiziert wurden. „Fehlend“ umfasst Patientinnen und Patienten, für die keine Informationen verfügbar sind. „Fehlend“ umfasst ebenso Patientinnen und Patienten, deren Familienmitglieder mit TK2d diagnostiziert, aber nicht Teil des klinischen Entwicklungsprogramms sind b: Definiert als erste mit TK2d diagnostizierte Person in einer Familie. Quelle: (69)	

Bei den Behandelten des SS lag die Zeit bis zur Diagnose seit Symptombeginn im Median bei 8,70 Monaten. Die Zeit bis zur Diagnose seit Geburt belief sich auf 32,00 Monate im Median (Tabelle 4-60).

Befunde von Muskelbiopsien zeigten verschiedene Befundmuster. Am häufigsten traten Cox-Defizienz und RRF gemeinsam auf (22,0 %), gefolgt von Cox-Defizienz (12,0 %) und RRF (10,0 %). In 52,0 % der behandelten Fälle lagen keine Biopsiedaten vor.

Daten zur mtDNA lagen ausschließlich für einen kleinen Anteil der Behandelten (n = 15) vor. Die mtDNA betrug im Median 18,0 %. Auch zur TK2-Aktivität lagen ausschließlich für Behandelte (n = 3) Daten vor. Die TK2-Aktivität betrug im Median 32,0 %.

Bei 12,0 % der Behandelten wurde eine mtDNA-Deletion festgestellt, bei 24,0 % nicht. Weitere 42,0 % wurden nicht getestet, und in 22,0 % der Fälle fehlten die Angaben.

Angaben zur Verringerung von Atmungskettenenzymen lagen ausschließlich für die Behandelten vor. Bei 20,0 % der Behandelten wurde eine Reduktion der Atmungskettenenzyme festgestellt, während bei 18,0 % keine Verringerung vorlag. Für 30,0 % war der Status unbekannt, und in 32,0 % der Fälle fehlten entsprechende Angaben.

Bezüglich der Atmungskettenkomplex-Beteiligung wurden isolierte Defizite, etwa in Komplex I (2,0 %) oder Komplex IV (2,0 %), kombinierte Minderaktivitäten wie in Komplex I + III / II + III (4,0 %) sowie komplexe Muster mit mehreren betroffenen Komplexen (zwischen 2,0 % und 6,0 %) berichtet. In 80,0 % der Fälle lagen keine Angaben zur Atmungskettenkomplex-Beteiligung vor.

18,0 % der Behandelten hatten einen betroffenen Bruder, 14,0 % hatten eine betroffene Schwester. Weiterhin hatten 24,0 % der Behandelten andere betroffene Angehörige, während 60,0 % keine betroffenen Familienmitglieder aufwiesen. Cousins und Cousinen der Behandelten waren nicht betroffen. Bei 8,0 % der Behandelten lagen keine Daten zu Familienmitgliedern vor.

Bei den Behandelten waren 74,0 % Indexpatientinnen bzw. -patienten, 20,0 % nicht. Bei 6,0 % der Behandelten lagen keine Daten zum Indexpatientenstatus vor.

Tabelle 4-61: Studien- und Behandlungsabbruchgründe – weitere Untersuchungen (ISS: SS)

Charakteristikum/Merkmal	Behandelte N = 50
Studienabbruch, n (%)	
Jeglicher Grund[a]	0
UE	0
Tod	0
Fehlende Wirksamkeit	0
Lost to follow up	0
Nicht konforme Einnahme der Studienmedikation (Non-Compliance)	0
Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes	0
Schwangerschaft	0
Fortschreiten der Erkrankung	0
Protokollabweichung	0
Standort vom Sponsor geschlossen	0
Studie vom Sponsor beendet	0
Rückzug durch Eltern oder Erziehungsberechtigte	0
Rückzug durch Patientin bzw. Patienten	0
Anderes	0
Behandlungsabbruch, n (%)	
Jeglicher Grund	2 (4,0)
UE	2 (4,0)
Tod	0
Fehlende Wirksamkeit	0
Lost to follow up	0
Nicht konforme Einnahme der Studienmedikation (Non-Compliance)	0
Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes	0
Schwangerschaft	0
Fortschreiten der Erkrankung	0
Protokollabweichung	0
Standort vom Sponsor geschlossen	0
Studie vom Sponsor beendet	0
Rückzug durch Eltern oder Erziehungsberechtigte	0
Rückzug durch Patientin bzw. Patienten	0
Anderes	0

a: Zwei Behandelte in Studie MT-1621-107 hatten ein UE mit Todesfolge. Diese wurden aber nicht als Studienabbrüche dokumentiert, da die Studie MT-1621-107 als Teil der ISS retrospektiv verlief.
Quelle: (69)

Unter den 50 Behandelten des SS wurden keine Studienabbrüche dokumentiert. Zwei Behandelte in Studie MT-1621-107 hatten ein UE mit Todesfolge (Tabelle 4-61). Diese wurden nicht als Studienabbrüche dokumentiert, da die Studie MT-1621-107 als Teil der ISS retrospektiv verlief. Es wurden zwei Behandlungsabbrüche (4,0 %) beobachtet: Zwei behandelte Personen (4,0 %) beendeten die Behandlung aufgrund von UE.

Tabelle 4-62: Behandlungsdauer – weitere Untersuchungen (ISS: SS)

Charakteristikum/Merkmal	Behandelte N = 50
Dauer der Studienteilnahme (Monate)	
n	50
MW (SD)	76,73 (35,80)
Median (Min; Max)	73,37 (0,9; 164,7)
Behandlungsdauer (Monate)	
n	50
MW (SD)	73,57 (37,26)
Median (Min; Max)	71,79 (0,7; 157,1)
Behandlungsdauer (Kategorien); n (%)	
1 Tag	0
2 Tage bis < 1 Monat	2 (4,0)
1 Monat bis < 3 Monate	1 (2,0)
3 Monate bis < 6 Monate	2 (4,0)
6 Monate bis < 9 Monate	0
9 Monate bis < 12 Monate	0
12 Monate bis < 15 Monate	0
15 Monate bis < 18 Monate	1 (2,0)
18 Monate bis < 2 Jahre	0
2 Jahre bis < 5 Jahre	12 (24,0)
5 Jahre oder mehr	32 (64,0)
Durchschnittliche Tagesdosis[a] während der Erhaltungsphase (ab Tag 28 relativ zum ersten Behandlungstag) (mg/kg/Tag)	
n	48
MW (SD)	365,05 (67,19)
Median (Min; Max)	399,13 (170,6; 536,5)
Beobachtungsdauer (Monate)[b]	
n	50
MW (SD)	142,96 (116,49)
Median (Min; Max)	118,50 (9,7; 464,2)

Charakteristikum/Merkmal	Behandelte N = 50
a: Die durchschnittliche Tagesdosis bezieht sich auf die Menge des einzelnen Nukleos(t)ids, wobei die Nukleos(t)ide stets im Verhältnis 1:1 verabreicht wurden. Die Dosisangabe 400 mg/kg/Tag entspricht somit einer Dosis von 400 mg/kg/Tag dCMP/dC/Doxecitin und 400 mg/kg/Tag dTMP/dT/Doxribtimin. Die Gesamtdosis beider Nukleos(t)ide beträgt damit 800 mg/kg/Tag. b: Die Beobachtungsdauer ist definiert als Datum des letzten Kontakts - Datum des Symptombeginns + 1 für Patientinnen und Patienten, die die Studie abgebrochen oder abgeschlossen haben, und als Datum der letzten Behandlung - Datum des Symptombeginns + 1 für Patientinnen und Patienten, die sich noch in der Studie befinden. Quelle: (69)	

Die Studienteilnahmedauer der 50 Behandelten des SS betrug im Median 73,37 Monate (Tabelle 4-62). Die Behandlungsdauer betrug 71,79 Monate im Median, wobei fast zwei Drittel der Behandelten (64,0 %) fünf Jahre oder länger behandelt wurde. Die durchschnittliche Tagesdosis während der Erhaltungsphase betrug im Median 399,13 mg/kg/Tag des einzelnen Nukleos(t)ids, wobei die Nukleos(t)ide stets im Verhältnis 1:1 verabreicht wurden. Die Behandelten wurden im Median 118,50 Monate (seit Symptombeginn) beobachtet.

4.3.2.3.2.1.2.3 Beschreibung der Studie TK0114

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.

Die Studie TK0114 ist ein retrospektiver, multizentrischer, nicht-interventioneller Chart Review mit dem Ziel, Daten zur Wirksamkeit und zur Verträglichkeit von Patientinnen und Patienten mit TK2d, die mit Doxecitin und Doxribtimin im Rahmen des globalen EAP (Studie TK0113) behandelt wurden, zu sammeln. Das globale EAP wird von der UCB Pharma GmbH seit 2020 betrieben. Die in der Studie TK0114 erhobenen Daten zur Exposition und zum Überlebensstatus sollten in die vergleichende Analyse der Endpunkte zur Zeit bis zum Tod im Rahmen der ISE einfließen. Zudem wurden Verträglichkeitsdaten (UE) erhoben. Aufgrund des EAP-Charakters der Studie TK0114 und der begrenzten Datenverfügbarkeit werden diese Verträglichkeitsdaten nicht in der gepoolten Verträglichkeitsanalyse der ISS berücksichtigt, sondern separat für individuelle Patientinnen und Patienten, welche an keiner anderen Studie (außer dem globalen EAP) teilgenommen haben, dargestellt (Stichtag 01. März 2024). Aus denselben Gründen erfolgt im vorliegenden Dossier eine separate Darstellung der erhobenen demografischen Merkmale, der krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika.

Das Studiendesign und die Intervention der Studie TK0114 sind in Tabelle 4-37 bzw. Tabelle 4-38 dargestellt.

Die Patientinnen und Patienten mussten eine nachgewiesene Mutation im *TK2*-Gen sowie Anzeichen und Symptome einer TK2d-Erkrankung aufweisen, um in das globale EAP (Studie TK0113) eingeschlossen zu werden.

Die Dosierung von Doxecitin und Doxribtimin erfolgte im Rahmen des globalen EAP (Studie TK0113) gemäß dem Dosistitrationsplan und in Abhängigkeit vom Körpergewicht und Verträglichkeit. Ab Tag 1 wurden 130 mg/kg/Tag Doxecitin und 130 mg/kg/Tag Doxribtimin verabreicht, gefolgt von 260 mg/kg/Tag Doxecitin und 260 mg/kg/Tag Doxribtimin ab Tag 15. Ab Tag 29 wurden 400 mg/kg/Tag Doxecitin und 400 mg/kg/Tag Doxribtimin verabreicht. Die tägliche Dosis von Doxecitin und Doxribtimin sollte in Wasser gelöst in drei gleichen Dosen oral oder über eine Magensonde im Abstand von ca. 6 (± 2) Stunden mit Nahrung verabreicht werden. Die Verabreichung mit Nahrung wurde vor Amendment 3 des Treatment Plans nur bei schlechter Verträglichkeit empfohlen. Verabreichung mit Nahrung wurde mit Amendment 3 des Treatment Plans definiert. Die Beurteilung der Dosierung einschließlich der Frage, ob die Patientin oder der Patient eine höhere Dosis vertragen kann, lag stets im Ermessen des behandelnden ärztlichen Personals.

Insgesamt waren 43 Behandelte zum Stichtag 01. März 2024 in die Studie TK0114 eingeschlossen. Davon hatten 34 Behandelte an keiner anderen Studie des Sponsors teilgenommen. Von diesen 34 individuellen Patientinnen und Patienten hatten 29 Patientinnen und Patienten einen Symptombeginn im Alter von ≤ 12 Jahren. Abbildung 4-8 gibt einen Überblick über den Patientenfluss der Studie TK0114.

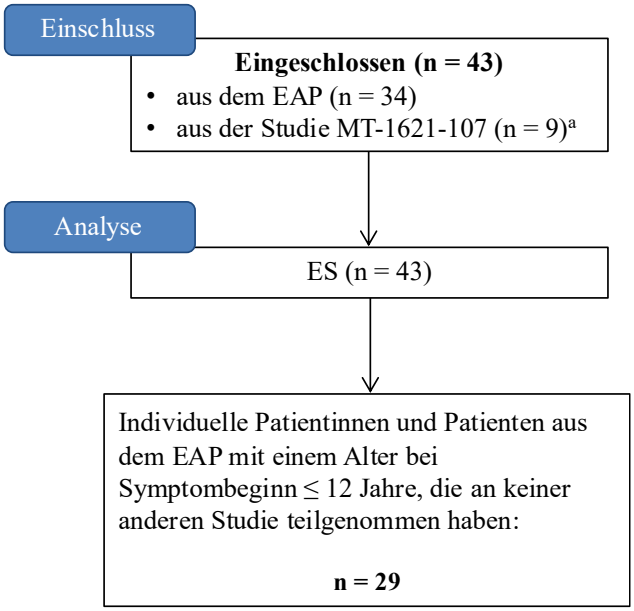


Abbildung 4-8: Patientenfluss der Studie TK0114

a: Für diese Patientinnen und Patienten wurden nur Daten in der Studie TK0114 erhoben, die in der Studie MT-1621-107 nicht erhoben wurden.

In der Studie TK0114 wurden Daten zu UE erhoben. Darüber hinaus wurden u. a. demografische Daten sowie Daten zur Behandlung mit Pyrimidin-Nukleos(t)iden vor und nach Einschluss in das globale EAP (Studie TK0113), zum Gesamtüberleben, zu Todesfällen und zu Familienmitgliedern mit TK2d erhoben. Im vorliegenden Dossier werden UE für die Studie TK0114 deskriptiv dargestellt. Die übrigen in der Studie TK0114 erhobenen Daten fließen in die Analysen der Wirksamkeit im Rahmen der ISE ein und werden nicht separat dargestellt.

In der retrospektiven Studie TK0114 selbst erfolgte keine interventionelle Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin. Aufgrund des retrospektiven Designs war keine Behandlungs- oder Beobachtungsdauer a priori definiert. Es wurden alle aus den Patientenakten zum Stichtag 01. März 2024 verfügbaren Angaben herangezogen. Die mediane Behandlungsdauer der Gesamtpopulation der Studie TK0114 belief sich auf 1,17 Jahre. Die mediane Behandlungs- und die mediane Beobachtungsdauer der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation (Alter bei Symptombeginn ≤ 12 Jahre) sind in Tabelle 4-68 dargestellt.

Relevante Population für das Dossier

Die Studienpopulation der Studie TK0114 wurde für die Fragestellung des vorliegenden Dossiers post hoc auf die für das Anwendungsgebiet relevante Studienpopulation zugeschnitten. Das hier dargestellte Anwendungsgebiet umfasst Kinder und Erwachsene mit genetisch bestätigter TK2d mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres. Die Behandelten, die nur an der Studie TK0114 teilgenommen hatten, wurden aufgrund der sehr begrenzten Datenverfügbarkeit nicht in die gepoolte ISS-Verträglichkeitspopulation eingeschlossen. Die Verträglichkeitsdaten dieser Behandelten werden separat dargestellt.

Tabelle 4-63: Charakterisierung der Analysesets – weitere Untersuchungen (Studie TK0114)

Analysedatensatz	**Behandelte** **N = 29** **n (%)**
ES[a]	29 (100)
a: Eine Beschreibung dieses Analysesets ist in Abschnitt 4.2.5.2.3 zu finden. Quelle: (69)	

Charakterisierung der Studienpopulation

Die demografischen Merkmale, die krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika sowie Informationen zur Diagnose der Patientinnen und Patienten der Studie TK0114 sind für das ES in Tabelle 4-64, Tabelle 4-65 und Tabelle 4-66 dargestellt. Krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika, die das Erreichen, den Verlust oder das Wiedererlangen motorischer Meilensteine betreffen, wurden in dieser Studie nicht erhoben.

Tabelle 4-64: Charakterisierung der Studienpopulation (demografische Merkmale) – weitere Untersuchungen (Studie TK0114: ES)

Charakteristikum/ Ausprägung	**Behandelte N = 29**
Alter bei Symptombeginn (Jahre)	
n	29
MW (SD)	1,97 (1,93)
Median (Min; Max)	1,5 (0,3; 10,0)
Alter bei Symptombeginn nach Kategorien, n (%)	
≤ 2 Jahre	22 (75,9)
> 2 und ≤ 12 Jahre	7 (24,1)
Alter bei Behandlungsbeginn (jegliche Behandlung[a]) (Jahre)	
n	29
MW (SD)	8,52 (8,63)
Median (Min; Max)	4,89 (0,7; 31,7)
Alter bei Behandlungsbeginn (jegliche Behandlung[a]) nach Kategorien[b], n (%)	
Kategorie 1	
≤ 2 Jahre > 2 bis ≤ 12 Jahre > 12 bis < 18 Jahre ≥ 18 Jahre	5 (17,2) 17 (58,6) 3 (10,3) 4 (13,8)
Kategorie 2	
≤ 18 Jahre > 18 Jahre	25 (86,2) 4 (13,8)
Geburtsjahr	
n	29
MW (SD)	2014,0 (8,9)
Median (Min - Max)	2017,0 (1990; 2023)
Geburtsjahr nach Kategorien, n (%)	
< 2000	3 (10,3)
≥ 2000	26 (89,7)
Nicht berichtet	0
Geschlecht, n (%)	
Männlich	13 (44,8)
Weiblich	16 (55,2)
Nicht berichtet	0

Charakteristikum/ Ausprägung	**Behandelte N = 29**
Ethnische Herkunft, n (%)	
Weiß	20 (69,0)
Schwarz	2 (6,9)
Asiatisch	2 (6,9)
Ureinwohners Amerikas und Alaskas	0
Ureinwohner Hawaiis oder anderer Pazifikstaaten	0
Andere	2 (6,9)
Nicht berichtet	3 (10,3)
Ethnizität, n (%)	
Hispanisch oder lateinamerikanisch	15 (51,7)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	6 (20,7)
Nicht berichtet	8 (27,6)
Geografische Region des Wohnortes, n (%)	
Nordamerika	3 (10,3)
Europa	9 (31,0)
Rest der Welt	17 (58,6)
Nicht berichtet	0
Unbekannt	0
Behandlungsverzögerung (Jahre)	
n	29
MW (SD)	6,55 (7,88)
Median (Min - Max)	3,39 (0,2; 30,2)
Behandlungsverzögerung nach Kategorien, n (%)	
≤ 6 Monate	4 (13,8)
> 6 Monate bis ≤ 1 Jahr	3 (10,3)
> 1 Jahr bis ≤ 5 Jahre	10 (34,5)
> 5 Jahre bis ≤ 10 Jahre	6 (20,7)
> 10 Jahre	6 (20,7)
a: „Jegliche Behandlung“ ist als „jegliche Formulierung der Studienmedikation“ definiert. Quelle: (69)	

Bei den Behandelten des ES lag das Alter bei Symptombeginn im Median bei 1,5 Jahren (Tabelle 4-64). Dabei zeigten etwa drei Viertel der Behandelten (75,9 %) die ersten TK2d-Symptome im Alter von ≤ 2 Jahren.

Bei Behandlungsbeginn waren die Behandelten im Median 4,89 Jahre alt. Dabei waren die meisten Behandelten zu Behandlungsbeginn > 2 bis ≤ 12 Jahre (58,6 %) bzw. ≤ 18 Jahre alt (86,2 %).

Die Behandlungsverzögerung betrug 3,39 Jahre im Median. Behandlungsverzögerungen von > 1 bis ≤ 5 Jahren traten dabei am häufigsten auf (34,5 %).

Die Behandelten wurden im Median im Jahr 2017,0 geboren, wobei 89,7 % im Jahr 2000 oder später geboren wurden.

Bei den Behandelten waren 44,8 % männlich, 55,2 % waren weiblich.

Bei 69,0 % der Behandelten handelte es sich um Patientinnen und Patienten weißer ethnischer Herkunft. Jeweils 6,9 % der Behandelten waren asiatischer bzw. schwarzer ethnischer Herkunft. Für drei Behandelte (10,3 %) lagen keine Angaben zur ethnischen Herkunft vor.

Etwa die Hälfte der Behandelten (51,7 %) waren hispanischer bzw. lateinamerikanischer Ethnizität. Für acht Behandelte (27,6 %) lagen keine Angaben zur Ethnizität vor.

31,0 % der Behandelten hatten ihren Wohnort in Europa, 10,3 % in Nordamerika. Etwas mehr als die Hälfte der Behandelten hatten ihren Wohnort im Rest der Welt (58,6 %).

Tabelle 4-65: Charakterisierung der Studienpopulation (krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika) – weitere Untersuchungen (Studie TK0114: ES)

Charakteristikum/ Ausprägung	Behandelte N = 29
Krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika[a]	
Gehfähigkeit, n (%)	
Ja	0
Nein	0
Nicht erhoben	29 (100)
Mobilitätshilfe, n (%)	
Bettlägerig	0
Steh-/Gehhilfe[b]	0
Fahrbare Mobilitätshilfen[c]	0
Nicht erhoben	29 (100)
Künstliche Beatmung erforderlich, n (%)	
Ja	0
Nein	0
Nicht erhoben	29 (100)

Charakteristikum/ Ausprägung	Behandelte N = 29
Art der künstlichen Beatmung, n (%)	
Invasiv (Tracheotomie)	0
Invasiv (keine Tracheotomie)	0
Nicht-invasiv (z. B. BiPAP, CPAP)	0
Fehlend	0
Nicht anwendbar	29 (100)
Umfang der künstlichen Beatmung (Std./Tag)	
n	0
MW (SD)	
Median (Min; Max)	
Künstliche Ernährung erforderlich, n (%)	
Ja	0
Nein	0
Nicht erhoben	29 (100)
Nahrungsaufnahme über künstliche Ernährung (prozentualer Anteil/Tag)	
0 %	0
25 %	0
50 %	0
75 %	0
100 %	0
Fehlend	0
Nicht anwendbar	29 (100)
a: Behandelte müssen den MM „Gehen mit Unterstützung“ oder „Gehen ohne Unterstützung“ zu Baseline erreicht haben, um als gehfähig zu gelten. b: Steh- und Gehhilfen umfassen Gehstöcke, Stehständer, Kinderwagen und Rollatoren. c: Fahrbare Mobilitätshilfen umfassen Rollstühle, motorisierte Rollstühle, Elektromobile, Kinderwagen und Skateboards. Quelle: (69)	

In der Studie TK0114 wurden keine Daten zu den krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika erhoben (Tabelle 4-65).

Tabelle 4-66: Charakterisierung der Studienpopulation (Informationen zur Diagnose) – weitere Untersuchungen (Studie TK0114: ES)

Charakteristikum/Ausprägungen	Behandelte N = 29
Zeit bis zur Diagnose seit Symptombeginn (Monate)	
n	29
MW (SD)	54,17 (83,53)
Median (Min; Max)	24,38 (1,3; 327,3)
Zeit bis zur Diagnose seit Geburt (Monate)	
n	29
MW (SD)	77,82 (91,79)
Median (Min; Max)	42,38 (7,0; 345,3)
Befunde von Muskelbiopsien, n (%)	
Cox-Defizienz	0
RRF	0
Cox-Defizienz und RRF	0
nekrotisierende Myopathie mit dystrophischen Merkmalen	0
Andere	0
Fehlend	29 (100)
mtDNA (%)	
n	0
MW (SD)	
Median (Min; Max)	
TK2-Aktivität (%)	
n	0
MW (SD)	
Median (Min; Max)	
mtDNA-Deletion, n (%)	
Ja	0
Nein	0
Nicht getestet	0
Fehlend	29 (100)

Charakteristikum/Ausprägungen	Behandelte N = 29
Familienmitglieder mit TK2d[a], n (%)	
Bruder	1 (3,4)
Schwester	2 (6,9)
Cousine oder Cousin	0
Andere	1 (3,4)
Keine	24 (82,8)
Fehlend	2 (6,9)
Indexpatientin oder -patient[b], n (%)	
Ja	27 (93,1)
Nein	1 (3,4)
Unbekannt	1 (3,4)
Atmungskettenenzyme verringert, n (%)	
Ja	0
Nein	0
Unbekannt	0
Fehlend	29 (100)
Atmungskettenkomplex, n (%)	
Komplex I	0
Komplex IV	0
Komplex I + III, Komplex II + III	0
Komplex I, Komplex III, Komplex IV	0
Komplex I, Komplex III, Komplex IV, Komplex II + III	0
Komplex I, Komplex III, Komplex IV, Komplex I + III, Komplex II + III	0
Komplex IV, Komplex I + III, Komplex II + III	0
Fehlend	29 (100)

a: Die Prozentanteile können sich zu mehr als 100 % aufsummieren, da eine Patientin bzw. ein Patient mehr als ein mit TK2d diagnostiziertes Familienmitglied haben kann. Das Verwandtschaftsverhältnis wurde nur für Patienten und Patienten mit mindestens einem Familienmitglied, das eine TK2d-Diagnose erhielt und in das klinische Entwicklungsprogramm eingeschlossen ist, erhoben. „Keine“ umfasst Patientinnen und Patienten ohne Familienmitglieder, die mit TK2d diagnostiziert wurden. „Fehlend“ umfasst Patientinnen und Patienten, für die keine Informationen verfügbar sind. „Fehlend“ umfasst ebenso Patientinnen und Patienten, deren Familienmitglieder mit TK2d diagnostiziert, aber nicht Teil des klinischen Entwicklungsprogramms sind.
b: Definiert als erste mit TK2d diagnostizierte Person in einer Familie.
Quelle: (69)

Bei den Behandelten des ES lag die Zeit bis zur Diagnose seit Symptombeginn im Median bei 24,38 Monaten. Die Zeit bis zur Diagnose seit Geburt belief sich auf 42,38 Monate im Median.

3,4 % der Behandelten hatten einen betroffenen Bruder, 6,9 % hatten eine betroffene Schwester. Weiterhin hatten 3,4 % der Behandelten andere betroffene Angehörige, während 82,8 % keine betroffenen Familienmitglieder aufwiesen. Cousins und Cousinen der Behandelten waren nicht betroffen. Bei 6,9 % der Behandelten lagen keine Daten zu Familienmitgliedern vor.

Bei den Behandelten waren 93,1 % Indexpatientinnen bzw. -patienten, 3,4 % nicht. Bei 3,4 % der Behandelten lagen keine Daten zum Indexpatientenstatus vor.

Weitere Informationen zur Diagnose lagen für die Behandelten des ES der Studie TK0114 nicht vor.

Tabelle 4-67: Studien- und Behandlungsabbruchgründe – weitere Untersuchungen (Studie TK0114: ES)

Charakteristikum/Merkmal	Behandelte N = 29
Studienabbruch, n (%)	
Jeglicher Grund	2 (6,9)
UE	1 (3,4)[a]
Tod	1 (3,4)
Fehlende Wirksamkeit	0
Lost to follow up	0
Nicht konforme Einnahme der Studienmedikation (Non-Compliance)	0
Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes	0
Schwangerschaft	0
Fortschreiten der Erkrankung	0
Protokollabweichung	0
Standort vom Sponsor geschlossen	0
Studie vom Sponsor beendet	0
Rückzug durch Eltern oder Erziehungsberechtigte	0
Rückzug durch Patientin bzw. Patienten	0
Anderes	0

Charakteristikum/Merkmal	Behandelte N = 29
Behandlungsabbruch, n (%)	
Jeglicher Grund	2 (6,9)
UE	1 (3,4)
Tod	1 (3,4)
Fehlende Wirksamkeit	0
Lost to follow up	0
Nicht konforme Einnahme der Studienmedikation (Non-Compliance)	0
Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes	0
Schwangerschaft	0
Fortschreiten der Erkrankung	0
Protokollabweichung	0
Standort vom Sponsor geschlossen	0
Studie vom Sponsor beendet	0
Rückzug durch Eltern oder Erziehungsberechtigte	0
Rückzug durch Patientin bzw. Patienten	0
Anderes	0
a: Bei der hier dargestellten Variable „Studienabbruch aufgrund von UE“ und Variable „UE, die zum Studienabbruch führten“ handelt es sich um zwei verschiedene Variablen, die auf verschiedenen Seiten des CRF abgefragt wurden. Die Variable „UE, die zum Studienabbruch führten“ wurde in der Studie TK0114 nicht im CRF abgefragt (s. Tabelle 4-100). Quelle: (69)	

Unter den 29 Behandelten des ES kam es in zwei Fällen (6,9 %) zu einem Studienabbruch: Eine behandelte Person (3,4 %) verstarb, eine behandelte Person (3,4 %) brach die Studie aufgrund von UE ab (Tabelle 4-67). Es wurden zwei Behandlungsabbrüche (6,9 %) beobachtet: Eine behandelte Person (3,4 %) beendete die Behandlung aufgrund von UE, eine behandelte Person (3,4 %) verstarb.

Tabelle 4-68: Behandlungsdauer – weitere Untersuchungen (Studie TK0114: ES)

Charakteristikum/Merkmal	Behandelte N = 29
Dauer der Studienteilnahme (Monate)	
n MW (SD) Median (Min; Max)	29 14,97 (12,32) 12,39 (0,0; 58,2)
Behandlungsdauer (Monate)	
n MW (SD) Median (Min; Max)	29 13,05 (11,94) 9,86 (0,0; 57,5)

Charakteristikum/Merkmal	Behandelte N = 29
Behandlungsdauer (Kategorien); n (%)	
1 Tag	1 (3,4)
2 Tage bis < 1 Monat	0
1 Monat bis < 3 Monate	2 (6,9)
3 Monate bis < 6 Monate	6 (20,7)
6 Monate bis < 9 Monate	5 (17,2)
9 Monate bis < 12 Monate	2 (6,9)
12 Monate bis < 15 Monate	1 (3,4)
15 Monate bis < 18 Monate	4 (13,8)
18 Monate bis < 2 Jahre	5 (17,2)
2 Jahre bis < 5 Jahre	3 (10,3)
5 Jahre oder mehr	0
Durchschnittliche Tagesdosis[a] während der Erhaltungsphase (ab Tag 28 relativ zum ersten Behandlungstag) (mg/kg/Tag)	
n	28
MW (SD)	362,60 (61,02)
Median (Min; Max)	386,47 (154,5; 401,7)
Beobachtungsdauer (Monate)[b]	
n	29
MW (SD)	98,83 (103,54)
Median (Min; Max)	62,82 (9,7; 397,6)

a: Die durchschnittliche Tagesdosis bezieht sich auf die Menge des einzelnen Nukleos(t)ids, wobei die Nukleos(t)ide stets im Verhältnis 1:1 verabreicht wurden. Die Dosisangabe 400 mg/kg/Tag entspricht somit einer Dosis von 400 mg/kg/Tag dCMP/dC/Doxecitin und 400 mg/kg/Tag dTMP/dT/Doxribtimin. Die Gesamtdosis beider Nukleos(t)ide beträgt damit 800 mg/kg/Tag.
b: Die Beobachtungsdauer ist definiert als Datum des letzten Kontakts - Datum des Symptombeginns + 1 für Patientinnen und Patienten, die die Studie abgebrochen oder abgeschlossen haben, und als Datum der letzten Behandlung - Datum des Symptombeginns + 1 für Patientinnen und Patienten, die sich noch in der Studie befinden.
Quelle: (69)

Die Studienteilnahmedauer der 29 Behandelten des ES betrug im Median 12,39 Monate (Tabelle 4-68). Die Behandlungsdauer betrug 9,86 Monate im Median, wobei etwa die Hälfte der Behandelten (51,6 %) neun Monate oder länger behandelt wurde. Die durchschnittliche Tagesdosis während der Erhaltungsphase betrug im Median 386,47 mg/kg/Tag des einzelnen Nukleos(t)ids, wobei die Nukleos(t)ide stets im Verhältnis 1:1 verabreicht wurden. Die Behandelten wurden im Median 62,82 Monate (seit Symptombeginn) beobachtet.

4.3.2.3.2.2 Umsetzung der Anforderungen an vergleichende Evidenz ohne Randomisierung

4.3.2.3.2.2.1 Nachbildung einer vergleichenden Studie mit Randomisierung

Im vorliegenden Dossier wird auf Basis der ISE für die Endpunkte zur Zeit bis zum Tod ein adjustierter indirekter Vergleich der Behandelten mit einer historischen unbehandelten Kontrollkohorte dargestellt (ISE-ETT). Das IQWiG definiert in den Rapid Reports „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ und „Wissenschaftliche Ausarbeitung ausgewählter Aspekte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ Anforderungen an vergleichende Evidenz ohne Randomisierung (Abschnitt 4.2.5.6.1). In der nachfolgenden Tabelle 4-69 wird erläutert, inwieweit diese Anforderungen in Bezug auf den historischen Vergleich im Rahmen der Analyse der Endpunkte zur Zeit bis zum Tod in der ISE-ETT erfüllt sind.

Tabelle 4-69: Kriterien zur Nachbildung einer vergleichenden Studie mit Randomisierung (emulierte Studie) für Behandelte und Unbehandelte der ISE-ETT

Protokollkomponente	Anforderung		Behandelte	Unbehandelte
	Beschreibung	Erfüllt?		
Ein-/Ausschlusskriterien	Überprüfung der verschiedenen Ein- und Ausschlusskriterien durch die in der gewählten Datenquelle enthaltenen Daten möglich	ja	<u>Einschlusskriterien</u> • Alter bei Symptombeginn ≤ 12 Jahre • Genetisch bestätigte TK2d-Diagnose • Für Behandelte aus retrospektiven Studien: Vorliegen von Patientenakten mit Angaben zum Überlebensstatus	<u>Einschlusskriterien</u> • Alter bei Symptombeginn ≤ 12 Jahre • Genetisch bestätigte TK2d-Diagnose • Vorliegen von Patientenakten mit Angaben zum Überlebensstatus
			<u>Einordnung:</u> Die Gruppen umfassen gemäß Label Patientinnen und Patienten mit einer genetisch bestätigten TK2d-Diagnose mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres. Zusätzlich zu den Ausschlusskriterien, die sich unmittelbar aus den oben genannten Einschlusskriterien ergeben, wurden keine weiteren Ausschlusskriterien definiert	
			<u>Fazit:</u> Die Ein- und Ausschlusskriterien sind für beide Gruppen identisch.	
Zu untersuchende Behandlung	Zuweisung der Patientinnen und Patienten, welche die Ein-/Ausschlusskriterien erfüllen, zu derjenigen Intervention, die sie zu Beginn ihrer Behandlung der zu untersuchenden Erkrankung bzw. Indikation erhalten haben	ja	Nukleos(t)id-Therapie	Keine Behandlung mit Pyrimidin-Nukleos(t)iden[a]
			<u>Einordnung:</u> Bei der TK2d handelt es sich um eine ultra-seltene deterministische Erkrankung, für die keine andere spezifische Therapie existiert.	
			<u>Fazit:</u> Patientinnen und Patienten, die eine Nukleos(t)id-Therapie erhalten haben, wurden der Gruppe der Behandelten zugewiesen. Da für TK2d keine andere spezifische Therapie existiert, erfolgt der Vergleich mit einer historischen Kohorte Unbehandelter mit TK2d. Die zu untersuchende Behandlung wurde wie für eine Zielstudie erforderlich umgesetzt.	

Protokollkomponente	Anforderung		Behandelte	Unbehandelte
	Beschreibung	Erfüllt?		
Behandlungszuweisung	Annäherung der notwendigen Strukturgleichheit durch Adjustierung für relevante Confounder	ja	Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Nukleos(t)id-Therapie erhalten haben, wurden der Gruppe der Behandelten zugewiesen.	Patientinnen und Patienten, die keine Pyrimidin-Nukleos(t)ide erhalten haben, wurden der Gruppe der Unbehandelten zugewiesen.
			<u>Einordnung:</u> Die der ISE-ETT zugrundeliegenden Studien sind nicht randomisiert, retrospektiv und/oder einarmig. Daher erfolgte keine randomisierte Behandlungszuweisung. Die Randomisierung wird durch eine Adjustierung für relevante Confounder und zusätzliche Baseline-Charakteristika nachgebildet (Abschnitt 4.2.5.6.3). Der hierfür gewählte methodische Ansatz entspricht einer der im IQWiG Rapid Report spezifizierten Methoden (7, 8).	
			<u>Fazit:</u> Durch die Adjustierung für relevante Confounder sowie weitere Baseline-Charakteristika ist die Strukturgleichheit zwischen den Gruppen gegeben.	
Beobachtungsdauer (einschl. eindeutige Definition des Beobachtungsbeginns)	Eindeutige Definition der Baseline	ja	Die Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Erhebung vor der ersten Verabreichung des Studienmedikaments. Für die Studie MT-1621-101 wurde die Baseline als die erste verfügbare Erhebung nach Behandlungsbeginn definiert, sofern keine Daten vor Behandlungsbeginn vorlagen. Als Behandlungsbeginn ist stets die Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments definiert. Die erforderlichen Datumsangaben sind im Datensatz enthalten. Der Beobachtungszeitraum umfasst den Zeitraum von Symptombeginn bis zum Tod bzw. bis zum Zeitpunkt des letzten Kontakts. Der Beobachtungszeitraum umfasst damit	Für Unbehandelte existiert keine echte Baseline, da für diese Gruppe per Definition kein Behandlungsbeginn dokumentierbar ist. Der Beobachtungszeitraum umfasst den Zeitraum von Symptombeginn bis zum Tod bzw. bis zum Zeitpunkt des letzten Kontakts. Der Beobachtungszeitraum umfasst damit den gesamten aus den Patientenakten verfügbaren Zeitraum.

Protokollkomponente	Anforderung		Behandelte	Unbehandelte
	Beschreibung	Erfüllt?		
			den gesamten aus den Patientenakten verfügbaren Zeitraum. In der prospektiven einarmigen Studie TK0102 erfolgt die Beobachtung bis zum Studienabbruch, Studienende durch den Sponsor oder Tod, je nachdem, was zuerst eintraf.	
			<u>Einordnung:</u> Da der Behandlungsbeginn der Unbehandelten per Definition nicht dokumentierbar ist, existiert für die Unbehandelten keine echte Baseline. Für die retrospektiv erhobenen Daten wird für die Beobachtungsdauer stets der gesamte verfügbare Zeitraum herangezogen, d. h. der Zeitraum von Symptombeginn bis zum Tod bzw. zum Zeitpunkt des letzten Kontakts.	
			<u>Fazit:</u> Für den Endpunkt Zeit bis zum Tod entspricht der Beobachtungsbeginn dem Symptombeginn und ist damit eindeutig definiert. Für den Endpunkt zur Zeit bis Tod seit Behandlungsbeginn ist der Behandlungsbeginn der Unbehandelten nicht verfügbar und wurde in der Analyse imputiert (Abschnitt 4.2.5.6.3.3). Für die beiden Endpunkte zur Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn bzw. seit Behandlungsbeginn ist die Beobachtungsdauer eindeutig definiert und umfasst mehrere Jahre. Die Baseline ist für die Behandelten eindeutig definiert. Für die Unbehandelten existiert per Definition keine echte Baseline.	
Endpunkte	Relevante Endpunkte im Datensatz enthalten. Gleiche Operationalisierung und vergleichbare Erhebungszeitpunkte in Zielstudie und nachbildender Studie	ja	**Mortalität:** • Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn • Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn	**Mortalität:** • Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn • Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn
			Operationalisierung: Die Erhebung der Endpunkte zur Zeit bis zum Tod erfolgte prädefiniert. Es werden Todesfälle jeglicher Ursache erfasst. Die Angaben zum Todesdatum, dem letzten	*Operationalisierung:* Die Erhebung der Endpunkte zur Zeit bis zum Tod erfolgte prädefiniert. Es werden Todesfälle jeglicher Ursache erfasst. Die Angaben zum Todesdatum, dem letzten bekannten Datum, an

Protokollkomponente	Anforderung		Behandelte	Unbehandelte
	Beschreibung	Erfüllt?		
			bekannten Datum, an dem die Patientin oder der Patient lebte, sowie zum entsprechenden Alter der Patientinnen und Patienten wurden bei den zugrunde liegenden retrospektiven Einzelstudien den Patientenakten entnommen. In der prospektiven Studie TK0102 wurde der Überlebensstatus in der Screening-Phase (bis zu 28 Tage vor Behandlungsbeginn), am ersten Tag der Behandlung, nach einem Monat (± 7 Tage), nach drei Monaten (± 21 Tage), danach alle drei Monate (± 21 Tage) für den Zeitraum von drei Jahren und nachfolgend jährlich (± 21 Tage) bis zum Abbruch der Behandlung, Studienabbruch oder Beendigung der Studie durch den Sponsor, je nachdem, was zuerst eintrat, erhoben. Die Erhebung erfolgte kontinuierlich.	dem die Patientin oder der Patient lebte, sowie zum entsprechenden Alter der Patientinnen und Patienten wurden bei den zugrunde liegenden retrospektiven Einzelstudien den Patientenakten entnommen. Die Erhebung erfolgte kontinuierlich. Für den Endpunkt Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn wurde bei den Unbehandelten das Datum des Behandlungsbeginns wie in Abschnitt 4.2.5.6.3.3 beschrieben imputiert und in der jeweiligen Analyse berücksichtigt.
			Einordnung: Der Tod ist objektiv und eindeutig erhebbar. Für die retrospektiv erhobenen Daten wurden Angaben zum Todesdatum, dem letzten bekannten Datum, an dem die Patientin oder der Patient lebte, sowie zum entsprechenden Alter der Patientinnen und Patienten, den Patientenakten entnommen. Für die prospektiv erhobenen Daten der Studie TK0102 erfolgte die Erhebung zum Überlebensstatus zu prädefinierten Zeitpunkten. Die Erhebung erfolgte ebenfalls kontinuierlich und es wurde das genaue Todesdatum erfasst.	
			Fazit: Die adjustierte vergleichende Analyse umfasst patientenrelevante Endpunkte in der Nutzendimension Mortalität (Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn, Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn). Die erhobenen Endpunkte sind prädefiniert und vergleichbar operationalisiert. Die erforderlichen Daten sind im Datensatz enthalten.	

<table>
<tr><th rowspan="2">Protokollkomponente</th><th colspan="2">Anforderung</th><th rowspan="2">Behandelte</th><th rowspan="2">Unbehandelte</th></tr>
<tr><th>Beschreibung</th><th>Erfüllt?</th></tr>
<tr><td rowspan="3">Interessierender Vergleich</td><td rowspan="3">Interessierender Vergleich spezifisch präspezifiziert</td><td rowspan="3">ja</td><td>Alle Patientinnen und Patienten der Label-Population, die mindestens eine Dosis Pyrimidin-Nukleos(t)ide erhalten haben, gehen in die vergleichende Analyse ein, wenn sie folgende Kriterien erfüllen:
Alter bei Symptombeginn ist verfügbar
Alter zum Todeszeitpunkt bzw. letztes bekanntes Lebensalter (nach dem Alter bei Symptombeginn) ist verfügbar</td><td>Alle Unbehandelten der Label-Population gehen in die vergleichende Analyse ein, wenn sie folgende Kriterien erfüllen:
nicht vor dem Alter verstorben, in dem die jüngste behandelte Person die Behandlung begonnen hat
letztes bekanntes Lebensalter liegt nicht vor dem frühesten Alter, in dem die jüngste behandelte Person die Behandlung begonnen hat
Alter bei Symptombeginn ist verfügbar
Alter zum Todeszeitpunkt bzw. letztes bekanntes Lebensalter (nach dem Alter bei Symptombeginn) ist verfügbar</td></tr>
<tr><td colspan="2"><u>Einordnung:</u>
Wegen des teilweise retrospektiven Charakters der jeweiligen Studien ist die Umsetzung des ITT-Prinzips nur eingeschränkt anwendbar.
Es wurden alle Behandelten der Label-Population mit vorliegenden Daten in die vergleichende Analyse eingeschlossen. Behandelte, die die Studie abgebrochen haben, wurden nicht aus der Analyse ausgeschlossen.
Die Einschlusskriterien für die Unbehandelten adressieren zusätzlich einen möglichen Immortal-Time-Bias und stellen die notwendige Positivität der Gruppen vor der Analyse sicher (Abschnitt 4.2.5.2.3 und Abschnitt 4.2.5.6.3.3).
Fehlende Daten wurden für Behandelte und Unbehandelte einheitlich imputiert (Abschnitt 4.2.5.2.3).</td></tr>
<tr><td colspan="2"><u>Fazit:</u>
Das ITT-Prinzip ist bei retrospektiven Daten nur eingeschränkt anwendbar. Es wurden alle Patientinnen und Patienten der Label-Population, sofern sie die für die Analyse notwendigen Einschlusskriterien erfüllen, eingeschlossen.</td></tr>
</table>

Protokollkomponente	Anforderung		Behandelte	Unbehandelte
	Beschreibung	**Erfüllt?**		
Analyseplan	Geplante Analysen präspezifiziert und aus dem Datensatz abbildbar	ja	Die vergleichende Analyse der Endpunkte zur Zeit bis zum Tod ist präspezifiziert (99, 100).	Die vergleichende Analyse der Endpunkte zur Zeit bis zum Tod ist präspezifiziert (99, 100).
			<u>Einordnung:</u> entfällt	
			<u>Fazit:</u> Die vergleichende Analyse der Endpunkte zur Zeit bis zum Tod ist in einem detaillierten Analyseplan präspezifiziert (99, 100) und auf Grundlage des gewählten Datensatzes möglich.	
a: Drei Patientinnen bzw. Patienten haben nach ihrem Einschluss in die UPD im Rahmen einer klinischen Studie eine Behandlung gegen TK2d erhalten. Für diese Patientinnen und Patienten wurde der Beginn der Behandlung erfasst und sie wurden nur bis zum Beginn der Behandlung in den Analysen als Unbehandelte berücksichtigt.				

Gewährleistung der Datenqualität

Alle Studien wurden in Einklang mit den Richtlinien der Guten Klinischen Praxis (Good Clinical Practice, GCP) durchgeführt. In den retrospektiven Studien wurden Patientinnen und Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, von der Prüfärztin oder dem Prüfarzt bzw. dem Studienpersonal in jedem Studienzentrum identifiziert. Die Daten aus den Patientenakten wurden von geschultem Studienpersonal extrahiert und in eine elektronische Datenbank übertragen. Die übertragenen Informationen wurden verifiziert. Eine detaillierte Darstellung zur Gewährleistung der Datenqualität ist den Studienunterlagen der Einzelstudien zu entnehmen. In der prospektiven Studie TK0102 wurden die Studienzentren angehalten, dieselben Testverfahren und Protokolle zur Erhebung von Endpunkten anzuwenden, die in der Studie MT-1621-101 zum Einsatz kamen. Die Datenerhebung ist somit zwischen den retrospektiven und der prospektiven Studie vergleichbar.

Zusammenfassung

In der Gesamtschau zeigt der Vergleich der Anforderungen an die Nachbildung einer vergleichenden Studie mit Randomisierung (Tabelle 4-69), dass die erhobenen Daten der Studien MT-1621-101, TK0102, MT-1621-107, TK0114, TK0110 und TK0112 zur Emulation der Zielstudie geeignet sind.

Die Gruppen umfassen gemäß Label Patientinnen und Patienten mit einer genetisch bestätigten TK2d-Diagnose mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres. Bei Patientinnen und Patienten aus retrospektiven Studien mussten überdies Patientenakten mit Angaben zum Überlebensstatus vorliegen. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind dabei für beide Gruppen identisch.

Behandelte erhielten eine Nukleos(t)id-Therapie. Da es sich bei TK2d um eine ultra-seltene Erkrankung mit deterministischem Verlauf handelt, für die keine andere spezifische Therapie existiert, erfolgt der Vergleich mit einer historischen Kohorte Unbehandelter mit TK2d.

Die der ISE-ETT zugrundeliegenden Studien sind nicht-randomisiert, retrospektiv und/oder einarmig. Daher erfolgte keine randomisierte Behandlungszuweisung. Die Randomisierung wird durch eine Adjustierung für relevante Confounder und zusätzliche Baseline-Charakteristika nachgebildet, um die Strukturgleichheit zwischen den Gruppen zu gewährleisten (Abschnitt 4.2.5.6.3). Der hierfür gewählte methodische Ansatz entspricht einer der im Rapid Report spezifizierten Methoden (7, 8).

Für den Endpunkt Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn entspricht der Beobachtungsbeginn dem Symptombeginn und ist damit eindeutig definiert. Für den Endpunkt Zeit bis Tod seit Behandlungsbeginn ist der Behandlungsbeginn der Unbehandelten nicht verfügbar und wurde in der Analyse imputiert (Abschnitt 4.2.5.6.3.3). Für die beiden Endpunkte zur Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn bzw. seit Behandlungsbeginn ist die Beobachtungsdauer eindeutig definiert und umfasst mehrere Jahre. Die Baseline ist für die Behandelten eindeutig definiert. Für die Unbehandelten existiert per Definition keine echte Baseline.

Die adjustierte vergleichende Analyse umfasst patientenrelevante Endpunkte in der Nutzendimension Mortalität (Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn, Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn). Die erhobenen Endpunkte zur Zeit bis zum Tod sind prädefiniert und vergleichbar operationalisiert. Die erforderlichen Daten sind im Datensatz enthalten.

Es wurden alle Patientinnen und Patienten der Label-Population, in die Analyse eingeschlossen, sofern sie die notwendigen Einschlusskriterien erfüllen. Somit wurde das ITT-Prinzip trotz eingeschränkter Anwendbarkeit bei retrospektiven Daten umgesetzt.

Die vergleichende Analyse der Endpunkte zur Zeit bis zum Tod ist in einem detaillierten Analyseplan präspezifiziert (99, 100) und auf Grundlage des gewählten Datensatzes möglich.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die historische Kontrollkohorte eine adäquate Vergleichsgruppe zu den Behandelten bietet. Die in den Einzelstudien erhobenen Daten sowie das angewandte Adjustierungsverfahren sind geeignet, die Zielstudie sachgerecht zu emulieren. Entsprechend erfüllen die ISE-ETT-Analysen die Anforderungen an vergleichende Evidenz ohne Randomisierung, sodass die daraus resultierende nicht-randomisierte vergleichende Evidenz für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.

4.3.2.3.2.2.2 Identifikation, Erhebung und Adjustierung für Confounder

Der Vergleich von Behandelten mit TK2d mit einer unbehandelten historischen Kontrollgruppe für die Endpunkte zur Zeit bis zum Tod wurde mittels IPTW-Methode adjustiert (Abschnitt 4.2.5.6.3.2). Da bei diesem Studiendesign keine randomisierte Zuteilung der Patientinnen und Patienten zu den beiden Gruppen (behandelt/unbehandelt) erfolgt, besteht das Risiko, dass sich die beiden Gruppen in Bezug auf mögliche Confounder unterscheiden.

Confounder sind definiert als Variablen, die sowohl mit der Behandlung als auch mit dem Endpunkt (hier: Mortalität) assoziiert, jedoch nicht Teil des kausalen Pfades von der Behandlung zum Ergebnis sind. Die Assoziation zwischen Confoundern und der Behandlung führt zu Ungleichgewichten zwischen den Gruppen und kann die Aussage der Ergebnisse von Gruppenvergleichen beeinflussen.

In den nachfolgenden Abschnitten wird die Identifikation, Erhebung und die Adjustierung für potenzielle Confounder, die einen Einfluss auf die Mortalität von Patientinnen und Patienten mit TK2d haben könnten, beschrieben. Diese Confounder-Analyse wurde in Übereinstimmung mit den Empfehlungen des IQWIG durchgeführt (7).

4.3.2.3.2.2.2.1 Identifikation relevanter Confounder

Confounder wurden in einem mehrstufigen Verfahren ermittelt. In einem ersten Schritt wurden potenzielle Confounder mittels SLR identifiziert. Um die so ermittelten potenziellen Confounder qualitativ zu validieren und bezüglich ihrer Relevanz einzustufen, sowie um gegebenenfalls zusätzliche Confounder zu identifizieren, wurden in einem zweiten Schritt Expertenbefragungen durchgeführt. Die Konsolidierung der Ergebnisse der SLR und der Expertenbefragungen mündete in einer Rangfolge der potenziellen Confounder basierend auf ihrer Relevanz, Sicherheit und Stärke. Ein Confounder wurde als relevant angesehen, wenn sein Ranking Score einen a priori definierten Schwellenwert erreichte oder überschritt. Die SLR und die Expertenbefragungen wurden im Rahmen der Aktualitätsfrist von drei Monaten vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt aktualisiert. Abbildung 4-9 zeigt einen Überblick über das methodische Vorgehen zur Identifikation relevanter Confounder. Detaillierte Informationen zur SLR und zu den Expertenbefragungen können den jeweiligen Ergebnisberichten entnommen werden (101-104).

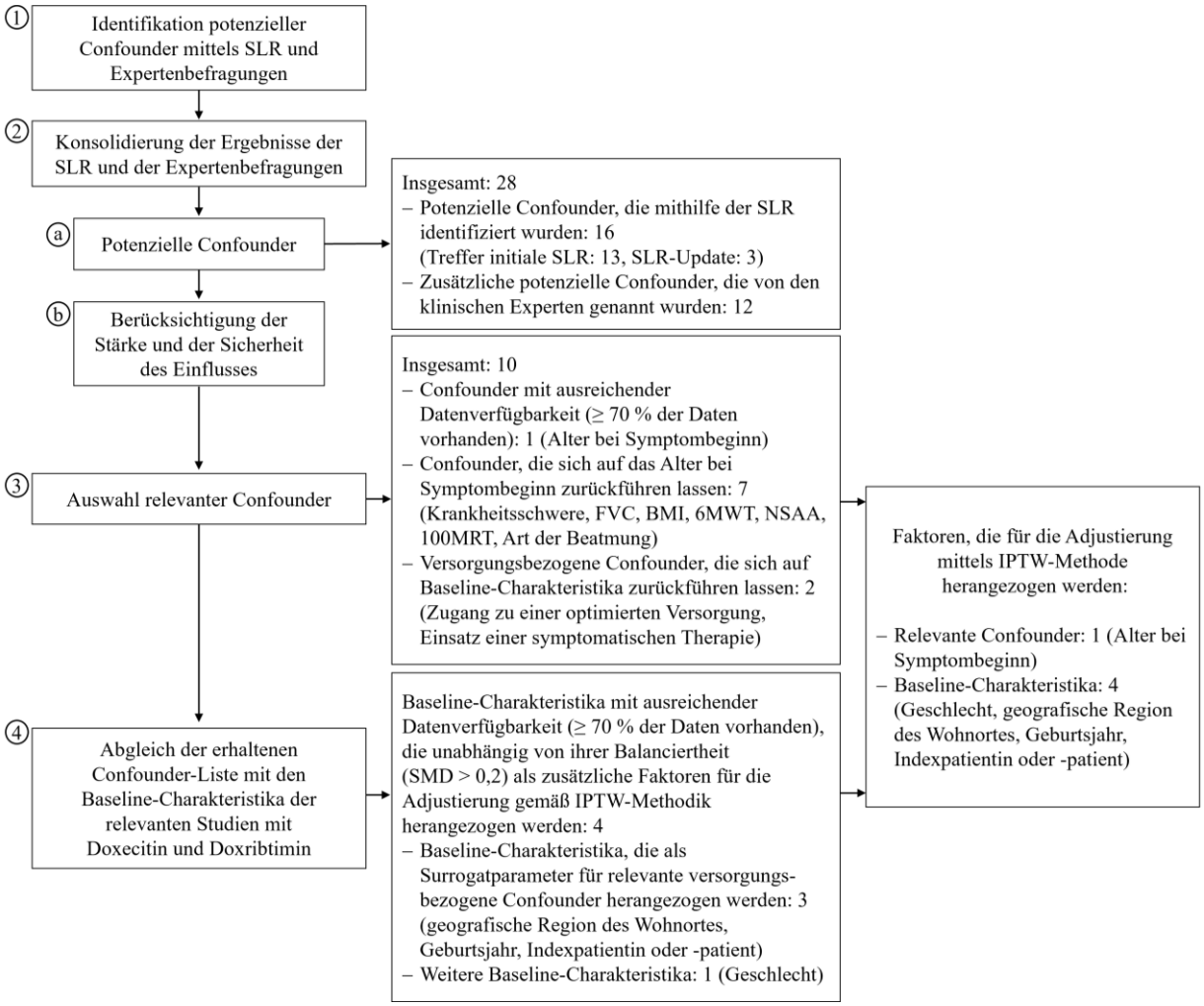


Abbildung 4-9: Methodisches Vorgehen zur Identifikation relevanter Confounder

Ergebnisse der Confounder-Analyse

Mithilfe der SLR wurden 16 potenzielle Confounder identifiziert, davon 13 in der erstmaligen Recherche und weitere drei Confounder im Rahmen der Aktualisierung (101, 104). Die Suchstrategie der SLR bezog Patientinnen und Patienten mit TK2d unabhängig vom Alter bei Symptombeginn ein. Damit wurde die Population in Übereinstimmung mit einer vorangegangenen Nutzenbewertung (Bewertungsverfahren zu Ciltacabtagene Autoleucel) (105), welche Confounder-Analysen beinhaltete, weiter gefasst und nicht auf die Zielpopulation von Kindern und Erwachsenen mit genetisch bestätigter TK2d mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres eingegrenzt. Ebenso beinhaltete die Suchstrategie keine Einschränkung auf einen bestimmten Endpunkt (z. B. Zeit bis zum Tod). Neben den potenziellen Confoundern, die mithilfe der SLR identifiziert wurden, gaben vier klinische Experten im Rahmen einer Expertenbefragung zwölf weitere potenzielle Confounder an (102, 103). Die Expertenbefragung zielte dabei explizit auf die Identifikation von Confoundern für die Mortalität in der Label-Population ab. Aus dieser umfassenden Liste aller potenziellen Confounder stuften die Experten zehn Confounder als relevant ein. Bei diesen Confoundern handelt es sich um forcierte Vitalkapazität (Forced Vital Capacity, FVC), Art der Beatmung (BiPAP vs. Tracheotomie), Body Mass Index (BMI), 6-Minuten-Gehtest (6 Minute Walk Test, 6MWT), North Star Ambulatory Assessment (NSAA), 100-Meter-Lauftest (100-metre Run Test, 100MRT), Zugang zu einer optimierten Versorgung, Einsatz einer symptomatischen Therapie, Krankheitsschwere und Alter bei Symptombeginn (103).

Erkrankungsbezogene relevante Confounder

Acht der zehn relevanten Confounder beziehen sich auf die Ausprägung der Erkrankung selbst: FVC, Art der Beatmung, BMI, 6MWT, NSAA, 100MRT, Krankheitsschwere sowie Alter bei Symptombeginn.

Bei der FVC handelt es sich um ein Instrument zur globalen Beurteilung der gesamten Atemmuskulatur (d. h. der Muskeln, die das Ein- und Ausatmen ermöglichen) (106). Die FVC wird häufig als longitudinales Krankheitsmaß, welches sowohl mit der Morbidität als auch mit der Mortalität korreliert, bei anderen neuromuskulären Erkrankungen verwendet (106). Die Atemmuskulatur ist bei der TK2d durch die die Erkrankung kennzeichnende progressive Myopathie beeinträchtigt (4, 107). Bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten mit TK2d kommt es zu einer Ateminsuffizienz mit Beatmungsbedarf, die einen Atemstillstand zur Folge haben kann. Der Atemstillstand ist die häufigste Todesursache bei den Betroffenen (4, 13). Die Atemsymptomatik ist daher eines der Kardinalsymptome der TK2d (4, 13). Die Messung der Atemfunktion mittels FVC trägt somit zur Beurteilung der Symptomatik und damit der Krankheitsschwere der TK2d bei.

Die Art der Beatmung (BiPAP vs. Tracheotomie) kann bei neuromuskulären Erkrankungen als relevanter Indikator für das Ausmaß der respiratorischen Krankheitslast herangezogen werden (108, 109). Die nicht-invasive Beatmung, zu der auch die Beatmung mittels BiPAP zählt, stellt gemäß nationalen und internationalen Leitlinien den Therapiestandard bei chronischer respiratorischer Insuffizienz infolge einer Atemmuskelschwäche dar und wird heute häufig auch bei fortgeschrittener Erkrankung langfristig sowie teilweise bis zu einer 24-Stunden-Versorgung eingesetzt (108-110). Die Indikation für eine invasive Beatmung mittels Tracheotomie wird demgegenüber in der Regel erst dann gestellt, wenn die respiratorische Beeinträchtigung besonders ausgeprägt ist oder zusätzliche klinische Faktoren wie schwere bulbäre Funktionsstörungen, wiederholte Aspirationen, eine unzureichende Sekretelimination oder ein Versagen bzw. eine Unverträglichkeit der nicht-invasiven Beatmung vorliegen (108-111). Vor diesem Hintergrund spricht die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung mittels Tracheotomie typischerweise für eine hohe respiratorische Krankheitslast und eine fortgeschrittene respiratorische Beteiligung (108, 110, 111). Anhand der Art der Beatmung kann somit das Ausmaß der respiratorischen Krankheitslast eingeschätzt werden, was zur Beurteilung der Krankheitsschwere der TK2d beiträgt.

Der BMI stellt ein etabliertes Instrument zur Bewertung von Gesundheitsrisiken anhand des Körpergewichts dar (112, 113). Viele Patientinnen und Patienten mit TK2d sind untergewichtig. Dies kann zur Notwendigkeit einer künstlichen Ernährung über eine nasogastrale oder eine PEG-Sonde führen (3, 16-18). Das Untergewicht kann in der die TK2d kennzeichnenden fortschreitenden Muskelschwäche begründet liegen, welche zu Schluckstörungen (Dysphagien), einem erhöhten Energieverbrauch durch Schwächung der Atemhilfsmuskulatur und/oder einer Abnahme der Muskelmasse (Muskelatrophie) führen kann (3, 4, 16, 17). Es wird deutlich, dass das niedrige Gewicht bei TK2d Patientinnen und Patienten multifaktoriell bedingt ist und weniger nur ein einzelner Pathomechanismus zugrunde liegt: So sind nach Durmus et al. (2026) vor allem die Dysphagie und die Schwäche der Atmungsmuskulatur potenzielle Einflussfaktoren, aber die Autorinnen und Autoren nennen auch die Belastung durch die chronische Erkrankung als relevanten Faktor (23). Mithilfe des BMI kann das Ausmaß des Untergewichts erhoben werden. Die Erhebung des BMI trägt damit zur Einschätzung der Krankheitsschwere der TK2d bei.

Bei dem 6MWT handelt sich um ein etabliertes Instrument zur Messung der funktionellen motorischen Belastungsfähigkeit sowie der pulmonalen und kardiovaskulären Leistungsfähigkeit bei gehfähigen Patientinnen und Patienten (114). Er diente bereits als Grundlage für die behördliche Zulassung mehrerer Arzneimittel einschlägiger Indikationen wie Muskeldystrophie des Typs Duchenne, Mucopolysaccharoidose oder arterielle Hypertonie (115-119). Da die für TK2d typischen Symptome Ateminsuffizienz und fortschreitende Muskelschwäche zu einer eingeschränkten motorischen und pulmonalen Belastungsfähigkeit der Patientinnen und Patienten beitragen können (114), wird der 6MWT zur Abbildung der Atem- und Muskelsymptomatik verwendet. Die Erhebung des 6MWT trägt damit zur Beurteilung der Krankheitsschwere der TK2d bei.

Der NSAA wurde zur Beurteilung der Gehfähigkeit von männlichen Patienten mit Muskeldystrophie des Typs Duchenne entwickelt (120) und in klinischen Studien in diesem Anwendungsgebiet eingesetzt (120-123). Bei der TK2d handelt es sich ebenfalls um eine neuromuskuläre Erkrankung, die sich primär durch eine fortschreitende proximale Myopathie auszeichnet, welche zu schweren motorischen Beeinträchtigungen bis hin zum vollständigen Verlust der Gehfähigkeit führt (4, 16). Anhand des NSAA wird somit die Gehfähigkeit von TK2d-Patientinnen und -Patienten eingeschätzt. Die Erhebung des NSAA trägt damit zur Beurteilung der Krankheitsschwere der TK2d bei.

Der 100MRT ist ein Test zur Erfassung der maximalen Geh- bzw. Laufleistung über eine definierte Distanz und dient damit der quantitativen Beurteilung der Gehfähigkeit (124-126). Er wurde für die Anwendung bei Patientinnen und Patienten mit Muskeldystrophie des Typs Duchenne validiert (125). Spätere Untersuchungen erweiterten seine Anwendung auf Kohorten mit verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen (126). Anhand des 100MRT kann folglich die Gehfähigkeit von TK2d-Patientinnen und -Patienten eingeschätzt werden. Die Erhebung des 100MRT trägt damit zur Beurteilung der Krankheitsschwere der TK2d bei.

Zusammenfassend werden mithilfe der Variablen FVC, Art der Beatmung (BiPAP vs. Tracheotomie), BMI, 6MWT, NSAA und 100MRT die Kardinalsymptome der TK2d (motorische Funktionseinschränkungen, respiratorische Insuffizienz und multifaktoriell bedingtes Untergewicht) erhoben. Diese ermöglichen in ihrer Gesamtheit eine Einschätzung der Krankheitsschwere bei der TK2d.

Für die Krankheitsschwere der TK2d liegen keine einheitlichen und allgemein anerkannten Definitionen vor, anhand derer man die Krankheitsschwere einteilen kann. Damit stellt die Krankheitsschwere keine eindeutig messbare Variable dar, welche im Rahmen einer Adjustierung für Confounder herangezogen werden kann, sondern muss durch andere Variablen abgebildet werden. Um die Krankheitsschwere zu erfassen, sind sowohl die Bewertung der zugrunde liegenden Symptomatik als auch der Krankheitsverlauf maßgeblich (3, 4, 16, 18). Zur Einschätzung von Symptomatik und Verlauf der Erkrankung verwenden Expertinnen und Experten in der Fachliteratur primär das Alter bei Symptombeginn (3, 4, 16, 18):

- Ein Symptombeginn im Kleinkindalter (Early-Onset) ist durch eine schnell fortschreitende Myopathie mit Hypotonie, den Verlust von zuvor erworbenen motorischen Fähigkeiten, Hyporeflexie und Atembeschwerden gekennzeichnet, sodass die Patientinnen und Patienten fast immer auf Mobilitätshilfen und künstliche Beatmung angewiesen sind. Aufgrund der rapiden Progression der Erkrankung versterben die Patientinnen und Patienten im Median nach bereits einem Jahr (4).

- Ein Symptombeginn im Kindesalter (Childhood-Onset) ist durch eine mäßig bis schnell fortschreitende Myopathie mit einer Schwäche der proximalen Gliedmaßen gekennzeichnet. Ein beträchtlicher Anteil der Patientinnen und Patienten benötigt eine Mobilitätshilfe und künstliche Beatmung. Die Progression ist etwas langsamer als bei einem Symptombeginn im Kleinkindalter und die Überlebenszeit wird im Median auf etwa 13 Jahre geschätzt (4).

- Ein späterer Symptombeginn (Late-Onset) geht mit einer Myopathie mit leichter Schwäche der Gliedmaßen, Muskelhypotonie, Dysphagie und Atembeschwerden einher. Viele Patientinnen und Patienten sind auf künstliche Beatmung angewiesen, wohingegen Mobilitätshilfen selten bis nie erforderlich sind. Die deutlich langsamere Progression spiegelt sich in einer Überlebenszeit von 23 Jahren im Median wider (4).

In der Fachliteratur besteht ein Konsens dazu, dass die TK2d bei einem frühen Symptombeginn im Kleinkind- und Kindesalter mit einem schwereren und schnelleren Verlauf als bei einem späteren Symptombeginn einhergeht (s. Modul 3). Daraus folgt, dass die Beurteilung des Zustands einer Patientin bzw. eines Patienten mit TK2d ausschließlich auf Basis der Symptomatik unzureichend ist, sondern zusätzlich vom Verlauf der Erkrankung abhängt. Somit ist die Betrachtung des Alters bei Symptombeginn zwingend notwendig, um die Krankheitsschwere der TK2d zu beurteilen. Daher wird die Variable Alter bei Symptombeginn in der Fachliteratur stellvertretend verwendet, um die Krankheitsschwere zu evaluieren (3, 4, 16, 18).

Anhand der Messinstrumente FVC, BMI, 6MWT, NSAA und 100MRT sowie der Art der Beatmung (BiPAP vs. Tracheotomie) werden die wichtigsten Symptome einer TK2d-Erkrankung erhoben. Sie dienen damit der Einschätzung eines Teilbereichs der Krankheitsschwere. Im Einklang damit benannten die klinischen Experten die Krankheitsschwere im Rahmen der Expertenbefragung als Surrogatparameter für diese sechs Confounder (Tabelle 4-70). Zusätzlich wurde das Alter bei Symptombeginn als Surrogatparameter für die Confounder FVC, 6MWT und NSAA benannt. Dies entspricht dem Konsens aus der Fachliteratur, dass die Symptomatik der TK2d in Abhängigkeit vom Alter bei Symptombeginn unterschiedlich stark ausgeprägt ist.

Darüber hinaus wird die Variable Alter bei Symptombeginn in der Fachliteratur stellvertretend zur Bewertung der Krankheitsschwere herangezogen (3, 4, 16, 18). Damit übereinstimmend wurde das Alter bei Symptombeginn von den Experten im Rahmen der Expertenbefragung als Surrogatparameter für den Confounder Krankheitsschwere und umgekehrt genannt (Tabelle 4-70).

Tabelle 4-70: Surrogatbeziehungen zwischen relevanten Confoundern

Relevante Confounder	**Als Surrogatparameter benannte potenzielle und relevante Confounder**			
	Experte 1	**Experte 2**	**Experte 3**	**Experte 4**
Alter bei Symptom-beginn	• Krankheits-schwere • Phänotyp	-	• Krankheits-schwere	• Krankheits-schwere • FVC • 6MWT • NSAA
Krankheits-schwere	• Alter bei Symptom-beginn	-	• Alter bei Symptom-beginn • FVC • BMI • 6MWT • NSAA • Genotyp • Phänotyp • Kreatinin-spiegel • GDF-15-Level • CK	• Alter bei Symptom-beginn • FVC • 6MWT • NSAA
100MRT	• Krankheits-schwere	• 6MWT • NSAA	• 6MWT • NSAA	• Krankheits-schwere • 6MWT
Zugang zu einer optimierten Versorgung	• Verfügbarkeit moderner Diagnose-methoden	-	-	-
Symptomatische Therapie	• Zugang zu einer optimierten Versorgung • Krankheits-schwere	-	-	-
FVC	-	-	• Krankheits-schwere	• Alter bei Symptom-beginn • Krankheits-schwere
Art der Beatmung (BiPAP vs. Tracheotomie)	• Krankheits-schwere	• Krankheits-schwere • FVC	-	-
BMI	-	-	• Krankheits-schwere	-

Relevante Confounder	Als Surrogatparameter benannte potenzielle und relevante Confounder			
	Experte 1	**Experte 2**	**Experte 3**	**Experte 4**
6MWT	-	• NSAA	• Krankheits-schwere	• Alter bei Symptom-beginn • Krankheits-schwere
NSAA	-	• 6MWT	• Krankheits-schwere	• Alter bei Symptom-beginn • Krankheits-schwere
Quelle: (103)				

Zudem benannten die klinischen Experten weitere Baseline-Charakteristika als Surrogatparameter für die relevanten Confounder (Tabelle 4-71). Dabei wurde das Alter bei Symptombeginn erneut als Surrogatparameter für die Krankheitsschwere genannt. Dagegen wurden keine Baseline-Charakteristika von den klinischen Experten identifiziert, die als Surrogatparameter für das Alter bei Symptombeginn dienen könnten. Dies wurde im Rahmen der Expertenbefragung ebenfalls qualitativ gestützt. Ein Experte betonte ausdrücklich die zentrale Bedeutung dieses Confounders (102):

„*Das Alter bei Symptombeginn ist von grundlegender Bedeutung und kann durch nichts anderes ersetzt werden.*“
(102)

Tabelle 4-71: Baseline-Charakteristika als mögliche Surrogatparameter für relevante Confounder

Relevante Confounder	Als Surrogatparameter benannte Baseline-Charakteristika			
	Experte 1	**Experte 2**	**Experte 3**	**Experte 4**
Alter bei Symptombeginn	-	-	-	-
Krankheits-schwere	• Alter bei Symptombeginn • Künstliche Beatmung erforderlich • Art der künstlichen Beatmung • Künstliche Ernährung erforderlich	• Alter bei Symptombeginn • Mobilitätshilfen • Künstliche Beatmung erforderlich • Umfang der künstlichen Beatmung (Std./Tag) • Künstliche Ernährung erforderlich	• Alter bei Symptombeginn • Alter bei der Diagnose • Mobilität • Geh- oder Mobilitätshilfen • Künstliche Beatmung erforderlich • Künstliche Ernährung erforderlich • Befunde von Muskelbiopsien • mtDNA • Atmungskettenenzyme verringert	• Alter bei Symptombeginn
100MRT	-	• Alter bei Symptombeginn	• Alter bei Symptombeginn • Geburtsjahr	-
Zugang zu einer optimierten Versorgung	• Geografische Region des Wohnortes	-	• Geografische Region des Wohnortes • Indexpatientin oder -patient	-
Symptomatische Therapie	-	-	• Geografische Region des Wohnortes	-
FVC	• Künstliche Beatmung erforderlich	• Künstliche Beatmung erforderlich	• Künstliche Beatmung erforderlich • Umfang der künstlichen Beatmung (Std./Tag)	-

Relevante Confounder	Als Surrogatparameter benannte Baseline-Charakteristika			
	Experte 1	**Experte 2**	**Experte 3**	**Experte 4**
Art der Beatmung (BiPAP vs. Tracheotomie)	-	• Alter bei Symptombeginn	• Alter bei Symptombeginn • Geburtsjahr	-
BMI	• Künstliche Ernährung erforderlich	• Künstliche Ernährung erforderlich • Nahrungsaufnahme über künstliche Ernährung (prozentualer Anteil/Tag)	-	-
6MWT	• Gehfähigkeit[a] • Geh- oder Mobilitätshilfen	• Gehfähigkeit[a] • Geh- oder Mobilitätshilfen	• Gehfähigkeit[a] • Geh- oder Mobilitätshilfen	• Gehfähigkeit[a] • Geh- oder Mobilitätshilfen
NSAA	• Gehfähigkeit[a] • Geh- oder Mobilitätshilfen	• Gehfähigkeit[a] • Geh- oder Mobilitätshilfen	• Gehfähigkeit[a] • Geh- oder Mobilitätshilfen	-

a: Die Variable „mobility“, die in der Quelle für diese Tabelle verwendet wird, ist inhaltlich identisch mit der Variable „ambulatory“, die in den Quellen von Abschnitt 4.3.2.3.2.1.2 verwendet wird. Da es sich um dieselbe Variable handelt, wird sie im vorliegenden Dossier einheitlich mit „Gehfähigkeit“ wiedergegeben.
Quelle: (103)

In der Gesamtschau wird im Rahmen der Expertenbefragung deutlich, dass im Kontext der Confounder-Adjustierung für die Endpunkte zur Zeit bis zum Tod bei einer lebensbedrohlichen Erkrankung wie der TK2d insbesondere die Berücksichtigung der Krankheitsschwere eine essenzielle Rolle spielt. Nach Einschätzung der Experten wird die Krankheitsschwere durch die Variable Alter bei Symptombeginn ausreichend und umfassend abgedeckt.

Versorgungsbezogene relevante Confounder

Die relevanten Confounder Zugang zu einer optimierten Versorgung und Einsatz einer symptomatischen Therapie beziehen sich auf mögliche Unterschiede in der Versorgung der Patientinnen und Patienten zwischen den Vergleichsgruppen.

Bei der TK2d handelt es sich um eine extrem seltene Erkrankung, welche in der Regel an spezialisierten neuromuskulären Zentren eindeutig diagnostiziert und folglich therapiert wird. Für die TK2d existieren dabei keine erkrankungsspezifischen Leitlinien, die Therapiestandards vorgeben und damit definieren, was eine optimierte Versorgung in der TK2d ausmacht. Der Einsatz bestimmter Therapien und ihre optimale Kombination orientieren sich stark an der individuellen Situation der Patientin bzw. des Patienten. Eine optimierte Versorgung kann dabei supportive Behandlungen zur Symptomkontrolle, welche durch ein multidisziplinäres Team unter anderem aus Physiotherapeuten, Sprachtherapeuten, Pneumologen und Gastroenterologen koordiniert werden, umfassen (14, 127-129). Weitere medizinische Fachrichtungen wie Neurologie, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und Kardiologie müssen abhängig von zusätzlichen Beschwerden hinzugezogen werden (127, 129). Vor diesem Hintergrund ist die Variable Zugang zu einer optimierten Versorgung nicht eindeutig definiert. Sie kann nicht als solche erhoben, sondern nur durch weitere Variablen approximiert werden. Es ist zu berücksichtigen, dass für eine eindeutige Diagnose der TK2d gemäß Fachinformation eine genetische Testung notwendig ist (2). Da diese typischerweise von spezialisierten Zentren durchgeführt bzw. durch diese veranlasst wird, ist davon auszugehen, dass alle in die Analyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten an solchen Zentren diagnostiziert und folglich auch behandelt wurden. Daher ist anzunehmen, dass alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten grundsätzlich Zugang zu einer optimierten Versorgung im Sinne einer Anbindung an ein spezialisiertes Zentrum hatten.

Die Anbindung an ein spezialisiertes Zentrum kann durch geografische Faktoren (räumliche Komponente) beeinflusst werden. Auch die generelle Verfügbarkeit spezialisierter Zentren kann aufgrund verschiedener Faktoren, wie z. B. der Organisation der Versorgung, in unterschiedlichen geografischen Regionen nicht einheitlich sein (130, 131). Die geografische Region stellt somit einen zentralen Faktor für den Zugang zu einer optimierten Versorgung der Patientinnen und Patienten mit TK2d dar. Dementsprechend benannte ein Experte die geografische Region des Wohnortes als potenziellen Surrogatparameter für den Confounder Zugang zu einer optimierten Versorgung (Tabelle 4-71) (103).

Ein Experte benannte den Indexpatientenstatus als Surrogatparameter für den Confounder Zugang zu einer optimierten Versorgung (Tabelle 4-71). Die Diagnose eines ersten betroffenen Familienmitglieds ermöglicht eine gezielte genetische Untersuchung weiterer Familienangehöriger im Rahmen der familiären Kaskadentestung (132). Studien bei anderen neuromuskulären Erkrankungen zeigen, dass nachfolgende betroffene Geschwister aufgrund der bereits bekannten familiären Diagnose früher erkannt werden (133). Eltern brachten eine frühe Diagnosestellung mit Vorteilen hinsichtlich des Zugangs zu Unterstützungs- und Versorgungsangeboten in Verbindung (133). Eine frühere Diagnosestellung kann die Wahrscheinlichkeit einer frühzeitigen Anbindung an spezialisierte Versorgungsstrukturen erhöhen. Dies ist relevant, da die Versorgung neuromuskulärer Erkrankungen häufig die koordinierte Zusammenarbeit mehrerer Fachdisziplinen erfordert. Multidisziplinäre Versorgungsstrukturen gelten als wesentliche Voraussetzung für eine optimale Betreuung und Behandlung von Patientinnen und Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen (134, 135). Der Status als Indexpatient kann daher als plausibler, indirekter Proxy für Unterschiede im Zugang zu einer optimierten Versorgung angesehen werden, da er eng mit der Dauer des diagnostischen Prozesses und der Wahrscheinlichkeit einer frühzeitigen Anbindung an spezialisierte Versorgungsstrukturen verknüpft ist.

Aus Sicht der UCB Pharma GmbH ist es darüber hinaus plausibel, dass der Zugang zu einer optimierten Versorgung durch Anbindung an ein spezialisiertes Zentrum ebenfalls durch eine zeitliche Komponente beeinflusst wird. Aus der Literatur geht hervor, dass die Weiterentwicklung von Therapien, insbesondere der künstlichen Beatmung, über die Zeit nachweislich das Überleben von Patientinnen und Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen verbessert hat (136, 137). Über die Zeit erhöhte sich auch die Anzahl von akkreditierten spezialisierten Zentren für neuromuskuläre Erkrankungen (138). Darüber hinaus hat sich auch die Vernetzung zwischen den einzelnen spezialisierten Zentren über die Zeit verbessert, wie z. B. durch das europäische EURO-NMD Referenz-Netzwerk (130). Dies führt im zeitlichen Verlauf zu einem veränderten Zugang zu einer optimierten Therapie, welcher über das Baseline-Charakteristikum Geburtsjahr approximiert werden kann.

Neben dem Zugang zu einer optimierten Versorgung wurde auch der Einsatz einer symptomatischen Therapie als versorgungsbezogener relevanter Confounder identifiziert. Da keine erkrankungsspezifischen Leitlinien für die TK2d existieren, gibt es keine Therapiestandards, die Art und Umfang der symptomatischen Therapie der TK2d festlegen. Der Einsatz symptomatischer Therapien orientiert sich daher stark am individuellen Bedarf der Patientinnen und Patienten. Die symptomatische Therapie der TK2d kann supportive Behandlungen zur Symptomkontrolle umfassen. Sie kann je nach individuellem Bedarf Physiotherapie zum Erhalt der Muskelfunktion, Sprachtherapie zur Behandlung von Schluckbeschwerden, sowie medikamentöse Therapien z. B. bei Schmerzen, Epilepsie und Herzbeteiligung umfassen (14, 127, 129) Außerdem können Maßnahmen zur künstlichen Beatmung und künstlichen Ernährung, sowie Therapien im Zusammenhang mit Seh- und Hörverlusten angezeigt sein. Aufgrund der fehlenden Therapiestandards und der patientenindividuellen Ausgestaltung symptomatischer Maßnahmen ist die Variable Einsatz einer symptomatischen Therapie nicht eindeutig definiert. Sie kann nicht als solche erhoben

werden, sondern muss über weitere Variablen approximiert werden. Da es sich bei der TK2d um eine multisystemische Erkrankung handelt, ist nicht eine einzelne symptomatische Maßnahme, sondern die zeitgleiche Kombination mehrerer Begleittherapien prognostisch relevant. Dies ist auch in anderen neuromuskulären Erkrankungen gut belegt (139). Die Anbindung der Patientinnen und Patienten an ein spezialisiertes Zentrum ist daher ein relevanter Faktor für eine optimale Koordination der symptomatischen Maßnahmen. Eine optimierte Versorgung in einem spezialisierten Zentrum ermöglicht eine umfassende Betreuung und engmaschiges Monitoring der Patientinnen und Patienten sowie eine rechtzeitige Einleitung zusätzlicher symptomatischer Therapien. Der Confounder symptomatische Therapie kann somit auf den Zugang zu einer optimierten Versorgung zurückgeführt werden. Dies spiegelt sich auch in der Einschätzung durch die Experten wider: Neben der Krankheitsschwere wurde der Zugang zu einer optimierten Versorgung als Surrogatparameter für den Confounder symptomatische Therapie genannt (Tabelle 4-70) (103). Wie auch für den Zugang zu einer optimierten Versorgung sind für den Confounder symptomatische Therapie räumliche und zeitliche Faktoren relevant. Versorgungs- und Leitlinienunterschiede können, wie bereits oben dargestellt, einerseits abhängig von der geografischen Region bestehen. Dies wird ebenfalls durch die Expertenbefragung bestätigt (Tabelle 4-71) (103). Zum anderen haben sich Therapiekonzepte und Versorgungsstrukturen im Zeitverlauf weiterentwickelt. Hierfür stellt das Geburtsjahr eine pragmatische, direkte Näherungsvariable zur Abbildung historischer Unterschiede im Erkrankungsmanagement dar (136, 137, 140).

In der Gesamtschau sind die Variablen Zugang zu einer optimierten Versorgung und Einsatz einer symptomatischen Therapie nicht klar definiert und können nicht direkt erhoben werden. Die Variablen Zugang zu einer optimierten Versorgung und Einsatz einer symptomatischen Therapie können jedoch wie oben beschrieben durch Baseline-Charakteristika hinreichend approximiert werden. Die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen im Allgemeinen und speziell mit TK2d wird maßgeblich durch räumliche und zeitliche Faktoren bestimmt. Die Berücksichtigung der Baseline-Charakteristika geografische Region, Geburtsjahr sowie Indexpatientin bzw. -patient deckt somit die wesentlichen bestimmenden Faktoren für die beiden versorgungsbezogenen relevanten Confounder Zugang zu einer optimierten Versorgung und Einsatz einer symptomatischen Therapie ab und spiegelt die Expertenmeinung wider.

Datenverfügbarkeit der relevanten Confounder und Baseline-Charakteristika

Eine Voraussetzung zur Adjustierung für Confounder im Rahmen eines indirekten Vergleichs ist die Verfügbarkeit der entsprechenden Daten im verwendeten Datensatz. In Tabelle 4-72 ist die Datenverfügbarkeit für die relevanten Confounder im vorliegenden Datensatz zu Behandelten und Unbehandelten mit TK2d dargestellt. Weiterhin wird die Datenverfügbarkeit der Baseline-Charakteristika geografische Region des Wohnortes, Geburtsjahr sowie Indexpatientin- bzw. -patient abgebildet, da diese als Surrogatparameter für die versorgungsbezogenen Confounder Zugang zu einer optimierten Versorgung und Einsatz einer symptomatischen Therapie herangezogen werden. Zusätzlich wurde die Datenverfügbarkeit des Baseline-Charakteristikums Geschlecht dargestellt. Grundlage hierfür war ein Abgleich der erhaltenen Confounder-Liste mit den Baseline-Charakteristika der relevanten Studien zu

Doxecitin und Doxribtimin, der entsprechend den Empfehlungen des G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs erfolgte (Beratungsanforderung 2024-B-102) (79). Es zeigt sich, dass für das Alter bei Symptombeginn und die Baseline-Charakteristika Geschlecht, geografische Region des Wohnortes, Geburtsjahr und Indexpatientin bzw. -patient mindestens 70 % der Daten in der EP (Gesamtpopulation) vorliegen.

Tabelle 4-72: Datenverfügbarkeit der relevanten Confounder und Baseline-Charakteristika in der EP

Relevante Confounder/ Baseline-Charakteristika	**Status (n %)**			
		Behandelte n = 82	**Unbehandelte n = 92**	**Gesamtpopulation n = 174**
Relevante Confounder				
Alter bei Symptombeginn (Jahre)	Fehlend	0	0	0
	Verfügbar	82 (100)	92 (100)	174 (100)
Krankheitsschwere	Aufgrund der fehlenden einheitlichen Stadieneinteilung für die TK2d stellt die Krankheitsschwere keine eindeutig definierte Variable dar, sondern kann nur durch weitere Variablen abgebildet werden.			
FVC[a,b]	Fehlend	61 (74,4)	92 (100)	153 (87,9)
	Verfügbar	21 (25,6)	0	21 (12,1)
Art der künstlichen Beatmung	Fehlend	52 (63,4)	79 (85,9)	131 (75,3)
	Verfügbar	30 (36,6)	13 (14,1)	43 (24,7)
BMI[a]	Fehlend	44 (53,7)	92 (100)	136 (78,2)
	Verfügbar	38 (46,3)	0	38 (21,8)
6MWT[a]	Fehlend	57 (69,5)	92 (100)	149 (85,6)
	Verfügbar	25 (30,5)	0	25 (14,4)
NSAA[a]	Fehlend	72 (87,8)	92 (100)	164 (94,3)
	Verfügbar	10 (12,2)	0	10 (5,7)
100MRT[a,c]	Fehlend	65 (79,3)	92 (100)	157 (90,2)
	Verfügbar	17 (20,7)	0	17 (9,8)
Zugang zu einer optimierten Versorgung	Der Zugang zu einer optimierten Versorgung stellt keine eindeutig definierte Variable dar, sondern kann nur durch weitere Variablen abgebildet werden.			
Symptomatische Therapie	Die symptomatische Therapie stellt keine eindeutig definierte Variable dar, da es für die TK2d keine Leitlinien gibt, die diese definieren. Daher kann die symptomatische Therapie nur durch weitere Variablen abgebildet werden.			

Relevante Confounder/ Baseline-Charakteristika	Status (n %)			
		Behandelte n = 82	**Unbehandelte n = 92**	**Gesamtpopulation n = 174**
Baseline-Charakteristika				
Geschlecht	Fehlend	0	0	0
	Verfügbar	82 (100)	92 (100)	174 (100)
Geografische Region des Wohnortes	Fehlend	0	25 (27,2)	25 (14,4)
	Verfügbar	82 (100)	67 (72,8)	149 (85,6)
Geburtsjahr	Fehlend	0	33 (35,9)	33 (19,0)
	Verfügbar	82 (100)	59 (64,1)	141 (81,0)
Indexpatientin oder -patient	Fehlend	5 (6,1)	26 (28,3)	31 (17,8)
	Verfügbar	77 (93,9)	66 (71,7)	143 (82,2)

a: Für die Variablen FVC, BMI, 6MWT, NSAA sowie 100MRT liegen nur Erhebungen für Behandelte in der Studie MT-1621-101 und/oder in der Studie TK0102 vor (40, 41). Für diese Variablen wurden auf Ebene der ISE keine Daten erfasst (65).
b: In Studie TK0102 lagen zu Baseline für 21 Behandelte im Anwendungsgebiet Erhebungen vor (41). Daraus ergibt sich, dass für 61 Behandelte in der EP keine Angaben vorliegen.
c: In Studie TK0102 wird die Variable als 100MWRTT bezeichnet. In dieser Studie lagen zu Baseline für 17 Behandelte im Anwendungsgebiet Erhebungen vor (41). Daraus ergibt sich, dass für 65 Behandelte in der EP keine Angaben vorliegen.
Quelle: (41, 65, 69)

Fazit der Confounder-Analyse

Basierend auf den Ergebnissen der erstmaligen und aktualisierten Confounder-Analyse und der Datenverfügbarkeit wurde der zentrale Confounder Alter bei Symptombeginn, welcher die Krankheitsschwere umfassend wiedergibt, für den indirekten Vergleich herangezogen. Zusätzlich wurden ausgewählte Baseline-Charakteristika (Geschlecht, geografische Region des Wohnortes, Geburtsjahr und Indexpatientin oder -patient) unabhängig von ihrer Balanciertheit als Faktoren für die Gewichtung gemäß IPTW innerhalb der vergleichenden Analysen der Endpunkte zur Zeit bis zum Tod herangezogen. Die Baseline-Charakteristika geografische Region des Wohnortes, Geburtsjahr und Indexpatientin oder -patient wurden als Surrogatparameter für die versorgungsbezogenen relevanten Confounder berücksichtigt. Darüber hinaus wurde das Baseline-Charakteristikum Geschlecht berücksichtigt. Grundlage für die Berücksichtigung des Geschlechts war ein Abgleich der erhaltenen Confounder-Liste mit den Baseline-Charakteristika der relevanten Studien zu Doxecitin und Doxribtimin, der entsprechend den Empfehlungen des G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs erfolgte (Beratungsanforderung 2024-B-102) (79).

4.3.2.3.2.2.2.2 Operationalisierung relevanter Confounder

Für die Einzelstudien MT-1621-101, TK0102, MT-1621-107, TK0110, TK0112 und TK0114 ist die Erhebung von Patientencharakteristika a priori definiert. Gleiches gilt für die ISE, die ISS und die Updated-UPD. Im Zuge dessen ist in den Studienprotokollen und im SAP die Erhebung des Alters bei Symptombeginn präspezifiziert. Die Operationalisierung der relevanten Faktoren ist in Tabelle 4-73 dargestellt.

Tabelle 4-73: Faktoren, die im Rahmen der Adjustierung für Confounder für die Gewichtung gemäß IPTW herangezogen werden

Faktoren für die Adjustierung	Operationalisierung
Relevante Confounder	
Alter bei Symptombeginn (Jahre)	kontinuierlich
Baseline-Charakteristika	
Geschlecht	männlich weiblich
Geografische Region des Wohnortes	Nordamerika Europa Rest der Welt
Geburtsjahr	kontinuierlich
Indexpatientin oder -patient	ja nein

4.3.2.3.2.2.2.3 Adjustierung

Die Adjustierung für den Confounder Alter bei Symptombeginn sowie die Faktoren Geschlecht, geografische Region des Wohnortes, Geburtsjahr und Indexpatientin oder -patient erfolgt auf Grundlage von PS mittels IPTW. Die statistischen Methoden für die Adjustierung sind in Abschnitt 4.2.5.6.3 detailliert dargestellt. Da auf PS basierende Adjustierungsmethoden angewandt werden, ist nachfolgend die Validierung der Adjustierung durch die IPTW-Schätzung hinsichtlich Positivität, Überlappung und Balanciertheit dargestellt.

Überprüfung der Positivität

Für einen Vergleich zweier Gruppen wird vorausgesetzt, dass alle Patientinnen und Patienten theoretisch die Möglichkeiten hatten, beiden Gruppen (hier: Behandelte und Unbehandelte) zugeordnet zu werden. Dies wird durch die Verwendung der EP und der Adjustierung gemäß IPTW-Methodik sichergestellt, da dieses bereits Unbehandelte ausschließt, die vor dem frühesten Alter verstorben sind, in dem die jüngste behandelte Person mit der Behandlung begonnen hat. Somit wird dem Immortal-Time-Bias Rechnung getragen, welcher sich auf die Positivität auswirken würde. Somit ist das Kriterium der Positivität vor der IPTW-Analyse erfüllt.

Überprüfung der Überlappung

Die Verteilung der PS nach dem IPTW zeigte bei extremen PS keine ausreichende Überlappung (Anhang 4-G). Daher wurde eine Sensitivitätsanalyse mit „overlap weighting“ (80) durchgeführt. Verglichen mit der Verteilung der Gewichte ohne Anwendung des „overlap weighting“ war die Verteilung der Gewichte mit Anwendung des „overlap weighting“, die in den beiden Cox-Proportional-Hazard-Modellen zu den Endpunkten Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn und Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn verwendet werden, kompakter (Anhang 4-G). Die Kompaktheit, d. h. eine schmalere Verteilung als die Verteilung ohne „overlap weighting“, zeigt, dass extreme Gewichte nach dem „overlap weighting“ entfallen und damit auch extreme PS nicht mehr zu unbalancierten Behandlungszuweisungen in der Auswertung führen. Damit kann nun die Positivität in Bezug auf Behandelte und Unbehandelte bei Anwendung des „overlap weighting“ vorausgesetzt werden.

Überprüfung der Balanciertheit

Die SMD der für das IPTW herangezogenen Confounder und Faktoren vor und nach der jeweiligen Adjustierung sind in Abbildung 4-10 und Abbildung 4-11 sowie Tabelle 4-74 und Tabelle 4-75 dargestellt. Es zeigt sich für die EP – IPTW, dass die Balanciertheit der für das IPTW herangezogenen Faktoren durch die Adjustierung mittels IPTW-Methode erreicht wird, da die SMD für alle Faktoren nach dem IPTW innerhalb der vorgegebenen Grenzen von -0,2 bis 0,2 liegt (Abbildung 4-10, Tabelle 4-74). Für die EP – imputiert – IPTW zeigt sich, dass die Balanciertheit der für das IPTW herangezogenen Faktoren Geschlecht, Geburtsjahr und Alter bei Symptombeginn durch die Adjustierung mittels IPTW-Methode erreicht wird, da die SMD für diese Faktoren nach der Adjustierung innerhalb der vorgegebenen Grenzen von -0,2 bis 0,2 liegt (Abbildung 4-11, Tabelle 4-75). Die SMD der Faktoren geografische Region des Wohnortes und Indexpatientin oder -patient lag nach der Adjustierung mittels IPTW-Methode außerhalb der vorgegebenen Grenze von -0,2 bis 0,2 (Abbildung 4-11, Tabelle 4-75). Diese beiden Faktoren wurden bei der Durchführung der adjustierten vergleichenden Analysen als Kovariaten in das Regressionsmodell aufgenommen (Abschnitt 4.2.5.6.3.3, Tabelle 4-85).

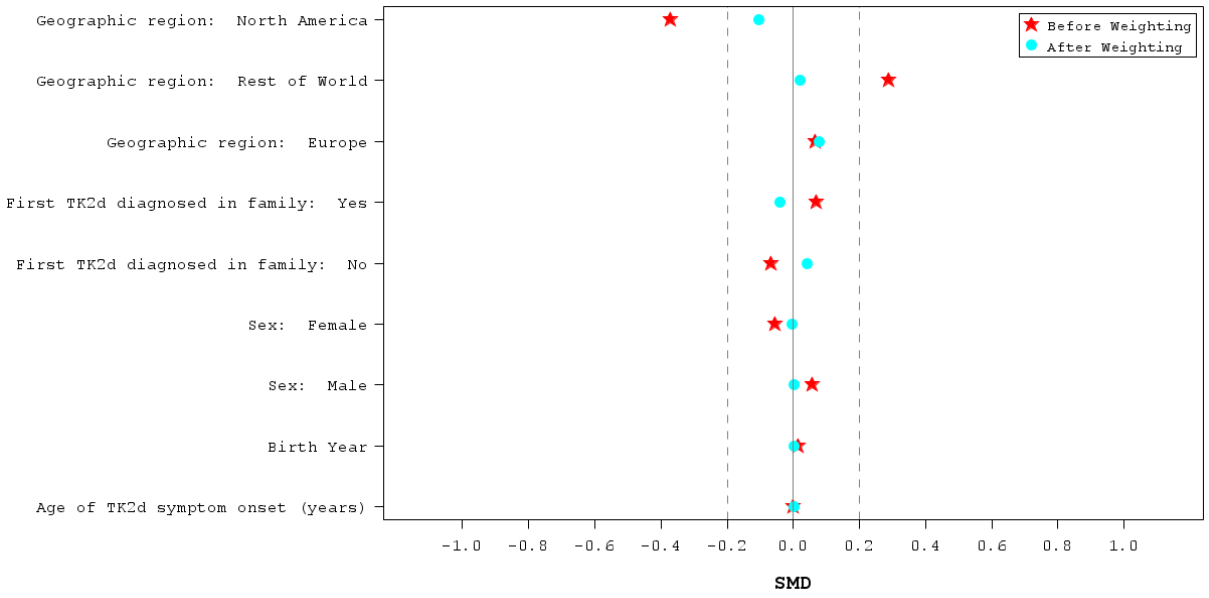


Abbildung 4-10: Balanciertheit der Adjustierungsvariablen vor und nach der IPTW-Schätzung (ISE-ETT: EP vs. EP – IPTW)

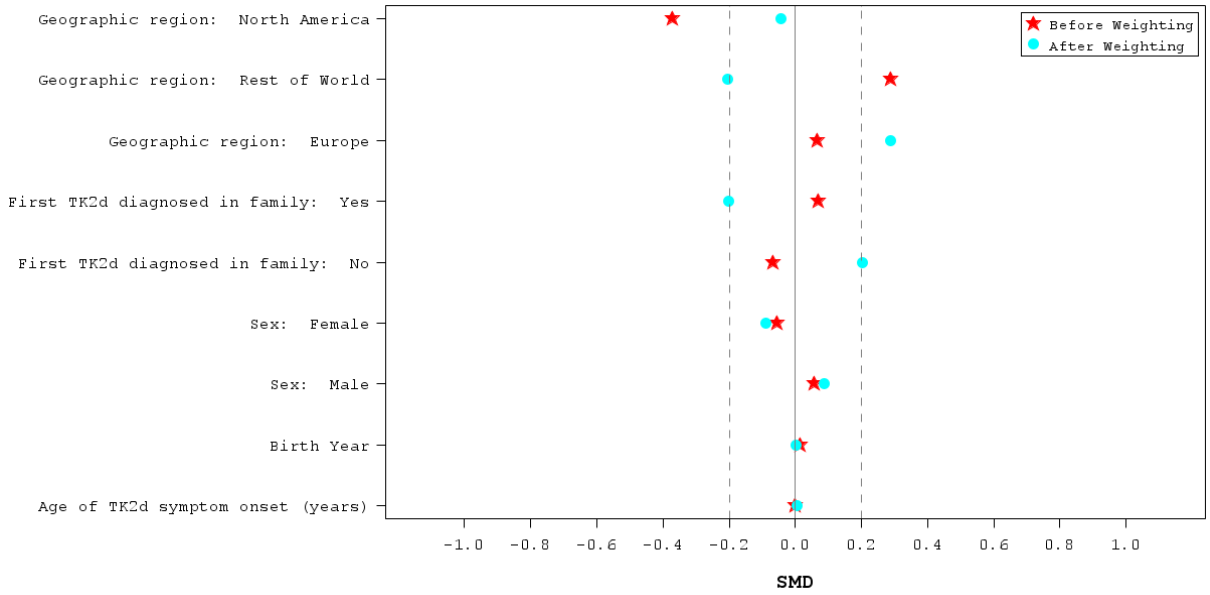


Abbildung 4-11: Balanciertheit der Adjustierungsvariablen vor und nach der IPTW-Schätzung (ISE-ETT: EP vs. EP – imputiert – IPTW)

Tabelle 4-74: Verteilung der Adjustierungsvariablen in der ISE-ETT vor und nach der IPTW-Adjustierung (EP und EP – IPTW)

Adjustierungs-variable	Ausprägung	Vor IPTW-Adjustierung (EP)			Nach IPTW-Adjustierung (EP – IPTW)		
		Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 92		Behandelte N = 77	Unbehandelte N = 56	
		[ntot] MW (SD)[a] oder n/ntot (%)[b]	[ntot] MW (SD)[a] oder n/ntot (%)[b]	SMD	[ntot] MW (SD)[a] oder n/ntot (%)[b]	[ntot] MW (SD)[a] oder n/ntot (%)[b]	SMD
Alter bei Symptombeginn	kontinuierlich	[82] 2,13 (2,05)	[92] 2,11 (2,38)	0,0005	[77,0] 2,20 (1,99)	[56,0] 2,16 (2,20)	0,0016
Geburtsjahr	kontinuierlich	[82] 2010,95 (9,46)	[59] 2001,80 (13,01)	0,0128	[77,0] 2007,69 (11,47)	[56,0] 2006,78 (11,56)	0,0012
Geschlecht	männlich	46/82 (56,1)	49/92 (53,3)	0,0570	32,1/75,0 (42,7)	23,8/55,4 (42,9)	-0,0034
	weiblich	36/82 (43,9)	43/92 (46,7)	-0,0570	43,0/75,0 (57,3)	31,6/55,4 (57,1)	0,0034
Geografische Region des Wohnortes	Nordamerika	18/82 (22,0)	26/67 (38,8)	-0,3728	17,7/75,0 (23,6)	15,6/55,4 (28,2)	-0,1041
	Europa	27/82 (32,9)	20/67 (29,9)	0,0663	23,3/75,0 (31,1)	15,2/55,4 (27,5)	0,0795
	Rest der Welt	37/82 (45,1)	21/67 (31,3)	0,2864	34,0/75,0 (45,3)	24,5/55,4 (44,3)	0,0188
Indexpatientin oder -patient	ja	65/77 (84,4)	54/66 (81,8)	0,0694	65,3/75,0 (87,0)	48,9/55,4 (88,3)	-0,0406
	nein	12/77 (15,6)	12/66 (18,2)	-0,0694	9,8/75,0 (13,0)	6,5/55,4 (11,7)	0,0406

Nach der IPTW-Adjustierung werden n und ntot mit einer Nachkommastelle angegeben, da sie mittels IPTW-Methode gewichtet wurden.
Durch Rundung können sich die Prozentanteile zu ≠ 100 % aufsummieren.
a: [ntot] MW (SD) wird für kontinuierliche Variablen angegeben, wobei [ntot] die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit verfügbaren Daten angibt.
b: n/ntot (%) wird für kategorische Variablen angegeben. Dabei gibt ntot die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit verfügbaren Daten für die jeweilige kategorische Adjustierungsvariable an. n bezeichnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten, auf die die jeweilige Ausprägung der Adjustierungsvariable zutrifft.
Quelle: (69)

Tabelle 4-75: Verteilung der Adjustierungsvariablen in der ISE-ETT vor und nach der IPTW-Adjustierung (EP und EP – imputiert – IPTW)

Adjustierungs-variable	Ausprägung	Vor IPTW-Adjustierung (EP)			Nach IPTW-Adjustierung (EP – imputiert – IPTW)		
		Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 92		Behandelte N = 77	Unbehandelte N = 33	
		[ntot] MW (SD)[a] oder n/ntot (%)[b]	[ntot] MW (SD)[a] oder n/ntot (%)[b]	SMD	[ntot] MW (SD)[a] oder n/ntot (%)[b]	[ntot] MW (SD)[a] oder n/ntot (%)[b]	SMD
Alter bei Symptombeginn	kontinuierlich	[82] 2,13 (2,05)	[92] 2,11 (2,38)	0,0005	[77,0] 2,30 (2,14)	[33,0] 2,16 (2,19)	0,0063
Geburtsjahr	kontinuierlich	[82] 2010,95 (9,46)	[59] 2001,80 (13,01)	0,0128	[77,0] 2008,55 (11,00)	[33,0] 2007,00 (12,10)	0,0025
Geschlecht	männlich	46/82 (56,1)	49/92 (53,3)	0,0570	41,1/71,5 (57,4)	18,4/34,7 (53,0)	0,0886
	weiblich	36/82 (43,9)	43/92 (46,7)	-0,0570	30,4/71,5 (42,6)	16,3/34,7 (47,0)	-0,0886
Geografische Region des Wohnortes	Nordamerika	18/82 (22,0)	26/67 (38,8)	-0,3728	18,3/71,5 (25,5)	9,6/34,7 (27,5)	-0,0449
	Europa	27/82 (32,9)	20/67 (29,9)	0,0663	21,9/71,5 (30,6)	6,4/34,7 (18,3)	0,2870
	Rest der Welt	37/82 (45,1)	21/67 (31,3)	0,2864	31,4/71,5 (43,9)	18,8/34,7 (54,1)	-0,2058
Indexpatientin oder -patient	ja	65/77 (84,4)	54/66 (81,8)	0,0694	60,9/71,5 (85,1)	31,8/34,7 (91,6)	-0,2029
	ein	12/77 (15,6)	12/66 (18,2)	-0,0694	10,6/71,5 (14,9)	2,9/34,7 (8,4)	0,2029

Nach der IPTW-Adjustierung werden n und ntot mit einer Nachkommastelle angegeben, da sie mittels IPTW-Methode gewichtet wurden.
Durch Rundung können sich die Prozentanteile zu ≠ 100 % aufsummieren.
a: [ntot] MW (SD) wird für kontinuierliche Variablen angegeben, wobei [ntot] die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit verfügbaren Daten angibt.
b: n/ntot (%) wird für kategorische Variablen angegeben. Dabei gibt ntot die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit verfügbaren Daten für die jeweilige kategorische Adjustierungsvariable an. n bezeichnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten, auf die die jeweilige Ausprägung der Adjustierungsvariable zutrifft.
Quelle: (69)

4.3.2.3.2.3 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei TK2d handelt es sich um eine ultra-seltene und lebensbedrohliche Erkrankung (3, 4). Die zugeschnittene Studienpopulation umfasst Patientinnen und Patienten mit TK2d mit einer genetisch bestätigten Diagnose und einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres und entspricht damit der Zielpopulation. Die in den Studien dokumentierten Krankheitsmanifestationen (Verlust von MM, künstliche Beatmung und künstliche Ernährung) stimmen mit den in der Literatur für TK2d beschriebenen Krankheitsmanifestationen überein (3, 4, 13, 16-18). Im Rahmen der Studien werden patientenrelevante Endpunkte zur Beurteilung der Symptomatik erhoben, welche in der klinischen Praxis Anwendung finden. Damit ergeben sich keine relevanten Anhaltspunkte, die einer Übertragbarkeit der im Dossier dargestellten Evidenz auf den deutschen Versorgungskontext entgegenstehen.

4.3.2.3.2.4 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der weitere Untersuchungen 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.

Nachfolgend werden die Verzerrungspotenziale der ISE-ETT, der ISE und der ISS dargestellt. Die ISE-ETT umfasst die im vorliegenden Dossier dargestellten adjustierten vergleichenden Analysen der Endpunkte zur Zeit bis zum Tod auf Datengrundlage der ISE. Die ISE selbst umfasst vergleichende Analysen, welche nicht Teil des vorliegenden Dossiers sind, sowie weitere nicht-adjustierte Responderanalysen und deskriptive Analysen, welche im vorliegenden Dossier dargestellt werden. Die ISS umfasst deskriptive Analysen von Verträglichkeitsendpunkten.

Bei der Studie TK0114 handelt es sich um einen retrospektiven, multizentrischen, nicht-interventionellen Chart Review mit einarmiger Darstellung der Studiendaten. Es wird daher für die Studie TK0114 generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen, sodass auf eine detaillierte Beschreibung des Verzerrungspotenzials an dieser Stelle verzichtet wird.

Tabelle 4-76: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Analyse	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ISE-ETT[a]	nein	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
ISE[b]	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
ISS	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch

a: Die ISE-ETT umfasst für Confounder und zusätzliche Baseline-Charakteristika adjustierte vergleichende Analysen der Endpunkte zur Zeit bis zum Tod auf Basis der Daten der ISE. Diese Analysen werden im vorliegenden Dossier dargestellt.
b: Im vorliegenden Dossier werden nicht-adjustierte Responderanalysen in der Nutzendimension Morbidität sowie weitere deskriptive Analysen in den Nutzendimensionen Mortalität (Todesfälle) und Morbidität dargestellt.

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 4-76 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

ISE

Bei der ISE handelt es sich um eine integrierte Analyse der Wirksamkeitsendpunkte von Behandelten und Unbehandelten mit TK2d, die in die Studien MT-1621-101, TK0102, MT-1621-107, TK0110, TK0112, TK0114 sowie in die Updated-UPD eingeschlossen wurden.

Für die eingeschlossenen Studien sind unterschiedliche Zeiträume maßgeblich (Studie MT-1621-101: 30. Oktober 2018 bis 28. März 2019, Studie TK0102: 10. Juli 2019 – Datenschnitt 14. März 2025, Studie MT-1621-107: 22. September 2021 bis 21. Januar 2022, Studie TK0114: Patientinnen und Patienten des globalen EAP (Studie TK0113) zum Stichtag 01. März 2024). Bis auf die Daten der Studie TK0102 wurden alle Daten retrospektiv erhoben. Die Daten der Unbehandelten stammen aus Publikationen, die im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche identifiziert wurden. Eine zeitliche Parallelität der Gruppen ist somit nicht gewährleistet.

Die der ISE zugrunde liegenden Studien waren einarmige und/oder retrospektive Studien. Ein Vergleich von Behandelten erfolgte mit einer externen Kontrollkohorte. Patientinnen und Patienten sowie behandelndes ärztliches und Studienpersonal waren daher nicht verblindet.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Weiterhin gibt es keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Weitere Unterschiede zwischen den Behandelten und Unbehandelten könnten zu Verzerrungen der Ergebnisse führen, darunter Unterschiede

- in der Verteilung des Alters bei Behandlungsbeginn und
- in der Datenerfassung, die zu einem Immortal-Time-Bias (Survival Bias) führen.

Um potenzielle Verzerrungen durch fehlende Randomisierung zu minimieren, wurden in der ISE verschiedene Matching-Methoden angewendet, um zwei Einflussfaktoren (Alter bei Symptombeginn, Zeit bis Behandlungsbeginn) Rechnung zu tragen (Anhang 4-E).

Um die Vergleichbarkeit der Gruppen herzustellen, erfolgte die Analyse der primären Endpunkte zur Zeit bis zum Tod in der ISE sowohl auf der Basis von Matched-Pair-Daten als auch von Unmatched-Daten. Bei der Matched-Pair-Analyse wurden die Daten Behandelter mit den Daten einer externen Kontrollkohorte Unbehandelter verglichen. Es erfolgte eine paarweise Zuordnung (Matching) mittels fünf Matching-Methoden (einer Primärmethode und vier Sensitivitätsanalysen). Das Matching erfolgte anhand der Faktoren Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, Geburtsjahr und geografische Region.

Durch die beschriebenen Methoden wurde das Verzerrungspotenzial der ISE weitgehend minimiert. Aufgrund der eingeschränkten Vergleichbarkeit der Gruppen und der Nicht-Berücksichtigung von relevanten Faktoren wird dieses jedoch weiterhin als hoch eingestuft.

Zur weiteren Reduktion von Verzerrungen wurde für die vergleichenden Analysen dieses Dossiers zu den Endpunkten zur Zeit bis zum Tod in der ISE-ETT eine PS-basierte Gewichtung gemäß den Empfehlungen des Rapid Reports umgesetzt (Abschnitt 4.2.5.6.1). Zusätzlich wurde eine unabhängige Confounder-Analyse durchgeführt. Die resultierenden relevanten Confounder und Baseline-Charakteristika wurden wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.2.1 beschrieben bei der Gewichtung berücksichtigt. Es fand eine Adjustierung für die Faktoren Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, geografische Region des Wohnortes, Geburtsjahr und Indexpatientin oder -patient statt (Abschnitt 4.3.2.3.2.2.2.3).

Das Verzerrungspotenzial der ISE-ETT wurde daher als niedrig eingestuft.

Für die weiteren Wirksamkeitsendpunkte der ISE fanden keine adjustierten vergleichenden Analysen statt. Es erfolgten nicht-adjustierte Responderanalysen in der Nutzendimension Morbidität sowie rein deskriptive Darstellungen in den Nutzendimensionen Mortalität (Todesfälle) und Morbidität. Aufgrund des vorwiegend einarmigen Studiendesigns der eingeschlossenen Studien und der nicht gegebenen zeitlichen Parallelität der Gruppen sowie der Datenerhebung wird von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials der ISE kann Anhang 4-F entnommen werden.

ISS

Bei der ISS handelt es sich um eine integrierte Analyse der Verträglichkeitsendpunkte von Behandelten mit TK2d, die in die Studien MT-1621-101, TK0102 und MT-1621-107 eingeschlossen wurden (gepoolte ISS-Verträglichkeitspopulation). Im Rahmen der ISS werden zudem die Endpunkte der Nutzendimension Verträglichkeit der Studie TK0114 für individuelle Behandelte, welche ausschließlich an der Studie TK0114 teilgenommen haben, separat deskriptiv dargestellt, da hier nur begrenzt Daten zur Verträglichkeit vorlagen.

Die im Rahmen der ISS für die integrierte Analyse betrachteten Studien mit Patientinnen und Patienten mit TK2d waren vorwiegend einarmige Studien. Obwohl keine Vergleichsgruppe zur Bewertung der Verträglichkeit verfügbar war, wurde das in der Literatur beschriebene Krankheitsbild (u. a. Symptome und klinische Manifestation) für Patientinnen und Patienten mit TK2d bei der Auswertung der Verträglichkeitsanalysen im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms berücksichtigt.

Für die in die ISS eingeschlossenen Studien sind unterschiedliche Zeiträume maßgeblich (Studie MT-1621-101: 30. Oktober 2018 bis 28. März 2019, Studie TK0102: 10. Juli 2019 – nach der Dossiereinreichung abgeschlossen (Datenschnitt: 15. März 2024), Studie MT-1621-107: 22. September 2021 bis 21. Januar 2022). Eine zeitliche Parallelität der Gruppen ist somit nicht gewährleistet.

Aufgrund des vorwiegend einarmigen Studiendesigns der eingeschlossenen Studien wurden keine vergleichenden Analysen vorgenommen. Behandelte sowie behandelndes ärztliches und Studienpersonal waren somit nicht verblindet.

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung der Endpunkte sprechen. Weiterhin gibt es keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Die Verträglichkeitsendpunkte wurden rein deskriptiv dargestellt. Das einarmige Studiendesign und die nicht gegebene zeitliche Parallelität der Datenerhebung legen ein hohes Verzerrungspotenzial nahe.

Eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials der ISS kann Anhang 4-F entnommen werden.

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 4-77: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Analyse/ Studie	**Mortalität**		**Morbidität**			**Verträglichkeit**
	Todesfälle[a]	**Zeit bis zum Tod[b]**	**Funktionsbereich Motorik[c]**	**Funktionsbereich Atmung[d]**	**Funktionsbereich Ernährung[e]**	**UE[f]**
ISE-ETT	nein	ja	nein	nein	nein	nein
ISE	ja	nein	ja	ja	ja	nein
ISS	nein	nein	nein	nein	nein	ja
TK0114	nein	nein	nein	nein	nein	ja

a: Der Endpunkt Todesfälle wird deskriptiv dargestellt.
b: Für die Endpunkte zur Zeit bis zum Tod (Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn und Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn) werden adjustierte vergleichende Analysen vorgelegt.
c: Der Funktionsbereich Motorik umfasst die folgenden Endpunkte: Wiedererlangen mindestens eines MM und Wiedererlangen des MM [*Meilenstein*] (jeweils mithilfe von Responderanalysen dargestellt), Verlust des MM [*Meilenstein*] nach Behandlungsbeginn, Anzahl wiedererlangter MM nach Behandlungsbeginn und Wiedererlangen des MM [*Meilenstein*] nach Behandlungsbeginn (jeweils deskriptiv ausgewertet). Endpunkte, die den Term [*Meilenstein*] enthalten, wurden jeweils für die MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung", „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung", „Stehen mit Unterstützung", „Stehen ohne Unterstützung", „Gehen mit Unterstützung", „Gehen ohne Unterstützung", „Treppensteigen mit Unterstützung", „Treppensteigen ohne Unterstützung" und „Laufen" erhoben.
d: Der Funktionsbereich Atmung umfasst die folgenden Endpunkte: Ende der künstlichen Beatmung nach Behandlungsbeginn, Beginn der künstlichen Beatmung nach Behandlungsbeginn, Reduktion der künstlichen Beatmung nach Behandlungsbeginn, Reduktion der künstlichen Beatmung nach Behandlungsbeginn ≥ 4 Std., Zunahme der künstlichen Beatmung nach Behandlungsbeginn, Zunahme der künstlichen Beatmung nach Behandlungsbeginn ≥ 4 Std. Alle Endpunkte werden deskriptiv ausgewertet.
e: Der Funktionsbereich Ernährung umfasst die Endpunkte Ende der künstlichen Ernährung nach Behandlungsbeginn und Beginn der künstlichen Ernährung nach Behandlungsbeginn. Beide Endpunkte werden deskriptiv ausgewertet.
f: Die folgenden UE werden dargestellt (Gesamtraten und ohne erkrankungsbezogene Ereignisse): UE (Gesamt), SUE, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3), UE, die zum Studienabbruch führten (nur für ISS); UE, die zum Behandlungsabbruch führten; und UE, die zum Tod führten (nur Gesamtraten). Für die Inzidenz von UE (Gesamt), SUE, schweren UE sowie UE, die zum Studienabbruch (nur für ISS), zum Behandlungsabbruch bzw. zum Tod führten, sowie UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse werden zusätzlich Analysen durchgeführt, bei denen nur mit der Studienmedikation assoziierte UE berücksichtigt werden. Die Einstufung als mit der Studienmedikation assoziiertes UE wurde durch die Prüfärztin bzw. den Prüfarzt vorgenommen.

Analyse/ Studie	Mortalität	Morbidität	Verträglichkeit
Die folgenden UE werden nach SOC und PT ausgewertet: UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten, SUE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten, schwere UE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten, UE bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und mit ≥ 1 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten, und UE, die zum Studienabbruch führten. Zusätzlich wurden für die genannten Detaildarstellungen auf Ebene der SOC und PT Analysen durchgeführt, bei denen nur mit der Studienmedikation assoziierte UE berücksichtigt wurden. Alle UE werden deskriptiv ausgewertet.			

4.3.2.3.3.1 Endpunkt Mortalität – 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.

4.3.2.3.3.1.1 Todesfälle

Tabelle 4-78: Operationalisierung des Endpunkts Todesfälle – weitere Untersuchungen (ISE)

Analyse	Operationalisierung
ISE	Erhebung Über den Endpunkt Todesfälle werden Todesfälle jeglicher Ursache erfasst. Die Angaben zum Todesdatum, dem letzten bekannten Datum, an dem die Patientin oder der Patient lebte, sowie zum entsprechenden Alter der Patientinnen und Patienten wurden bei den retrospektiven Einzelstudien MT-1621-101, MT-1621-107 und TK0114 sowie der Updated-UPD den Patientenakten entnommen. In der prospektiven Studie TK0102 wurde der Überlebensstatus in der Screening-Phase (bis zu 28 Tage vor Behandlungsbeginn), am ersten Tag der Behandlung, nach einem Monat (± 7 Tage), nach drei Monaten (± 21 Tage), danach alle drei Monate (± 21 Tage) für den Zeitraum von drei Jahren und nachfolgend jährlich (± 21 Tage) bis zum Abbruch der Behandlung, Studienabbruch oder Beendigung der Studie durch den Sponsor, je nach dem, was zuerst eintrat, erhoben. Die Anzahl der Todesfälle, die Anzahl der nicht verstorbenen Patientinnen und Patienten sowie das Alter zum Todeszeitpunkt bzw. das letzte bekannte Lebensalter werden deskriptiv dargestellt. Analysen Die Anzahl der Todesfälle, die Anzahl der nicht verstorbenen Patientinnen und Patienten sowie das Alter zum Zeitpunkt des Todes bzw. das letzte bekannte Lebensalter werden für Behandelte und Unbehandelte deskriptiv dargestellt. Analyse-Populationen Die Auswertung des Endpunkts Todesfälle erfolgte auf Basis des FAS. Statistische Methoden Für die Anzahl der Todesfälle und die Anzahl der nicht verstorbenen Patientinnen und Patienten wird die Anzahl n und der relative Anteil in % dargestellt. Für das Alter zum Zeitpunkt des Todes und das letzte bekannte Lebensalter wird die Anzahl n, der MW, die SD, der Median, das Min und das Max angegeben.

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.

Für den Mortalitätsendpunkt Todesfälle erfolgte eine rein deskriptive Darstellung. Aufgrund des vorwiegend einarmigen Studiendesigns der eingeschlossenen Studien und der nicht gegebenen zeitlichen Parallelität der Gruppen und der Datenerhebung wird von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen (Anhang 4-F). Auf die Darstellung der Verzerrungsaspekte in Tabelle 4-79 wird daher verzichtet.

Tabelle 4-79: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt Todesfälle – weitere Untersuchungen (ISE)

Analyse	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
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.

Tabelle 4-80: Ergebnisse zum Endpunkt Todesfälle aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISE: FAS)

Kategorie	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 116
Todesfälle		
n (%)	3 (3,7)	66 (56,9)
Alter zum Todeszeitpunkt (Jahre)		
n[b]	3	66
n (fehlend)	0	0
MW (SD)	11,27 (17,75)	3,75 (5,84)
Median (Min; Max)	1,11 (0,9; 31,8)	1,91 (< 0,1; 33,5)
Kein Todesfall berichtet		
n (%)	79 (96,3)	50 (43,1)

Kategorie	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 116
Letztes bekanntes Lebensalter (Jahre)		
n	79	40
n (fehlend)	0	10
MW (SD)	12,96 (9,54)	14,69 (13,02)
Median (Min; Max)	10,85 (1,1; 42,0)	10,25 (0,7; 53,0)
Quelle: (69)		

Unter den Behandelten des FAS (N = 82) kam es zu drei Todesfällen (3,7 %) (Tabelle 4-80). Das Alter zum Todeszeitpunkt betrug 1,11 Jahre im Median. Das letzte bekannte Lebensalter der 79 Behandelten (96,3 %), die nicht verstorben waren, betrug 10,85 Jahre im Median. Von den 116 Unbehandelten des FAS starben 66 (56,9 %). Das Alter zum Todeszeitpunkt betrug 1,91 Jahre im Median. Von 40 der 50 Unbehandelten, die nicht verstorben waren, war das letzte Lebensalter bekannt. Dieses betrug 10,25 Jahre im Median.

Die Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sind im Abschnitt 4.3.2.3.2.3 dargestellt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.1.2 Zeit bis zum Tod

Tabelle 4-81: Operationalisierung der Endpunkte zur Zeit bis zum Tod – weitere Untersuchungen (ISE-ETT)

Analyse	Operationalisierung
ISE-ETT	Erhebung Die Endpunkte zur Zeit bis zum Tod sind sowohl als Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn als auch als Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn definiert. Die Erhebung der Daten erfolgte wie für den Endpunkt Todesfälle beschrieben. Die Zeit bis zum Tod wurde kontinuierlich erhoben. Es wurden Todesfälle jeglicher Ursache eingeschlossen. Der Endpunkt Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn wurde für Unbehandelte und Behandelte erhoben. Für den Endpunkt Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn wird bei Unbehandelten das Datum des Behandlungsbeginns durch monatsweise Imputation aller möglichen Behandlungsstartdaten zwischen Symptombeginn und Tod bzw. letztem bekannten Lebensstatus simuliert. Anschließend werden die Unbehandelten zufällig aus der simulierten Menge der Unbehandelten ausgewählt und mit den Behandelten nach Alter bei Symptombeginn gematcht. Danach wird, wie auch beim Endpunkt Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn, die IPTW-Methode zur Analyse verwendet (Abschnitt 4.2.5.6.3.3). Für die Endpunkte zur Zeit bis zum Tod wurde für dieses Dossier eine adjustierte vergleichende Analyse auf Basis der ISE durchgeführt (ISE-ETT). Die Methodik der Analysen wird in Abschnitt 4.2.5.6.3 beschrieben. Analysen Die Endpunkte zur Zeit bis zum Tod werden für Behandelte und Unbehandelte mithilfe eines adjustierten indirekten historischen Vergleichs basierend auf patientenindividuellen Daten dargestellt. Es werden im vorliegenden Dossier die folgenden Analysen, basierend auf der IPTW-Methode, dargestellt: • Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn • Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn Analyse-Populationen Die Auswertung des Endpunkts Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn erfolgte auf der Basis der EP – IPTW. Die Auswertung des Endpunkts Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn erfolgte auf der Basis der EP – imputiert – IPTW. Statistische Methoden Es werden TTE-Analysen für die Endpunkte zur Zeit bis zum Tod (Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn, Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn) mittels Cox-Proportional-Hazard-Modellen durchgeführt. *Adjustierungsmethoden* Für die Confounderkontrolle wurden PS geschätzt und zur Adjustierung zwischen den Gruppen (Behandelte vs. Unbehandelte) eingesetzt. Die Adjustierung erfolgte anhand der IPTW-Methode. *Cox-Proportional-Hazard-Modelle* Die folgenden zwei Cox-Proportional-Hazard-Modelle werden dargestellt: 1. Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn: mit Behandlung (behandelt/unbehandelt) als unabhängige Variable und mit Gewichten des IPTW. Kovariaten wurden gemäß SMD-Kriterium (SMD > 0,2 nach Gewichtung) wie in Abschnitt 4.2.5.6.3.3 beschrieben berücksichtigt. 2. Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn: mit Behandlung (behandelt/unbehandelt) als unabhängige Variable und mit Gewichten des IPTW. Kovariaten wurden gemäß SMD-Kriterium (SMD > 0,2 nach Gewichtung) wie in Abschnitt 4.2.5.6.3.3 beschrieben berücksichtigt.

Analyse	Operationalisierung
	Das jeweilige HR und zugehörige 95 %-KI wurden mit und ohne Firth-Korrektur berechnet. Der p-Wert zum jeweiligen HR wurde anhand des LR-Tests und des Wald-Tests ermittelt. *Kaplan-Meier-Schätzer* Kaplan-Meier-Schätzer für die Zeit bis zum Tod wurden für Behandelte und Unbehandelte berechnet. Patientinnen und Patienten, die am Ende der Beobachtungsdauer noch am Leben waren, wurden zum zuletzt bekannten Alter zensiert. Bei der Analyse des Endpunkts Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn orientiert sich die spätestmögliche Zensierung von Unbehandelten an der längsten Überlebensdauer der Behandelten, da es sich bei den Überlebenszeiten der Unbehandelten aufgrund der Imputation des Behandlungsdatums (Abschnitt 4.2.5.6.3.3) um künstliche Überlebenszeiten handelt. Es wurden die Anzahl der zensierten Patientinnen und Patienten, die Anzahl der Verstorbenen sowie Kaplan-Meier-Schätzer berechnet. Außerdem wurden die Mediane, die 25. und 75. Perzentile für die Zeit bis zum Tod und die entsprechenden 95 %-KI, sofern schätzbar, dargestellt. Nähere Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.6.3.3 zu entnehmen.

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.

Die vergleichenden ISE-ETT-Analysen der Endpunkte zur Zeit bis zum Tod basieren auf einer integrierten Analyse innerhalb der ISE, welche Daten der Studien MT-1621-101, TK0102, MT-1621-107, TK0110, TK0112, TK0114 sowie die Updated-UPD zugrunde liegen. Aufgrund des einarmigen und/oder retrospektiven Designs der Einzelstudien und der nicht gegebenen zeitlichen Parallelität der Gruppen und der Datenerhebung wird von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen (Anhang 4-F).

Die vergleichenden ISE-ETT-Analysen der Endpunkte zur Zeit bis zum Tod erfolgt auf der Basis einer Adjustierung gemäß IPTW-Methodik. Dabei erfolgt eine auf PS beruhende Gewichtung von Behandelten und Unbehandelten anhand der prognostischen Faktoren Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, geografische Region, Geburtsjahr und Indexpatientin oder -patient. Mithilfe dieser Adjustierung sollen potenzielle Verzerrungen durch fehlende Randomisierung minimiert werden (Tabelle 4-82).

Weitere Unterschiede zwischen den Behandelten und Unbehandelten könnten zu Verzerrungen der Ergebnisse bzgl. dieses Endpunktes führen. Dazu gehören Unterschiede in der Verteilung des Alters bei Behandlungsbeginn, und in der Datenerfassung, die zu einem Immortal-Time-Bias (Survival Bias) führen können. Einem potenziellen Immortal-Time-Bias wurde Rechnung getragen, indem Unbehandelte, die vor dem Alter gestorben sind, in dem die jüngste behandelte Person die Behandlung begonnen hat, aus der der IPTW-Adjustierung zugrunde liegenden EP ausgeschlossen wurden (Abschnitt 4.2.5.2.3). Zudem kann ein Lead-Time-Bias vorliegen. Dieser wird dadurch verursacht, dass TK2d bei Angehörigen einer Patientin oder eines Patienten mit TK2d durch gezieltes Screening früher diagnostiziert werden kann. Ein potenzieller Lead-Time-Bias wird durch die Subgruppenanalyse „Indexpatientinnen und -patienten“ adressiert (Abschnitt 4.2.5.6.3.4).

Mithilfe der gewählten Analysen soll eine Nachbildung einer vergleichenden randomisierten Studie gemäß der Rapid Reports „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ und „Wissenschaftliche Ausarbeitung ausgewählter Aspekte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ ermöglicht werden (7, 8).

Tabelle 4-82: Verzerrungsaspekte für die Endpunkte zur Zeit bis zum Tod – weitere Untersuchungen (ISE-ETT)

Analyse	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
ISE-ETT	nein	ja	ja	ja

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.

4.3.2.3.3.1.2.1 Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse für den Endpunkt Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISE-ETT: EP – IPTW)

Kategorie	**Behandelte N = 77**	**Unbehandelte N = 56**
N0[a]	77	56
Zensierte Patientinnen und Patienten, n (%)	74 (96,1)	27 (48,2)
Verstorbene Patientinnen und Patienten, n (%)	3 (3,9)	29 (51,8)
mit Firth-Korrektur *Behandelte vs. Unbehandelte*[b]		
HR [95%-KI]	0,07 [0,02; 0,16]	
LR-Test p-Wert	< 0,001	
Wald-Test p-Wert	< 0,001	
ohne Firth-Korrektur *Behandelte vs. Unbehandelte*[b]		
HR [95%-KI]	0,06 [0,02; 0,15]	
LR-Test p-Wert	< 0,001	
Wald-Test p-Wert	< 0,001	
Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin an.		

a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in die Analyse eingeschlossen wurden.
b: Es wurde ein Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung (behandelt/unbehandelt) als unabhängige Variable und mit Gewichten des IPTW angewendet.
Quelle: (69)

Tabelle 4-84: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Schätzer für den Endpunkt Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISE-ETT: EP – IPTW)

Kategorie	Behandelte N = 77	Unbehandelte N = 56
Patientinnen und Patienten unter Risiko zum Zeitpunkt 0[a]	75,0 (97,4)	55,4 (98,9)
Todesfälle, n (%)	3 (3,9)	29 (51,8)
zensiert, n (%)	74 (96,1)	27 (48,2)
Patientinnen und Patienten zensiert zum Zeitpunkt 0[a]	0	0
Kaplan-Meier Überlebensrate (%) [95 %-KI]	82,0 [55,2; 100,0]	26,9 [10,9; 43,0]
Kaplan-Meier-Schätzer (Jahre)		
25. Perzentil [95 %-KI]	NE [30,3; NE]	1,0 [0,7; 1,6]
50. Perzentil [95 %-KI]	NE	3,0 [1,1; 23,3]
75. Perzentil [95 %-KI]	NE	NE [13,5; NE]
a: Die Prozentanteile basieren auf den stabilisierten Gewichten des IPTW. Quelle: (69)		

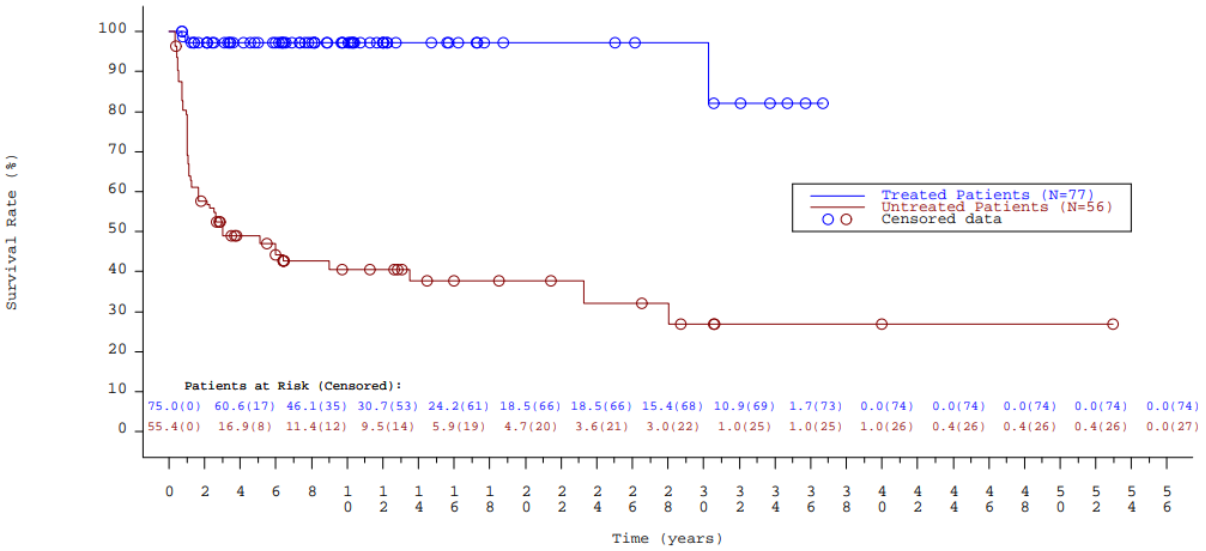


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISE-ETT: EP – IPTW)

Die Zahlen innerhalb der Abbildung stellen die Anzahl der Patientinnen und Patienten unter Risiko zu Beginn jedes Zeitraums dar, wobei die Zahlen in Klammern die Anzahl zensierter Patientinnen und Patienten jedes Zeitraums darstellen.
Die Kreissymbole stellen zensierte Patientinnen und Patienten dar.
Beim IPTW werden Patientinnen und Patienten basierend auf ihrem PS gewichtet. Daher wird die Anzahl an Patientinnen und Patienten unter Risiko als gewichtete Werte dargestellt, die Dezimalstellen enthalten können.
Quelle: (69)

77 Behandelte und 56 Unbehandelte wurden in die Analyse des Endpunkts Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn mittels IPTW-Methode eingeschlossen (Tabelle 4-83). In der EP – IPTW verstarben drei der in die Analyse eingeschlossenen 77 Behandelten (3,9 %) und 29 der 56 Unbehandelten (51,8 %). Für die mit Doxecitin und Doxribtimin Behandelten zeigt sich im Vergleich zu Unbehandelten eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos für die Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn (Firth-korrigiertes HR [95 %-KI]: 0,07 [0,02; 0,16]; LR-Test $p < 0,001$; Wald-Test $p < 0,001$). Die Kaplan-Meier Überlebensrate war mit 82,0 % (95 %-KI: [55,2; 100,0]) für die Behandelten mehr als dreimal so hoch wie für die Unbehandelten mit 26,9 % (95 %-KI: [10,9; 43,0]) (Tabelle 4-84). Während die mediane Überlebensdauer sich für die Unbehandelten auf 3,0 Jahre (95 %-KI: [1,1; 23,3]) belief, wurde sie für die Behandelten nicht erreicht, da am Ende der Beobachtungszeit fast alle Behandelten lebten und daher zensiert wurden. Abbildung 4-12 zeigt den Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven für die Überlebenszeitanalysen der Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn.

Auch die Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn auf Basis modifizierter Gewichte im IPTW gemäß des „overlap weighting“ (80) bestätigt die Ergebnisse der Hauptanalyse (Anhang 4-G).

In der Gesamtschau ergibt sich bei einer Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin ein statistisch signifikanter Vorteil für die Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn.

4.3.2.3.3.1.2.2 Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse für den Endpunkt Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISE-ETT: EP – imputiert – IPTW)

Kategorie	**Behandelte N = 77**	**Unbehandelte N = 33**
N0[a]	77	33
Zensierte Patientinnen und Patienten, n (%)	74 (96,1)	20 (60,6)
Verstorbene Patientinnen und Patienten, n (%)	3 (3,9)	13 (39,4)
mit Firth-Korrektur *Behandelte vs. Unbehandelte*[b]		
HR [95%-KI]	0,08 [0,02; 0,23]	
LR-Test p-Wert	< 0,001	
Wald-Test p-Wert	< 0,001	
ohne Firth-Korrektur *Behandelte vs. Unbehandelte*[b]		
HR [95%-KI]	0,07 [0,02; 0,22]	
LR-Test p-Wert	< 0,001	
Wald-Test (Sandwich) p-Wert[c]	0,025	
Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin an.		

a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in die Analyse eingeschlossen wurden.
b: Es wurde ein Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung (behandelt/unbehandelt) als unabhängige Variable, mit Gewichten des IPTW und mit geografische Region des Wohnortes und Indexpatientin oder -patient als Kovariate gemäß SMD-Kriterium (SMD > 0,2 nach Adjustierung) angewendet.
c: Da einige Unbehandelte aufgrund der Imputation des Datums des Behandlungsbeginns wiederholt ausgewählt wurden, wurde die Clusterbildung bei Patientinnen und Patienten im Cox-Proportional-Hazard-Modell ohne Firth-Korrektur berücksichtigt und der Sandwich-Kovarianzschätzer (Huber-White) angewendet. Dies lieferte robuste Wald-Tests. Das Firth-korrigierte Modell unterstützt den Sandwich-Kovarianzschätzer nicht, sodass die Clusterbildung nicht berücksichtigt und die robuste Kovarianzschätzung nicht angewendet wurde.

Quelle: (69)

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Schätzer für den Endpunkt Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISE-ETT: EP – imputiert – IPTW)

Kategorie	**Behandelte N = 77**	**Unbehandelte N = 33**
Patientinnen und Patienten unter Risiko zum Zeitpunkt 0[a]	71,5 (92,9)	47,7 (144,6)
Todesfälle, n (%)	3 (3,9)	12 (36,4)
zensiert, n (%)	74 (96,1)	21 (63,6)
zensierte Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt 0[a]	1 (1,3)	0
Kaplan-Meier Überlebensrate (%) [95 %-KI]	95,0 [89,7; 100,0]	47,9 [29,9; 65,8]
Kaplan-Meier-Schätzer (Jahre)		
25. Perzentil [95 %-KI]	NE	0,9 [0,1; 5,8]
50. Perzentil [95 %-KI]	NE	8,6 [3,4; NE]
75. Perzentil [95 %-KI]	NE	NE

Anmerkung: Die spätestmögliche Zensierung von Unbehandelten orientiert sich an der längsten Überlebensdauer der Behandelten, da es sich bei den Überlebenszeiten der Unbehandelten aufgrund der Imputation des Behandlungsdatums um künstliche Überlebenszeiten handelt. Eine unbehandelte Person verstarb nach der maximalen Zeit bis zum Tod bei den Behandelten und wurde als zensierte Patientin bzw. als zensierter Patient ausgewertet.
a: Die Prozentanteile basieren auf den stabilisierten Gewichten des IPTW. Da die gewichtete Pseudopopulation größer als die tatsächliche Population sein kann, können sich die Prozentanteile auf > 100 % aufsummieren.
Quelle: (69)

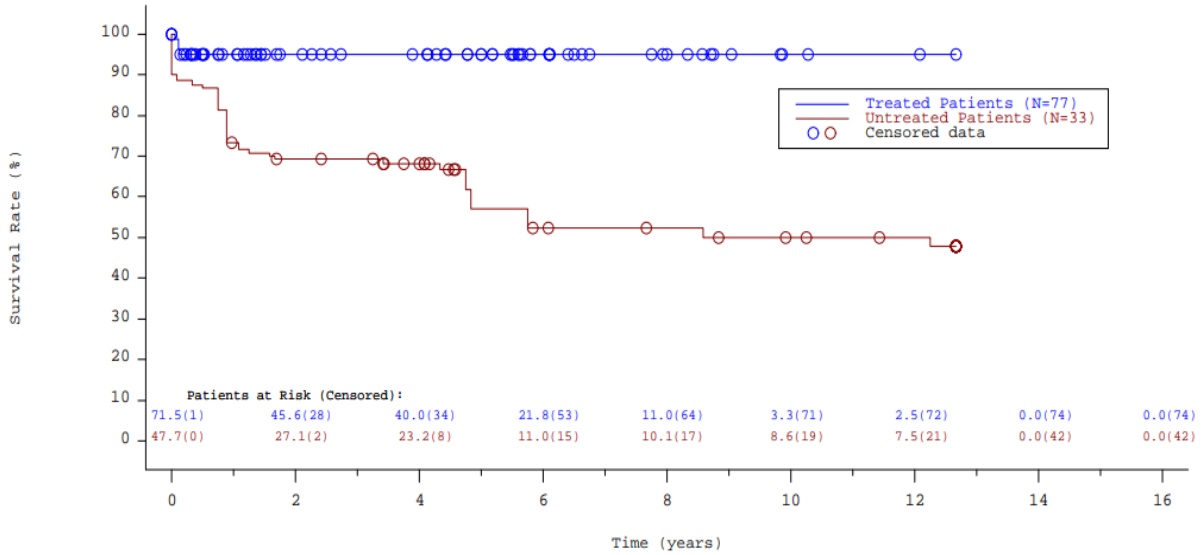


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISE-ETT: EP – imputiert – IPTW)

Die Zahlen innerhalb der Abbildung stellen die Anzahl der Patientinnen und Patienten unter Risiko zu Beginn jedes Zeitraums dar, wobei die Zahlen in Klammern die Anzahl zensierter Patientinnen und Patienten jedes Zeitraums darstellen.
Die Kreissymbole stellen zensierte Patientinnen und Patienten dar.
Beim IPTW werden Patientinnen und Patienten basierend auf ihrem PS gewichtet. Daher wird die Anzahl an Patientinnen und Patienten unter Risiko als gewichtete Werte dargestellt, die Dezimalstellen enthalten können.
Die spätestmögliche Zensierung von Unbehandelten orientiert sich an der längsten Überlebensdauer der Behandelten, da es sich bei den Überlebenszeiten der Unbehandelten aufgrund der Imputation des Behandlungsdatums um künstliche Überlebenszeiten handelt.
Eine unbehandelte Person verstarb nach der maximalen Zeit bis zum Tod bei den Behandelten und wurde als zensierte Patientin bzw. als zensierter Patient ausgewertet.
Quelle: (69)

77 Behandelte und 33 Unbehandelte wurden in die Analyse des Endpunkts Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn mittels IPTW-Methode eingeschlossen (Tabelle 4-85). In der EP – imputiert – IPTW verstarben drei der in die Analyse eingeschlossenen 77 Behandelten (3,9 %) und 13 der 33 Unbehandelten (39,4 %). Für die mit Doxecitin und Doxribtimin Behandelten zeigt sich im Vergleich zu Unbehandelten eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos für die Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn (Firth-korrigiertes HR [95 %-KI]: 0,08 [0,02; 0,23]; LR-Test $p < 0,001$; Wald-Test $p < 0,001$). Die Kaplan-Meier Überlebensrate war mit 95,0 % [95 %-KI: 89,7; 100,0] für die Behandelten mehr als doppelt so hoch wie für die Unbehandelten mit 47,9 % (95 %-KI: [29,9; 65,8]) (Tabelle 4-86). Während die mediane Überlebensdauer sich für die Unbehandelten auf 8,6 Jahre (95 %-KI: [3,4; NE]) belief, wurde sie für die Behandelten nicht erreicht, da am Ende der Beobachtungszeit fast alle Behandelten lebten und daher zensiert wurden. Abbildung 4-13 zeigt den Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven für die Überlebenszeitanalysen der Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn.

Auch die Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn auf Basis modifizierter Gewichte im IPTW gemäß des „overlap weighting“ (80) bestätigt die Ergebnisse der Hauptanalyse (Anhang 4-G).

In der Gesamtschau ergibt sich bei einer Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin ein statistisch signifikanter Vorteil für die Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn.

Die Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext für die Endpunkte zur Zeit bis zum Tod sind im Abschnitt 4.3.2.3.2.3 dargestellt.

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 Endpunkte Morbidität – 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.

4.3.2.3.3.2.1 Funktionsbereich Motorik – Motorische Meilensteine

Tabelle 4-87: Operationalisierung der Endpunkte im Funktionsbereich Motorik – weitere Untersuchungen (ISE)

Analyse	Operationalisierung
ISE	Erhebung Im Funktionsbereich Motorik wurden die folgenden MM erhoben: • „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ • „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ • „Stehen mit Unterstützung“ • „Stehen ohne Unterstützung“ • „Gehen mit Unterstützung“ • „Gehen ohne Unterstützung“ • „Treppensteigen mit Unterstützung“ • „Treppensteigen ohne Unterstützung“ • „Laufen“ Sie basieren auf der Multicentre Growth Reference Study der WHO (71-73). Der Schwierigkeitsgrad steigt von MM zu MM an. Die Erhebung erfolgte durch die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt bzw. durch das Studienpersonal. Informationen zu ihrer Operationalisierung sind Tabelle 4-5 zu entnehmen. Die Angaben zu den Endpunkten im Funktionsbereich Motorik entstammen den Einzelstudien MT-1621-101, TK0102 und MT-1621-107 und der Updated-UPD. In den retrospektiven Studien MT-1621-101, MT-1621-107 und Updated-UPD wurden die Zeitpunkte des erstmaligen Erreichens, des Verlusts und Wiedererlangens von MM den Patientenakten entnommen. In der prospektiven Studie TK0102 wurden die MM am ersten Tag der Behandlung, nach einem Monat (± 7 Tage), nach drei Monaten (± 21 Tage), danach alle drei Monate (± 21 Tage) für den Zeitraum von drei Jahren und nachfolgend jährlich (± 21 Tage) erhoben. Für einen Verlust muss die Patientin bzw. der Patient den MM zunächst erreicht haben. Für ein Wiedererlangen muss die Patientin bzw. der Patient den MM zunächst erreicht und wieder verloren haben. Analysen Die Endpunkte Wiedererlangen mindestens eines MM und Wiedererlangen des MM [*Meilenstein*] werden für Behandelte und Unbehandelte mithilfe nicht-adjustierter Responderanalysen dargestellt. Bei Behandelten wurden diese Endpunkte nach Behandlungsbeginn erhoben, bei Unbehandelten über die gesamte Beobachtungsdauer. Um für ein Wiedererlangen infrage zu kommen, mussten Behandelte einen MM vor Behandlungsbeginn verloren und nicht wiedererlangt haben. Unbehandelte mussten vor einem Wiedererlangen einen MM verloren haben. Die Responderanalysen werden supportiv dargestellt.

Analyse	Operationalisierung
	Folgende motorische Endpunkte wurden nur für Behandelte erhoben und werden im vorliegenden Dossier daher nur deskriptiv dargestellt: • Anzahl wiedererlangter MM nach Behandlungsbeginn • Wiedererlangen des MM [*Meilenstein*] nach Behandlungsbeginn • Anzahl verlorener MM nach Behandlungsbeginn • Verlust des MM [*Meilenstein*] nach Behandlungsbeginn Um für ein Wiedererlangen infrage zu kommen, mussten Behandelte einen MM vor Behandlungsbeginn verloren und nicht wiedererlangt, oder nach Behandlungsbeginn verloren haben. Um für einen Verlust infrage zu kommen, mussten Behandelte einen MM vor Behandlungsbeginn erreicht und nicht verloren, oder nach Behandlungsbeginn erreicht haben. Weiterhin kommen Behandelte für einen Verlust infrage, wenn sie einen MM vor oder nach Behandlungsbeginn wiedererlangt hatten. Endpunkte, die den Term [*Meilenstein*] enthalten, wurden jeweils für alle oben genannten MM erhoben. <u>Analyse-Populationen</u> Die Auswertung der Endpunkte im Funktionsbereich Motorik erfolgt auf Basis des FAS. <u>Statistische Methoden</u> *Responderanalysen*: Für die Morbiditätsendpunkte Wiedererlangen mindestens eines MM und Wiedererlangen des MM [*Meilenstein*] wurde eine logistische Regression mit Behandlung als unabhängige Variable durchgeführt. Das OR, das RR und die ARD sowie deren 95 %-KI und p-Werte wurden ermittelt. Die Berechnung des p-Wertes basierte auf dem Wald-Test. Um Werte von 0 zu adressieren, wurde vor der Berechnung der ORs, der RRs und der ARDs eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 auf alle Werte angewendet. Die Patientinnen und Patienten, die für ein Wiedererlangen infrage kamen, wurden bei der Berechnung des Anteils im Nenner mitgezählt. *Deskriptive Analysen:* Die genannten Endpunkte wurden deskriptiv unter Angabe der Anzahl n und des relativen Anteils in % ausgewertet. Die Patientinnen und Patienten, die für ein Wiedererlangen bzw. für einen Verlust infrage kamen, wurden bei der Berechnung des jeweiligen Anteils im Nenner mitgezählt.

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.

Für die Morbiditätsendpunkte des Funktionsbereiches Motorik werden Responderanalysen ohne Adjustierung sowie deskriptive Analysen vorgelegt. Bedingt durch das Design der zugrundeliegenden Einzelstudien ist eine zeitliche Parallelität der Gruppen und der Datenerhebung nicht gegeben. Aus diesen Gründen wird von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen (Anhang 4-F). Auf die Darstellung der Verzerrungsaspekte in Tabelle 4-88 wird daher verzichtet.

Tabelle 4-88: Verzerrungsaspekte für die Endpunkte des Funktionsbereiches Motorik (Behandelte und Unbehandelte; Responderanalysen) – weitere Untersuchungen (ISE)

Analyse	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
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.

4.3.2.3.3.2.1.1 Endpunkte Wiedererlangen mindestens eines MM und Wiedererlangen des MM [*Meilenstein*]

Tabelle 4-89: Ergebnisse zu den Endpunkten Wiedererlangen mindestens eines MM und Wiedererlangen des MM [*Meilenstein*] aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISE: FAS)

Variable	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 116
Wiedererlangen mindestens eines MM		
Patientinnen und Patienten mit vorliegenden Daten, n (%)	49 (59,8)	26 (22,4)
Verlust von mindestens einem MM[a], n (%)	40 (81,6)	20 (76,9)
Wiedererlangen mindestens eines MM[b], n (%)	29 (72,5)	1 (5,0)
Behandelte vs. Unbehandelte[c]		
OR [95 %-KI]; p-Wert	33,35 [5,54; 200,75]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert	10,07 [2,13; 47,64]; 0,004	
ARD [95 %-KI]; p-Wert	1,91 [1,60; 2,28]; < 0,001	

Variable	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 116
Wiedererlangen des MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“		
Patientinnen und Patienten mit vorliegenden Daten, n (%)	49 (59,8)	26 (22,4)
Verlust des MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“[a], n (%)	23 (46,9)	11 (42,3)
Wiedererlangen des MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“[d], n (%)	19 (82,6)	0
Behandelte vs. Unbehandelte[c]		
OR [95 %-KI]; p-Wert	99,67 [4,91; 2024,50]; 0,003	
RR [95 %-KI]; p-Wert	19,50 [1,28; 296,09]; 0,032	
ARD [95 %-KI]; p-Wert	2,16 [1,78; 2,62]; < 0,001	
Wiedererlangen des MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“		
Patientinnen und Patienten mit vorliegenden Daten, n (%)	47 (57,3)	26 (22,4)
Verlust des MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“[a], n (%)	19 (40,4)	8 (30,8)
Wiedererlangen des MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“[d], n (%)	12 (63,2)	0
Behandelte vs. Unbehandelte[c]		
OR [95 %-KI]; p-Wert	28,33 [1,42; 564,77]; 0,029	
RR [95 %-KI]; p-Wert	11,25 [0,74; 169,93]; 0,081	
ARD [95 %-KI]; p-Wert	1,77 [1,36; 2,29]; < 0,001	
Wiedererlangen des MM „Stehen mit Unterstützung“		
Patientinnen und Patienten mit vorliegenden Daten, n (%)	44 (53,7)	26 (22,4)
Verlust des MM „Stehen mit Unterstützung“[a], n (%)	17 (38,6)	10 (38,5)
Wiedererlangen des MM „Stehen mit Unterstützung“[d], n (%)	8 (47,1)	0
Behandelte vs. Unbehandelte[c]		
OR [95 %-KI]; p-Wert	18,79 [0,95; 371,46]; 0,054	
RR [95 %-KI]; p-Wert	10,39 [0,66; 162,80]; 0,095	
ARD [95 %-KI]; p-Wert	1,53 [1,18; 1,99]; 0,001	
Wiedererlangen des MM „Stehen ohne Unterstützung“		
Patientinnen und Patienten mit vorliegenden Daten, n (%)	41 (50,0)	26 (22,4)
Verlust des MM „Stehen ohne Unterstützung“[a], n (%)	18 (43,9)	10 (38,5)
Wiedererlangen des MM „Stehen ohne Unterstützung“[d], n (%)	9 (50,0)	0
Behandelte vs. Unbehandelte[c]		
OR [95 %-KI]; p-Wert	21,00 [1,07; 411,86]; 0,045	
RR [95 %-KI]; p-Wert	11,00 [0,71; 171,24]; 0,087	
ARD [95 %-KI]; p-Wert	1,58 [1,22; 2,04]; < 0,001	

Variable	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 116
Wiedererlangen des MM „Gehen mit Unterstützung“		
Patientinnen und Patienten mit vorliegenden Daten, n (%)	44 (53,7)	26 (22,4)
Verlust des MM „Gehen mit Unterstützung“[a], n (%)	20 (45,5)	7 (26,9)
Wiedererlangen des MM „Gehen mit Unterstützung“[d], n (%)	11 (55,0)	0
Behandelte vs. Unbehandelte[c]		
OR [95 %-KI]; p-Wert	18,16 [0,91; 360,68]; 0,057	
RR [95 %-KI]; p-Wert	8,76 [0,58; 131,92]; 0,117	
ARD [95 %-KI]; p-Wert	1,62 [1,24; 2,13]; < 0,001	
Wiedererlangen des MM „Gehen ohne Unterstützung“		
Patientinnen und Patienten mit vorliegenden Daten, n (%)	41 (50,0)	26 (22,4)
Verlust des MM „Gehen ohne Unterstützung“[a], n (%)	20 (48,8)	11 (42,3)
Wiedererlangen des MM „Gehen ohne Unterstützung“[d], n (%)	7 (35,0)	1 (9,1)
Behandelte vs. Unbehandelte[c]		
OR [95 %-KI]; p-Wert	3,89 [0,56; 26,78]; 0,168	
RR [95 %-KI]; p-Wert	2,86 [0,58; 14,20]; 0,199	
ARD [95 %-KI]; p-Wert	1,26 [0,96; 1,66]; 0,101	
Wiedererlangen des MM „Treppensteigen mit Unterstützung“		
Patientinnen und Patienten mit vorliegenden Daten, n (%)	36 (43,9)	26 (22,4)
Verlust des MM „Treppensteigen mit Unterstützung“[a], n (%)	22 (61,1)	5 (19,2)
Wiedererlangen des MM „Treppensteigen mit Unterstützung“[d], n (%)	10 (45,5)	0
Behandelte vs. Unbehandelte[c]		
OR [95 %-KI]; p-Wert	9,24 [0,46; 187,28]; 0,148	
RR [95 %-KI]; p-Wert	5,48 [0,37; 80,79]; 0,215	
ARD [95 %-KI]; p-Wert	1,45 [1,08; 1,96]; 0,015	
Wiedererlangen des MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“		
Patientinnen und Patienten mit vorliegenden Daten, n (%)	22 (26,8)	26 (22,4)
Verlust des MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“[a], n (%)	18 (81,8)	4 (15,4)
Wiedererlangen mindestens eines MM des MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“[d], n (%)	6 (33,3)	0
Behandelte vs. Unbehandelte[c]		
OR [95 %-KI]; p-Wert	4,68 [0,22; 100,98]; 0,325	
RR [95 %-KI]; p-Wert	3,42 [0,23; 51,03]; 0,372	
ARD [95 %-KI]; p-Wert	1,27 [0,91; 1,79]; 0,161	

Variable	Behandelte N = 82	Unbehandelte N = 116
Wiedererlangen des MM „Laufen“		
Patientinnen und Patienten mit vorliegenden Daten, n (%)	24 (29,3)	26 (22,4)
Verlust des MM „Laufen“[a], n (%)	18 (75,0)	3 (11,5)
Wiedererlangen mindestens eines MM des MM „Laufen“[d], n (%)	7 (38,9)	0
***Behandelte vs. Unbehandelte*[c]**		
OR [95 %-KI]; p-Wert	4,57 [0,21; 101,61]; 0,337	
RR [95 %-KI]; p-Wert	3,16 [0,22; 44,78]; 0,395	
ARD [95 %-KI]; p-Wert	1,31 [0,89; 1,94]; 0,177	
Ein OR > 1, ein RR > 1 sowie eine ARD > 0 zeigen einen Vorteil für die Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin an.		

Alle p-Werte basieren auf dem Wald-Test.
a: Die Prozentanteile für die Anzahl der Behandelten, die MM verloren haben, basieren auf der Gesamtanzahl N der Patientinnen und Patienten in der jeweiligen Gruppe.
b: Das FAS wird auf Behandelte beschränkt, die mindestens einen MM vor Behandlungsbeginn verloren und vor Behandlungsbeginn nicht wiedererlangt haben. Unbehandelte werden in dieses eingeschränkte FAS aufgenommen, wenn sie mindestens einen MM verloren haben. Die Prozentsätze für die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die mindestens einen MM wiedererlangt haben, basieren für Behandelte und Unbehandelte auf dem so eingeschränkten FAS.
c: Es wurde eine logistische Regression mit Behandlung (behandelt/unbehandelt) als unabhängiger Variable durchgeführt.
d: Das FAS wird auf Behandelte beschränkt, die den jeweiligen MM vor Behandlungsbeginn verloren und vor Behandlungsbeginn nicht wiedererlangt haben. Unbehandelte werden in dieses eingeschränkte FAS nur aufgenommen, wenn sie den jeweiligen MM verloren haben. Die Prozentsätze für die Anzahl der Patienten, die MM wiedererlangt haben, basieren auf dem eingeschränkten FAS für den jeweiligen MM und die Gruppe.
Quelle: (69)

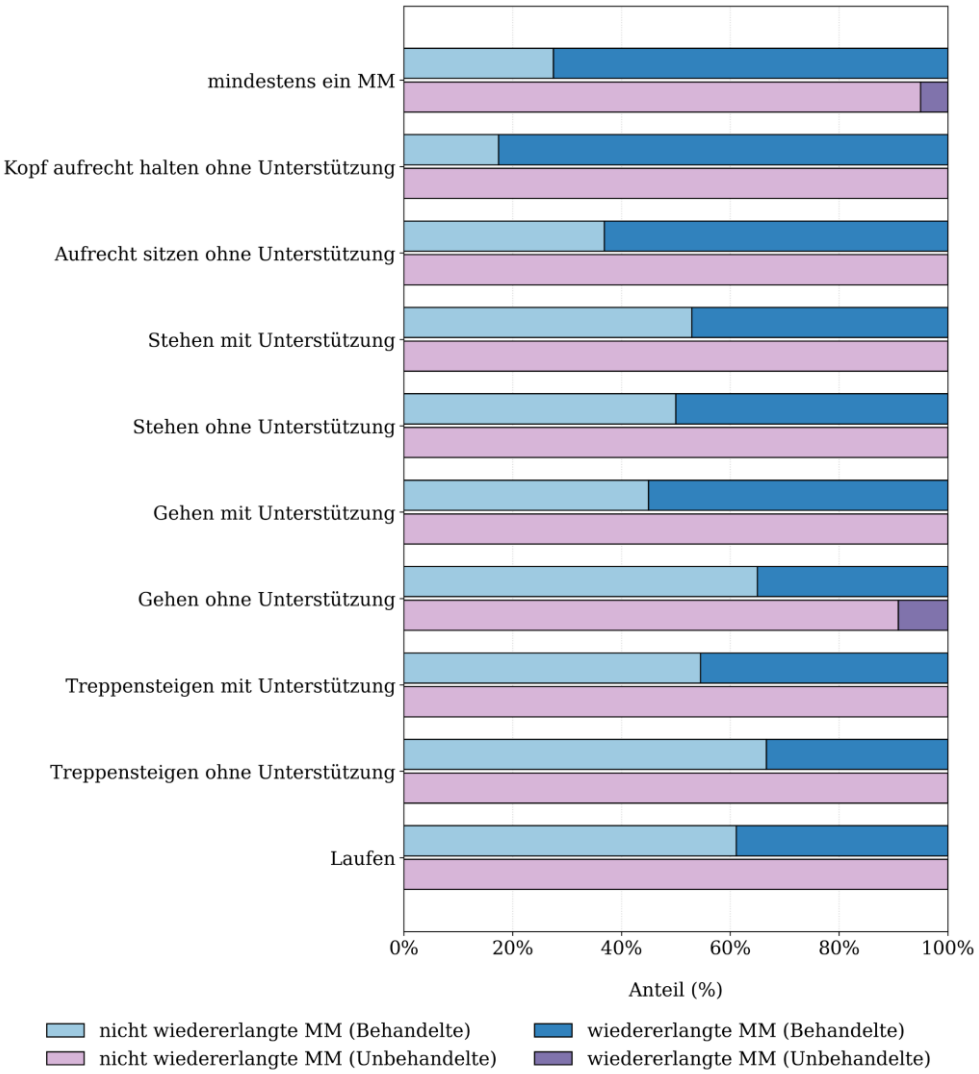


Abbildung 4-14: Anteil wiedererlangter und nicht wiedererlangter MM für Behandelte und Unbehandelte aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISE: FAS)
Quelle: (69)

Um für das Wiedererlangen von mindestens einem MM infrage zu kommen, mussten Behandelte mindestens einen MM vor Behandlungsbeginn zunächst verloren und vor Behandlungsbeginn nicht wiedererlangt haben. Unbehandelte mussten mindestens einen MM zunächst verloren haben.

Von 49 Behandelten des FAS (59,8 %) lagen Daten zum Wiedererlangen mindestens eines MM vor. Davon verloren 40 (81,6 %) mindestens einen MM vor Behandlungsbeginn. 29 dieser 40 Behandelten (72,5 %) erlangten mindestens einen MM wieder (Tabelle 4-89, Abbildung 4-14). Von 26 Unbehandelten des FAS (22,4 %) lagen Daten zum Wiedererlangen mindestens eines MM vor. Davon verloren 20 (76,9 %) mindestens einen MM.

Eine bzw. einer dieser 20 Unbehandelten (5,0 %) erlangten mindestens einen MM wieder (Tabelle 4-89, Abbildung 4-14). Dies resultierte in einem statistisch signifikanten Unterschied, der einen Vorteil zugunsten der Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin anzeigt (RR [95 %-KI]: 10,07 [2,13; 47,64]; p = 0,004) (Tabelle 4-89).

Um für das Wiedererlangen eines spezifischen MM infrage zu kommen, mussten Behandelte den spezifischen MM vor Behandlungsbeginn zunächst verloren und vor Behandlungsbeginn nicht wiedererlangt haben. Unbehandelte mussten den spezifischen MM zunächst verloren haben.

Von 49 Behandelten des FAS (59,8 %) lagen Daten zum Wiedererlangen des MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ vor. Davon verloren 23 (46,9 %) diesen spezifischen MM vor Behandlungsbeginn. 19 dieser 23 Behandelten (82,6 %) erlangten diesen spezifischen MM wieder (Tabelle 4-89, Abbildung 4-14). Von 26 Unbehandelten des FAS (22,4 %) lagen Daten zum Wiedererlangen des MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ vor. Davon verloren elf Unbehandelte (42,3 %) diesen spezifischen MM. Keine unbehandelte Person erlangte diesen spezifischen MM wieder (Tabelle 4-89, Abbildung 4-14). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin (RR [95 %-KI]: 19,50 [1,28; 296,09]; p = 0,032) (Tabelle 4-89).

Darüber hinaus erlangten Behandelte in vielen Fällen weitere Meilensteine wieder, nachdem sie diese zuvor verloren hatten. Obwohl die Anteile der Patientinnen und Patienten, die spezifische MM verloren hatten, zwischen Behandelten und Unbehandelten für die meisten MM vergleichbar waren, erlangten die Unbehandelten nur selten MM wieder (Tabelle 4-89, Abbildung 4-14).

Zwölf Behandelte (63,2 %) erreichten den MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ wieder. Acht Behandelte (47,1 %) erreichten den MM „Stehen mit Unterstützung“ wieder, neun (50,0 %) konnten wieder ohne Unterstützung stehen. Elf Behandelte (55,0 %) konnten wieder mit Unterstützung gehen, sieben Behandelte (35 %) konnten wieder ohne Unterstützung gehen. Zehn (45,5 %) bzw. sechs (33,3 %) Behandelte waren wieder in der Lage, mit bzw. ohne Unterstützung Treppen zu steigen. Sieben Behandelte (38,9 %) erlangten den MM „Laufen“ wieder. Dagegen erlangte lediglich ein Unbehandelter einen weiteren MM „Gehen ohne Unterstützung“ (9,1 %) wieder (Tabelle 4-89, Abbildung 4-14).

Es zeigte sich ein numerischer Vorteil für eine Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin gegenüber Unbehandelten, der jedoch nicht statistisch signifikant war. Das spontane Wiedererlangen eines zuvor verlorenen MM im natürlichen Krankheitsverlauf der TK2d tritt äußerst selten auf (11, 12).

4.3.2.3.3.2.1.2 Endpunkte Anzahl wiedererlangter MM nach Behandlungsbeginn und Wiedererlangen des MM [*Meilenstein*] nach Behandlungsbeginn

Tabelle 4-90: Ergebnisse zu den Endpunkten Anzahl wiedererlangter MM nach Behandlungsbeginn und Wiedererlangen des MM [*Meilenstein*] nach Behandlungsbeginn aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISE: FAS)

Kategorie Item	**Behandelte (N = 82)** **n (%)**
Nicht für das Wiedererlangen infrage kommend[a,b]	42 (51,2)
Für das Wiedererlangen infrage kommend[b,c] (N_1)	40 (48,8)
Anzahl wiedererlangter MM[d]	
≥ 1	30 (75,0)
1[e]	3 (7,5)
2[e]	13 (32,5)
3[e]	5 (12,5)
≥ 4[e]	9 (22,5)
Wiedererlangte MM[f,g]	**n/N_x (%)**
Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung	19/24 (79,2)
Aufrecht sitzen ohne Unterstützung	12/20 (60,0)
Stehen mit Unterstützung	9/19 (47,4)
Stehen ohne Unterstützung	9/19 (47,4)
Gehen mit Unterstützung	12/21 (57,1)
Gehen ohne Unterstützung	7/21 (33,3)
Treppensteigen mit Unterstützung	10/23 (43,5)
Treppensteigen ohne Unterstützung	6/18 (33,3)
Laufen	7/19 (36,8)

a: Kein MM verloren und nicht wiedererlangt vor Behandlungsbeginn bzw. nach Behandlungsbeginn verloren.
b: Die Prozentanteile werden unter Verwendung der Anzahl N der Behandelten berechnet.
c: Mindestens einen MM verloren und nicht wiedererlangt vor Behandlungsbeginn bzw. verloren nach Behandlungsbeginn.
d: Die Prozentanteile werden unter Verwendung der Anzahl N_1 der Behandelten, die MM potenziell wiedererlangen können, berechnet.
e: Die spezifischen Anzahlen der erreichten MM schließen sich gegenseitig aus.
f: Eine behandelte Person konnte bei mehr als einem MM berücksichtigt werden.
g: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl N_x der Behandelten, die jeweils einen MM potenziell wiedererlangen können, wobei maximal N_1 (= Anzahl der Behandelten, die den MM potenziell wiedererlangen können) berücksichtigt wird.
Quelle: (69)

Um für das Wiedererlangen von mindestens einem MM infrage zu kommen, mussten Behandelte einen MM vor Behandlungsbeginn zunächst verloren und nicht wiedererlangt, oder nach Behandlungsbeginn verloren haben. Unter allen Behandelten des FAS (N = 82) befanden sich 40 Behandelte (48,8 %), die mindestens einen MM vor Behandlungsbeginn verloren und nicht wiedererlangt, oder mindestens einen MM nach Behandlungsbeginn verloren hatten und somit mindestens einen MM nach Behandlungsbeginn potenziell wiedererlangen konnten (Tabelle 4-90). Von diesen 40 Behandelten erlangten 30 (75,0 %) mindestens einen MM nach Behandlungsbeginn wieder. Davon erlangten drei Behandelte (7,5 %) einen MM wieder, während 13 Behandelte (32,5 %) zwei MM wiedererlangten. Weiterhin erlangten fünf Behandelte (12,5 %) drei MM wieder, und neun Behandelte (22,5 %) erlangten mindestens vier MM wieder.

Um für das Wiedererlangen eines spezifischen MM infrage zu kommen, mussten Behandelte den spezifischen MM vor Behandlungsbeginn zunächst verloren und nicht wiedererlangt, oder nach Behandlungsbeginn verloren haben. Es erlangten 19 von 24 Behandelten (79,2 %) den MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ und zwölf von 20 Behandelten (60,0 %) den MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ wieder. Jeweils neun von 19 Behandelten (47,4 %) konnten wieder mit bzw. ohne Unterstützung stehen. Ebenso erlangten zwölf von 21 Behandelten (57,1 %) den MM „Gehen mit Unterstützung“ und sieben von 21 Behandelten (33,3 %) den MM „Gehen ohne Unterstützung“ wieder. Zehn von 23 Behandelten (43,5 %) erlangten den MM „Treppensteigen mit Unterstützung“ wieder. Weiterhin erlangten sechs von 18 Behandelten (33,3 %) den MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“ wieder. Sieben von 19 Behandelten (36,6 %) erlangten den MM „Laufen“ wieder.

Diese Beobachtungen weisen auf einen qualitativen Vorteil zugunsten der Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin hin, da das spontane Wiedererlangen eines zuvor verlorenen MM im natürlichen Krankheitsverlauf der TK2d sehr selten vorkommt und das Wiedererlangen von mehr als einem MM bisher nicht dokumentiert wurde (11, 12).

4.3.2.3.3.2.1.3 Endpunkte Anzahl verlorener MM nach Behandlungsbeginn und Verlust des MM [*Meilenstein*] nach Behandlungsbeginn

Tabelle 4-91: Ergebnisse zu den Endpunkten Anzahl verlorener MM nach Behandlungsbeginn und Verlust des MM [*Meilenstein*] nach Behandlungsbeginn aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISE: FAS)

Kategorie Item	**Behandelte** **(N = 82)** **n (%)**
Für den Verlust nicht infrage kommend[a,b]	36 (43,9)
Für den Verlust infrage kommend[b,c] (N1)	46 (56,1)
Anzahl verlorener MM[d]	
≥ 1	10 (21,7)
1[e]	6 (13,0)
2[e]	3 (6,5)
3[e]	0
≥ 4[e]	1 (2,2)
Verlorene MM[f,g]	**n/N_x (%)**
Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung	1/46 (2,2)
Aufrecht sitzen ohne Unterstützung	1/41 (2,4)
Stehen mit Unterstützung	3/36 (8,3)
Stehen ohne Unterstützung	4/34 (11,8)
Gehen mit Unterstützung	3/36 (8,3)
Gehen ohne Unterstützung	1/30 (3,3)
Treppensteigen mit Unterstützung	2/28 (7,1)
Treppensteigen ohne Unterstützung	0/21
Laufen	2/21 (9,5)

a: Keinen MM vor Behandlungsbeginn erreicht und verloren bzw. nach Behandlungsbeginn erreicht.
b: Die Prozentanteile werden unter Verwendung der Anzahl N der Behandelten berechnet.
c: Mindestens einen MM erreicht und nicht verloren vor Behandlungsbeginn bzw. erreicht nach Behandlungsbeginn.
d: Die Prozentanteile werden unter Verwendung der Anzahl N_1 der Behandelten, die MM potenziell verlieren können, berechnet.
e: Die spezifischen Anzahlen der verlorenen MM schließen sich gegenseitig aus.
f: Eine behandelte Person konnte in mehr als einem MM berücksichtigt werden.
g: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl N_x der Behandelten, die jeweils einen MM potenziell verlieren können, wobei maximal N_1 (= Anzahl der Behandelten, die den MM potenziell verlieren können) berücksichtigt wird.
Quelle: (69)

Um für den Verlust von mindestens einem MM infrage zu kommen, mussten Behandelte einen MM vor Behandlungsbeginn zunächst erreicht und nicht verloren, oder nach Behandlungsbeginn erreicht haben. Weiterhin kommen Behandelte für einen Verlust infrage, wenn sie einen MM vor oder nach Behandlungsbeginn wiedererlangt hatten.

Unter allen Behandelten des FAS (N = 82) hatte mehr als die Hälfte der Behandelten (56,1 %) mindestens einen MM vor bzw. nach Behandlungsbeginn erreicht, und konnte daher potenziell MM verlieren (Tabelle 4-91). Von diesen Behandelten verloren zehn (21,7 %) mindestens einen MM nach Behandlungsbeginn. Davon verloren sechs Behandelte (13,0 %) einen MM, während drei Behandelte (6,5 %) zwei MM verloren. Weiterhin trat bei einer bzw. einem Behandelten (2,2 %) der Verlust von vier oder mehr MM auf. Keine behandelte Person verlor drei MM.

Um für den Verlust eines spezifischen MM infrage zu kommen, mussten Behandelte den spezifischen MM vor Behandlungsbeginn zunächst erreicht und nicht verloren, oder nach Behandlungsbeginn erreicht haben. Weiterhin kommen Behandelte für einen Verlust infrage, wenn sie einen spezifischen MM vor oder nach Behandlungsbeginn wiedererlangt hatten.

Eine bzw. einer von 46 Behandelten (2,2 %) verlor den MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ und eine bzw. einer von 41 Behandelten (2,4 %) den MM „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“. Drei von 36 Behandelten (8,3 %) bzw. vier von 34 Behandelten (11,8 %) verloren den MM „Stehen mit bzw. ohne Unterstützung“. Ebenso erlebte eine bzw. einer von 30 Behandelten (3,3 %) den Verlust des MM „Gehen ohne Unterstützung“ und drei von 36 Behandelten (8,3 %) den Verlust des MM „Gehen mit Unterstützung“. Jeweils zwei von 28 bzw. von 21 Behandelten (7,1 % bzw. 9,5 %) erlebten den Verlust des MM „Treppensteigen mit Unterstützung“ bzw. „Laufen“. Keine bzw. keiner von 21 Behandelten verlor den MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“.

Diese Beobachtungen weisen auf einen qualitativen Vorteil zugunsten der Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin hin, da der Verlust zuvor erreichter MM charakteristisch für den natürlichen Krankheitsverlauf der TK2d ist (11, 12).

Die Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext für die Endpunkte des Funktionsbereiches Motorik sind im Abschnitt 4.3.2.3.2.3 dargestellt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2.2 Funktionsbereich Atmung

Tabelle 4-92: Operationalisierung von Morbiditätsendpunkten des Funktionsbereiches Atmung – weitere Untersuchungen (ISE)

Analyse	Operationalisierung
ISE	Erhebung Im Funktionsbereich Atmung wird der Bedarf an künstlicher Beatmung von Behandelten mit TK2d ab dem Zeitpunkt des Symptombeginns erfasst. Die Angaben zu den Endpunkten im Funktionsbereich Atmung entstammen den Einzelstudien MT-1621-101, TK0102 und MT1621-107. In der prospektiven Studie TK0102 wurde der Beatmungsstatus am ersten Tag der Behandlung, nach drei Monaten (± 21 Tage), danach alle drei Monate (± 21 Tage) für den Zeitraum von drei Jahren und nachfolgend jährlich (± 21 Tage) erhoben. Die Entscheidung über den Beginn der künstlichen Beatmung und das Management beatmeter Patientinnen und Patienten erfolgte im Ermessen der behandelnden Ärztin bzw. des behandelnden Arztes. Es wurden wesentliche Veränderungen der künstlichen Beatmung, wie Datum des Beginns und des Endes der künstlichen Beatmung, Art der künstlichen Beatmung (invasiv mit oder ohne Tracheotomie, oder nicht-invasiv) sowie die Änderung der durchschnittlichen Beatmungsdauer pro Tag erfasst. Analysen Die folgenden Endpunkte werden für Behandelte deskriptiv dargestellt: • Ende der künstlichen Beatmung nach Behandlungsbeginn • Beginn der künstlichen Beatmung nach Behandlungsbeginn • Reduktion der künstlichen Beatmung nach Behandlungsbeginn • Reduktion der künstlichen Beatmung nach Behandlungsbeginn ≥ 4 Std. • Zunahme der künstlichen Beatmung nach Behandlungsbeginn • Zunahme der künstlichen Beatmung nach Behandlungsbeginn ≥ 4 Std. Analyse-Populationen Die Auswertung der genannten Endpunkte erfolgte auf der Basis des FAS. Statistische Methoden Die genannten Endpunkte werden deskriptiv unter Angabe der Anzahl n und des relativen Anteils in % ausgewertet.

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.

Für die genannten Morbiditätsendpunkte des Funktionsbereiches Atmung erfolgte eine rein deskriptive Darstellung ausschließlich für die Behandelten. Aufgrund des Studiendesigns der zugrundeliegenden Studien, der nicht gegebenen zeitlichen Parallelität der Gruppen und der Datenerhebung wird von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen (Anhang 4-F). Auf die Darstellung der Verzerrungsaspekte in Tabelle 4-93 wird daher verzichtet.

Tabelle 4-93: Verzerrungsaspekte für die Endpunkte des Funktionsbereiches Atmung – weitere Untersuchungen (ISE)

Analyse	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
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.

Tabelle 4-94: Ergebnisse zu den im Funktionsbereich Atmung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ISE (FAS)

Kategorie Item	**Behandelte (N = 82)** **n (%)**
Nicht erhoben, n (%)[a]	29 (35,4)
Keine Daten, n (%)[a]	0
Behandelte mit künstlicher Beatmung vor Behandlungsbeginn	
N_1 (%)[a]	31 (37,8)
Künstliche Beatmung vor Behandlungsbeginn eingestellt[b]	0
Behandelte mit künstlicher Beatmung zu beliebigem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn	
N_2 (%)[a]	36 (43,9)
Reduktion der künstlichen Beatmung nach Behandlungsbeginn, n (%)[c]	6 (16,7)
Reduktion der künstlichen Beatmung nach Behandlungsbeginn ≥ 4 Std., n (%)[c]	6 (16,7)
Zunahme der künstlichen Beatmung nach Behandlungsbeginn, n (%)[c]	7 (19,4)
Zunahme der künstlichen Beatmung nach Behandlungsbeginn ≥ 4 Std., n (%)[c]	5 (13,9)
Künstliche Beatmung nach Behandlungsbeginn eingestellt, n (%)[c]	6 (16,7)

Kategorie Item	**Behandelte** **(N = 82)** **n (%)**
Behandelte mit künstlicher Beatmung zu Behandlungsbeginn	
N_3 (%)[a]	31 (37,8)
Art der künstlichen Beatmung zu Behandlungsbeginn	
Nicht-invasiv (z. B. BiPAP, CPAP), N_4 (%)[d]	20 (64,5)
Nach Behandlungsbeginn auf invasiv (Tracheotomie/keine Tracheotomie) umgestellt[e]	1 (5,0)
Invasiv (Tracheotomie/keine Tracheotomie), N_5 (%)	10 (32,3)
Nach Behandlungsbeginn auf nicht-invasiv umgestellt (z. B. BiPAP, CPAP)[f]	0
Fehlend	1 (3,2)
Künstliche Beatmung nach Behandlungsbeginn eingestellt oder Reduktion der künstlichen Beatmung nach Behandlungsbeginn, n (%)[d]	10 (32,3)
Künstliche Beatmung nach Behandlungsbeginn eingestellt, n (%)[d]	5 (16,1)
Künstliche Beatmung bei Beobachtungsende nach Behandlungsbeginn, n (%)[d]	26 (83,9)
Reduktion der künstlichen Beatmung nach Behandlungsbeginn, n (%)[d]	5 (16,1)
Reduktion der künstlichen Beatmung nach Behandlungsbeginn ≥ 4 Std., n (%)[d]	5 (16,1)
Zunahme der künstlichen Beatmung nach Behandlungsbeginn, n (%)[d]	2 (6,5)
Zunahme der künstlichen Beatmung nach Behandlungsbeginn ≥ 4 Std., n (%)[d]	1 (3,2)
Behandelte ohne künstliche Beatmung zu Behandlungsbeginn	
N_6 (%)[a]	22 (26,8)
Künstliche Beatmung nach Behandlungsbeginn begonnen, N_7 (%)[g]	5 (22,7)
Art der künstlichen Beatmung nach Behandlungsbeginn, n (%)[h]	
Nicht-invasiv (z. B. BiPAP, CPAP)	4 (80,0)
Invasiv (Tracheotomie/keine Tracheotomie)	2 (40,0)
Fehlend	0
Künstliche Beatmung nach Behandlungsbeginn eingestellt, n (%)[h]	1 (20,0)

a: Die Prozentanteile werden unter Verwendung der Anzahl N der Behandelten als Nenner berechnet.
b: Die Prozentanteile werden mit N_1 als Nenner berechnet.
c: Die Prozentanteile werden mit N_2 als Nenner berechnet.
d: Die Prozentanteile werden mit N_3 als Nenner berechnet.
e: Die Prozentanteile werden mit N_4 als Nenner berechnet.
f: Die Prozentanteile werden mit N_5 als Nenner berechnet.
g: Die Prozentanteile werden mit N_6 als Nenner berechnet.
h: Die Prozentanteile werden mit N_7 als Nenner berechnet.
Quelle: (69)

Unter allen Behandelten des FAS (N = 82) benötigten 31 Behandelte (37,8 %) künstliche Beatmung bereits vor Behandlungsbeginn (Tabelle 4-94). Davon konnte keine Person die künstliche Beatmung vor Behandlungsbeginn einstellen.

Zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn benötigten 36 Behandelte (43,9 %) künstliche Beatmung. Sieben Behandelte (19,4 %) steigerten den Umfang der künstlichen Behandlung nach Behandlungsbeginn, und fünf Behandelte (19,4 %) steigerten den Umfang um vier oder mehr Stunden. Dagegen konnten sechs Behandelte (16,7 %) den Umfang der künstlichen Beatmung nach Behandlungsbeginn reduzieren. Sechs Behandelte (16,7 %) konnten den Umfang der künstlichen Beatmung nach Behandlungsbeginn um vier oder mehr Stunden reduzieren. Sechs Behandelte (16,7 %) konnten die künstliche Beatmung nach Behandlungsbeginn sogar ganz einstellen.

31 Behandelte (37,8 %) benötigten künstliche Beatmung zu Behandlungsbeginn. Zehn Behandelte (32,3 %) wurden invasiv beatmet. Keine dieser zehn Personen wurde nach Behandlungsbeginn auf eine nicht-invasive Beatmung umgestellt. Dagegen wurden 20 Behandelte (64,5 %) nicht-invasiv beatmet, und nur eine dieser 20 Personen (5,0 %) wurde nach Behandlungsbeginn auf eine invasive Beatmung umgestellt.

Von den 31 Behandelten mit künstlicher Beatmung zu Behandlungsbeginn benötigten 26 Behandelte (83,9 %) bei Beobachtungsende nach Behandlungsbeginn weiterhin künstliche Beatmung. Jedoch erhöhten lediglich zwei Behandelte (6,5 %) den Umfang der künstlichen Beatmung nach Behandlungsbeginn, und nur eine behandelte Person (3,2 %) erhöhte den Umfang der künstlichen Beatmung nach Behandlungsbeginn um vier oder mehr Stunden. Dagegen konnten zehn Behandelte (32,3 %) die künstliche Beatmung nach Behandlungsbeginn reduzieren oder ganz einstellen. Fünf Behandelte (16,1 %) konnten die künstliche Beatmung nach Behandlungsbeginn ganz einstellen. Fünf Behandelte (16,1 %) konnten die künstliche Beatmung nach Behandlungsbeginn reduzieren, und fünf Behandelte (16,1 %) konnten die künstliche Beatmung nach Behandlungsbeginn um vier oder mehr Stunden reduzieren.

22 Behandelte (26,8 %) benötigten keine künstliche Beatmung zu Behandlungsbeginn. Davon begannen lediglich fünf Behandelte (22,7 %) eine künstliche Beatmung nach Behandlungsbeginn. Davon wurden vier Behandelte (80,0 %) nicht-invasiv und zwei Behandelte (40,0 %) invasiv beatmet. Eine behandelte Person (20,0 %) konnte die künstliche Beatmung nach Behandlungsbeginn wieder einstellen.

Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass bei 17 von 22 Behandelten (77,3 %) im Beobachtungszeitraum unter der Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin keine Verschlechterung, die eine künstliche Beatmung zur Folge hatte, auftrat.

Für 29 der 82 Behandelten (35,4 %) wurden keine Erhebungen zum Beatmungsstatus durchgeführt.

Im natürlichen Krankheitsverlauf der TK2d besteht bei den Patientinnen und Patienten der Label-Population bereits kurz nach Symptombeginn das Risiko, künstliche Beatmung zu benötigen (11, 12). Dieses Risiko steigt im weiteren Verlauf der Erkrankung weiter an. Eine Einstellung der künstlichen Beatmung ohne Behandlung wurde nur in einem Fall berichtet (12). Eine spontane Verbesserung des Beatmungszustands ohne Behandlung ist nicht zu erwarten. Vor diesem Hintergrund weisen die dargestellten Ergebnisse darauf hin, dass eine Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin größtenteils zu einer Stabilisierung und in einzelnen Fällen zu einer Verbesserung des Beatmungszustandes bei Patientinnen und Patienten mit TK2d führte.

Die Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext für die Endpunkte des Funktionsbereiches Atmung sind im Abschnitt 4.3.2.3.2.3 dargestellt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2.3 Funktionsbereich Ernährung

Tabelle 4-95: Operationalisierung von Morbiditätsendpunkten des Funktionsbereiches Ernährung – weitere Untersuchungen (ISE)

Analyse	Operationalisierung
ISE	Erhebung Im Funktionsbereich Ernährung wird der Bedarf einer künstlichen Ernährung von Behandelten mit TK2d ab dem Zeitpunkt des Symptombeginns erfasst. Die Angaben zu den Endpunkten im Funktionsbereich Ernährung entstammen den Einzelstudien MT-1621-101, TK0102 und MT-1621-107. In der prospektiven Studie TK0102 wurde der Ernährungsstatus am ersten Tag der Behandlung, nach drei Monaten (± 21 Tage), danach alle drei Monate (± 21 Tage) für den Zeitraum von drei Jahren und nachfolgend jährlich (± 21 Tage) erhoben. Es wurden wesentliche Veränderungen der künstlichen Ernährung, wie Datum des Einlegens oder Entfernens einer Ernährungssonde, Art der Ernährungssonde (nasogastrale/PEG-Sonde) sowie der Anteil täglichen Nahrungsaufnahme über die Ernährungssonde erhoben. Analysen Die Endpunkte Ende der künstlichen Ernährung nach Behandlungsbeginn und Beginn der künstlichen Ernährung nach Behandlungsbeginn wurden für Behandelte deskriptiv dargestellt. Analyse-Populationen Die Auswertung der genannten Endpunkte erfolgte auf Basis des FAS. Statistische Methoden Die genannten Endpunkte werden deskriptiv unter Angabe der Anzahl n und des relativen Anteils in % ausgewertet.

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.

Für die genannten Morbiditätsendpunkte des Funktionsbereiches Ernährung erfolgte eine rein deskriptive Darstellung ausschließlich für die Behandelten. Aufgrund des vorwiegend einarmigen Studiendesigns der zugrundeliegenden Studien, der nicht gegebenen zeitlichen Parallelität der Gruppen und der Datenerhebung wird von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen (Anhang 4-F). Auf die Darstellung der Verzerrungsaspekte in Tabelle 4-96 wird daher verzichtet.

Tabelle 4-96: Verzerrungsaspekte für die Endpunkte des Funktionsbereiches Ernährung – weitere Untersuchungen (ISE)

Analyse	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
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.

Tabelle 4-97: Ergebnisse zu den Endpunkten im Funktionsbereich Ernährung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISE: FAS)

Kategorie Item	**Behandelte** **(N = 82)** **n (%)[a]**
Nicht erhoben[b]	29 (35,4)
Keine Daten[b]	1 (1,2)
Behandelte mit nasogastraler/PEG-Sonde vor Behandlungsbeginn	
N_1 (%)[b]	20 (24,4)
Grund für Beginn der künstlichen Ernährung, n (%)[c]	
Ergänzung zur oralen Nahrungsaufnahme	8 (40,0)
Dysphagie	17 (85,0)
Andere	3 (15,0)
Nicht berichtet	0
Sonde vor Behandlungsbeginn entfernt, N_2 (%)[c]	1 (5,0)
Grund für die Entfernung der Sonde vor Behandlungsbeginn, n (%)[d]	
Nicht näher spezifizierte Verbesserung	0
Verbesserung bzgl. Dysphagie UND oraler Nahrungsaufnahme	0
Verbesserung bzgl. Dysphagie	0
Verbesserung bzgl. oraler Nahrungsaufnahme	1 (100)

Kategorie Item	**Behandelte** **(N = 82)** **n (%)[a]**
Andere	1 (100)
Sondenbezogenes UE	0
Behandelte mit nasogastraler/PEG-Sonde zu beliebigem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn	
N_3 (%)[b]	23 (28,0)
Sonde nach Behandlungsbeginn entfernt, N_4 (%)[e]	5 (21,7)
Grund für die Entfernung der Sonde nach Behandlungsbeginn, n (%)[f]	
Nicht näher spezifizierte Verbesserung	1 (20,0)
Verbesserung bzgl. Dysphagie UND oraler Nahrungsaufnahme	1 (20,0)
Verbesserung bzgl. Dysphagie	1 (20,0)
Verbesserung bzgl. oraler Nahrungsaufnahme	0
Andere	0
Sondenbezogenes UE	1 (20,0)
Behandelte mit nasogastraler/PEG-Sonde zu Behandlungsbeginn	
N_5 (%)[b]	19 (23,2)
Sonde nach Behandlungsbeginn entfernt, N_6 (%)[g]	3 (15,8)
Grund für die Entfernung der Sonde nach Behandlungsbeginn, n (%)[h]	
Nicht näher spezifizierte Verbesserung	0
Verbesserung bzgl. Dysphagie UND oraler Nahrungsaufnahme	1 (33,3)
Verbesserung bzgl. Dysphagie	1 (33,3)
Verbesserung bzgl. oraler Nahrungsaufnahme	0
Andere	0
Sondenbezogenes UE	0
Künstliche Ernährung bei Beobachtungsende nach Behandlungsbeginn, n (%)[g]	16 (84,2)

Kategorie Item	**Behandelte** **(N = 82)** **n (%)[a]**
Behandelte ohne nasogastrale/PEG-Sonde zu Behandlungsbeginn	
N_7 (%)[b]	33 (40,2)
Künstliche Ernährung nach Behandlungsbeginn begonnen, N_8 (%)[i]	4 (12,1)
Grund für Beginn der künstlichen Ernährung, n (%)[j]	
Ergänzung zur oralen Nahrungsaufnahme	3 (75,0)
Dysphagie	1 (25,0)
Andere	1 (25,0)
Nicht berichtet	0
Sonde nach Behandlungsbeginn entfernt, N_9 (%)[j]	2 (50,0)
Grund für die Entfernung der Sonde nach Behandlungsbeginn, n (%)[k]	
Nicht näher spezifizierte Verbesserung	1 (50,0)
Verbesserung bzgl. Dysphagie UND oraler Nahrungsaufnahme	0
Verbesserung bzgl. Dysphagie	0
Verbesserung bzgl. oraler Nahrungsaufnahme	0
Andere	0
Sondenbezogenes UE	1 (50,0)

a: Da ein Behandelter mehrmals in den einzelnen Kategorien erscheinen kann, können die Prozentanteile mehr als 100 % ergeben.
b: Die Prozentanteile werden unter Verwendung der Anzahl N der Behandelten als Nenner berechnet.
c: Die Prozentanteile werden mit N_1 als Nenner berechnet.
d: Die Prozentanteile werden mit N_2 als Nenner berechnet.
e: Die Prozentanteile werden mit N_3 als Nenner berechnet.
f: Die Prozentanteile werden mit N_4 als Nenner berechnet.
g: Die Prozentanteile werden mit N_5 als Nenner berechnet.
h: Die Prozentanteile werden mit N_6 als Nenner berechnet.
i: Die Prozentanteile werden mit N_7 als Nenner berechnet.
j: Die Prozentanteile werden mit N_8 als Nenner berechnet.
k: Die Prozentanteile werden mit N_9 als Nenner berechnet.

Quelle: (69)

Unter allen Behandelten des FAS (N = 82) benötigten 20 Behandelte (24,4 %) vor Behandlungsbeginn eine nasogastrale bzw. eine PEG-Sonde (Tabelle 4-97). Nur eine dieser behandelten Personen (5,0 %) stellte die künstliche Ernährung vor Behandlungsbeginn aufgrund einer Verbesserung der oralen Nahrungsaufnahme ein.

23 Behandelte (28,0 %) benötigten zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine nasogastrale bzw. eine PEG-Sonde. Davon konnten fünf Behandelte (21,7 %) die künstliche Ernährung nach Behandlungsbeginn einstellen. Drei Behandelte (60,0 %) stellten die künstliche Ernährung aufgrund einer Verbesserung bzgl. der Dysphagie und/oder der oralen Nahrungsaufnahme bzw. aufgrund einer nicht näher spezifizierten Verbesserung ein. Eine behandelte Person (20,0 %) stellte die künstliche Ernährung wegen eines sondenbezogenen UE ein.

19 Behandelte (23,2 %) benötigten eine nasogastrale bzw. eine PEG-Sonde zu Behandlungsbeginn. Davon benötigten 16 Behandelte (84,2 %) künstliche Ernährung bei Beobachtungsende nach Behandlungsbeginn. Dagegen konnten zwei Behandelte (10,5 %) die künstliche Ernährung aufgrund einer Verbesserung bzgl. der Dysphagie und/oder der oralen Nahrungsaufnahme einstellen. Für die dritte behandelte Person wurde kein Grund für das Einstellen der künstlichen Ernährung angegeben.

33 Behandelte (40,2 %) benötigten keine nasogastrale bzw. eine PEG-Sonde zu Behandlungsbeginn. Von diesen begannen lediglich vier Behandelte (12,1 %) nach Behandlungsbeginn mit künstlicher Ernährung. Drei Behandelte (75,0 %) benötigten künstliche Ernährung als Ergänzung zur oralen Nahrungsaufnahme, eine behandelte Person (25,0 %) benötigte künstliche Ernährung aufgrund von Dysphagie, und eine behandelte Person (25,0 %) benötigte künstliche Ernährung aus einem anderen, nicht weiter spezifizierten Grund. Im Umkehrschluss zeigt sich, dass bei 29 von 33 Behandelten (87 %) im Beobachtungszeitraum unter der Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin keine Verschlechterung, die eine künstlichen Ernährung zur Folge hatte, auftrat. Von den vier Behandelten, die nach Behandlungsbeginn mit künstlicher Ernährung begannen, stellten zwei Behandelte (50,0 %) die künstliche Ernährung nach Behandlungsbeginn wieder ein. Eine behandelte Person (50,0 %) tat dies aufgrund einer nicht näher spezifizierten Verbesserung, eine behandelte Person (50,0 %) aufgrund eines sondenbezogenen UE.

Für 29 der 82 Behandelten (35,4 %) wurden keine Erhebungen zum Funktionsbereich Ernährung durchgeführt. Für eine behandelte Person (1,2 %) lagen keine Daten zum Ernährungsstatus vor.

Der natürliche Krankheitsverlauf der TK2d ist durch fortschreitende Schluckbeschwerden gekennzeichnet: (3, 4, 18). Spontane Verbesserungen der Nahrungsaufnahme, z. B. durch Abnahme der Schluckbeschwerden, kommen sehr selten vor (12). Der progressive Charakter der Erkrankung wird durch das in den ersten fünf Jahren nach Symptombeginn einsetzende und danach stetig steigende Risiko, auf künstliche Ernährung angewiesen zu sein, verdeutlicht (12). Vor diesem Hintergrund weisen die dargestellten Ergebnisse darauf hin, dass eine Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin im Kontext der künstlichen Ernährung größtenteils zu einer Stabilisierung und in einzelnen Fällen zu einer Verbesserung des Ernährungszustandes bei Patientinnen und Patienten mit TK2d führte.

Die Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext für die Endpunkte des Funktionsbereiches Ernährung sind im Abschnitt 4.3.2.3.2.3 dargestellt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.3 Endpunkte Verträglichkeit – 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.

4.3.2.3.3.3.1 Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-98: Operationalisierung der Endpunkte zur Verträglichkeit – weitere Untersuchungen (ISS und Studie TK0114)

Analyse/ Studie	Operationalisierung
ISS, TK0114	Erhebung Die Angaben zu den Verträglichkeitsendpunkten wurden den Einzelstudien MT-1621-101, TK0102, MT-1621-107 und TK0114 entnommen. Aufgrund der begrenzten Datenverfügbarkeit werden die Verträglichkeitsendpunkte der Studie TK0114 separat dargestellt. Sofern nicht anders angegeben, wurden keine Änderungen an den Definitionen oder Zuordnungen von UE und SUE sowie des Schweregrads von UE im Rahmen der ISS vorgenommen. Die Definitionen und Zuordnungen der Einzelstudien wurden beibehalten. Alle Abweichungen hiervon werden im SAP der ISS beschrieben (63). In den Studien MT-1621-101, MT-1621-107 und TK0114 wurden UE retrospektiv erfasst. In der prospektiven Studie TK0102 wurden die UE in der Screeningphase (Tag -28 bis 1), am ersten Tag der Behandlung, nach einem Monat (± 7 Tage), nach drei Monaten (± 21 Tage), danach alle drei Monate (± 21 Tage) für den Zeitraum von drei Jahren und nachfolgend jährlich (± 21 Tage) sowie 28 Tage nach dem Erhalt der letzten Dosis des Studienmedikaments erhoben. Die Studie TK0102 umfasst somit prospektive Daten für UE, die am und nach dem ersten Tag der Verabreichung des Studienmedikaments und innerhalb von 28 Tagen nach dem Erhalt der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten.

Analyse/ Studie	Operationalisierung
	Im Dossier werden UE als TEAE dargestellt. Diese sind definiert als solche UE, die am oder nach dem ersten Tag der Behandlung mit dem Studienmedikament in der ersten Studie, in der die Patientin oder der Patient erstmalig behandelt wurde, und innerhalb von 28 Tagen nach dem Erhalt der letzten Dosis des Studienmedikaments in der letzten Studie, in der die Patientin oder der Patient zuletzt behandelt wurde, auftraten (auch wenn die Patientin oder der Patient weiterhin Teil der Studie ist/war). Im vorliegenden Dossier wird für die Studie TK0102 in Abschnitt 4.3.2.3.3 für die UE der Datenschnitt vom 15. März 2024 dargestellt (weitere Angaben dazu s. Abschnitt 4.2.5.2.3). Das bedeutet, dass UE ab dem Datenschnitt am 15. März 2024 noch 28 Tage nachverfolgt wurden. Dies war unabhängig davon, ob die bzw. der Behandelte die Studienmedikation abgesetzt hatte oder nicht. Die Behandelten konnten nach dem Datenschnitt in der Studie verbleiben, da diese auch nach dem Datenschnitt noch weiterlief. In der Studie TK0102 wurden zudem Daten zur medizinischen Vorgeschichte erhoben, die UE während der Behandlung in vorangegangenen Studien vor der Behandlung im Rahmen der Studie TK0102 einschließen. Ereignisse der medizinischen Vorgeschichte, die am oder nach dem ersten Tag der Behandlung mit dem Studienmedikament in der ersten Studie, in der die Patientin oder der Patient erstmalig behandelt wurde, oder dem globalen EAP (Studie TK0113, Datenauswertung in Studie TK0114) begannen, wurden den entsprechenden UE zugeordnet und als UE bezeichnet. Dies gilt nicht für Ereignisse, die vor dem ersten Tag der Behandlung mit dem Studienmedikament begannen. Wenn ein und dasselbe UE mit identischem Startdatum, PT nach MedDRA, Schweregrad, Zusammenhang mit dem Studienmedikament und identischer Toxizität in mehr als einer Studie dokumentiert wurde, wurden die Erhebungen der betreffenden Studien zu einem einzigen UE kombiniert. In diesen Fällen wurden das UE und das Enddatum des UE aus der aktuellen Studie übernommen. Trat ein bestimmtes UE bei einer bzw. einem Behandelten wiederholt auf, so wird nur die schwerste Episode, oder die Episode mit dem stärksten Kausalzusammenhang zum Studienmedikament, dargestellt. UE und Ereignisse der medizinischen Vorgeschichte wurden gemäß MedDRA Version 24.0 oder höher kodiert. Die Kodierung der Toxizität der UE erfolgte in Übereinstimmung mit CTCAE Version 5.0. Der Schweregrad eines UE wurde von der Prüfärztin bzw. dem Prüfarzt als mild, moderat oder schwer eingeschätzt. Wurde der Grad der Toxizität des UE von der Prüfärztin bzw. dem Prüfarzt als unbekannt eingestuft, so wurde der zugehörige Schweregrad ebenfalls als unbekannt definiert. War der Toxizitätsgrad dokumentiert, doch der Schweregrad fehlte, so wurde dem Schweregrad ein Wert basierend auf dem Toxizitätsgrad zugewiesen. Im umgekehrten Fall wurde das umgekehrte Verfahren angewendet. Wenn die dokumentierten Toxizitäts- und Schweregrade eines UE inkonsistent waren, wurde der höhere Grad auf beide Parameter angewendet. ***Übersicht der unerwünschten Ereignisse*** Die Operationalisierung von Endpunkten zur Übersicht der UE ist im Folgenden detailliert beschrieben. Sofern nicht anders angegeben, werden die Endpunkte sowohl für die ISS als auch für die Studie TK0114 dargestellt. *UE (Gesamt)* Ein UE ist definiert als jegliche ungünstige medizinische Gegebenheit (z. B. ein abnormaler Laborwert, ein Symptom oder ein Krankheitsbild), die nach der Verabreichung der Studienmedikation bei einer Patientin bzw. einem Patienten auftritt. Dabei muss das UE nicht in kausalem Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehen. Jedes medizinische Ereignis, das während oder nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament auftritt, gilt als UE. Es wurden UE erfasst, die zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns nicht vorlagen oder sich seither verschlechtert haben.

SUE

Ein SUE ist definiert als unerwünschtes Ereignis mit folgenden Ausgängen:

- Tod
- lebensbedrohliches UE
- Hospitalisierung oder Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts
- eine andauernde oder signifikante Einschränkung oder eine erhebliche Störung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen auszuüben
- kongenitale Anomalie, Geburtsfehler

Bedeutende medizinische Ereignisse, die keine Todesfolge oder Hospitalisierung nach sich ziehen und nicht lebensbedrohlich sind, können als schwerwiegend eingestuft werden, wenn sie die Patientin oder den Patienten nach medizinischer Einschätzung gefährden und eine medizinische oder chirurgische Intervention nötig wird, um die oben genannten Ausgänge abzuwenden.

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

Die Kodierung der Toxizität der UE erfolgte in Übereinstimmung mit CTCAE Version 5.0 und wurde von der Prüfärztin oder dem Prüfarzt vorgenommen. Dabei wurden die UE folgendermaßen beurteilt (63):

- CTCAE Grad 3: Schweres oder medizinisch relevantes, aber nicht unmittelbar lebensbedrohliches UE, bei dem ein Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts angezeigt ist. Das UE wirkt sich körperlich einschränkend aus und zieht Einschränkungen bei der Selbstversorgung im Alltag nach sich.
- CTCAE Grad 4: UE mit lebensbedrohlichen Konsequenzen, bei dem eine Intervention dringend angezeigt ist.
- CTCAE Grad 5: UE mit Todesfolge

UE, die zum Studienabbruch führten (nur ISS)

UE, die zum Studienabbruch führten, sind UE, aufgrund derer eine Patientin oder ein Patient nicht weiter an der Studie teilnahm.

UE, die zum Behandlungsabbruch führten

UE, die zum Behandlungsabbruch führten, sind UE, aufgrund derer eine Patientin oder ein Patient die Behandlung mit dem Studienmedikament abbrach, jedoch weiter an der Studie teilnahm.

UE, die zum Tod führten

Jegliche UE, die zum Tod einer Patientin bzw. eines Patienten führten.

UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse

Für die Inzidenz von UE (Gesamt), SUE, schweren UE sowie UE, die zum Studienabbruch (nur für ISS) bzw. zum Behandlungsabbruch führten, wurden gemäß der Vorgabe des G-BA (Abschnitt 4.3.1.3.1) zusätzlich Analysen durchgeführt, bei denen erkrankungsbezogene Ereignisse unberücksichtigt blieben. Die in Tabelle 4-6 dargestellten PT kodieren erkrankungsbezogene Ereignisse. Die Einstufung der PT als erkrankungsbezogenes Ereignis basiert auf den charakteristischen Krankheitsmanifestationen der TK2d und wurde von der medizinischen Fachabteilung der UCB Pharma GmbH durchgeführt.

UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren

Für die Inzidenz von UE (Gesamt), SUE, schweren UE sowie UE, die zum Studienabbruch (nur für ISS), zum Behandlungsabbruch bzw. zum Tod führten, sowie UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse wurden zusätzlich Analysen durchgeführt, bei denen nur mit der Studienmedikation assoziierte UE berücksichtigt wurden. Die Einstufung als mit der Studienmedikation assoziiertes UE wurde durch die Prüfärztin bzw. den Prüfarzt vorgenommen.

Detaildarstellung der UE (nur ISS)

Detaildarstellung der UE, SUE und schweren UE auf Ebene der SOC und PT

Im Dossier werden die folgenden UE, SUE und schweren UE nach SOC und PT dargestellt:

Analyse/ Studie	Operationalisierung
	• UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten • SUE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten • Schwere UE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten • UE bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und mit ≥ 1 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten • UE, die zum Studienabbruch führten • UE, die zum Behandlungsabbruch führten Zusätzlich wurden für die genannten Detaildarstellung auf Ebene der SOC und PT Analysen durchgeführt, bei denen nur mit der Studienmedikation assoziierte UE berücksichtigt wurden. Die Einstufung als mit der Studienmedikation assoziiertes UE wurde durch die Prüfärztin bzw. des Prüfarzt vorgenommen. <u>Analysen</u> Die nachfolgend gelisteten Endpunkte werden für Behandelte deskriptiv dargestellt. Soweit nicht anders angegeben erfolgt die Darstellung für die ISS und für die Studie TK0114 separat. • UE (Gesamt) • SUE • schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) • UE, die zum Studienabbruch führten (nur ISS) • UE, die zum Behandlungsabbruch führten • UE, die zum Tod führten • UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse o UE (Gesamt) o SUE o schwere UE o UE, die zum Studienabbruch führten (nur ISS) o UE, die zum Behandlungsabbruch führten Die folgenden UE, SUE und schweren UE werden nach SOC und PT dargestellt (nur ISS): • UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten • SUE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten • Schwere UE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten • UE bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und mit ≥ 1 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten • UE, die zum Studienabbruch führten • UE, die zum Behandlungsabbruch führten Für alle genannten Endpunkte wurden zusätzlich Analysen durchgeführt, bei denen nur mit der Studienmedikation assoziierte UE berücksichtigt wurden. <u>Analyse-Populationen</u> Die Auswertung der Endpunkte zu den UE erfolgte auf Basis des SS. Für die Studie TK0114 erfolgte die Auswertung auf Basis des ES. <u>Statistische Methoden</u> Die genannten Endpunkte werden deskriptiv unter Angabe der Anzahl n und des relativen Anteils in % dargestellt.

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.

Für die Verträglichkeitsendpunkte erfolgt eine rein deskriptive Darstellung. Aufgrund des Studiendesigns der zugrundeliegenden Studien, der nicht gegebenen zeitlichen Parallelität der Gruppen und der Datenerhebung wird von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen (Anhang 4-F). Auf die Darstellung der Verzerrungsaspekte in Tabelle 4-99 wird daher verzichtet.

Tabelle 4-99: Verzerrungsaspekte für die Verträglichkeitsendpunkte – weitere Untersuchungen (ISS und Studie TK0114)

Analyse/Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
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.

4.3.2.3.3.3.1.1 Übersicht der UE – Gesamtraten und nach Schweregrad

Tabelle 4-100: Ergebnisse zur Übersicht jeglicher UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISS: SS und Studie TK0114: ES)

	ISS[a]	TK0114[a,b]
Übersicht der UE	Behandelte N = 50 n (%)	Behandelte N = 29 n/Nsub[c] (%)
UE (Gesamt)	41 (82,0)	6/29 (20,7)
SUE	25 (50,0)	5/29 (17,2)
schwere UE		
CTCAE Grad ≥ 3	25 (50,0)	2/25 (8,0)
CTCAE Grad 3	22 (44,0)	1/25 (4,0)
CTCAE Grad 4	5 (10,0)	2/25 (8,0)
CTCAE Grad 5	2 (4,0)	0
UE, die zum Studienabbruch führten	0[d]	-[e]
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	2 (4,0)	1/29 (3,4)
UE, die zum Tod führten	2 (4,0)	1/29 (3,4)
UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse		
UE (Gesamt)	38 (76,0)	6/29 (20,7)
SUE	20 (40,0)	5/29 (17,2)
schwere UE		
CTCAE Grad ≥ 3	20 (40,0)	2/25 (8,0)
CTCAE Grad 3	20 (40,0)	1/25 (4,0)
CTCAE Grad 4	2 (4,0)	2/25 (8,0)
CTCAE Grad 5	0	0
UE, die zum Studienabbruch führten	0	-[d]
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	0	1/29 (3,4)

a: Die mediane Behandlungsdauer der im Rahmen der ISS betrachteten Behandelten war mit 71,79 Monaten deutlich länger als die mediane Behandlungsdauer der Behandelten der Studie TK0114, die sich auf 9,86 Monate belief. Die Unterschiede der Inzidenzraten (%) der UE zwischen den Behandelten des SS (ISS) und des ES (Studie TK0114) sind darauf zurückzuführen.
b: Aufgrund der limitierten Datenverfügbarkeit werden die UE der Studie TK0114 separat dargestellt.
c: Die Prozentanteile werden anhand der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit verfügbaren Daten (Nsub) berechnet.
d: Zwei Behandelte in Studie MT-1621-107 hatten ein UE mit Todesfolge. Diese wurden aber nicht als Studienabbrüche dokumentiert, da die Studie MT-1621-107 als Teil der ISS retrospektiv verlief.
e: UE, die zum Studienabbruch führten, wurden für die Studie TK0114 nicht erhoben. Die Darstellung erfolgt daher nur für die ISS. Bei der in Tabelle 4-67 für die Studie TK0114 dargestellte Variable „Studienabbruch aufgrund von UE“ handelt es sich um eine im CRF davon separat erhobene Variable.
Quelle: (69)

Tabelle 4-101: Ergebnisse zur Übersicht der UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISS: SS und Studie TK0114: ES)

Übersicht der UE	ISS[a] Behandelte N = 50 n (%)	TK0114[a,b] Behandelte N = 29 n/Nsub[c] (%)
UE (Gesamt)	32 (64,0)	2/29 (6,9)
SUE	4 (8,0)	2/29 (6,9)
schwere UE		
CTCAE Grad ≥ 3	11 (22,0)	1/25 (4,0)
CTCAE Grad 3	11 (22,0)	0
CTCAE Grad 4	0	1/25 (4,0)
CTCAE Grad 5	0	0
UE, die zum Studienabbruch führten	0	-[d]
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	0	0
UE, die zum Tod führten	0	1/29 (3,4)
UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse		
UE (Gesamt)	21 (42,0)	2/29 (6,9)
SUE	3 (6,0)	2/29 (6,9)
schwere UE		
CTCAE Grad ≥ 3	7 (14,0)	1/25 (4,0)
CTCAE Grad 3	7 (14,0)	0
CTCAE Grad 4	0	1/25 (4,0)
CTCAE Grad 5	0	0
UE, die zum Studienabbruch führten	0	-[d]
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	0	0

a: Die mediane Behandlungsdauer der im Rahmen der ISS betrachteten Behandelten war mit 71,79 Monaten deutlich länger als die mediane Behandlungsdauer der Behandelten der Studie TK0114, die sich auf 9,86 Monate belief. Die Unterschiede der Inzidenzraten (%) der UE zwischen den Behandelten des SS (ISS) und des ES (Studie TK0114) sind darauf zurückzuführen.
b: Aufgrund der limitierten Datenverfügbarkeit werden die UE der Studie TK0114 separat dargestellt.
c: Die Prozentanteile werden anhand der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit verfügbaren Daten (Nsub) berechnet.
d: UE, die zum Studienabbruch führten, wurden für die Studie TK0114 nicht erhoben. Die Darstellung erfolgt daher nur für die ISS. Bei der in Tabelle 4-67 für die Studie TK0114 dargestellte Variable „Studienabbruch aufgrund von UE“ handelt es sich um eine im CRF davon separat erhobene Variable.
Quelle: (69)

In Tabelle 4-100 und Tabelle 4-101 sind die Daten zur Verträglichkeit der ISS (N = 50), welche sich aus den gepoolten Daten der Einzelstudien MT-1621-101, TK0102 und MT-1621-107 zusammensetzen, deskriptiv dargestellt. Zudem erfolgt in Tabelle 4-100 und Tabelle 4-101 die deskriptive Darstellung der Verträglichkeitsendpunkte der Studie TK0114 für individuelle Behandelte (N = 29), welche ausschließlich an der Studie TK0114 teilgenommen haben. Aufgrund der begrenzten Datenverfügbarkeit werden die Verträglichkeitsendpunkte der Studie TK0114 separat dargestellt.

Die mediane Behandlungsdauer der im Rahmen der ISS betrachteten Behandelten war mit 71,79 Monaten deutlich länger als die mediane Behandlungsdauer der Behandelten der Studie TK0114, die sich auf 9,86 Monate belief (Tabelle 4-62 und Tabelle 4-68). Darauf zurückzuführen sind die in Tabelle 4-100 und Tabelle 4-101 abgebildeten Unterschiede der Inzidenzraten (%) der UE zwischen den Behandelten des SS (ISS) und des ES (Studie TK0114).

UE (Gesamt)

Bei 82,0 % der Behandelten des SS traten unter der Studienmedikation UE auf. Die Inzidenz der UE (jegliche UE) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse lag bei 76,0 % (Tabelle 4-100). Bei der Betrachtung der mit der Studienmedikation-assoziierten UE reduzierte sich die Inzidenzrate auf 64 % und ohne Berücksichtigung der erkrankungsbezogenen Ereignisse auf 42 % (Tabelle 4-101).

In der Studie TK0114 traten bei 20,7 % der Behandelten des ES unter der Studienmedikation UE auf. Die Inzidenz der UE (jegliche UE) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse lag ebenfalls bei 20,7 % (Tabelle 4-100). Für UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, lag die Inzidenz insgesamt und ohne erkrankungsbezogene Ereignisse jeweils nur bei 6,9 % (Tabelle 4-101).

SUE

Bei 50,0 % der Behandelten des SS traten unter der Studienmedikation SUE auf. Die Inzidenz der SUE ohne erkrankungsbezogenes Ereignis lag bei 40,0 % (Tabelle 4-100). Die Inzidenz für SUE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, lag insgesamt nur noch bei 8,0 % und ohne erkrankungsbezogene Ereignisse bei 6,0 % (Tabelle 4-101). Dies stützt die Annahme, dass die hohe Rate an SUE nicht auf die Studienmedikation, sondern auf andere Faktoren wie die multisystemische Krankheitsmanifestationen, die bei mitochondrialen Erkrankungen wie der TK2d häufig auftreten, zurückzuführen sein könnte (3, 4, 32). Dabei sind häufig verschiedene Organsysteme betroffen, darunter das Herz, das endokrine System, das zentrale Nervensystem, die Leber, die Nieren und das Magen-Darm-System (3, 4, 32).

In der Studie TK0114 traten bei 17,2 % der Behandelten des ES unter der Studienmedikation SUE auf. Die Inzidenz der SUE ohne erkrankungsbezogenes Ereignis lag ebenfalls bei 17,2 % (Tabelle 4-100). Für SUE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, lag die Inzidenz bei 6,9 % und ohne erkrankungsbezogene Ereignisse ebenfalls bei 6,9 % (Tabelle 4-101).

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

Bei 50,0 % der Behandelten des SS traten schwere UE mit einem CTCAE Grad ≥ 3 auf. Die Inzidenz der schweren UE mit einem CTCAE Grad ≥ 3 ohne erkrankungsbezogene Ereignisse lag bei 40,0 % (Tabelle 4-100). Die Inzidenz für schwere UE mit einem CTCAE Grad ≥ 3, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, lag bei 22,0 % und ohne erkrankungsbezogene Ereignisse nur noch bei 14,0 % (Tabelle 4-101). Die schweren UE waren somit mehrheitlich nicht auf die Studienmedikation zurückzuführen.

In der Studie TK0114 traten bei 8,0 % der Behandelten schwere UE mit einem CTCAE Grad ≥ 3 auf. Dabei waren alle Ereignisse nicht erkrankungsbezogen (Tabelle 4-100). Für schwere UE mit einem CTCAE Grad ≥ 3, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, lag die Inzidenz bei 4,0 % und ohne erkrankungsbezogene Ereignisse ebenfalls bei 4,0 % (Tabelle 4-101).

UE, die zum Studienabbruch führten (nur ISS)

Bei den Behandelten des SS wurde kein UE, das zum Studienabbruch einer behandelten Person führte, beobachtet (Tabelle 4-100 und Tabelle 4-101). Dies deutet darauf hin, dass die UE vorübergehend auftraten und/oder gut beherrschbar waren.

UE, die zum Behandlungsabbruch führten

Bei zwei Behandelten (4,0 %) des SS trat ein UE, dass zum Behandlungsabbruch führte, auf. Es traten keine UE, die zum Behandlungsabbruch führten, bei denen erkrankungsbezogene Ereignisse unberücksichtigt blieben, auf (Tabelle 4-100). Es traten keine UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren und zu einem Behandlungsabbruch führten, auf (Tabelle 4-101). Dies deutet darauf hin, dass die UE vorübergehend auftraten und/oder gut beherrschbar waren

In der Studie TK0114 trat bei einem Behandelten (3,4 %) ein UE, dass zum Behandlungsabbruch führte, auf. Die Inzidenz der UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, lag ebenfalls bei 3,4 % (Tabelle 4-100). Es traten in der Studie TK0114 keine UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren und zu einem Behandlungsabbruch führten, auf (Tabelle 4-101).

UE, die zum Tod führten

Bei zwei Behandelten (4,0 %) des SS trat ein UE, dass zum Tod führte, auf (Tabelle 4-100). Es handelte es sich um Patientinnen bzw. Patienten aus der Studie MT-1621-107 mit einem sehr frühen Symptombeginn in den ersten Lebensmonaten. In beiden Fällen war die Todesursache (mtDNA-Depletion bzw. Krampfanfall) auf die fortgeschrittene TK2d-Symptomatik zurückzuführen (Tabelle 4-6) (31). Beide Todesfälle wurden von der Prüfärztin bzw. dem Prüfarzt als nicht mit der Studienmedikation assoziiert eingestuft (Tabelle 4-101).

In der Studie TK0114 trat bei einer behandelten Person (3,4 %) ein UE, dass zum Tod führte, auf. Die betroffene behandelte Person verstarb aufgrund eines SUE (Aspirationspneumonie, Grad 4), welches von der Prüfärztin bzw. dem Prüfarzt als möglicherweise mit der Studienmedikation assoziiert (Tabelle 4-101) sowie durch die gleichzeitig bestehende Dysphagie als erkrankungsbezogen eingestuft wurde. Die Aspiration der Nahrung und Atemnot traten zwei Tage nach dem Absetzen von Doxecitin und Doxribtimin wegen eines Diarrhoe-Ereignisses auf. Der Sponsor stufte die Assoziation des Aspirations-Ereignisses mit Doxecitin und Doxribtimin als unwahrscheinlich ein. Vielmehr führte der Sponsor sie auf die medizinische Vorgeschichte der behandelten Person zurück, die durch TK2d-bedingte Atem- und Ernährungsbeschwerden, darunter wiederkehrende Pneumonien und Aspirationen, gekennzeichnet war (33).

4.3.2.3.3.3.1.2 Detaildarstellung der UE nach SOC und PT

Aufgrund der begrenzten Datenverfügbarkeit in der Studie TK0114 erfolgt für diese Studie keine Detaildarstellung der UE nach SOC und PT, sodass im Folgenden nur Ergebnisse der ISS dargestellt werden.

UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten nach SOC und PT

Tabelle 4-102: Ergebnisse zu UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISS: SS)

SOC *PT*	**Behandelte** **(N = 50)** **n (%)**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (10,0)
Herzerkrankungen	5 (10,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	5 (10,0)
Augenerkrankungen	5 (10,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	36 (72,0)
Abdominalschmerz	10 (20,0)
Diarrhoe	34 (68,0)
Dysphagie	5 (10,0)
Erbrechen	13 (26,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	25 (50,0)
grippeähnliche Erkrankung	5 (10,0)
Fieber	18 (36,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	36 (72,0)
COVID-19	17 (34,0)
Ohreninfektion	7 (14,0)
Gastroenteritis	9 (18,0)
Grippe	7 (14,0)
Pneumonie	7 (14,0)
Atemwegsinfektion	8 (16,0)
Infektion der oberen Atemwege	16 (32,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	17 (34,0)
Oberschenkelfraktur	5 (10,0)
Untersuchungen	28 (56,0)
Alanin-Aminotransferase erhöht	11 (22,0)
Anionenlücke erhöht	7 (14,0)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	9 (18,0)
Basophilenzahl erhöht	5 (10,0)

SOC *PT*	**Behandelte** **(N = 50)** **n (%)**
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	8 (16,0)
Milchsäure im Blut erhöht	7 (14,0)
Thrombozytenzahl erhöht	5 (10,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10 (20,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	15 (30,0)
Erkrankungen des Nervensystems	18 (36,0)
Kopfschmerzen	11 (22,0)
Psychiatrische Erkrankungen	9 (18,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	7 (14,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	29 (58,0)
akute respiratorische Insuffizienz	5 (10,0)
Husten	11 (22,0)
Dyspnoe	5 (10,0)
Schmerzen im Oropharynx	7 (14,0)
Rhinorrhoe	15 (30,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	17 (34,0)
Ausschlag	7 (14,0)
Quelle: (69)	

Tabelle 4-103: Ergebnisse zu UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, mit ≥ 10 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISS: SS)

SOC *PT*	**Behandelte** **(N = 50)** **n (%)**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	31 (62,0)
Abdominalschmerz	7 (14,0)
Diarrhoe	31 (62,0)
Erbrechen	9 (18,0)
Untersuchungen	18 (36,0)
Alanin-Aminotransferase erhöht	9 (18,0)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	7 (14,0)
Quelle: (69)	

Bei den Behandelten des SS wurden die UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten am häufigsten den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (72,0 %), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (72,0 %) und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“ (58,0 %) zugeordnet (Tabelle 4-102). Die UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten ließen sich am häufigsten den PT „Diarrhoe“ (68,0 %), „Fieber“ (36,0 %) und „COVID-19“ (34,0 %) zuordnen (Tabelle 4-102).

Bei den UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, traten UE in den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (62,0 %) und „Untersuchungen“ (36,0 %) mit einer Inzidenz ≥ 10 % auf. Dabei ließen sich diese UE am häufigsten den PT „Diarrhoe“ (62,0 %), „Erbrechen“ (18,0 %) sowie „Alanin-Aminotransferase erhöht“ (18,0 %) zuordnen (Tabelle 4-103).

Eine Einordnung dieser Ergebnisse ist im Abschnitt „Einordnung der UE auf SOC- und PT-Ebene“ zu finden.

SUE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten nach SOC und PT

Tabelle 4-104: Ergebnisse zu SUE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISS: SS)

SOC *PT*	**Behandelte** **(N = 50)** **n (%)**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (10,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (8,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (28,0)
Pneumonie	5 (10,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (12,0)
Oberschenkelfraktur	4 (8,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (6,0)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (10,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (6,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	9 (18,0)
akute respiratorische Insuffizienz	5 (10,0)
Quelle: (69)	

Tabelle 4-105: Ergebnisse zu SUE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, mit ≥ 5 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISS: SS)

SOC *PT*	**Behandelte** **N = 50** **n (%)**
Keine Beobachtungen, die diese Kriterien erfüllen.	-
Quelle: (69)	

Bei den Behandelten des SS wurden die SUE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten am häufigsten den SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (28,0 %), „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“ (18,0 %) und „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (12,0 %) zugeordnet (Tabelle 4-104). Die SUE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten ließen sich den PT „Pneumonie“ (10,0 %), „akute respiratorische Insuffizienz“ (10,0 %) und „Oberschenkelfraktur“ (8,0 %) zuordnen (Tabelle 4-104). Bei weiterer Betrachtung traten keine SUE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren mit einer Inzidenz von 5 % auf (Tabelle 4-105).

Schwere UE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten nach SOC und PT

Tabelle 4-106: Ergebnisse zu schweren UE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISS: SS)

SOC *PT*	**Behandelte** **(N = 50)** **n (%)**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (26,0)
Abdominalschmerz	4 (8,0)
Diarrhoe	7 (14,0)
Übelkeit	3 (6,0)
Erbrechen	4 (8,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (20,0)
Fieber	8 (16,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (18,0)
Pneumonie	3 (6,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (10,0)
Untersuchungen	13 (26,0)
Anionenlücke erhöht	5 (10,0)
Basophilenzahl erhöht	3 (6,0)
Milchsäure im Blut erhöht	3 (6,0)
Hämoglobin erhöht	3 (6,0)
Thrombozytenzahl erhöht	3 (6,0)
Leukozytenzahl erhöht	3 (6,0)
Erkrankungen des Nervensystems	7 (14,0)
Kopfschmerzen	3 (6,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	14 (28,0)
akute respiratorische Insuffizienz	4 (8,0)
Husten	8 (16,0)
Rhinorrhoe	3 (6,0)
Quelle: (69)	

Tabelle 4-107: Ergebnisse zu schweren UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, mit ≥ 5 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISS: SS)

SOC *PT*	**Behandelte** **(N = 50)** **n (%)**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (16,0)
Abdominalschmerz	3 (6,0)
Diarrhoe	7 (14,0)
Übelkeit	3 (6,0)
Erbrechen	3 (6,0)
Untersuchungen	5 (10,0)
Quelle: (69)	

Bei den Behandelten des SS wurden die schweren UE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten am häufigsten den SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“ (28,0 %), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (26,0 %), und „Untersuchungen“ (26,0 %) zugeordnet (Tabelle 4-106). Die schweren UE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten ließen sich am häufigsten den PT „Fieber“ (16,0 %), „Husten“ (16,0 %) und „Diarrhoe“ (14,0 %) zuordnen. Für schwere UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, traten UE in den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (16,0 %) und „Untersuchungen“ (10,0 %) mit einer Inzidenz ≥ 5 % auf. Dabei ließen sich die UE in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ am häufigsten dem PT „Diarrhoe“ (14,0 %) zuordnen (Tabelle 4-107). Weiterhin wurden jeweils 6,0 % der UE in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ den PT „Abdominalschmerz“, „Übelkeit“ und „Erbrechen“ zugeordnet.

Eine Einordnung dieser Ergebnisse ist in Abschnitt „Einordnung der UE auf SOC- und PT-Ebene“ zu finden.

UE bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und mit ≥ 1 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten nach SOC und PT

Tabelle 4-108: Ergebnisse zu UE bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und mit ≥ 1 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISS: SS)

SOC *PT*	**Behandelte** **N = 50** **n (%)**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	36 (72,0)
Abdominalschmerz	10 (20,0)
Diarrhoe	34 (68,0)
Erbrechen	13 (26,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	25 (50,0)
Fieber	18 (36,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	36 (72,0)
COVID-19	17 (34,0)
Infektion der oberen Atemwege	16 (32,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	17 (34,0)
Untersuchungen	28 (56,0)
Alanin-Aminotransferase erhöht	11 (22,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10 (20,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	15 (30,0)
Erkrankungen des Nervensystems	18 (36,0)
Kopfschmerzen	11 (22,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	29 (58,0)
Husten	11 (22,0)
Rhinorrhoe	15 (30,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	17 (34,0)
Quelle: (69)	

Tabelle 4-109: Ergebnisse zu UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und mit ≥ 1 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISS: SS)

SOC *PT*	**Behandelte** **N = 50** **n (%)**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	31 (62,0)
Diarrhoe	31 (62,0)
Untersuchungen	18 (36,0)
Quelle: (69)	

Bei den Behandelten des SS wurden die UE bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und mit ≥ 1 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten am häufigsten den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (72,0 %), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (72,0 %), und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“ (58,0 %) zugeordnet (Tabelle 4-108). Die UE bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und mit ≥ 1 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten ließen sich am häufigsten den PT „Diarrhoe“ (68,0 %), „Fieber“ (36,0 %) und „COVID-19“ (34,0 %) zuordnen.

Für UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, traten UE in den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (62,0 %) und „Untersuchungen“ (36,0 %) bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und mit ≥ 1 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten auf. Dabei ließen sich diese UE am häufigsten den PT „Diarrhoe“ (62,0 %) zuordnen (Tabelle 4-109).

Auf eine Einordnung der Analysen, in denen UE bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und mit ≥ 1 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten nach SOC und PT untersucht wurden, wird in diesem Dossier verzichtet, dass es sich bei der Analyse zu den UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten nach SOC und PT (Tabelle 4-102 und Tabelle 4-103) bei einer Populationsgröße von N = 50 um die konservativere Auswertung handelt.

UE, die zum Studienabbruch führten nach SOC und PT

Tabelle 4-110: Ergebnisse zu UE, die zum Studienabbruch führten, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISS: SS)

SOC *PT*	**Behandelte** **N = 50** **n (%)**
Keine Beobachtungen, die diese Kriterien erfüllen.	-
Quelle: (69)	

Tabelle 4-111: Ergebnisse zu UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren und die zum Studienabbruch führten, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISS: SS)

SOC *PT*	**Behandelte** **N = 50** **n (%)**
Keine Beobachtungen, die diese Kriterien erfüllen.	-
Quelle: (69)	

Bei den Behandelten des SS sind keine UE, die zum Studienabbruch führten, aufgetreten (Tabelle 4-110 und Tabelle 4-111).

Eine Einordnung dieser Ergebnisse ist in Abschnitt „Einordnung der UE auf SOC- und PT-Ebene“ zu finden.

UE, die zum Behandlungsabbruch führten nach SOC und PT

Tabelle 4-112: Ergebnisse zu UE, die zum Behandlungsabbruch führten, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISS: SS)

SOC *PT*	**Behandelte** **N = 50** **n (%)**
Patientinnen und Patienten mit mindestens einem UE, das zum Behandlungsabbruch führte	2 (4,0)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	1 (2,0)
Mitochondriale DNS-Depletion	1 (2,0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (2,0)
Krampfanfall	1 (2,0)
Quelle: (69)	

Tabelle 4-113: Ergebnisse zu UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren und die zum Behandlungsabbruch führten, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISS: SS)

SOC *PT*	**Behandelte** **N = 50** **n (%)**
Keine Beobachtungen, die diese Kriterien erfüllen.	-
Quelle: (69)	

Bei zwei Behandelten des SS (4,0 %) trat mindestens ein UE auf, das zum Behandlungsabbruch führte (Tabelle 4-112). Ein UE (2,0 %) wurde der SOC „Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen“ zugeordnet, und ein UE (2,0 %) wurde der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ zugeordnet. Ein UE (2,0 %) wurde dem PT „Mitochondriale DNS-Depletion“ zugeordnet, und ein UE (2,0 %) wurde dem PT „Krampfanfall“ zugeordnet. Keines dieser beiden UE war mit der Studienmedikation assoziiert (Tabelle 4-113).

Einordnung der UE auf SOC- und PT-Ebene

Im Rahmen der Detaildarstellung der UE nach SOC und PT wurden die PT „Diarrhoe“ (62,0 %), „Erbrechen“ (18,0 %) und „Alanin-Aminotransferase erhöht“ (18,0 %) als die drei häufigsten UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, dokumentiert. Zudem wurden auch „Abdominalschmerz“ und „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ mit einer Inzidenz von jeweils 14 % als UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, dokumentiert (Tabelle 4-103). Im direkten Vergleich mit den in Tabelle 4-102 gelisteten jeglichen UE erwiesen sich die meisten gelisteten SOC und PT bei einer Inzidenz von 10 % somit nachweislich als nicht mit der Studienmedikation assoziiert.

Es traten keine SUE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, mit einer Inzidenz von ≥ 5 % auf (Tabelle 4-105), was verdeutlicht, dass die in Tabelle 4-104 gelisteten jeglichen SUE nicht auf die Studienmedikation zurückzuführen waren. Auch die Detaildarstellung nach SOC und PT bestätigt somit die Annahme, dass die beobachteten SUE auf andere Faktoren, wie zum Beispiel die multisystemische Krankheitsmanifestationen der TK2d, zurückzuführen sein könnten.

Bei einer detaillierten Betrachtung der schweren UE auf SOC- und PT-Ebene bei einer Inzidenz von ≥ 5 % wurden die PT „Diarrhoe“ (14,0 %), sowie „Abdominalschmerz“, „Übelkeit“ und „Erbrechen“ (jeweils 6,0 %) als schwere UE dokumentiert, die mit der Studienmedikation assoziiert waren (Tabelle 4-107). Im direkten Vergleich mit den in Tabelle 4-106 gelisteten jeglichen schweren UE erwiesen sich die meisten gelisteten SOC und PT bei einer Inzidenz von ≥ 5 % somit nachweislich als nicht mit der Studienmedikation assoziiert.

Nach einem Behandlungszeitraum von ca. 5,9 Jahren wurde bei den Behandelten des SS kein UE, das zum Studienabbruch einer behandelten Person führte, beobachtet. Bei zwei Behandelten trat ein UE auf, das zum Behandlungsabbruch führte (Tabelle 4-112), beide UE (PT „Mitochondriale DNS-Depletion“ und PT „Krampfanfall“) waren jedoch nicht mit der Studienmedikation assoziiert (Tabelle 4-113). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die aufgetretenen UE im klinischen Entwicklungsprogramm nur vorübergehend auftraten und/oder gut beherrschbar waren.

Im Weiteren werden die mit der Studienmedikation assoziierten Ereignisse, die den PT „Diarrhoe“, „Abdominalschmerz“, „Übelkeit“ und „Erbrechen“, (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“) sowie die aufgetretenen Ereignisse, die den PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“ bzw. „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ (SOC „Untersuchungen“) zugeordnet werden, betrachtet.

Diarrhoe ist sowohl ein TK2d-bedingtes Symptom als auch eine bekannte unerwünschte Nebenwirkung von Doxecitin und Doxribtimin (2). Die bei den Behandelten des SS beobachteten Diarrhoe-Ereignisse waren zwar häufig mit der Studienmedikation assoziiert, aber mehrheitlich keine schweren bzw. schwerwiegenden Ereignisse (Tabelle 4-104, Tabelle 4-105, Tabelle 4-106, Tabelle 4-107) (31). Zudem kam es zu keinem Behandlungs- oder Studienabbruch aufgrund von Diarrhoe (Tabelle 4-110, Tabelle 4-111, Tabelle 4-112, Tabelle 4-113). Gemäß ISS-Report trat Diarrhoe zu Beginn der Behandlung häufiger auf, die Inzidenz reduzierte sich aber im weiteren Behandlungsverlauf (31, 34). Die meisten Diarrhoe-Ereignisse waren selbstlimitierend oder ließen sich mit einer vorübergehenden Dosisreduktion beheben, wobei gemäß den Angaben im Risk Management Plan unter 133 Ereignissen lediglich in 16 Fällen (12 %) eine Dosisreduktion erforderlich war (2, 31). Zudem traten Diarrhoe-Ereignisse bei einer geringeren Dosis von Doxecitin und Doxribtimin seltener auf (31). Weiterhin gab es während des klinischen Entwicklungsprogramms keine Hinweise darauf, dass Diarrhoe-Ereignisse, die unter der Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin auftraten, mit einem Gewichtsverlust assoziiert waren oder zu Gedeihstörungen führten (34).

Die im Rahmen der ISS beobachteten Ereignisse von Abdominalschmerz, Übelkeit und Erbrechen waren zwar häufiger mit der Studienmedikation assoziiert, aber nur bei jeweils 6 % der Patientinnen und Patienten traten schwere bzw. schwerwiegende Ereignisse auf (Tabelle 4-104, Tabelle 4-105, Tabelle 4-106, Tabelle 4-107). Keines der Ereignisse führte zu einem Behandlungs- oder Studienabbruch (Tabelle 4-110, Tabelle 4-111, Tabelle 4-112, Tabelle 4-113). Darüber hinaus war die Mehrheit der Fälle selbstlimitierend, und die Ereignisse waren in der Regel nur von kurzer Dauer (Abdominalschmerz: Median 1,5 Tage (Q1 1,0; Q3 4,0); Übelkeit: 2,0 Tage (Q1 1,0; Q3 3,0). Für Erbrechen wird im ISS-Report keine mediane Zeit angegeben (34).

Des Weiteren wurde die PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“ und „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ im Rahmen der Detaildarstellung der UE nach SOC und PT dokumentiert. Hierbei ist zu beachten, dass bei Patientinnen und Patienten mit TK2d aufgrund ihrer Erkrankung bereits Erhöhungen der Leberenzymwerte bestehen können (3, 18). Diese bei den Behandelten des SS beobachteten Ereignisse waren zwar mehrheitlich mit der Studienmedikation assoziiert, aber keines der Ereignisse wurde als schwer oder schwerwiegend eingestuft (Tabelle 4-104, Tabelle 4-105) (31). Zudem kam es zu keinem Behandlungs- oder Studienabbruch aufgrund von erhöhten ALT- bzw. AST-Werten (Tabelle 4-110, Tabelle 4-111, Tabelle 4-112, Tabelle 4-113). Gemäß ISS-Report waren erhöhte ALT- und AST-Werte in der Regel vorübergehend, traten zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf und klangen im Laufe der Zeit bei fortgesetzter Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin wieder ab, was darauf hindeutet, dass die Transaminasewerte durch die Fortsetzung der Behandlung im Allgemeinen nicht beeinflusst wurden (31). Darüber hinaus waren die Ereignisse nicht mit einer klinisch bestätigten Leberschädigung assoziiert (34).

4.3.2.3.3.3.1.3 Zusammenfassung der Verträglichkeit

Im vorliegenden Dossier werden Verträglichkeitsdaten des SS der ISS und des ES der Studie TK0114 dargestellt.

Bei Betrachtung der Gesamtraten der UE (82,0 %) zeigte sich insbesondere unter Berücksichtigung von UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren (64,0 %), dass die UE der ISS überwiegend mild bis moderat ausgeprägt waren und sich in der Regel ohne wesentliche therapeutische Anpassungen beherrschen ließen (31).

Bei Betrachtung der SUE der ISS ergab sich eine drastische Reduktion der Inzidenzrate von 50,0 % auf lediglich 8,0 % bei alleiniger Berücksichtigung derjenigen SUE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren. Dies stützt die Annahme, dass die hohe Rate an SUE auf andere Faktoren wie multisystemische Krankheitsmanifestationen, die bei mitochondrialen Erkrankungen wie der TK2d häufig auftreten, zurückzuführen sein könnte (3, 4, 32). Dabei sind häufig verschiedene Organsysteme betroffen, darunter das Herz, das endokrine System, das zentrale Nervensystem, die Leber, die Nieren und das Magen-Darm-System (3, 4, 32). Auch die Inzidenzrate der schweren UE reduzierte sich unter Berücksichtigung derjenigen schweren UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, von 50 % auf 22 % und reduzierte sich bei alleiniger Betrachtung der UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse weiter auf 14 %.

Nach einem Behandlungszeitraum von ca. 5,9 Jahren wurde bei den Behandelten des SS kein UE, das zum Studienabbruch einer behandelten Person führte, beobachtet. Bei zwei Behandelten trat ein UE auf, das zum Behandlungsabbruch führte, beide UE waren jedoch nicht mit der Studienmedikation assoziiert. In der Gesamtschau deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die aufgetretenen UE im klinischen Entwicklungsprogramm nur vorübergehend auftraten und/oder gut beherrschbar waren. Darüber hinaus waren die zwei aufgetretenen Todesfälle in der ISS nicht mit der Studienmedikation assoziiert.

In der Studie TK0114 trat bei einer behandelten Person (3,4 %) ein UE, dass zum Tod führte, auf. Die betroffene behandelte Person verstarb aufgrund eines SUE (Aspirationspneumonie, Grad 4), welches von der Prüfärztin bzw. dem Prüfarzt als möglicherweise mit der Studienmedikation assoziiert sowie durch die gleichzeitig bestehende Dysphagie als erkrankungsbezogen eingestuft wurde. Die Aspiration der Nahrung und Atemnot traten zwei Tage nach dem Absetzen von Doxecitin und Doxribtimin wegen eines Diarrhoe-Ereignisses auf. Der Sponsor stufte die Assoziation des Aspirations-Ereignisses mit Doxecitin und Doxribtimin als unwahrscheinlich ein. Vielmehr führte der Sponsor das Ereignis auf die medizinische Vorgeschichte der behandelten Person zurück, die durch TK2d-bedingte Atem- und Ernährungsbeschwerden, darunter wiederkehrende Pneumonien und Aspirationen, gekennzeichnet war (33).

Im Rahmen der Detaildarstellung der UE der ISS nach SOC und PT wurden die PT „Diarrhoe“ (62,0 %), „Erbrechen“ (18,0 %) und „Alanin-Aminotransferase erhöht“ (18,0 %) als die drei häufigsten UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, dokumentiert. Zudem wurden auch „Abdominalschmerz“ und „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ mit einer Inzidenz von jeweils 14 % als UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, dokumentiert (Tabelle 4-103). Auf SOC- und PT-Ebene traten keine SUE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, mit einer Inzidenz von ≥ 5 % auf. Als schwere UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, wurden die PT „Diarrhoe“ (14,0 %), sowie „Abdominalschmerz“, „Übelkeit“ und „Erbrechen“ (jeweils 6 %) dokumentiert (Tabelle 4-107).

Diarrhoe ist sowohl ein TK2d-bedingtes Symptom als auch eine bekannte unerwünschte Nebenwirkung von Doxecitin und Doxribtimin (2). Die bei den Behandelten des SS beobachteten Diarrhoe-Ereignisse waren zwar häufig mit der Studienmedikation assoziiert, aber mehrheitlich keine schweren bzw. schwerwiegenden Ereignisse (Tabelle 4-104, Tabelle 4-105, Tabelle 4-106, Tabelle 4-107) (31). Zudem kam es zu keinem Behandlungs- oder Studienabbruch aufgrund von Diarrhoe (Tabelle 4-110, Tabelle 4-111, Tabelle 4-112, Tabelle 4-113). Gemäß ISS-Report trat Diarrhoe zu Beginn der Behandlung häufiger auf, die Inzidenz reduzierte sich aber im weiteren Behandlungsverlauf (31, 34). Die meisten Diarrhoe-Ereignisse waren selbstlimitierend oder ließen sich mit einer vorübergehenden Dosisreduktion beheben, wobei gemäß den Angaben im Risk Management Plan unter 133 Ereignissen lediglich in 16 Fällen (12 %) eine Dosisreduktion erforderlich war (2, 31). Zudem traten Diarrhoe-Ereignisse bei einer geringeren Dosis von Doxecitin und Doxribtimin seltener auf (31). Weiterhin gab es während des klinischen Entwicklungsprogramms keine Hinweise darauf, dass Diarrhoe-Ereignisse, die unter der Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin auftraten, mit einem Gewichtsverlust assoziiert waren oder zu Gedeihstörungen führten (34).

Die im Rahmen der ISS beobachteten Ereignisse von Abdominalschmerz, Übelkeit und Erbrechen waren zwar häufiger mit der Studienmedikation assoziiert, aber nur bei jeweils 6 % der Patientinnen und Patienten traten schwere bzw. schwerwiegende Ereignisse auf (Tabelle 4-104, Tabelle 4-105, Tabelle 4-106, Tabelle 4-107). Keines der Ereignisse führte zu einem Behandlungs- oder Studienabbruch (Tabelle 4-110, Tabelle 4-111, Tabelle 4-112, Tabelle 4-113). Darüber hinaus war die Mehrheit der Fälle selbstlimitierend, und die Ereignisse waren in der Regel nur von kurzer Dauer (Abdominalschmerz: Median 1,5 Tage (Q1 1,0; Q3 4,0); Übelkeit: 2,0 Tage (Q1 1,0; Q3 3,0). Für Erbrechen wird im ISS-Report keine mediane Zeit angegeben (34).

Des Weiteren wurde die PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“ und „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ im Rahmen der Detaildarstellung der UE nach SOC und PT dokumentiert. Hierbei ist zu beachten, dass bei Patientinnen und Patienten mit TK2d aufgrund ihrer Erkrankung bereits Erhöhungen der Leberenzymwerte bestehen können (3, 18). Diese bei den Behandelten des SS beobachteten Ereignisse waren zwar mehrheitlich mit der Studienmedikation assoziiert, aber keines der Ereignisse wurde als schwer oder schwerwiegend eingestuft (Tabelle 4-104, Tabelle 4-105) (31). Zudem kam es zu keinem Behandlungs- oder Studienabbruch aufgrund von erhöhten ALT- bzw. AST-Werten (Tabelle 4-110, Tabelle 4-111, Tabelle 4-112, Tabelle 4-113). Gemäß ISS-Report waren erhöhte ALT- und AST-Werte in der Regel vorübergehend, traten zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf und klangen im Laufe der Zeit bei fortgesetzter Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin wieder ab, was darauf hindeutet, dass die Transaminasewerte durch die Fortsetzung der Behandlung im Allgemeinen nicht beeinflusst wurden (31). Darüber hinaus waren die Ereignisse nicht mit einer klinisch bestätigten Leberschädigung assoziiert (34).

Bei der Interpretation der Verträglichkeitsdaten der ISS ist zu berücksichtigen, dass die mediane Behandlungsdauer mit 71,79 Monaten deutlich über dem liegt, was in klassischen pivotalen Studienprogrammen üblich ist. Schon aufgrund der sehr langen Beobachtungsdauer ist eine höhere Anzahl an Ereignissen zur Verträglichkeit zu erwarten. Daher hilft bei der Einordnung der Ergebnisse die Berücksichtigung der Studie TK0114.

Da die mediane Behandlungsdauer der Studie TK0114, welche 9,86 Monate betrug, deutlich kürzer als die mediane Behandlungsdauer der ISS (Median: 71,79 Monate) war, zeigten sich für die Studie TK0114 geringere Inzidenzraten für die UE (20,7 %), SUE (17,2 %) und UE nach Schweregrad (CTCAE Grad ≥ 3 (8,0 %) bzw. für die UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren (UE: 6,9 %; SUE: 6,9 %; schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3): 4,0 %). Aufgrund der begrenzten Datenverfügbarkeit in der Studie TK0114 erfolgt für diese Studie keine Detaildarstellung der UE nach SOC und PT. Insgesamt traten in der Studie TK0114 vergleichbare Ereignisse zur Verträglichkeit wie in der ISS auf (33), jedoch lassen sie sich unter Berücksichtigung der Beobachtungsdauer im Hinblick auf die Häufigkeit besser einordnen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass das Verträglichkeitsprofil der Therapie mit Doxecitin und Doxribtimin akzeptabel, gut handhabbar und mit dem Erreichen der Therapieziele vereinbar ist. Insgesamt stehen die Ergebnisse aus der Verträglichkeit den positiven Aspekten der Therapie in dieser schweren deterministisch verlaufenden Erkrankung nicht entgegen.

Die Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext für die Endpunkte in der Nutzendimension Verträglichkeit sind im Abschnitt 4.3.2.3.2.3 dargestellt.

4.3.2.3.3.4 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.

Für die Mortalitätsendpunkte Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn und Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn im Rahmen der ISE-ETT wurden die in Tabelle 4-114 dargestellten Subgruppenanalysen durchgeführt. Diese definierten Subgruppen inklusive ihrer Unterteilung anhand der Ausprägungsmerkmale waren a priori im SAP der ISE-Analyse definiert. In der ISE-Analyse erfolgte eine deskriptive Darstellung der Subgruppen für alle erhobenen Endpunkte. Im vorliegenden Dossier werden Subgruppen nur für die Endpunkte Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn und Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn post hoc berechnet. Es wird die in Abschnitt 4.2.5.6.3.4 beschriebene Methodik verwendet.

Für den Mortalitätsendpunkt Todesfälle, die Morbiditätsendpunkte in den Funktionsbereichen Motorik, Atmung und Ernährung sowie die Verträglichkeitsendpunkte liegt keine direkt vergleichende Evidenz vor. Die Darstellung erfolgt basierend auf nicht-adjustierten Responderanalysen (Morbidität) bzw. weiteren deskriptiven Analysen (Morbidität, Verträglichkeit). Subgruppenanalysen werden daher nicht dargestellt.

Tabelle 4-114: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen zu den Endpunkten zur Zeit bis zum Tod – ISS-ETT

Endpunkt Analyse	**Alter bei Symptombeginn**	**Alter bei Behandlungsbeginn**[a]	**Behandlungsverzögerung**	**Behandlungsdauer**	**Geschlecht**	**Geografische Region des Wohnortes**	**Gehfähigkeit**	**Geburtsjahr**	**Indexpatientinnen und -patienten**
Mortalität									
Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn									
ISE-ETT	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn									
ISE-ETT	●	●	●	●	●	●	●	●	●

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse.
a: Die Subgruppe Alter bei Behandlungsbeginn wurde in zwei Kategorien ausgewertet:
Kategorie 1: ≤ 2,0 Jahre alt vs. > 2,0 bis ≤ 12,0 Jahre alt vs. > 12,0 bis < 18,0 Jahre alt vs. ≥ 18,0 Jahre alt;
Kategorie 2: ≤ 18,0 Jahre alt vs. > 18,0 Jahre alt
Quelle: (69)

Damit eine Ergebnissicherheit gewährleistet werden kann, wurden Subgruppenanalysen für die in Tabelle 4-114 dargestellten Subgruppen durchgeführt, bei denen jede Subgruppenkategorie mindestens zehn Patientinnen bzw. Patienten umfasst und/oder in jeder Subgruppe mindestens zehn Ereignisse auftreten (10). Für den Fall, dass diese Regel nicht erfüllt war, ist dies in den Tabellen mit NA gekennzeichnet. Subgruppenanalysen, in denen in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten und kein Ergebnis berechnet werden konnte, wurde ein ND zugeordnet. Subgruppenanalysen, in denen kein Ergebnis berechnet werden konnte (z. B. aufgrund von fehlender Konvergenz), wurden in den Tabellen mit NB gekennzeichnet.

In der nachfolgenden Tabelle 4-115 ist eine Übersicht der berechneten p-Werte der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen zu den Mortalitätsendpunkten Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn und Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn im Rahmen der ISE-ETT dargestellt. Resultierte aus den Interaktionstests ein p-Wert < 0,05, werden die Ergebnisse auf Endpunktebene aufgeführt. Die Subgruppenanalysen, die keinen signifikanten Interaktions-p-Wert haben, werden detailliert in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-115: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen zu den Endpunkten zur Zeit bis zum Tod – ISE-ETT

Endpunkt Analyse	**Alter bei Symptombeginn**	**Alter bei Behandlungsbeginn**[a]	**Behandlungsverzögerung**	**Behandlungsdauer**	**Geschlecht**	**Geografische Region des Wohnortes**	**Gehfähigkeit**	**Geburtsjahr**	**Nur Indexpatientinnen und -patienten**
Mortalität									
Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn									
ISE-ETT	0,698	ND[b]	ND	ND	0,274	**0,026**	0,847	0,305	0,897
Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn									
ISE-ETT	0,297	ND[b]	ND	ND	0,160	0,066	NA	0,176	0,478

Es wurde ein Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung (behandelt/unbehandelt) und dem Interaktionsterm Subgruppe × Behandlung als unabhängige Variablen angewendet. Für den p-Wert der Interaktion wurde ein Modell mit den Faktoren Behandlung, Subgruppe und Subgruppe × Behandlung angewendet.
NA = Nicht anwendbar, da mindestens eine Subgruppe < 10 Patientinnen und Patienten hat und/oder alle Subgruppen < 10 Ereignisse haben
NB = Nicht berechenbar
ND = Nicht durchgeführt, da mindestens ein Behandlungsarm nur Ereignisse oder keine Ereignisse aufweist.
a: Die Subgruppe Alter bei Behandlungsbeginn wurde in zwei Kategorien ausgewertet:
Kategorie 1: ≤ 2,0 Jahre alt vs. > 2,0 bis ≤ 12,0 Jahre alt vs. > 12,0 bis < 18,0 Jahre alt vs. ≥ 18,0 Jahre alt;
Kategorie 2: ≤ 18,0 Jahre alt vs. > 18,0 Jahre alt
b: Das Ergebnis trifft sowohl auf Kategorie 1 als auch Kategorie 2 der Subgruppe zu.
Quelle: (69)

Für den Endpunkt Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn ergibt sich in der Analyse der Subgruppe „geografische Region des Wohnortes“ eine statistisch signifikante Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,026 (Tabelle 4-115). Im Rahmen der Subgruppenanalysen zum Endpunkt Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn wurden keine signifikanten Interaktionsterme beobachtet (Tabelle 4-115).

Tabelle 4-116: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zur „geografischen Region des Wohnortes“ für die Überlebenszeitanalyse für den Endpunkt Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISE-ETT: EP – IPTW)

Kategorie	**Behandelte N = 77**	**Unbehandelte N = 56**
Subgruppe „Geografische Region des Wohnortes“: Interaktionsterm (p-Wert) = 0,026		
Nordamerika		
N0[a]	17	24
Zensierte Patientinnen und Patienten, n (%)	15 (88,2)	17 (70,8)
Verstorbene Patientinnen und Patienten, n (%)	2 (11,8)	7 (29,2)
mit Firth-Korrektur *Behandelte vs. Unbehandelte*[b]		
HR [95%-KI]	0,57 [0,10; 2,74]	
LR-Test p-Wert	0,369	
Wald-Test p-Wert	0,523	
Europa		
N0[a]	25	15
Zensierte Patientinnen und Patienten, n (%)	25 (100,0)	5 (33,3)
Verstorbene Patientinnen und Patienten, n (%)	0 (0,0)	10 (66,7)
mit Firth-Korrektur *Behandelte vs. Unbehandelte*[b]		
HR [95%-KI]	0,02 [0,00; 0,14]	
LR-Test p-Wert	< 0,001	
Wald-Test p-Wert	0,008	
Rest der Welt		
N0[a]	35	17
Zensierte Patientinnen und Patienten, n (%)	34 (97,1)	5 (29,4)
Verstorbene Patientinnen und Patienten, n (%)	1 (2,9)	12 (70,6)

Kategorie	Behandelte N = 77	Unbehandelte N = 56
Subgruppe „Geografische Region des Wohnortes“: Interaktionsterm (p-Wert) = 0,026		
mit Firth-Korrektur *Behandelte vs. Unbehandelte*[b]		
HR [95%-KI]	0,01 [0,00; 0,09]	
LR-Test p-Wert	< 0,001	
Wald-Test p-Wert	0,003	
Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin an.		
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in die Analyse eingeschlossen wurden. b: Es wurde ein Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung (behandelt/unbehandelt) und mit dem Interaktionsterm Subgruppe × Behandlung als unabhängige Variablen angewendet. Für die HR der einzelnen Ausprägungen wurde ein Modell mit dem Faktor Behandlung (behandelt/unbehandelt) angewendet. Quelle: (69)		

Tabelle 4-117: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zur „geografischen Region des Wohnortes“ für die Kaplan-Meier-Schätzer für den Endpunkt Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISE-ETT: EP – IPTW)

Kategorie	Behandelte N = 77	Unbehandelte N = 56
Nordamerika		
N0[a]	17	24
Patientinnen und Patienten unter Risiko zum Zeitpunkt 0[a]	17,7 (104,2)	15,6 (65,0)
Todesfälle, n (%)	2 (11,8)	7 (29,2)
zensiert, n (%)	15 (88,2)	17 (70,8)
Patientinnen und Patienten zensiert zum Zeitpunkt 0[a]	0	0
Kaplan-Meier Überlebensrate (%) [95 %-KI]	88,6 [73,2; 100,0]	47,0 [6,0; 88,0]
Kaplan-Meier-Schätzer (Jahre)		
25. Perzentil [95 %-KI]	NE [0,9; NE]	13,5 [2,1; NE]
50. Perzentil [95 %-KI]	NE	28,0 [13,5; NE]
75. Perzentil [95 %-KI]	NE	NE [28,0; NE]

Kategorie	Behandelte N = 77	Unbehandelte N = 56
Europa		
N0[a]	25	15
Patientinnen und Patienten unter Risiko zum Zeitpunkt 0[a]	23,3 (93,4)	15,2 (101,5)
Todesfälle, n (%)	0 (0,0)	10 (66,7)
zensiert, n (%)	25 (100,0)	5 (33,3)
Patientinnen und Patienten zensiert zum Zeitpunkt 0[a]	0	0
Kaplan-Meier Überlebensrate (%) [95 %-KI]	100,0 [100,0; 100,0]	18,4 [0,0; 38,2]
Kaplan-Meier-Schätzer (Jahre)		
25. Perzentil [95 %-KI]	NE	0,7 [0,4; 5,1]
50. Perzentil [95 %-KI]	NE	5,1 [0,7; 9,0]
75. Perzentil [95 %-KI]	NE	23,3 [5,1; NE]
Rest der Welt		
N0[a]	35	17
Patientinnen und Patienten unter Risiko zum Zeitpunkt 0[a]	34,0 (97,0)	24,5 (144,4)
Todesfälle, n (%)	1 (2,9)	12 (70,6)
zensiert, n (%)	34 (97,1)	5 (29,4)
Patientinnen und Patienten zensiert zum Zeitpunkt 0[a]	0	0
Kaplan-Meier Überlebensrate (%) [95 %-KI]	68,2 [14,8; 100,0]	25,0 [0,0; 50,5]
Kaplan-Meier-Schätzer (Jahre)		
25. Perzentil [95 %-KI]	30,3 [30,3; NE]	0,8 [0,5; 1,1]
50. Perzentil [95 %-KI]	NE [30,3; NE]	1,1 [1,0; NE]
75. Perzentil [95 %-KI]	NE [30,3; NE]	3,0 [1,1; NE]

a: Die Prozentanteile basieren auf den stabilisierten Gewichten des IPTW. Da die gewichtete Pseudopopulation größer als die tatsächliche Population sein kann, können sich die Prozentanteile auf > 100 % aufsummieren.
Quelle: (69)

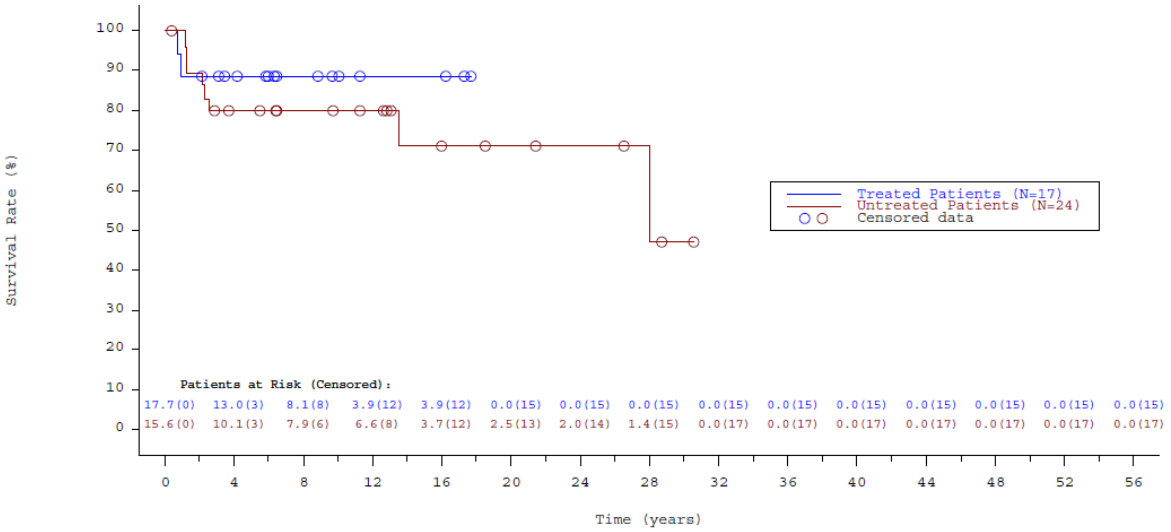


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für das Subgruppenmerkmal „Nordamerika“ für den Endpunkt Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISE-ETT: EP – IPTW)

Die Zahlen innerhalb der Abbildung stellen die Anzahl der Patientinnen und Patienten unter Risiko zu Beginn jedes Zeitraums dar, wobei die Zahlen in Klammern die Anzahl zensierter Patientinnen und Patienten jedes Zeitraums darstellen.

Die Kreissymbole stellen zensierte Patientinnen und Patienten dar.

Beim IPTW werden Patientinnen und Patienten basierend auf ihrem PS gewichtet. Daher wird die Anzahl an Patientinnen und Patienten unter Risiko als gewichtete Werte dargestellt, die Dezimalstellen enthalten können.

Quelle: (69)

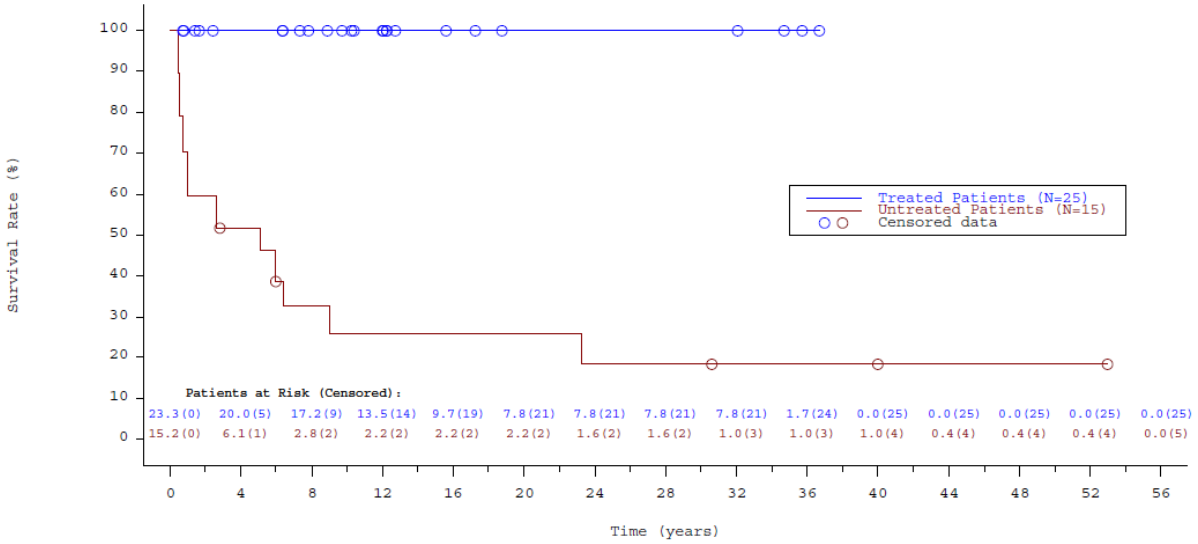


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für das Subgruppenmerkmal „Europa“ für den Endpunkt Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISE-ETT: EP – IPTW)

Die Zahlen innerhalb der Abbildung stellen die Anzahl der Patientinnen und Patienten unter Risiko zu Beginn jedes Zeitraums dar, wobei die Zahlen in Klammern die Anzahl zensierter Patientinnen und Patienten jedes Zeitraums darstellen.

Die Kreissymbole stellen zensierte Patientinnen und Patienten dar.

Beim IPTW werden Patientinnen und Patienten basierend auf ihrem PS gewichtet. Daher wird die Anzahl an Patientinnen und Patienten unter Risiko als gewichtete Werte dargestellt, die Dezimalstellen enthalten können.

Quelle: (69)

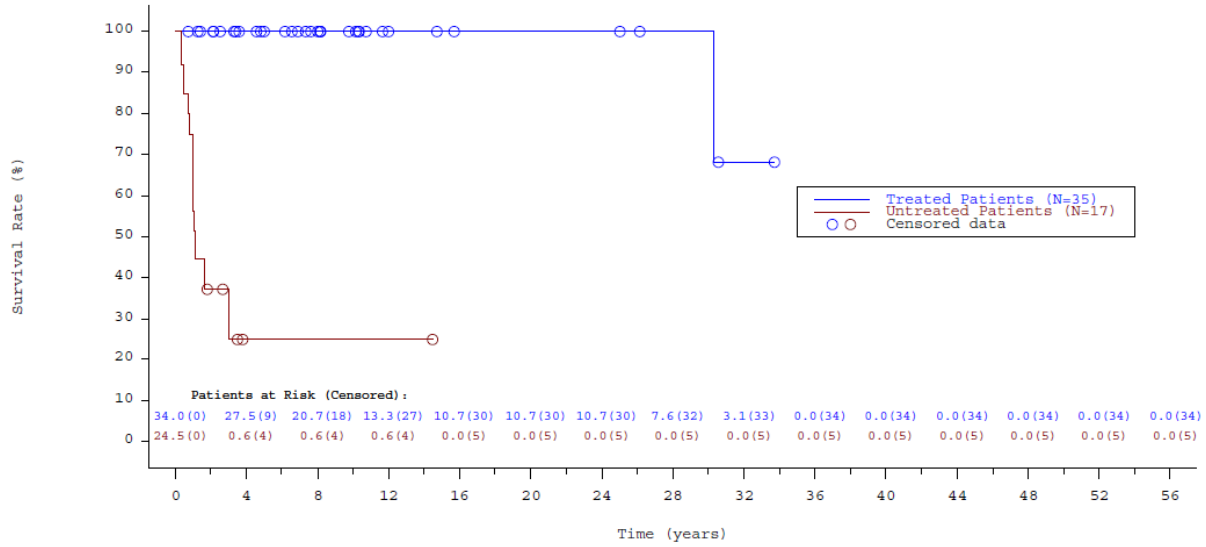


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für das Subgruppenmerkmal „Rest der Welt“ für den Endpunkt Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ISE-ETT: EP – IPTW)

Die Zahlen innerhalb der Abbildung stellen die Anzahl der Patientinnen und Patienten unter Risiko zu Beginn jedes Zeitraums dar, wobei die Zahlen in Klammern die Anzahl zensierter Patientinnen und Patienten jedes Zeitraums darstellen.

Die Kreissymbole stellen zensierte Patientinnen und Patienten dar.

Beim IPTW werden Patientinnen und Patienten basierend auf ihrem PS gewichtet. Daher wird die Anzahl an Patientinnen und Patienten unter Risiko als gewichtete Werte dargestellt, die Dezimalstellen enthalten können.

Quelle: (69)

77 Behandelte und 56 Unbehandelte wurden insgesamt in die Subgruppenanalyse zur „geografischen Region des Wohnortes“ des Endpunkts Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn mittels IPTW-Methode eingeschlossen (Tabelle 4-116). Nachfolgend werden die Ergebnisse dieser Subgruppenanalyse auf Endpunktebene für die EP – IPTW dargestellt.

17 Behandelte und 24 Unbehandelte mit Wohnort in Nordamerika wurden in die Subgruppenanalyse des Endpunkts Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn mittels IPTW-Methode eingeschlossen (Tabelle 4-116). Davon verstarben zwei Behandelte (11,8 %) sowie sieben Unbehandelte (29,2 %). Für die mit Doxecitin und Doxribtimin Behandelten zeigt sich im Vergleich zu Unbehandelten eine Reduktion des Sterberisikos, die jedoch statistisch nicht signifikant war (Firth-korrigiertes HR [95 %-KI]: 0,57 [0,10; 2,74]; LR-Test p = 0,369; Wald-Test p = 0,523). Die Kaplan-Meier-Überlebensrate war mit 88,6 % [95 %-KI: 73,2; 100,0] für die Behandelten beinahe doppelt so hoch wie für die Unbehandelten mit 47,0 % [95 %-KI: 6,0; 88,0]. Während sich die mediane Überlebensdauer für die Unbehandelten auf 28,0 Jahre [95 %-KI: 13,5; NE] belief, wurde sie für die Behandelten nicht erreicht, da am Ende der Beobachtungszeit fast alle Behandelten lebten und daher zensiert wurden. Abbildung 4-15 zeigt den Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven für das Subgruppenmerkmal „Nordamerika“ für die Überlebenszeitanalysen der Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn.

25 Behandelte und 15 Unbehandelte mit Wohnort in Europa wurden in die Subgruppenanalyse des Endpunkts Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn mittels IPTW-Methode eingeschlossen (Tabelle 4-116). Keine behandelte Person verstarb, während zehn Unbehandelte (66,7 %) verstarben. Es zeigte sich für Behandelte im Vergleich zu Unbehandelten eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos (Firth-korrigiertes HR [95 %-KI]: 0,02 [0,00; 0,14]; LR-Test p < 0,001; Wald-Test p = 0,008). Die Kaplan-Meier-Überlebensrate war mit 100,0 % [95 %-KI: 100,0; 100,0] für die Behandelten mehr als fünfmal so hoch wie für die Unbehandelten mit 18,4 % [95 %-KI: 0,0; 38,2].Während sich die mediane Überlebensdauer für die Unbehandelten auf 5,1 Jahre [95 %-KI: 0,7; 9,0] belief, wurde sie für die für die Behandelten nicht erreicht, da am Ende der Beobachtungszeit alle Behandelten lebten und daher zensiert wurden. Abbildung 4-16 zeigt den Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven für das Subgruppenmerkmal „Europa“ für die Überlebenszeitanalysen der Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn.

35 Behandelte und 17 Unbehandelte mit Wohnort im Rest der Welt wurden in die Subgruppenanalyse des Endpunkts Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn mittels IPTW-Methode eingeschlossen (Tabelle 4-116). Davon verstarben eine behandelte Person (2,9 %) sowie zwölf Unbehandelte (70,6 %). Es zeigte sich für Behandelte im Vergleich zu Unbehandelten eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos (Firth-korrigiertes HR [95 %-KI]: 0,01 [0,00; 0,09]; LR-Test p < 0,001; Wald-Test p = 0,003). Die Kaplan-Meier-Überlebensrate war mit 68,2 % [95 %-KI: 14,8; 100,0] für die Behandelten mehr als doppelt so hoch wie für die Unbehandelten mit 25,0 % [95 %-KI: 0,0; 50,5]. Während sich die mediane Überlebensdauer für die Unbehandelten auf 1,1 Jahre [95 %-KI: 1,0; NE] belief, wurde sie für die für die Behandelten nicht erreicht, da am Ende der Beobachtungszeit fast alle Behandelten lebten und daher zensiert wurden. Abbildung 4-17 zeigt den Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven für das Subgruppenmerkmal „Rest der Welt“ für die Überlebenszeitanalysen der Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn.

Die Ergebnisse für die Regionen Europa und Rest der Welt sind ohne Effektumkehr statistisch signifikant. Das nicht signifikante HR für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit einem Wohnort in Nordamerika bleibt < 1, was ebenfalls keine Effektumkehr für diese Region des Wohnortes anzeigt. Daher ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal „geografische Region des Wohnortes“ auszugehen.

Insgesamt wird daher unter Berücksichtigung der eingeschränkten Datenlage nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch ein Subgruppenmerkmal ausgegangen.

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.

Bei Doxecitin und Doxribtimin handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (OD) (5, 6). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung als belegt (1). Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht vorgelegt werden. Daher erfolgt die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungsstudien. Die Evidenz der höchstrangigen Evidenzstufe in diesem Dossier ist der adjustierte indirekte historische Vergleich der Endpunkte zur Zeit bis zum Tod in der Nutzendimension Mortalität, welcher auf den ISE-ETT-Analysen beruht.

Studienqualität

Für die im vorliegenden Dossier vorzunehmende Bewertung des Zusatznutzens von Doxecitin und Doxribtimin wurden zunächst Daten aus mehreren Einzelstudien im Rahmen der ISE-Analyse zusammengeführt. Hierfür wurden patientenindividuelle Daten der retrospektiven Einzelstudien MT-1621-101, MT-1621-107 und TK0114, der einarmigen prospektiven Studie TK0102, der Updated-UPD sowie zusätzliche Daten der retrospektiven Studien TK0110 und TK0112 berücksichtigt. Basierend auf der ISE wurden für die Endpunkte zur Zeit bis zum Tod (Nutzendimension Mortalität) vergleichende Analysen durchgeführt, bei denen die zusammengeführten individuellen Daten von Behandelten der genannten Studien mit einer externen unbehandelten historischen Kontrollkohorte (ISE-MUPD) verglichen wurden. Für diesen adjustierten indirekten historischen Vergleich wurde gemäß den Anforderungen der IQWiG Rapid Reports (7, 8) eine ETT durchgeführt (ISE-ETT), in der eine umfassende, im Vergleich zur ISE zusätzliche Adjustierung der Analysen vorgenommen wurde. Dadurch wurde der fehlenden Randomisierung der Behandlungszuteilung Rechnung getragen und die Vergleichbarkeit der Behandlungsarme hinsichtlich wichtiger prognostischer Faktoren gewährleistet. Diese post hoc generierten Analysen der ISE-ETT werden im vorliegenden Dossier zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen.

Endpunkte der Nutzendimension Morbidität werden im Rahmen der ISE und in diesem Dossier mithilfe von nicht-adjustierten Responderanalysen sowie weiteren deskriptiven Analysen dargestellt. Der Mortalitätsendpunkt Todesfälle wird ebenfalls deskriptiv dargestellt. Aufgrund der begrenzten Datenverfügbarkeit liegen keine ausreichenden Daten zur Auswertung in der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität vor. Endpunkte der Nutzendimension Verträglichkeit werden im Rahmen der ISS deskriptiv dargestellt.

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Ergebnisse der ISS zur Untersuchung der Verträglichkeit von Doxecitin und Doxribtimin bei Behandelten stammen aus einer gepoolten Analyse von patientenindividuellen Daten der retrospektiven Einzelstudien MT-1621-101 und MT-1621-107 sowie der prospektiven einarmigen Einzelstudie TK0102 (gepoolte ISS-Verträglichkeitspopulation). Da für individuelle Behandelte, die ausschließlich an der Studie TK0114 teilgenommen haben, nur begrenzt Daten zur Verträglichkeit vorlagen, werden die Endpunkte der Nutzendimension Verträglichkeit für diese Studie im Rahmen der ISS separat dargestellt. Die im vorliegenden Dossier deskriptiv dargestellten Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität (Todesfälle), Morbidität und Verträglichkeit und die anhand von nicht-adjustierten Responderanalysen dargestellten Endpunkte in der Nutzendimension Morbidität werden nicht zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen, sondern stützen die Ergebnisse der ISE-ETT-Analysen qualitativ.

Im Rahmen der prospektiven klinischen Studie TK0102 wurden Patientinnen und Patienten mit TK2d über einen Zeitraum von über fünf Jahren (mediane Behandlungsdauer) mit Doxecitin und Doxribtimin behandelt, sodass mit der Berücksichtigung der genannten retrospektiven und prospektiven Studien in der Gesamtschau umfassende Informationen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapie mit Doxecitin und Doxribtimin zur Verfügung stehen.

Die der ISE/ISE-ETT und der ISS zugrunde liegenden Studien umfassen retrospektive Studien sowie eine einarmige prospektive Studie, bei denen das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt wird. Bei diesen Studien handelt es sich gemäß Kapitel 5 § 5 Abs. 6 der VerfO des G-BA um Studien der Evidenzstufe IV (andere nicht vergleichende Studien) (9). Das IQWiG-Methodenpapier (Allgemeine Methoden Version 8.0) definiert Bedingungen, unter denen der Zusatznutzen einer Intervention auch aus Studien mit einer Ergebnissicherheit unterhalb des Evidenzniveaus Ib (randomisierte klinische Studien) abgeleitet werden kann (10). Zu diesen Bedingungen gehört die Umkehr des (quasi)deterministischen Krankheitsverlaufs einer lebensbedrohlichen Erkrankung (sogenannter dramatischer Effekt), sofern der schicksalhafte Verlauf in der wissenschaftlichen Literatur hinreichend belegt ist (10). Des Weiteren sollen die beobachteten Effekte der Behandlung konsistent und plausibel sein sowie mögliche Schäden der Intervention (UE) berücksichtigt werden.

Bei den im Dossier vorliegenden Analysen der ISE-ETT handelt es sich um einen adjustierten indirekten Vergleich mit einer unbehandelten historischen Kontrollkohorte. Um Verzerrungen zu reduzieren und die fehlende Strukturgleichheit auszugleichen, wurde eine Adjustierung gemäß den Empfehlungen der Rapid Reports „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ und „Wissenschaftliche Ausarbeitung ausgewählter Aspekte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ des IQWiG (8, 10) unter Berücksichtigung relevanter Confounder durchgeführt (Abschnitt 4.2.5.6.1). Relevante Confounder wurden in einer unabhängigen Confounder-Analyse identifiziert und durch Experten validiert. Dabei wurde die erhaltene Confounder-Liste mit den Baseline-Charakteristika der relevanten Studien mit Doxecitin und Doxribtimin abgeglichen und angepasst (Abschnitt 4.3.2.3.2.2.2.1). Dieses Vorgehen erfolgte gemäß den Empfehlungen des G-BA, die im Rahmen eines Beratungsgesprächs ausgesprochen wurden (Beratungsanforderung 2024-B-102, (79)).

Die finale Liste der relevanten Confounder sowie Faktoren (Baseline-Charakteristika) wurde anschließend bei den adjustierten Analysen berücksichtigt. Es erfolgte eine Adjustierung für die Faktoren Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, geografische Region des Wohnortes, Geburtsjahr und Indexpatientin bzw. -patient (Abschnitt 4.3.2.3.2.2.2.3). Durch die umfangreiche Adjustierung wurde die Verzerrung in der ISE-ETT weitgehend minimiert und die Vergleichbarkeit von Behandelten und Unbehandelten gewährleistet (Abschnitt 4.3.2.3.2.4). Darüber hinaus waren die Endpunkte in beiden Gruppen identisch operationalisiert und die Analysen präspezifiziert (Abschnitt 4.3.2.3.2.2.1). Weiterhin ist der natürliche, deterministische Krankheitsverlauf durch die Natural History Studie TK0116 beschrieben und in der publizierten Literatur hinreichend dokumentiert (3, 4, 11, 12, 18) (s. Modul 3, Abschnitt 3.2.1), d. h. er ist vorhersehbar, sodass ein dramatischer Effekt im Sinne einer Umkehr des deterministischen Verlaufs durch die Therapie mit Doxecitin und Doxribtimin demonstriert werden kann. In der Gesamtschau rechtfertigen die beschriebenen Aspekte die Berücksichtigung von Studien, die nicht das höchste Evidenzlevel (Ib, RCT) aufweisen, zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Doxecitin und Doxribtimin im vorliegenden Anwendungsgebiet.

In diesem Dossier werden weitere Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit deskriptiv dargestellt. Weitere Endpunkte in der Nutzendimension Morbidität werden mithilfe von Responderanalysen dargestellt. Aufgrund ihres hohen Verzerrungspotenzials und/oder ihrer nicht vergleichenden Natur werden diese Endpunkte nicht zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen, sondern unterstreichen die Konsistenz und Plausibilität des positiven Behandlungseffekts von Doxecitin und Doxribtimin, der sich in Bezug auf die Endpunkte zur Zeit bis zum Tod zeigt.

Validität der herangezogenen Endpunkte

Im Rahmen der vergleichenden Analysen der ISE-ETT wurden die Endpunkte zur Zeit bis zum Tod anhand eines adjustierten indirekten historischen Vergleichs von Behandelten und Unbehandelten analysiert. Die Endpunkte zur Zeit bis zum Tod sind dabei definiert als Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn und Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn. Die Zeit bis zum Tod ist objektiv und eindeutig erhebbar, die Endpunkte sind daher valide.

Die im vorliegenden Dossier deskriptiv dargestellten weiteren Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit sowie die mithilfe von Responderanalysen dargestellten weiteren Endpunkte in der Nutzendimension Morbidität werden nicht zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen, unterstreichen jedoch qualitativ den in der ISE-ETT beobachteten positiven Behandlungseffekt von Doxecitin und Doxribtimin. Der deskriptiv dargestellte Mortalitätsendpunkt Todesfälle ist valide, da der Tod objektiv und eindeutig erhoben werden kann. Den Morbiditätsendpunkten des Funktionsbereiches Motorik liegen MM zugrunde, welche auf der Multicentre Growth Reference Study der WHO basieren (71-73). Sie sind für die Stadien der motorischen Entwicklung relevant, weithin anerkannt und im Rahmen klinischer Untersuchungen etabliert. Das Erreichen, der Verlust und das Wiedererlangen von MM liefern somit ein valides Instrument für die Erhebung motorischer Funktionen in der Zielpopulation.

Die Morbiditätsendpunkte des Funktionsbereiches Atmung und Ernährung beziehen sich auf Anfang und Ende der künstlichen Beatmung bzw. der künstlichen Ernährung, sowie auf den Umfang der künstlichen Beatmung. Diese sind objektiv feststellbar und damit valide. In der Nutzendimension Verträglichkeit wurden die UE gemäß der MedDRA (Version 24.0) klassifizierten SOC und PT erhoben. Die Einteilung der Schweregrade erfolgte auf Basis des international anerkannten Klassifikationssystems CTCAE (Version 5.0). Ihre Dokumentation und Kodierung sind somit mit den internationalen Standards konform und insgesamt als valide zu bewerten.

In der Gesamtschau ist die Validität der Endpunkte zur Zeit bis zum Tod, welche zur Bewertung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Doxecitin und Doxribtimin im vorliegenden Dossier herangezogen werden, gegeben. Ebenso sind die ergänzend dargestellten Endpunkte hinsichtlich Mortalität, Morbidität (motorische Funktion, Atmung und Ernährung) sowie die Verträglichkeitsendpunkte als valide zu betrachten und können unterstützend zur Gesamtbewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Evidenzstufe

Bei TK2d handelt es sich um eine ultra-seltene und lebensbedrohliche Erkrankung mit deterministischem Krankheitsverlauf, für die es bislang keine Therapieoptionen gab. Doxecitin und Doxribtimin ist das bisher einzige für die Behandlung der TK2d zugelassene Medikament. Derzeit stehen keine weiteren zugelassenen oder Off-Label Medikamente als Behandlungsoption für Patientinnen und Patienten mit TK2d zur Verfügung, die den Krankheitsverlauf verlangsamen oder gar aufhalten. Aktivkontrollierte RCTs sind in dieser Indikation daher nicht möglich. Placebokontrollierte Studien sind darüber hinaus bei einer

deterministischen Erkrankung ethisch nicht vertretbar. Die Feststellung eines therapeutischen Behandlungseffekts erfolgt unter vorrangiger Berücksichtigung direkter randomisierter Vergleichsstudien mit einer hohen Ergebnissicherheit (Evidenzstufe Ib: randomisierte klinische Studien) (9). Sofern es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen, wie es im vorliegenden Anwendungsgebiet der Fall ist, sind Nachweise der bestverfügbaren Evidenz einzureichen (9). Dabei kann der Zusatznutzen einer Intervention unter bestimmten Bedingungen mittels eines indirekten Vergleichs abgeleitet werden. Die Evidenz der höchstrangigen Evidenzstufe in diesem Dossier ist der adjustierte indirekte historische Vergleich der Endpunkte zur Zeit bis zum Tod in der Nutzendimension Mortalität, welcher auf den ISE-ETT-Analysen beruht. Gemäß IQWiG-Methodenpapier (Allgemeine Methoden Version 8.0) kann die Ableitung und Quantifizierung des Zusatznutzens einer Intervention anhand von Studien einer niedrigeren Evidenzstufe dann erfolgen, wenn ein ausreichend dokumentierter deterministischer Krankheitsverlauf durch die Intervention umgekehrt wird und somit ein sogenannter dramatischer Effekt vorliegt (10). Ein dramatischer Effekt wird als RR von 5 - 10 operationalisiert und gilt als nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar (10).

Folgende Maßnahmen wurden im vorliegenden Dossier zur Minimierung der Verzerrungen im Rahmen der ISE-ETT-Analysen ergriffen:

- Um die fehlende Strukturgleichheit durch Nichtrandomisierung zu adressieren, wurde basierend auf relevanten Confoundern und Baseline-Charakteristika eine Adjustierung durch Gewichtung gemäß IPTW-Methodik durchgeführt (Abschnitt 4.2.5.6.3.3). Die Identifizierung der Confounder und die Adjustierung erfolgten gemäß der in den Rapid Reports „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ und „Wissenschaftliche Ausarbeitung ausgewählter Aspekte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ des IQWiG (7, 8) spezifizierten Methoden (Abschnitte 4.2.5.6.3.3 und 4.3.2.3.2.2.2). Es liegt somit ein den Vorgaben des IQWiG entsprechender adjustierter indirekter historischer Vergleich vor.
- Darüber hinaus wurde in der zulassungsbegründenden ISE ein adjustierter indirekter historischer Vergleich für die Endpunkte zur Zeit bis zum Tod anhand weiterer Matching-Methoden durchgeführt (65). Diese Ergebnisse bestätigen die Ergebnisse der Analysen der ISE-ETT für die Endpunkte zur Zeit bis zum Tod ebenfalls.

Weitere Umstände tragen zur Aufwertung der Ergebnissicherheit bei:

- Der natürliche Krankheitsverlauf der TK2d wurde in der Literatur mehrfach übereinstimmend beschrieben und ist durch eine unaufhaltsame Progression bis hin zum Tod gekennzeichnet (3, 4, 11, 12, 18) (s. Modul 3, Abschnitt 3.2.1). Die Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin kehrt diesen deterministischen Krankheitsverlauf um. Der beobachtete Behandlungseffekt für die Endpunkte zur Zeit bis zum Tod erfüllt dabei die Anforderungen an einen dramatischen Effekt, d. h. er ist so ausgeprägt, dass er nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärt werden kann (Abschnitt 4.3.2.3.3.1.2.1 und 4.3.2.3.3.1.2.2).
- Darüber hinaus ist ein Effekt von Doxecitin und Doxribtimin auf Basis des Wirkmechanismus erwartbar. Der Pathomechanismus der TK2d besteht im Funktionsverlust des Enzyms TK2 (128). Dieses Enzym ist für die Phosphorylierung der Nukleoside dC und dT zu dCMP und dTMP in den Mitochondrien erforderlich (128, 141). Die Nukleotide dCMP und dTMP werden zu den entsprechenden Triphosphaten Desoxycytidintriphosphat (dCTP) und Desoxythymidintriphosphat (dTTP) umgewandelt, welche letztlich für die Replikation der mtDNA essenziell sind (128, 142). Der Funktionsverlust des Enzyms TK2 führt zu einem Mangel an dCTP und dTTP und somit zu einem Ungleichgewicht des mitochondrialen Nukleotid-Pools, wodurch nur sehr eingeschränkt intakte mtDNA gebildet werden kann (47). Der Wirkmechanismus von Doxecitin und Doxribtimin besteht in der Erhöhung der Verfügbarkeit von dC und dT, was zur Wiederherstellung des mitochondrialen Nukleotid-Pools führt und die Anzahl der mtDNA-Kopien im Gewebe (einschließlich der Skelettmuskulatur) erhöht, und richtet sich damit direkt gegen den der TK2d zugrunde liegenden pathologischen Prozess (47). Die orale Gabe von Doxecitin und Doxribtimin stellt somit die Balance im mitochondrialen Nukleotid-Pool von TK2d-Patientinnen und -Patienten wieder her. In Experimenten an Wildtyp- und *TK2*-defizienten Mäusen konnte gezeigt werden, dass isotopenmarkiertes dC und dT, welches oral im Verhältnis 1:1 verabreicht wurde, in die mtDNA der Skelettmuskulatur integriert wird. Der Wirkmechanismus wurde somit auch in Tiermodellen belegt (47).
- Der positive Effekt einer Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin auf die Zeit bis zum Tod wurde bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten über einen Zeitraum von mehr als fünf Jahren beobachtet. Dieser Zeitraum ist als lang einzuschätzen, da die Erkrankung insbesondere bei einem frühen Symptombeginn bereits innerhalb von wenigen Monaten bis wenigen Jahren zum Tod führt (3, 4).

Im Hinblick auf die ultra-seltene und deterministische Natur der TK2d sind die Analysen für die Endpunkte zur Zeit bis zum Tod im Rahmen der ISE-ETT als geeignete Datengrundlage zur Quantifizierung des Zusatznutzens einzuschätzen. Bezüglich der Endpunkte Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn und Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn ist der Behandlungseffekt gegenüber der historischen Kontrollkohorte dramatisch im Sinne des IQWiG-Methodenpapiers (Allgemeine Methoden Version 8.0, (10)). Er lässt sich somit nicht allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklären.

Die im vorliegenden Dossier deskriptiv dargestellten weiteren Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit sowie die mithilfe von Responderanalysen dargestellten weiteren Endpunkte in der Nutzendimension Morbidität weisen ein hohes Verzerrungspotenzial und eine geringe Ergebnissicherheit auf. Sie stützen den in der ISE-ETT beobachteten positiven Behandlungseffekt jedoch qualitativ und verdeutlichen die Konsistenz der Behandlungseffekte über die Mortalität hinaus.

Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen

Unter Berücksichtigung des vorwiegend einarmigen Studiendesigns der zugrunde liegenden Studien, des adjustierten indirekten historischen Vergleichs und des dramatischen Effekts für die Endpunkte zur Zeit bis zum Tod wird die Aussagekraft der ISE-ETT-Analysen als **Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen** eingestuft. Dies steht im Einklang mit den Vorgaben des IQWiG, dass für Resultate aus indirekten Vergleichen ein Anhaltspunkt oder ggf. ein Hinweis zu einem (Zusatz-)Nutzen einer Intervention abgeleitet werden kann (10).

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.

Doxecitin und Doxribtimin (KYGEVVI®) wird angewendet zur Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit genetisch bestätigter TK2d mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres (2).

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Doxecitin und Doxribtimin wird in der genannten Indikation auf Basis der ISE-ETT-Analysen abgeleitet, welche eine Zielstudie emulieren. Die ISE-ETT umfasst Endpunkte aus der Nutzendimension Mortalität (Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn und Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn).

Die weiteren im vorliegenden Dossier deskriptiv dargestellten Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität (Todesfälle), Morbidität und Verträglichkeit sowie die anhand von nicht-adjustierten Responderanalysen dargestellten Endpunkte in der Nutzendimension Morbidität werden nicht zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen, sondern stützen die Ergebnisse der ISE-ETT-Analysen qualitativ.

4.4.2.1 Mortalität

Zeit bis zum Tod

Bei TK2d handelt es sich um eine ultra-seltene und lebensbedrohliche Erkrankung mit deterministischem Krankheitsverlauf, für die es bislang keine Therapieoptionen gab. Doxecitin und Doxribtimin ist das bisher einzige für die Behandlung der TK2d zugelassene Medikament. Derzeit stehen keine weiteren zugelassenen oder Off-Label Medikamente als Behandlungsoption für Patientinnen und Patienten mit TK2d zur Verfügung, die den Krankheitsverlauf verlangsamen oder gar aufhalten. Insbesondere bei Symptombeginn in der frühen Kindheit versterben die Patientinnen und Patienten bereits innerhalb von wenigen Monaten bis wenigen Jahren (3, 4). Ein Aufhalten des progressiven Krankheitsverlaufs mit einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit stellt daher ein primäres Therapieziel für die Behandlung der TK2d dar.

Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn

Es zeigt sich für die mit Doxecitin und Doxribtimin Behandelten im Vergleich zu Unbehandelten eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos für die Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn (Firth-korrigiertes HR [95 %-KI]: 0,07 [0,02; 0,16]; LR-Test $p < 0,001$; Wald-Test $p < 0,001$). Die Kaplan-Meier Überlebensrate war mit 82,0 % (95 %-KI: [55,2; 100,0]) für die Behandelten mehr als dreimal so hoch wie für die Unbehandelten mit 26,9 % (95 %-KI: [10,9; 43,0]). Während sich die mediane Überlebensdauer für die Unbehandelten auf 3,0 Jahre (95 %-KI: [1,1; 23,3]) belief, wurde sie für die Behandelten nicht erreicht, da am Ende der Beobachtungszeit fast alle Behandelten lebten und daher zensiert wurden. Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse bestätigt die Ergebnisse der Hauptanalyse (Anhang 4-G).

Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn

Für die mit Doxecitin und Doxribtimin Behandelten zeigt sich im Vergleich zu Unbehandelten eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos für die Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn (Firth-korrigiertes HR [95 %-KI]: 0,08 [0,02; 0,23]; LR-Test $p < 0,001$; Wald-Test $p < 0,001$). Die Kaplan-Meier Überlebensrate war mit 95,0 % (95 %-KI: (89,7; 100,0]) für die Behandelten mehr als doppelt so hoch wie für die Unbehandelten mit 47,9 % (95 %-KI: [29,9; 65,8]). Während die mediane Überlebensdauer sich für die Unbehandelten auf 8,6 Jahre (95 %-KI: [3,4; NE]) belief, wurde sie für die Behandelten nicht erreicht, da am Ende der Beobachtungszeit fast alle Behandelten lebten und daher zensiert wurden. Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse bestätigt die Ergebnisse der Hauptanalyse (Anhang 4-G).

Todesfälle

Aus der deskriptiven Auswertung des Endpunkts Todesfälle geht hervor, dass es unter den Behandelten des FAS lediglich zu drei Todesfällen (3,7 %) kam, wohingegen mit 66 Personen mehr als die Hälfte der Unbehandelten (56,9 %) verstarb. Für den Endpunkt Todesfälle zeigt sich ein erheblicher qualitativer Vorteil zugunsten der Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin.

Fazit der Ergebnisse in der Nutzendimension Mortalität

In den ISE-ETT-Analysen der Endpunkte Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn und Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn zeigt sich eine erhebliche Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, welche durch die jeweiligen Sensitivitätsanalysen bestätigt werden. Dadurch wird ein primäres Therapieziel der Behandlung von TK2d erreicht. Die Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin kehrt einen deterministischen Krankheitsverlauf um. Die beobachteten Effekte erfüllen die im IQWiG-Methodenpapier beschriebenen Anforderungen an einen dramatischen Effekt (10). Zusammenfassend wird durch die Behandlung von TK2d mit Doxecitin und Doxribtimin ein nachhaltiger und großer patientenrelevanter Nutzen erreicht. In der vorliegenden Indikation wird für die Endpunkte zur Zeit bis zum Tod somit ein **erheblicher Zusatznutzen** abgeleitet. Die deskriptiv dargestellten Daten zum Endpunkt Todesfälle unterstreichen den dramatischen Effekt, der in den Analysen der Endpunkte zur Zeit bis zum Tod beobachtet wurde, qualitativ.

4.4.2.2 Morbidität

Funktionsbereich Motorik

Der deterministische Krankheitsverlauf der TK2d ist insbesondere bei einem frühen Symptombeginn durch eine schnell fortschreitende Myopathie geprägt (4). Die Patientinnen und Patienten entwickeln starke motorische Defizite, die dazu führen, dass bereits erlangte MM wieder verloren gehen oder von vorneherein gar nicht erst erreicht werden (4). Die Patientinnen und Patienten sind sehr häufig nicht in der Lage, eigenständig zu gehen, und daher auf einen Rollstuhl angewiesen (4). Eine spontane Verbesserung dieser Symptomatik ist im natürlichen Krankheitsverlauf nicht zu erwarten (11, 12). Der Erhalt motorischer Fähigkeiten und der Fähigkeit, motorische Kompetenzen zu erwerben, bzw. das Wiedererlangen verlorener motorischer Fähigkeiten stellen daher ein zentrales Therapieziel bei der Behandlung der TK2d dar.

Im Rahmen der Responderanalysen erlangten fast drei Viertel der Behandelten (29 Personen, 72,5 %) mindestens einen vor Behandlungsbeginn verlorenen MM nach Behandlungsbeginn wieder. Dies gelang bei nur einer unbehandelten Person (5,0 %) über die gesamte Beobachtungszeit. Diese Ergebnisse zeigen einen deutlichen Vorteil zugunsten der Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin (RR [95 %-KI]: 10,07 [2,13; 47,64]; p = 0,004). Der beobachtete Effekt erfüllt die im IQWiG-Methodenpapier beschriebenen Anforderungen an einen dramatischen Effekt (10).

Darüber hinaus erreichten 82,6 % der Behandelten (19 Personen) den MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ nach Behandlungsbeginn wieder, nachdem sie ihn vor Behandlungsbeginn verloren hatten. Dagegen gelang dies bei keiner unbehandelten Person. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung zugunsten der Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin (RR [95 %-KI]: 19,50 [1,28; 296,09]; p = 0,032). Der beobachtete Effekt erfüllt die im IQWiG-Methodenpapier beschriebenen Anforderungen an einen dramatischen Effekt (10).

Weiterhin erlangten Behandelte in vielen Fällen weitere MM nach Behandlungsbeginn wieder, nachdem sie diese zuvor verloren hatten. Dieser Effekt war über alle MM hinweg zu beobachten. Dagegen erlangte lediglich ein Unbehandelter einen weiteren MM „Gehen ohne Unterstützung“ (9,1 %) wieder. Obgleich nicht statistisch signifikant, zeigte sich ein numerischer Vorteil für eine Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin gegenüber Unbehandelten über alle MM hinweg, insbesondere vor dem Hintergrund, dass das spontane Wiedererlangen eines zuvor verlorenen MM im natürlichen Krankheitsverlauf der TK2d äußerst selten auftritt (11, 12).

Die Ergebnisse der Responderanalysen zum Wiedererlangen von MM werden durch die Ergebnisse der deskriptiv dargestellten Endpunkte Anzahl wiedererlangter MM nach Behandlungsbeginn und Wiedererlangen des MM [*Meilenstein*] nach Behandlungsbeginn unterstützt. Hier erlangte eine beträchtliche Anzahl an Behandelten über alle MM hinweg mindestens einen oder mehrere MM nach Behandlungsbeginn wieder, nachdem sie sie vor oder nach Behandlungsbeginn verloren hatten. Im Hinblick auf das nicht zu erwartende spontane Wiedererlangen eines MM im natürlichen Krankheitsverlauf (11, 12) lässt sich aus diesen Ergebnissen ein qualitativer Vorteil zugunsten der Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin ableiten.

Umgekehrt zeigt die deskriptive Darstellung der Endpunkte Anzahl verlorener MM nach Behandlungsbeginn und Verlust des MM [*Meilenstein*] nach Behandlungsbeginn, dass nur relativ wenige Behandelte einen oder mehrere MM nach Behandlungsbeginn verloren haben, nachdem sie sie vor oder nach Behandlungsbeginn erreicht oder wiedererlangt hatten. Hieraus lässt sich ebenfalls ein qualitativer Vorteil der Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin ableiten, da der Verlust bereits erreichter MM zur Kardinalsymptomatik des natürlichen Krankheitsverlaufs der TK2d zählt (4, 11, 12).

Vor dem Hintergrund der unaufhaltsam fortschreitenden motorischen Symptomatik beim natürlichen Krankheitsverlauf der TK2d lässt sich qualitativ ableiten, dass eine Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin den Verlust motorischer Fähigkeiten aufhält und bei vielen Patientinnen und Patienten sogar umkehrt. Dies stellt eine erhebliche Verbesserung der unaufhaltsamen und im Regelfall irreversiblen motorischen Symptomatik der TK2d dar. Der Erhalt bzw. das Wiedererlangen motorischer Fähigkeiten wird somit durch eine Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin erreicht. Die für das Wiedererlangen mindestens eines MM sowie des MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ beobachteten Effekte erfüllen die im IQWiG-Methodenpapier beschriebenen Anforderungen an einen dramatischen Effekt (10). Die dramatischen Effekte der Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin auf das Wiedererlangen von MM und auf die Zeit bis zum Tod seit Symptom- sowie seit Behandlungsbeginn sind konsistent gleichgerichtet, sodass die Ergebnisse im Funktionsbereich Motorik den abgeleiteten erheblichen Zusatznutzen in der Nutzendimension Mortalität stützen.

Funktionsbereich Atmung

Insbesondere bei einem frühen Symptombeginn ist eine schnell fortschreitende Myopathie charakteristisch für den deterministischen Krankheitsverlauf der TK2d (4). Bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten mit TK2d kommt es zu einer Ateminsuffizienz mit Beatmungsbedarf, die einen Atemstillstand zur Folge haben kann. Der Atemstillstand ist die häufigste Todesursache bei den Betroffenen (4, 13). Aufgrund der schlechten Ventilation der Lunge bei einer Ateminsuffizienz kommt es bei vielen Betroffenen zu Atemwegsinfektionen (14, 15). Eine spontane Verbesserung dieser Symptomatik ist untypisch für den natürlichen Krankheitsverlauf (11, 12). Die Behebung der Ateminsuffizienz und damit verbunden der Erhalt bzw. die Wiederherstellung der Fähigkeit zur eigenständigen Atmung stellen somit ein zentrales Therapieziel von hoher Patientenrelevanz bei der TK2d dar.

Aus der deskriptiven Auswertung zu den Endpunkten des Funktionsbereichs Atmung geht hervor, dass die Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin größtenteils zu einer Stabilisierung und in einzelnen Fällen zu einer Verbesserung des Beatmungszustandes bei Patientinnen und Patienten mit TK2d führte. Lediglich fünf von 22 Behandelten (22,7 %), die zu Behandlungsbeginn keine künstliche Beatmung benötigten, mussten nach Behandlungsbeginn eine künstliche Beatmung beginnen, wobei eine dieser fünf behandelten Personen (20,0 %) die künstliche Beatmung im weiteren Behandlungsverlauf wieder einstellen konnte. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass bei 17 von 22 Behandelten (77,3 %) über einen Zeitraum von mehr als fünf Jahren unter der Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin keine Verschlechterung der Atemfunktion, die eine künstliche Beatmung zur Folge hatte, auftrat. Die Fähigkeit zur eigenständigen Atmung konnte bei diesen Patientinnen und Patienten durch die Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin erhalten werden. Darüber hinaus konnten jeweils 16,1 % der Behandelten (je fünf von 31 Personen), die bereits zu Behandlungsbeginn auf künstliche Beatmung angewiesen waren, die künstliche Beatmung nach Behandlungsbeginn um vier oder mehr Stunden pro Tag reduzieren bzw. ganz einstellen. Die Fähigkeit zur eigenständigen Atmung konnte bei diesen Patientinnen und Patienten durch die Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin somit teilweise oder gänzlich wiederhergestellt werden.

Der natürliche Krankheitsverlauf der TK2d ist durch ein über die Zeit ansteigendes Risiko, künstliche Beatmung zu benötigen, gekennzeichnet (11, 12). Zudem ist eine spontane Verbesserung des Beatmungszustands ohne Behandlung aufgrund des progressiven Charakters der TK2d nicht zu erwarten (12). Die hier dargelegten Ergebnisse zur künstlichen Beatmung weisen somit auf einen klinisch bedeutsamen Nutzen der Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin in Form einer Stabilisierung bzw. Verbesserung des Beatmungszustandes hin. Sie sind konsistent mit den Ergebnissen in der Nutzendimension Mortalität und stützen den dort abgeleiteten erheblichen Zusatznutzen qualitativ.

Funktionsbereich Ernährung

Viele Patientinnen und Patienten mit TK2d sind untergewichtig. Dies kann zur Notwendigkeit einer künstlichen Ernährung über eine nasogastrale oder eine PEG-Sonde führen (3, 16-18). Das Untergewicht kann in der die TK2d kennzeichnenden fortschreitenden Muskelschwäche begründet liegen, welche zu Schluckstörungen (Dysphagien), einem erhöhten Energieverbrauch durch Schwächung der Atemhilfsmuskulatur und/oder einer Abnahme der Muskelmasse (Muskelatrophie) führen kann (3, 4, 16-22). Es wird deutlich, dass das niedrige Gewicht bei TK2d Patientinnen und Patienten multifaktoriell bedingt ist und weniger nur ein einzelner Pathomechanismus zugrunde liegt: So sind nach Durmus et al. (2026) vor allem die Dysphagie und die Schwäche der Atmungsmuskulatur potenzielle Einflussfaktoren, aber die Autorinnen und Autoren nennen auch die Belastung durch die chronische Erkrankung als relevanten Faktor (23). Eine spontane Verbesserung der zugrunde liegenden Symptomatik ist im natürlichen Krankheitsverlauf nicht zu erwarten (12). Somit ist anzunehmen, dass es im natürlichen Krankheitsverlauf nicht zu einer spontanen Verbesserung des Untergewichts kommt. Aufgrund dessen ist es ein zentrales Therapieziel bei der TK2d, den Ernährungsstatus der Patientinnen und Patienten zu stabilisieren bzw. zu verbessern.

Aus der deskriptiven Auswertung zu den Endpunkten des Funktionsbereichs Ernährung geht hervor, dass die Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin im Kontext der künstlichen Ernährung größtenteils zu einer Stabilisierung und in einzelnen Fällen zu einer Verbesserung des Ernährungszustandes bei Patientinnen und Patienten mit TK2d führte.

Lediglich vier von 33 Behandelten (12,1 %), welche zu Behandlungsbeginn keine künstliche Ernährung benötigten, mussten nach Behandlungsbeginn künstlich ernährt werden, wobei zwei dieser Behandelten (50,0 %) die künstliche Ernährung im Behandlungsverlauf wieder einstellten. Im Umkehrschluss zeigt sich, dass bei 29 von 33 Behandelten (87,9 %) über einen Zeitraum von mehr als fünf Jahren unter der Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin keine Verschlechterung des Ernährungszustands, die eine künstlichen Ernährung zur Folge hatte, auftrat. Die Fähigkeit zur eigenständigen Ernährung konnte bei diesen Patientinnen und Patienten durch die Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin erhalten werden. Von 19 Behandelten mit künstlicher Ernährung zu Behandlungsbeginn konnten drei Behandelte (15,8 %) die künstliche Ernährung nach Behandlungsbeginn einstellen, wobei mehrheitlich Verbesserungen der Dysphagie und/oder der oralen Nahrungsaufnahme als Begründung dokumentiert wurden (66,6 %). Die Fähigkeit zur eigenständigen Ernährung konnte bei diesen Patientinnen und Patienten durch die Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin wiederhergestellt werden.

Der natürliche Krankheitsverlauf der TK2d ist durch ein über die Zeit ansteigendes Risiko, künstliche Ernährung zu benötigen, gekennzeichnet (11, 12). Zudem ist eine spontane Verbesserung des Ernährungszustands im Kontext der künstlichen Ernährung ohne Behandlung aufgrund des progressiven Charakters der TK2d nicht zu erwarten (12). Die hier dargelegten Ergebnisse zur künstlichen Ernährung weisen somit auf einen klinisch bedeutsamen Nutzen der Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin in Form einer Stabilisierung des Ernährungszustandes im Kontext der künstlichen Ernährung hin, sodass während der Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin weniger Patientinnen und Patienten auf eine künstliche Ernährung angewiesen sind. Sie sind konsistent mit den Ergebnissen in der Nutzendimension Mortalität und stützen den dort abgeleiteten erheblichen Zusatznutzen qualitativ.

4.4.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Aufgrund der begrenzten Datenverfügbarkeit liegen keine ausreichenden Daten zur Auswertung in der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität vor.

Der lebensbedrohliche und progressive Krankheitsverlauf von TK2d, einhergehend mit starken motorischen Einschränkungen und einer hohen Mortalitätsrate, zeigt massive negative Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Dies betrifft die Erkrankten selbst, sowie im hohen Maße auch das familiäre Netzwerk (13, 24-26). Bei vielen Patientinnen und Patienten spielen Fatigue und die Einschränkungen beim Essen bzw. Schlucken und Sprechen und Schwierigkeiten bei der Atmung eine wichtige Rolle, sowie in hohem Maße die Einschränkungen in der Mobilität (13, 24, 26). In Befragungen wurde aber auch deutlich, dass die TK2d nicht nur einen negativen Einfluss auf physische Bereiche hat, sondern auch die Stimmung und das Familien- und Sozialleben beeinträchtigt (13). So berichten die Patientinnen und Patienten von Ängsten, Reizbarkeit und Depression (26). Während Kinder in ihrer selbst wahrgenommenen Lebensqualität noch nicht so stark beeinträchtigt zu sein scheinen, berichten Eltern über deutliche Einschränkungen bei ihren Kindern im Alltag (13, 24, 26). Bei Betreuungspersonen von Patientinnen und Patienten mit TK2d zeigen sich die größten Auswirkungen auf die Lebensqualität im Bereich der sozialen Kontakte und Freizeitaktivitäten, der Arbeit und Ausbildung sowie der physischen Gesundheit. Die Betreuungspersonen berichten über einen Mangel an Energie und Schlaf und über Verletzungen oder Schmerzen durch die pflegerische Tätigkeit. Zudem zeigen sich Beeinträchtigungen in der Stimmung und in den Beziehungen zu Freundinnen und Freunden, Familienmitgliedern und Partnerinnen und Partnern. Die konstanten Anforderungen an die Betreuenden in Kombination mit nur minimaler Unterstützung und einem Mangel an Pausen führen zu andauerndem Stress und emotionalem Burnout (25).

Amtmann et al. (2023) (13) führten eine Befragung zur Lebensqualität mit 25 Kindern und Erwachsenen mit frühem oder spätem Symptombeginn der TK2d bzw. bei Bedarf mit deren Betreuungspersonen durch. In standardisierten Fragebögen zur Lebensqualität hatten erwachsene Patientinnen und Patienten mit TK2d im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung signifikant schlechtere Werte in den Bereichen globale körperliche und psychische Gesundheit, körperliche Funktion, Schmerz, Müdigkeit, Angst und soziale Funktion.

Bei Kindern waren die Werte insbesondere für Mobilität und Schmerzempfinden signifikant schlechter als in der allgemeinen pädiatrischen Bevölkerung. Zudem sollten die Patientinnen und Patienten bzw. deren Bezugspersonen über eine fünfstufige Skala beurteilen, wie sehr sie sich in 13 physischen und psychosozialen Domänen beeinträchtigt fühlten. Die am häufigsten von Patientinnen und Patienten bzw. den Bezugspersonen als beeinträchtigt genannten physischen Bereiche waren Mobilität (84 %), Müdigkeit (60 %), Atemfunktion (56 %) und Krankenhausaufenthalte (55 %). Am häufigsten wurden psychosoziale Beeinträchtigungen in Bezug auf Familienmitglieder (39 %), Stimmung (36 %) und soziales Leben (28 %) angegeben.

Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Erkrankten, aber auch der Betreuungspersonen stellt daher ein zentrales Therapieziel einer Behandlung der TK2d dar.

Durch die Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin ist eine Verbesserung der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten zu erwarten. Amtmann et al. (2023) (13) untersuchten den Einfluss einer Nukleosid-Therapie auf die Lebensqualität. Im Vergleich zum Zeitpunkt ein Jahr vor der Befragung berichteten 77 % von den mit einer Nukleosid-Therapie Behandelten über eine Verbesserung ihres gesundheitlichen Zustands, während 67 % der Unbehandelten ihre Gesundheit als verschlechtert wahrnahmen (13). Es bestehen demnach Zusammenhänge zwischen der Ausprägung der krankheitsspezifischen Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die bei anderen neuromuskulären Erkrankungen wie der Muskeldystrophie des Typs Duchenne bereits demonstriert worden sind (27, 28).

Auch die in Abschnitten 4.4.2.1 und 4.4.2.2 dargelegten Ergebnisse legen nahe, dass sich die Lebensqualität der Betroffenen durch eine Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin verbessert. So ist anzunehmen, dass die Verbesserung der motorischen Funktionen, der Atmung und des Ernährungszustands im Kontext der künstlichen Ernährung mit einer Steigerung des physischen Wohlbefindens einhergeht. Weiterhin ist davon auszugehen, dass die Linderung der körperlichen Beschwerden sich positiv auf das psychische Wohlbefinden der Betroffenen auswirkt, indem sie deren Mobilität, Aktivität und Unabhängigkeit erhöht. Patientinnen und Patienten können ihren Alltag selbstständiger bewältigen und aktiver am Familien- und Sozialleben teilhaben. Dieser erweiterte Aktionsradius, verbunden mit dem signifikant verringerten Mortalitätsrisiko, wirkt sich positiv auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Betroffenen aus.

Es ist anzunehmen, dass die Verbesserung des Gesundheitszustands der Patientinnen und Patienten die Betreuungspersonen ebenfalls entlastet. Ein Zusammenhang zwischen der Verbesserung des Gesundheitszustands und der Zunahme der Lebensqualität der Betreuungspersonen wurde bereits bei anderen neuromuskulären Erkrankungen gezeigt (29, 30). Ein verminderter Betreuungsaufwand reduziert die mit der Betreuung verbundenen körperlichen Belastungen und ermöglicht den Betreuenden eine größere Teilhabe an Sozial- und Freizeitaktivitäten sowie am Berufsleben. Letzteres wirkt möglichen finanziellen Belastungen durch den Betreuungsaufwand entgegen. All diese Umstände entlasten die Betreuenden auch mental. Nicht zuletzt ist es für die Betreuungspersonen eine unvorstellbar große Erleichterung, die Patientinnen und Patienten durch die Behandlung mobiler, aktiver und unabhängiger zu erleben, als es der Krankheitsverlauf dieser sehr schweren und fortschreitenden Erkrankung ohne Behandlung zulässt.

Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowohl der Patientinnen und Patienten als auch der Betreuenden durch eine Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin erreicht werden kann.

4.4.2.4 Verträglichkeit

Das Erreichen der Therapieziele setzt neben einer schnellen und langanhaltenden Wirkung auch die Verträglichkeit der medikamentösen Therapie voraus.

Im vorliegenden Dossier werden Verträglichkeitsdaten des SS der ISS und des ES der Studie TK0114 dargestellt.

Bei Betrachtung der Gesamtraten der UE (82,0 %) zeigte sich insbesondere unter Berücksichtigung von UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren (64,0 %), dass die UE der ISS überwiegend mild bis moderat ausgeprägt waren und sich in der Regel ohne wesentliche therapeutische Anpassungen beherrschen ließen (31).

Bei Betrachtung der SUE der ISS ergab sich eine drastische Reduktion der Inzidenzrate von 50,0 % auf lediglich 8,0 % bei alleiniger Berücksichtigung derjenigen SUE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren. Dies stützt die Annahme, dass die hohe Rate an SUE auf andere Faktoren wie multisystemische Krankheitsmanifestationen, die bei mitochondrialen Erkrankungen wie der TK2d häufig auftreten, zurückzuführen sein könnte (3, 4, 32). Dabei sind häufig verschiedene Organsysteme betroffen, darunter das Herz, das endokrine System, das zentrale Nervensystem, die Leber, die Nieren und das Magen-Darm-System (3, 4, 32). Auch die Inzidenzrate der schweren UE reduzierte sich unter Berücksichtigung derjenigen schweren UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, von 50 % auf 22 % und reduzierte sich bei alleiniger Betrachtung der UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse weiter auf 14 %.

Nach einem Behandlungszeitraum von ca. 5,9 Jahren wurde bei den Behandelten des SS kein UE, das zum Studienabbruch einer behandelten Person führte, beobachtet. Bei zwei Behandelten trat ein UE auf, das zum Behandlungsabbruch führte, beide UE waren jedoch nicht mit der Studienmedikation assoziiert. In der Gesamtschau deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die aufgetretenen UE im klinischen Entwicklungsprogramm nur vorübergehend auftraten und/oder gut beherrschbar waren. Darüber hinaus waren die zwei aufgetretenen Todesfälle in der ISS nicht mit der Studienmedikation assoziiert.

In der Studie TK0114 trat bei einer behandelten Person (3,4 %) ein UE, dass zum Tod führte, auf. Die betroffene behandelte Person verstarb aufgrund eines SUE (Aspirationspneumonie, Grad 4), welches von der Prüfärztin bzw. dem Prüfarzt als möglicherweise mit der Studienmedikation assoziiert sowie durch die gleichzeitig bestehende Dysphagie als erkrankungsbezogen eingestuft wurde. Die Aspiration der Nahrung und Atemnot traten zwei Tage nach dem Absetzen von Doxecitin und Doxribtimin wegen eines Diarrhoe-Ereignisses auf. Der Sponsor stufte die Assoziation des Aspirations-Ereignisses mit Doxecitin und Doxribtimin als unwahrscheinlich ein. Vielmehr führte der Sponsor das Ereignis auf die medizinische Vorgeschichte der behandelten Person zurück, die durch TK2d-bedingte Atem- und Ernährungsbeschwerden, darunter wiederkehrende Pneumonien und Aspirationen, gekennzeichnet war (33).

Im Rahmen der Detaildarstellung der UE der ISS nach SOC und PT wurden die PT „Diarrhoe“ (62,0 %), „Erbrechen“ (18,0 %) und „Alanin-Aminotransferase erhöht“ (18,0 %) als die drei häufigsten UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, dokumentiert. Zudem wurden auch „Abdominalschmerz“ und „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ mit einer Inzidenz von jeweils 14 % als UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, dokumentiert (Tabelle 4-103). Auf SOC- und PT-Ebene traten keine SUE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, mit einer Inzidenz von ≥ 5 % auf. Als schwere UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, wurden die PT „Diarrhoe“ (14,0 %), sowie „Abdominalschmerz“, „Übelkeit“ und „Erbrechen“ (jeweils 6 %) dokumentiert (Tabelle 4-107).

Diarrhoe ist sowohl ein TK2d-bedingtes Symptom als auch eine bekannte unerwünschte Nebenwirkung von Doxecitin und Doxribtimin (2). Die bei den Behandelten des SS beobachteten Diarrhoe-Ereignisse waren zwar häufig mit der Studienmedikation assoziiert, aber mehrheitlich keine schweren bzw. schwerwiegenden Ereignisse (Tabelle 4-104, Tabelle 4-105, Tabelle 4-106, Tabelle 4-107) (31). Zudem kam es zu keinem Behandlungs- oder Studienabbruch aufgrund von Diarrhoe (Tabelle 4-110, Tabelle 4-111, Tabelle 4-112, Tabelle 4-113). Gemäß ISS-Report trat Diarrhoe zu Beginn der Behandlung häufiger auf, die Inzidenz reduzierte sich aber im weiteren Behandlungsverlauf (31, 34). Die meisten Diarrhoe-Ereignisse waren selbstlimitierend oder ließen sich mit einer vorübergehenden Dosisreduktion beheben, wobei gemäß den Angaben im Risk Management Plan unter 133 Ereignissen lediglich in 16 Fällen (12 %) eine Dosisreduktion erforderlich war (2, 31). Zudem traten Diarrhoe-Ereignisse bei einer geringeren Dosis von Doxecitin und Doxribtimin seltener auf (31). Weiterhin gab es während des klinischen Entwicklungsprogramms keine Hinweise darauf, dass Diarrhoe-Ereignisse, die unter der Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin auftraten, mit einem Gewichtsverlust assoziiert waren oder zu Gedeihstörungen führten (34).

Die im Rahmen der ISS beobachteten Ereignisse von Abdominalschmerz, Übelkeit und Erbrechen waren zwar häufiger mit der Studienmedikation assoziiert, aber nur bei jeweils 6 % der Patientinnen und Patienten traten schwere bzw. schwerwiegende Ereignisse auf (Tabelle 4-104, Tabelle 4-105, Tabelle 4-106, Tabelle 4-107). Keines der Ereignisse führte zu einem Behandlungs- oder Studienabbruch (Tabelle 4-110, Tabelle 4-111, Tabelle 4-112, Tabelle 4-113). Darüber hinaus war die Mehrheit der Fälle selbstlimitierend, und die Ereignisse waren in der Regel nur von kurzer Dauer (Abdominalschmerz: Median 1,5 Tage (Q1 1,0; Q3 4,0); Übelkeit: 2,0 Tage (Q1 1,0; Q3 3,0). Für Erbrechen wird im ISS-Report keine mediane Zeit angegeben (34).

Des Weiteren wurde die PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“ und „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ im Rahmen der Detaildarstellung der UE nach SOC und PT dokumentiert. Hierbei ist zu beachten, dass bei Patientinnen und Patienten mit TK2d aufgrund ihrer Erkrankung bereits Erhöhungen der Leberenzymwerte bestehen können (3, 18). Diese bei den Behandelten des SS beobachteten Ereignisse waren zwar mehrheitlich mit der Studienmedikation assoziiert, aber keines der Ereignisse wurde als schwer oder schwerwiegend eingestuft (Tabelle 4-104, Tabelle 4-105) (31). Zudem kam es zu keinem Behandlungs- oder Studienabbruch aufgrund von erhöhten ALT- bzw. AST-Werten (Tabelle 4-110, Tabelle 4-111, Tabelle 4-112, Tabelle 4-113). Gemäß ISS-Report waren erhöhte ALT- und AST-Werte in der Regel vorübergehend, traten zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf und klangen im Laufe der Zeit bei fortgesetzter Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin wieder ab, was darauf hindeutet, dass die Transaminasewerte durch die Fortsetzung der Behandlung im Allgemeinen nicht beeinflusst wurden (31). Darüber hinaus waren die Ereignisse nicht mit einer klinisch bestätigten Leberschädigung assoziiert (34).

Bei der Interpretation der Verträglichkeitsdaten der ISS ist zu berücksichtigen, dass die mediane Behandlungsdauer mit 71,79 Monaten deutlich über dem liegt, was in klassischen pivotalen Studienprogrammen üblich ist. Schon aufgrund der sehr langen Beobachtungsdauer ist eine höhere Anzahl an Ereignissen zur Verträglichkeit zu erwarten. Daher hilft bei der Einordnung der Ergebnisse die Berücksichtigung der Studie TK0114.

Da die mediane Behandlungsdauer der Studie TK0114, welche 9,86 Monate betrug, deutlich kürzer als die mediane Behandlungsdauer der ISS (Median: 71,79 Monate) war, zeigten sich für die Studie TK0114 geringere Inzidenzraten für die UE (20,7 %), SUE (17,2 %) und UE nach Schweregrad (CTCAE Grad ≥ 3 (8,0 %) bzw. für die UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren (UE: 6,9 %; SUE: 6,9 %; schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3): 4,0 %). Aufgrund der begrenzten Datenverfügbarkeit in der Studie TK0114 erfolgt für diese Studie keine Detaildarstellung der UE nach SOC und PT. Insgesamt traten in der Studie TK0114 vergleichbare Ereignisse zur Verträglichkeit wie in der ISS auf (33), jedoch lassen sie sich unter Berücksichtigung der Beobachtungsdauer im Hinblick auf die Häufigkeit besser einordnen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass das Verträglichkeitsprofil der Therapie mit Doxecitin und Doxribtimin akzeptabel, gut handhabbar und mit dem Erreichen der Therapieziele vereinbar ist. Insgesamt stehen die Ergebnisse aus der Verträglichkeit den positiven Aspekten der Therapie in dieser schweren deterministisch verlaufenden Erkrankung nicht entgegen.

4.4.2.5 Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu dem Endpunkt zur Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn sowie zur Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn weisen unter Berücksichtigung der eingeschränkten Datenlage keine Modifikation des Behandlungseffektes durch ein Subgruppenmerkmal auf (Abschnitt 4.3.2.3.3.4 und Anhang 4-G). Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Doxecitin und Doxribtimin wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet.

4.4.2.6 Gesamtschau

Bei TK2d handelt es sich um eine ultra-seltene und lebensbedrohliche Erkrankung mit deterministischem Krankheitsverlauf, für die es bislang keine Therapieoptionen gab. Doxecitin und Doxribtimin ist das bisher einzige für die Behandlung der TK2d zugelassene Medikament. Derzeit stehen keine weiteren zugelassenen oder Off-Label Medikamente als Behandlungsoption für Patientinnen und Patienten mit TK2d zur Verfügung, die den Krankheitsverlauf verlangsamen oder gar aufhalten. Insbesondere bei Symptombeginn in der frühen Kindheit versterben die Patientinnen und Patienten bereits innerhalb von wenigen Monaten bis wenigen Jahren (3, 4). Ein Aufhalten des progressiven Krankheitsverlaufs mit einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit stellt daher ein primäres Therapieziel für die Behandlung der TK2d dar.

Mit der Zulassung von Doxecitin und Doxribtimin am 26. März 2026 zur Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit genetisch bestätigter TK2d mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres steht Patientinnen und Patienten mit TK2d erstmals eine zielgerichtete medikamentöse Therapieoption zur Verfügung (35). Somit stellt die Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin einen Durchbruch in der Therapie der äußerst schweren, deterministischen und in der Regel tödlich verlaufenden TK2d-Erkrankung dar, für die es bislang noch keine medikamentöse Behandlungsmöglichkeit gab. Der Stellenwert und die Neuartigkeit dieser Therapie für den hohen und bislang gänzlich ungedeckten therapeutischen Bedarf in dieser ultra-seltenen und schwerwiegenden Indikation und die Bedeutung der Versorgung der Patientinnen und Patienten mit Doxecitin und Doxribtimin wurde von den Zulassungsbehörden erkannt und entsprechend gewürdigt.

So erhält die Nukleosid-Therapie mit Doxecitin und Doxribtimin neben dem Status „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (OD)“ von der FDA eine besondere Aufmerksamkeit über die Einordnung als „Breakthrough Therapy“ bzw. von der EMA durch das „PRIME Verfahren“ (35-37).

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Doxecitin und Doxribtimin als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gilt durch die Zulassung als belegt. Der natürliche, deterministische Krankheitsverlauf der TK2d ist in der Natural History Studie TK0116 und in der publizierten Literatur dokumentiert (3, 4, 11, 12, 18) und daher vorhersehbar. Aus diesem Grund kann gemäß dem IQWiG-Methodenpapier (Allgemeine Methoden Version 8.0) ein adjustierter indirekter Vergleich mit einer historischen unbehandelten Kontrollkohorte zur Ableitung und Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen werden, sofern das Arzneimittel den deterministischen Krankheitsverlauf in einem Ausmaß beeinflusst, das als „dramatisch“ eingestuft wird (10).

Daher wurden die aus mehreren retrospektiven Studien und einer prospektiven einarmigen Studie zusammengeführten individuellen Daten von Behandelten im Rahmen eines adjustierten indirekten Vergleiches (ISE-ETT) mit einer externen unbehandelten historischen Kontrollkohorte verglichen. Durch eine umfassende Adjustierung wurde der fehlenden Randomisierung der Behandlungszuteilung Rechnung getragen und die Vergleichbarkeit der Behandlungsarme hinsichtlich wichtiger prognostischer Faktoren gewährleistet.

In der bewertungsrelevanten Indikation „Kinder und Erwachsene mit genetisch bestätigter TK2d mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres“ (2) wurde durch die Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin eine erhebliche Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit in der Größenordnung eines dramatischen Effekts erreicht. Die Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin kehrt damit einen deterministischen Krankheitsverlauf um. Die mediane Behandlungsdauer der verwendeten Analysepopulationen betrug jeweils 66,17 Monate (EP – IPTW und EP – imputiert – IPTW, entspricht 5,51 Jahren), was die Nachhaltigkeit des beobachteten Effekts unterstreicht. Die beobachtete erhebliche Verbesserung in der Nutzendimension Mortalität wird unterstrichen durch die erhebliche Verbesserung des Wiedererlangens mindestens eines MM (Nutzendimension Morbidität) in der Größenordnung eines dramatischen Effekts. Zugleich ergibt sich für die Patientinnen und

Patienten ein akzeptables Verträglichkeitsprofil. Die UE waren mehrheitlich nicht mit der Studienmedikation assoziiert, nicht schwer oder schwerwiegend und in der Regel gut behandelbar bzw. durch eine Dosisreduktion kontrollierbar (2, 34). Für die Behandlung der äußerst schweren, deterministischen und in der Regel tödlich verlaufenden TK2d-Erkrankung steht mit Doxecitin und Doxribtimin erstmals eine zielgerichtete medikamentöse Behandlung zur Verfügung, die den bislang gänzlich ungedeckten therapeutischen Bedarf in dieser ultra-seltenen und schwerwiegenden Indikation adressiert und als Durchbruch in der Behandlung der Patientinnen und Patienten zu sehen ist.

Unter Berücksichtigung des adjustierten historischen indirekten Vergleichs und des dramatischen Behandlungseffekts wird somit ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Doxecitin und Doxribtimin** abgeleitet.

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 4-118: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder und Erwachsene mit genetisch bestätigter Thymidinkinase-2-Defizienz (TK2d) mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres	Erheblicher Zusatznutzen

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.

Nicht zutreffend, es wurde kein indirekter Vergleich nach Bucher in Abschnitt 4.3.2.1 dargestellt.

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.

Bei TK2d handelt es sich um eine ultra-seltene und lebensbedrohliche Erkrankung mit deterministischem Krankheitsverlauf, für die es bislang keine Therapieoptionen gab. Doxecitin und Doxribtimin ist das bisher einzige für die Behandlung der TK2d zugelassene Medikament. Derzeit stehen keine weiteren zugelassenen oder Off-Label Medikamente als Behandlungsoption für Patientinnen und Patienten mit TK2d zur Verfügung, die den Krankheitsverlauf verlangsamen oder gar aufhalten. Aktivkontrollierte RCTs sind in dieser Indikation daher nicht möglich. Placebokontrollierte Studien sind darüber hinaus bei einer deterministischen Erkrankung ethisch nicht vertretbar. Daher wird im vorliegenden Dossier ein adjustierter indirekter Vergleich von Behandelten mit einer historischen unbehandelte Kontrollkohorte in der Nutzendimension Mortalität (Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn, Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn) dargestellt.

Dabei wurden patientenindividuelle Daten der retrospektiven Einzelstudien MT-1621-101, MT-1621-107 und TK0114, der einarmigen prospektiven Studie TK0102, der Updated-UPD sowie zusätzliche Daten der retrospektiven Studien TK0110 und TK0112 berücksichtigt. Basierend auf der ISE wurden für die Endpunkte zur Zeit bis zum Tod (Nutzendimension Mortalität) vergleichende Analysen durchgeführt, bei der die zusammengeführten individuellen Daten von Behandelten mit einer externen unbehandelten historischen Kontrollkohorte (ISE-MUPD) verglichen wurden. Für diesen adjustierten indirekten historischen Vergleich wurde gemäß den Anforderungen der IQWiG Rapid Reports (7, 8) eine ETT durchgeführt (ISE-ETT), in der eine umfassende zusätzliche Adjustierung der Analysen vorgenommen wurde. Die Adjustierung basierte auf einer systematischen Confounder-Analyse mit zusätzlichem Abgleich der erhaltenen Confounder-Liste mit den Baseline-Charakteristika der relevanten Studien mit Doxecitin und Doxribtimin. Durch die umfassende Adjustierung wurde der fehlenden Randomisierung der Behandlungszuteilung Rechnung getragen und die Vergleichbarkeit der Behandlungsarme hinsichtlich wichtiger prognostischer Faktoren gewährleistet.

Der für die Analysen herangezogenen Studienpool liefert umfassende Informationen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Patientinnen und Patienten mit TK2d, die innerhalb der letzten fünf Jahre mit Doxecitin und Doxribtimin im Rahmen von klinischen Studien bzw. des klinischen Entwicklungsprogramms von Doxecitin und Doxribtimin behandelt wurden.

Mit der Berücksichtigung der genannten Studien wurde die bestmöglich verfügbare Evidenz mittels adjustierten indirekten historischen Vergleichs als Grundlage für die Nutzenbewertung herangezogen. Bei der TK2d handelt es sich um eine ultra-seltene, lebensbedrohliche Erkrankung, deren natürlicher deterministischer Krankheitsverlauf in der Natural History Studie TK0116 beschrieben als auch in der veröffentlichten Literatur dokumentiert ist (3, 4, 11, 12, 18). Daher ist ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich mit einer historischen Kontrollkohorte im vorliegenden Anwendungsgebiet begründet.

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. Bundesministerium der Justiz (BMJ). Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung (Abs. 1): 1988. Aufgerufen am: 11.06.2026. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/__35a.html.
2. UCB Pharma S.A. Fachinformation KYGEVVI® (Stand: März 2026). Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de. 2026.
3. Berardo A, Dominguez-Gonzalez C, Engelstad K, Hirano M. Advances in Thymidine Kinase 2 Deficiency: Clinical Aspects, Translational Progress, and Emerging Therapies. J Neuromuscul Dis. 2022;9(2):225-235.
4. Garone C, Taylor RW, Nascimento A, Poulton J, Fratter C, Dominguez-Gonzalez C, et al. Retrospective natural history of thymidine kinase 2 deficiency. J Med Genet. 2018;55(8):515-521.
5. European Medicines Agency (EMA), Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of opinion on orphan designation. Thymidine and deoxycytidine for treatment of mitochondrial DNA depletion syndrome, myopathic form (EMA/210409/2017). 2017.
6. European Medicines Agency (EMA), Committee for Orphan Medicinal Products. Orphan Maintenance Assessment Report of an orphan medicinal product submitted for marketing authorisation application. Kygevvi (Thymidine and deoxycytidine). Treatment of mitochondrial DNA depletion syndrome, myopathic form. EU/3/17/1870. 2026.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V. IQWiG-Berichte. Jahr: 2020. Nr. 863. Auftrag: A19-43. Version 1.1 Stand: 13.05.2020. 2020.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Wissenschaftliche Ausarbeitung ausgewählter Aspekte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V. IQWiG-Berichte. Jahr: 2025. Nr. 2122. Projekt: A25-13. Version 1.0 Stand: 28.10.2025. 2025.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (in Kraft getreten am 08. April 2026). 2026.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 8.0 vom 19.12.2025. 2025.
11. Domínguez-González C, Garone C, Nascimento A, Ma Y, Boudiaf N, Kim R, et al. Disease burden of untreated thymidine kinase 2 deficiency: insights from a large patient dataset. Brain Communications. 2026:fcag200.
12. UCB Biopharma SRL and affiliates. Report TK0116 - CHARACTERIZATION OF THYMIDINE KINASE 2 DEFICIENCY DISEASE COURSE [unveröffentlicht]. 2024.
13. Amtmann D, Gammaitoni AR, Galer BS, Salem R, Jensen MP. The impact of TK2 deficiency syndrome and its treatment by nucleoside therapy on quality of life. Mitochondrion. 2023;68:1-9.
14. Chanprasert S, Scaglia F. Chapter 23 - TK2-Related Mitochondrial DNA Depletion Syndrome, Myopathic Form. In: Saneto RP, Parikh S, Cohen BH. Mitochondrial Case Studies. Boston: Academic Press; 2016. p. 207-213. Verfügbar unter: https://www.sciencedirect.com/science/chapter/edited-volume/abs/pii/B9780128008775000231.

15. El-Hattab AW, Scaglia F. Mitochondrial DNA depletion syndromes: review and updates of genetic basis, manifestations, and therapeutic options. Neurotherapeutics. 2013;10(2):186-198.
16. Domínguez-González C, Hernández-Laín A, Rivas E, Hernández-Voth A, Sayas Catalán J, Fernández-Torrón R, et al. Late-onset thymidine kinase 2 deficiency: a review of 18 cases. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):100.
17. Domínguez-González C, Madruga-Garrido M, Mavillard F, Garone C, Aguirre-Rodríguez FJ, Donati MA, et al. Deoxynucleoside Therapy for Thymidine Kinase 2-Deficient Myopathy. Ann Neurol. 2019;86(2):293-303.
18. Wang J, Kim E, Dai H, Stefans V, Vogel H, Al Jasmi F, et al. Clinical and molecular spectrum of thymidine kinase 2-related mtDNA maintenance defect. Mol Genet Metab. 2018;124(2):124-130.
19. MSD. MSD Manual. Ausgabe für Patienten. Kurzatmigkeit: 2025. Aufgerufen am: 02.06.2026. Verfügbar unter: https://www.msdmanuals.com/de/heim/lungen-und-atemwegserkrankungen/symptome-von-lungenerkrankungen/kurzatmigkeit.
20. Lungenliga Thurgau. Ernährung bei Lungenkrankheiten. 0000. Verfügbar unter: https://www.lungenliga.ch/sites/default/files/documents/merkblatt_ernahrung-bei-lungenkrankheiten.pdf
21. Helmholtz Zentrum München - Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (DFGU) (GmbH). Ernährung bei Lungenerkrankungen: 2026. Aufgerufen am: 03.06.2026. Verfügbar unter: https://www.lungeninformationsdienst.de/leben-mit-der-krankheit/ernaehrung.
22. Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke (DGM). Atemtherapie & außerklinische Beratung: 0000. Aufgerufen am: 01.06.2026. Verfügbar unter: https://www.dgm.org/diagnose-therapie/atemtherapie-beatmung.
23. Durmus H, Gedikbaşı A, Ceylaner S, Çakar A, Mergen S, Kıyan E, et al. Late-onset TK2 deficiency in adults: Long-term clinical outcomes of deoxynucleoside therapy. Mitochondrion. 2026:102138.
24. United Mitochondrial Disease Foundation (UMDF). TK2d Patient Listening Session – Monday, January 31, 2022. 2022.
25. Yeske P, Balcells C, Hareendran A, Lambert J, Morrison A, Ross M, et al. Burden and impact of caring for those with thymidine kinase 2 deficiency (TK2d): results from the Assessment of TK2d Patient Perspectives (ATP) study. Presented at: Muscular Dystrophy Association (MDA) Clinical & Scientific Conference; Dallas, TX, USA. 2025.
26. Karaa A, Hareendran A, Waller K, Yeske P, Morrison A, Ross M, et al. Patients' lived experience of thymidine kinase 2 deficiency: the online survey-based assessment of TK2d patient perspectives study. Therapeutic Advances in Rare Disease. 2026;7:1-17.
27. Bos I, Wynia K, Almansa J, Drost G, Kremer B, Kuks J. The prevalence and severity of disease-related disabilities and their impact on quality of life in neuromuscular diseases. Disability and rehabilitation. 2019;41(14):1676-1681.
28. Gocheva V, Schmidt S, Orsini A-L, Hafner P, Schaedelin S, Rueedi N, et al. Association between health-related quality of life and motor function in ambulant and nonambulant duchenne muscular dystrophy patients. Journal of child neurology. 2019;34(14):873-885.
29. Brown L, Hoffman K, Corbo-Galli C, Dong S, Zumpf K, Weigel C, et al. Use of the assessment of caregiver experience with neuromuscular disease (ACEND) in spinal muscular atrophy. Journal of Clinical Medicine. 2024;13(4):921.

30. Lee YJ, Bae H, Shim YK, Cho JS, Chae JH, Kwon S. Impact of Nusinersen on the Health-Related Quality of Life and Caregiver Burden in Patients with Spinal Muscular Atrophy with Symptom Onset before the Age of 6 Months. Annals of Child Neurology. 2025;33(2):39-47.
31. UCB. Final Report: Doxecitine and doxribtimine - Integrated Summary of Safety [unveröffentlicht]. 2024.
32. Parikh S, Goldstein A, Karaa A, Koenig MK, Anselm I, Brunel-Guitton C, et al. Patient care standards for primary mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. Genetics in Medicine. 2017;19(12):1380-1380.
33. UCB Biopharma SRL. FINAL REPORT TK0114 - DATA COLLECTION FOR PATIENTS IN THE COMPANY-SUPPORTED EXPANDED ACCESS PROGRAM [unveröffentlicht]. 2024.
34. UCB Pharma S.A. EU-RISK MANAGEMENT PLAN FOR KYGEVVI® (DOXECITINE AND DOXRIBTIMINE). Version 1.0 [unveröffentlicht]. 2026.
35. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 26.3.2026 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "KYGEVVI - Doxecitin/Doxribtimin" unter besonderen Bedingungen gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2026.
36. Modis Therapeutics. Modis Therapeutics Announces PRIME Designation Granted by the European Medicines Agency to MT1621 for the Treatment of TK2 Deficiency: PR Newswire; 2018. Aufgerufen am: 22.06.2026. Verfügbar unter: https://www.prnewswire.com/news-releases/modis-therapeutics-announces-prime-designation-granted-by-the-european-medicines-agency-to-mt1621-for-the-treatment-of-tk2-deficiency-300748795.html.
37. Modis Therapeutics. Modis Therapeutics Announces that MT1621 Receives Breakthrough Therapy Designation from FDA for the Treatment of TK2 Deficiency: PR Newswire; 2019. Aufgerufen am: 26.05.2026. Verfügbar unter: https://www.prnewswire.com/news-releases/modis-therapeutics-announces-that-mt1621-receives-breakthrough-therapy-designation-from-fda-for-the-treatment-of-tk2-deficiency-300796790.html.
38. UCB Pharma S.A. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS KYGEVVI® (Doxecitine and Doxribtimine). 2026.
39. Bundesministerium der Justiz (BMJ). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz I SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V. (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV): 2010. Aufgerufen am: 08.06.2026. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html
40. Zogenix MDS Inc. CLINICAL STUDY REPORT MT-1621-101 - A Retrospective Study of the Combination of Pyrimidine Nucleos(t)ides in Patients with Thymidine Kinase 2 Deficiency (TK2) [unveröffentlicht]. 2023.
41. UCB BioSciences Inc. INTERIM CLINICAL STUDY REPORT TK0102 - A Phase 2 Open-Label Study of Continuation Treatment with Combination Pyrimidine Nucleosides in Patients with Thymidine Kinase 2 (TK2) Deficiency [unveröffentlicht]. 2024.
42. Zogenix MDS Inc. CLINICAL STUDY REPORT MT-1621-107 - A Retrospective Study of Subjects with Thymidine Kinase 2 Deficiency Treated with the Combination of Pyrimidine Nucleos(t)ides as well as Untreated Subjects to Collect Vital Status Data and Supporting Information [unveröffentlicht]. 2023.

43. UCB Biopharma SRL. CLINICAL STUDY REPORT TK0110 - A Noninterventional Study to Collect Supplemental Information from Participants with Thymidine Kinase 2 Deficiency in the Doxecitine and Doxribtimine Clinical Studies [unveröffentlicht]. 2024.
44. UCB Biopharma SRL. CLINICAL STUDY REPORT TK0112 - Supplemental Data Collection About Untreated Participants from Publications Contributing to the Doxecitine and Doxribtimine Integrated Summary of Efficacy Modified Untreated Patient Database [unveröffentlicht]. 2024.
45. Zogenix MDS Inc. Updated Untreated Patient Database Report - UPDATED UNTREATED PATIENT DATABASE OF THYMIDINE KINASE 2 DEFICIENCY [unveröffentlicht]. 2022.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage II.1: Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Version vom 08.04.2026). 2026.
47. UCB. Common Technical Document. Doxecitine and doxribtimine. 2.6.2 Pharmacology Written Summary [unveröffentlicht]. 2024.
48. UCB. Common Technical Document. Doxecitine. 3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development [unveröffentlicht]. 2024.
49. UCB. Common Technical Document. Doxribtimine. 3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development [unveröffentlicht]. 2024.
50. UCB. Common Technical Document. Doxecitine and doxribtimine. 2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies [unveröffentlicht]. 2024.
51. Modis Therapeutics Inc. PHASE I CLINICAL STUDY REPORT: A Phase 1, Open-Label, Fixed-Sequence, Dose Escalation Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Food-Effect of MT1621 (deoxycytidine and deoxythymidine) Administered as Single Doses in Healthy Adult Subjects (MT-1621-103) [unveröffentlicht]. 2021.
52. Modis Therapeutics Inc. PHASE I CLINICAL STUDY REPORT: A Phase 1, Open-Label, Single-Ascending Dose Targeted PK Sample Collection and Food-Effect Evaluation Study of MT1621 in Healthy Subjects (MT-1621-105) [unveröffentlicht]. 2021.
53. UCB. Common Technical Document. Doxecitine and Doxribtimine Powder for Oral Solution 4g. 3.2.P.2.2 Drug Product [unveröffentlicht]. 2024.
54. Modis Therapeutics Inc. Clinical Study Protocol MT-1621-101 - A RETROspective Study of the Combination of Pyrimidine Nucleos(t)ides in Patients with Thymidine Kinase 2 Deficiency (TK2) (Version of Protocol: Original) [unveröffentlicht]. 2018.
55. Modis Therapeutics Inc. Statistical Analysis Plan MT-1621-101 - ANALYSIS OF UNTREATED PATIENT DATASET AND COMPARISON OF TREATED PATIENTS IN STUDY MT-1621-101 WITH UNTREATED PATIENTS (Version 3.0) [unveröffentlicht]. 2020.
56. Modis Therapeutics Inc. CLINICAL STUDY PROTOCOL MT-1621-107 - A Retrospective Study of Subjects With Thymidine Kinase 2 Deficiency Treated With the Combination of Pyrimidine Nucleos(t)ides as well as Untreated Subjects to Collect Vital Status Data and Supporting Information (Version of Protocol: Amendment 2) [unveröffentlicht]. 2021.
57. Modis Therapeutics Inc. Updated Thymidine Kinase 2 Deficiency Untreated Patient Database: Methods (Version 2.0) [unveröffentlicht]. 2022.
58. Modis Therapeutics Inc. Untreated Thymidine Kinase 2 Patient Dataset: Methods for Data Capture and Reporting (Version 2.0) [unveröffentlicht]. 2021.

59. UCB Biopharma SRL. Statistical Analysis Plan TK0114 (Version 1). DATA COLLECTION FOR PATIENTS IN THE COMPANY-SUPPORTED EXPANDED ACCESS PROGRAM [unveröffentlicht]. 2023.
60. UCB Biopharma SRL. METHODS DOCUMENT TK0114 - DATA COLLECTION FOR PATIENTS IN THE COMPANY SUPPORTED EXPANDED ACCESS PROGRAM [unveröffentlicht]. 2023.
61. UCB Biopharma SRL. STATISTICAL ANALYSIS PLAN TK0112 - SUPPLEMENTAL DATA COLLECTION ABOUT UNTREATED PARTICIPANTS FROM PUBLICATIONS CONTRIBUTING TO THE DOXECITINE AND DOXRIBTIMINE INTEGRATED SUMMARY OF EFFICACY MODIFIED UNTREATED PATIENT DATABASE [unveröffentlicht]. 2023.
62. UCB Biopharma SRL. Methods Document TK0112 - SUPPLEMENTAL DATA COLLECTION ABOUT UNTREATED PARTICIPANTS FROM PUBLICATIONS CONTRIBUTING TO THE DOXECITINE AND DOXRIBTIMINE INTEGRATED SUMMARY OF EFFICACY MODIFIED UNTREATED PATIENT DATABASE [unveröffentlicht]. 2023.
63. UCB Biopharma SRL and affiliates. INTEGRATED SUMMARY OF SAFETY STATISTICAL ANALYSIS PLAN (ISS SAP). Amendment 3 (ISS SAP Version 4.0) [unveröffentlicht]. 2023.
64. UCB Biopharma SRL and affiliates. INTEGRATED SUMMARY OF EFFICACY STATISTICAL ANALYSIS PLAN: (ISE). Amendment 2 [unveröffentlicht]. 2024.
65. UCB. Final Report: Doxecitine and doxribtimine - Integrated Summary of Efficacy (ISE) [unveröffentlicht]. 2024.
66. Zogenix Inc. STATISTICAL ANALYSIS PLAN: MT-1621-102 - A Phase 2 Open-Label Study of Continuation Treatment with Combination Pyrimidine Nucleosides in Patients with Thymidine Kinase 2 Deficiency (TK2) (Version: Final) [unveröffentlicht]. 2021.
67. UCB Biosciences Inc. CLINICAL STUDY PROTOCOL TK0102 - A Phase 2 Open-Label Study of Continuation Treatment with Combination Pyrimidine Nucleosides in Patients with Thymidine Kinase 2 Deficiency (TK2) (Amendment 5.1) [unveröffentlicht]. 2024.
68. Zogenix MDS Inc. Statistical Analysis Plan: MT-1621-107 - A Retrospective Study of Subjects With Thymidine Kinase 2 Deficiency Treated With the Combination of Pyrimidine Nucleos(t)ides as well as Untreated Subjects to Collect Vital Status Data and Supporting Information (Version: Final) [unveröffentlicht]. 2022.
69. UCB Pharma GmbH. Zusatzanalysen für die Nutzenbewertung [unveröffentlicht]. 2026.
70. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGV V Nusinersen (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Spinale Muskelatrophie). 2021.
71. De Onis M, Garza C, Victora CG, Onyango AW, Frongillo EA, Martines J. The WHO Multicentre Growth Reference Study: planning, study design, and methodology. Food and nutrition bulletin. 2004;25(1_suppl_1):S15-S26.
72. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Motor Development Study: windows of achievement for six gross motor development milestones. Acta paediatrica. 2006;95:86-95.

73. Wijnhoven TM, de Onis M, Onyango AW, Wang T, Bjoerneboe G-EA, Bhandari N, et al. Assessment of gross motor development in the WHO Multicentre Growth Reference Study. Food and nutrition bulletin. 2004;25(1_suppl_1):S37-S45.
74. UCB Biopharma SRL and affiliates. DOXECITINE AND DOXRIBTIMINE DEVELOPMENT PROGRAM IMPUTATION RULES (Amendment 2) [unveröffentlicht]. 2024.
75. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Humans Use (CHMP). Rapporteur D150 Overview and draft List of Questions. Kygevvi, powder for oral solution, 4 gram. Doxecitine and Doxribtimine. EMEA/H/C/005119 [unveröffentlicht]. 2025.
76. Hernán MA, Robins JM. Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available. American journal of epidemiology. 2016;183(8):758-764.
77. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. bmj. 2016;355:i4919.
78. Miettinen O. Confounding and effect-modification. American journal of epidemiology. 1974;100(5):350-353.
79. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Finale Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. (Vorgangsnummer 2024-B-102) [unveröffentlicht]. 2024.
80. Li F, Morgan KL, Zaslavsky AM. Balancing covariates via propensity score weighting. Journal of the American Statistical Association. 2018;113(521):390-400.
81. Modis Therapeutics Inc. Clinical Study Protocol MT-1621-104 - A Phase 3b Single Arm Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MT1621 in Nucleos(t)ide Treatment Naïve Pediatric and Adolescent Subjects with Thymidine Kinase 2 (TK2) Deficiency. Amendment 2.0 [unveröffentlicht]. 2021.
82. UCB Biopharma SRL. Protocol TK0109 - A POSTMARKETING NONINTERVENTIONAL STUDY TO DESCRIBE SAFETY AND CLINICAL OUTCOMES OF DOXECITINE AND DOXRIBTIMINE TREATMENT IN PATIENTS WITH THYMIDINE KINASE 2 DEFICIENCY (TK2D) WITH AGE OF SYMPTOM ONSET ON OR BEFORE 12 YEARS [unveröffentlicht]. 2025.
83. UCB Biopharma SRL. Treatment Plan TK0113 - INFORMATION DOCUMENT FOR TREATMENT USE OF Doxecitine and Doxribtimine for Patients with Thymidine Kinase 2 Deficiency (TK2d) (DEOXYTHYMIDINE AND DEOXYCYTIDINE) FOR PATIENTS WITH TK2 DEFICIENCY Expanded Access or Compassionate Use (Version 3.0) [unveröffentlicht]. 2024.
84. UCB Pharma GmbH. Treatment Protocol TK0115 - Compassionate Use Program for Doxecitine and Doxribtimine for Patients with Thymidine Kinase 2 Deficiency (TK2d) with an Age of Symptom Onset ≤ 12 Years (Version 5.0) [unveröffentlicht]. 2025.
85. UCB. INTERIM REPORT: COMPASSIONATE USE PROGRAM FOR DOXECITINE AND DOXRIBTIMINE Version 1.0 [unveröffentlicht]. 2026.
86. ClinicalTrials.gov. NCT03701568 - A RETROspective Study of Patients With TK2d (RETRO): 2023. Aufgerufen am: 02.06.2026. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03701568?term=NCT03701568&rank=1%23study-record-dates.
87. WHO ICTRP. NCT03701568 - A RETROspective Study of Patients With TK2d (RETRO): 2023. Aufgerufen am: 02.06.2026. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03701568.

88. Domínguez-González C, Chiang C, Colson A-O, Rebollo Mesa I, Baixauli E, Quan J, et al. Pyrimidine nucleos (t) ide therapy in patients with thymidine kinase 2 deficiency: a multicenter retrospective chart review study. Neurology. 2025;105(6):e213908.
89. ClinicalTrials.gov. NCT03845712 - An Open-Label Study of Continuation Treatment With Combination Pyrimidine Nucleosides in Patients With TK2 Deficiency (Continuation): 2026. Aufgerufen am: 02.06.2026. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03845712?term=NCT03845712&rank=1.
90. EU Clinical Trials Register (EU-CTR). 2018-004277-27 - A Phase 2 open-label study of continuation treatment with combination pyrimidine nucleos(t)ides in patients with thymidine kinase 2 deficiency (TK2): 2019. Aufgerufen am: 02.06.2026. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-004277-27/ES.
91. WHO ICTRP. NCT03845712 - An Open-Label Study of Continuation Treatment With Combination Pyrimidine Nucleosides in Patients With TK2 Deficiency (Continuation): 2026. Aufgerufen am: 02.06.2026. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03845712.
92. ClinicalTrials.gov. NCT05017818 - A Retrospective Study of Subjects With Thymidine Kinase 2 Deficiency: 2023. Aufgerufen am: 02.06.2026. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05017818?term=NCT05017818&rank=1.
93. WHO ICTRP. NCT05017818 - A Retrospective Study of Subjects With Thymidine Kinase 2 Deficiency: 2023. Aufgerufen am: 02.06.2026. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05017818.
94. Moreno CAM, Fernandes TR, Camelo CG, Keller G, Di Pace F, Dousseau GC, et al. Nucleoside therapy for thymidine kinase 2 deficiency: Long-term outcomes from a Brazilian cohort. Journal of Neuromuscular Diseases. 2026;0(0).
95. Akinci G, Sardarzada J, Topaloglu H. Transforming the natural course of infantile onset thymidine kinase 2 deficiency through early nucleoside replacement therapy. Journal of Neuromuscular Diseases. 2026;0(0).
96. Hirano M, Garone C, Haas R, Paradas C, Scaglia F, Rebollo Mesa I, et al. Efficacy and safety of pyrimidine nucleos(t)ide therapy in thymidine kinase 2 deficiency. Brain Communications. 2026;8(3).
97. Modis Therapeutics Inc. Clinical Study Report: A Phase 1, Open-Label, Parallel Study to Characterize the Pharmacokinetics and Safety of a Single Oral Dose of MT1621 in Subjects with Renal Impairment Matched to Control Healthy Subjects (MT-1621-106) [unveröffentlicht]. 2021.
98. UCB Pharma GmbH. Zusatzberechnungen zu den Patientencharakteristika der EP – IPTW und EP – imputiert – IPTW [unveröffentlicht]. 2026.
99. UCB. ANALYSIS SPECIFICATIONS. Benefit Dossier. INN: Doxecitine and Doxribtimine [unveröffentlicht]. 2026.
100. UCB. ANALYSIS SPECIFICATIONS - AMENDMENT. Benefit Dossier. INN: Doxecitine and Doxribtimine [unveröffentlicht]. 2026.
101. UCB Pharma GmbH. Report - Systematic literature review to identify relevant confounders for potential outcomes in patients with thymidine kinase 2 deficiency (TK2d). Version 1.0 [unveröffentlicht]. 2025
102. Cencora. Final Report - Expert interviews to identify and validate potential confounders of overall survival in thymidine kinase 2 deficiency [unveröffentlicht]. 2025.
103. Cencora. Final Report - Expert interviews to identify and validate potential confounders of overall survival in thymidine kinase 2 deficiency [unveröffentlicht]. 2026.

104. UCB Pharma GmbH, Cencora Global Consulting Services. Report - Systematic literature review to identify relevant confounders for potential outcomes in patients with thymidine kinase 2 deficiency (TK2d). Version 2.0 (Final Update) [unveröffentlicht]. 2026.
105. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Ciltacabtagene Autoleucel. 2023.
106. Finder J, Mayer OH, Sheehan D, Sawnani H, Abresch RT, Benditt J, et al. Pulmonary endpoints in Duchenne muscular dystrophy. A workshop summary. American journal of respiratory and critical care medicine. 2017;196(4):512-519.
107. Wang J, Kim E, Dai H, Stefans V, Vogel H, Al Jasmi F, et al. Clinical and molecular spectrum of thymidine kinase 2-related mtDNA maintenance defect. Supplement 1. Mol Genet Metab. 2018;124(2):124-130.
108. Khan A, Frazer-Green L, Amin R, Wolfe L, Faulkner G, Casey K, et al. Respiratory Management of Patients With Neuromuscular Weakness: An American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2023;164(2):394-413.
109. Windisch W, Dreher M, Geiseler J, Siemon K, Brambring J, Dellweg D, et al. S2k-Leitlinie: Nichtinvasive und invasive Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz – Revision 2017. Pneumologie. 2017;71(11):722-795.
110. Prigent H, Fauroux B, Attarian S, Annane D, Lofaso F. Tracheostomy in ventilator-dependent patients with slowly progressive neuromuscular disease. Lancet Respir Med. 2023;11(5):410-411.
111. Haute Autorité de Santé (HAS). Guideline – Role and management of tracheostomy in the care of ventilator-dependent patients with slowly progressive neuromuscular diseases. 2020.
112. Bohlen A, Boll M, Schwarzer M, Groneberg DA. Body-Mass-Index. Der Diabetologe. 2015;11(4):331-345.
113. Weltgesundheitsorganisation (WHO). Child growth standards: 2026. Aufgerufen am: 16.06.2026. Verfügbar unter: https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards.
114. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Florence J, Eagle M, Gappmaier E, et al. The 6-minute walk test and other clinical endpoints in duchenne muscular dystrophy: reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study. Muscle & nerve. 2013;48(3):357-368.
115. Guglieri M, Clemens PR, Perlman SJ, Smith EC, Horrocks I, Finkel RS, et al. Efficacy and safety of vamorolone vs placebo and prednisone among boys with Duchenne muscular dystrophy: a randomized clinical trial. JAMA neurology. 2022;79(10):1005-1014.
116. Hendriksz CJ, Burton B, Fleming TR, Harmatz P, Hughes D, Jones SA, et al. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study. Journal of Inherited Metabolic Disease. 2014;37(6):979-990.
117. Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng CM, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Genetics in Medicine. 2006;8(8):465-473.

118. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. New England Journal of Medicine. 2002;346(12):896-903.
119. Van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. New England Journal of Medicine. 2010;362(15):1396-1406.
120. Scott E, Eagle M, Mayhew A, Freeman J, Main M, Sheehan J, et al. Development of a functional assessment scale for ambulatory boys with Duchenne muscular dystrophy. Physiotherapy Research International. 2012;17(2):101-109.
121. Mayhew AG, Cano SJ, Scott E, Eagle M, Bushby K, Manzur A, et al. Detecting meaningful change using the North Star Ambulatory Assessment in Duchenne muscular dystrophy. Developmental Medicine & Child Neurology. 2013;55(11):1046-1052.
122. Mazzone ES, Messina S, Vasco G, Main M, Eagle M, D'Amico A, et al. Reliability of the North Star Ambulatory Assessment in a multicentric setting. Neuromuscular Disorders. 2009;19(7):458-461.
123. Mercuri E, Mayhew A, Muntoni F, Messina S, Straub V, Van Ommen G, et al. Towards harmonisation of outcome measures for DMD and SMA within TREAT-NMD; report of three expert workshops: TREAT-NMD/ENMC workshop on outcome measures, 12th–13th May 2007, Naarden, The Netherlands; TREAT-NMD workshop on outcome measures in experimental trials for DMD, 30th June–1st July 2007, Naarden, The Netherlands; conjoint Institute of Myology TREAT-NMD meeting on physical activity monitoring in neuromuscular disorders, 11th July 2007, Paris, France. Neuromuscular Disorders. 2008;18(11):894-903.
124. Physiotherapy Online Delivery Neuromuscular Disease (POD-NMD). 100 Metre Walk/Run Test: 2026. Aufgerufen am: 16.07.2026. Verfügbar unter: https://www.pod-nmd.org/assessment/100-metre-walk-run-test/.
125. Alfano LN, Miller NF, Berry KM, Yin H, Rolf KE, Flanigan KM, et al. The 100-meter timed test: Normative data in healthy males and comparative pilot outcome data for use in Duchenne muscular dystrophy clinical trials. Neuromuscul Disord. 2017;27(5):452-457.
126. Iammarino M, Miller N, Alfano L, Powers B, Shannon K, Connolly A, et al. OUTCOME MEASURES: P.252 Expansion of normative reference values for the 100 meter timed test for broad use across neuromuscular diseases. Neuromuscular Disorders. 2020;30:S119.
127. Balcells CF, Wilkinson AL, Harte S, Karaa A, Gammaitoni AR, Orujov E. Living with thymidine kinase 2 deficiency (TK2d): Using insights and perspectives from patients and caregivers to help connect an ultra-rare community, improve disease awareness, and inform treatment management. Presented at: National Organization for Rare Disorders (NORD) Rare Diseases & Orphan Products Breakthrough Summit; Virtual. 2021.
128. Domínguez-González C, Madruga-Garrido M, Hirano M, Martí I, Martín MA, Munell F, et al. Collaborative model for diagnosis and treatment of very rare diseases: experience in Spain with thymidine kinase 2 deficiency. Orphanet J Rare Dis. 2021;16(1):407.

129. Wang J, El-Hattab AW, Wong LJC. TK2-Related Mitochondrial DNA Maintenance Defect, Myopathic Form. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2026; 2012 Dec 6 [Updated 2018 Jul 26]. Verfügbar unter: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK114628/.
130. European Rare Disease Research Coordination and Support Action consortium (ERICA). European Reference Network on neuromuscular diseases (ERN EURO-NMD): 2026. Aufgerufen am: 22.07.2026. Verfügbar unter: https://erica-rd.eu/ern/ern-euro-nmd/.
131. Landfeldt E, Lindgren P, Bell CF, Schmitt C, Guglieri M, Straub V, et al. Compliance to Care Guidelines for Duchenne Muscular Dystrophy. J Neuromuscul Dis. 2015;2(1):63-72.
132. U.S. Centers for disease control and prevention (CDC). About Cascade Testing: 2024. Aufgerufen am: 16.07.2026. Verfügbar unter: https://www.cdc.gov/cascade-testing/about/index.html.
133. Bhattacharyya O, Campoamor NB, Armstrong N, Freed M, Schrader R, Crossnohere NL, et al. Assessing the Benefits and Harms Associated with Early Diagnosis from the Perspective of Parents with Multiple Children Diagnosed with Duchenne Muscular Dystrophy. Int J Neonatal Screen. 2024;10(2):32.
134. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Alman BA, Apkon SD, Blackwell A, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. Lancet Neurol. 2018;17(4):347-361.
135. de Almeida FEO, do Carmo Santana AK, de Carvalho FO. Multidisciplinary care in Amyotrophic Lateral Sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Neurological Sciences. 2021;42(3):911-923.
136. Davidson ZE, Vidmar S, Griffiths A, Howard ME, Berlowitz DJ, Jones EF, et al. Survival in Duchenne muscular dystrophy in Australia: a 50 year retrospective cohort study. The Lancet Regional Health – Western Pacific. 2025;58:101568.
137. Landfeldt E, Thompson R, Sejersen T, McMillan HJ, Kirschner J, Lochmüller H. Life expectancy at birth in Duchenne muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis. European Journal of Epidemiology. 2020;35(7):643-653.
138. de Groot IJM, Podolská K, Goemans N, Bakker S-A, Lalout N, Jansen M, et al. Development of the accredited duchenne centers program, a global program to achieve uniform and up-to-date care for all people living with duchenne muscular dystrophy. Orphanet J Rare Dis. 2025;20(1):335.
139. Manzur AY, Kinali M, Muntoni F. Update on the management of Duchenne muscular dystrophy. Arch Dis Child. 2008;93(11):986-990.
140. Duan D, Goemans N, Takeda Si, Mercuri E, Aartsma-Rus A. Duchenne muscular dystrophy. Nature Reviews Disease Primers. 2021;7(1):13.
141. Blázquez-Bermejo C, Molina-Granada D, Vila-Julia F, Jimenez-Heis D, Zhou X, Torres-Torronteras J, et al. Age-related metabolic changes limit efficacy of deoxynucleoside-based therapy in thymidine kinase 2-deficient mice. EBioMedicine. 2019;46:342-355.
142. Lopez-Gomez C, Hewan H, Sierra C, Akman HO, Sanchez-Quintero MJ, Juanola-Falgarona M, et al. Bioavailability and cytosolic kinases modulate response to deoxynucleoside therapy in TK2 deficiency. EBioMedicine. 2019;46:356-367.

143. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. J Clin Epidemiol. 2008;61(4):344-349.
144. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N, Group T. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Public Health. 2004;94(3):361-366.
145. UCB. Data cut 14th March 2025 of study TK0102 - A Phase 2 Open-Label Study of Continuation Treatment with Combination Pyrimidine Nucleosides in Patients with Thymidine Kinase 2 (TK2) Deficiency [unveröffentlicht]. 2025.

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

Doxecitin und Doxribtimin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (5, 6). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung als belegt (1). Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht vorgelegt werden. Daher erfolgt die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungsstudien. Eine bibliografische Literaturrecherche wurde somit nicht durchgeführt.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

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

Doxecitin und Doxribtimin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (5, 6). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung als belegt (1). Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht vorgelegt werden. Daher erfolgt die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungsstudien. Eine systematische Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken wurde somit nicht durchgeführt.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

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 Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

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 4-119 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 4-119 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.

Die nachfolgenden Tabelle 4-119 (Studie MT-1621-101), Tabelle 4-121 (Studie MT-1621-107) und Tabelle 4-122 (Studie TK0114) wurden nach dem STROBE-Statement 2008 bearbeitet (143), da es sich bei diesen Studien um Beobachtungsstudien handelt, die für einen historischen Vergleich herangezogen wurden (Abschnitt 4.3.2.3).

Die einarmige, prospektive Interventionsstudie TK0102 (ehemals Studie MT-1621-102) wird in Tabelle 4-120 gemäß TREND-Statement 2004 beschrieben (144).

Die Behandelten der drei Studien (MT-1621-101, TK0102 und MT-1621-107) wurden im Rahmen einer ISE-Analyse mit Patientinnen und Patienten einer historischen Kontrollgruppe verglichen. Die historische Kontrollgruppe basiert auf:

- Unbehandelten der Studie MT-1621-107, und
- Unbehandelten aus der Updated-UPD (dargestellt gemäß STROBE-Statement 2008, Tabelle 4-125), welche sich aus den durch eine SLR identifizierten Unbehandelten der 101-UPD sowie den durch ein Recherche-Update neu identifizierten Unbehandelten zusammensetzt

Die ISE wird nachfolgend in Tabelle 4-126 gemäß STROBE-Statement 2008 separat dargestellt (143). Die ISE-Analyse bildet die Grundlage des in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellten historischen Vergleichs.

Zudem werden die Studien TK0110 (Tabelle 4-123) und TK0112 (Tabelle 4-124), sowie die ISS (Tabelle 4-127) nach dem STROBE-Statement 2008 beschrieben. Bei den Studien TK0110 und TK0112 handelt es sich um retrospektive Chart Reviews, die ergänzende Daten (demografische und erkrankungsbezogene Daten, Angaben zum Lead-Time-Bias und Immortal-Time-Bias) von Patientinnen und Patienten der Studien MT-1621-101, TK0102 und MT-1621-107 bzw. ISE-MUPD erhoben haben. Die ISS beschreibt eine zusammenfassende Analyse der in den Studien MT-1621-101, TK0102, MT-1621-107 sowie TK0114 erhobenen Verträglichkeitsendpunkte.

Studie MT-1621-101

Tabelle 4-119 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MT-1621-101 nach STROBE 2008

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
Titel und Abstract	1	**Titel** A Retrospective Study of the Combination of Pyrimidine Nucleos(t)ides in Patients with Thymidine Kinase 2 Deficiency (TK2) **Zusammenfassung** Nicht-interventioneller, multizentrischer, retrospektiver Chart Review von Patientinnen und Patienten mit TK2d, die mit chemisch reinen (nicht GMP-konformen) Pyrimidin-Nukleosiden (dC/dT) und/oder -Nukleotiden (dCMP/dTMP) im Rahmen von CUPs oder EAPs oral behandelt wurden.
Einleitung		
Hintergrund/ Rationale	2	**Wissenschaftlicher Hintergrund** Die TK2d ist eine ultra-seltene und lebensbedrohliche genetische mitochondriale Erkrankung, die zu der Gruppe der autosomal rezessiv vererbten mitochondrialen Erkrankungen zählt. Diese umfassen klinisch und genetisch heterogene Erkrankungen, die mit einer Verringerung der mtDNA-Kopienzahl in den Geweben einhergehen und zu einer unzureichenden Synthese der mitochondrialen Atmungskettenkomplexe führen. Mutationen im *TK2*-Gen beeinträchtigen den mitochondrialen Nukleotid Salvage-Pathway, der für die Synthese von dNTP erforderlich ist. Der Nukleotid Salvage-Pathway in Mitochondrien ist unerlässlich, da kein interner mitochondrialer Mechanismus für die de novo Synthese von Nukleotiden vorhanden ist. Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung gab es keine Arzneimittel zur Behandlung der TK2d, die Behandlung beschränkte sich auf unterstützende und invasive Therapien. Das Erkrankungsmanagement umfasste eine koordinierte multidisziplinäre Behandlung mit Beteiligung von Neurologie, Pulmologie, Gastroenterologie, rehabilitativer Medizin und Physiotherapie. Bei der Therapie standen zum Zeitpunkt der Studiendurchführung die Lungenfunktion, die Nahrungsaufnahme und die Verbesserung bzw. Erhaltung der motorischen Funktionen im Vordergrund. Die Behandlung mit Pyrimidin-Nukleos(t)iden ist die erste medikamentöse Therapie der TK2d. Dadurch werden dem Körper zusätzlich Pyrimidin-Nukleoside für die Bildung der mtDNA in den Mitochondrien zur Verfügung gestellt. So können Körperfunktionen verbessert und der Krankheitsverlauf stabilisiert werden. **Rationale** Dieser retrospektive Chart Review soll dazu dienen, weitere Erkenntnisse über die klinischen Manifestationen und das Behandlungsmanagement zu liefern, sowie die Verträglichkeit und Wirksamkeit der Behandlung mit Pyrimidin-Nukleos(t)iden bei Patientinnen und Patienten mit TK2d zu beschreiben. Die Ergebnisse dieser Studie können die Gestaltung künftiger therapeutischer Interventionsstudien beeinflussen.

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		Der Verlauf der TK2d wird als sich unaufhaltsam verschlechternd beschrieben. Die Analyse basiert zum einen auf einer intrapatientenbezogenen Analyse und auf einer interpatienten-bezogenen Analyse: • Die intrapatientenbezogene Analyse vergleicht den klinischen Verlauf vor Beginn der Behandlung mit Nukleos(t)iden mit dem klinischen Verlauf nach Beginn der Behandlung • In der interpatientenbezogenen Analyse wird für die Zeit bis zum Tod ein Vergleich zwischen Behandelten und der historischen Kontrollkohorte Unbehandelter mit TK2d, die mittels Literaturrecherche identifiziert wurden, durchgeführt
Zielsetzungen	3	***Primäres Studienziel*** • Beschreibung der Verträglichkeit und Wirksamkeit von Pyrimidin-Nukleos(t)iden zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit TK2d ***Sekundäre Studienziele*** • Bestimmung der Effekte von Pyrimidin-Nukleos(t)iden auf klinische Parameter, die im Zusammenhang mit TK2d stehen • Beschreibung des Krankheitsverlaufs bei TK2d seit Symptombeginn bis zum Behandlungsbeginn mit Pyrimidin-Nukleos(t)iden • Identifizierung potenzieller Endpunkte für klinische TK2d-Studien • Identifizierung von Krankheitsmerkmalen, die während einer therapeutischen Intervention überwacht werden sollten
Methoden		
Studiendesign	4	Die Studie MT-1621-101 ist ein multizentrischer, retrospektiver Chart Review von Patientinnen und Patienten mit TK2d, die im Rahmen von CUPs oder EAPs mit nicht GMP-konformen Pyrimidin-Nukleos(t)iden behandelt wurden. Diese initialen Behandlungen wurden von Prüfärztinnen und Prüfärzten in den USA, Spanien und Israel durchgeführt. Die Prüfärztinnen und Prüfärzte dokumentierten dabei sowohl klinische Daten von der Vorstellung der Patientin oder des Patienten nach erstmaligen Symptomen als auch von den regelmäßigen Arztbesuchen, um Veränderungen seit Symptombeginn bzw. nach Behandlungsbeginn zu erfassen. Das Protokoll sah auch einen Vergleich der wichtigsten Ergebnisse bei Patientinnen und Patienten mit TK2d, die mit Pyrimidin-Nukleos(t)iden behandelt wurden, mit einer historischen Kontrollkohorte von Unbehandelten mit TK2d vor.
Rahmen	5	Es wurden mit chemisch reinen (nicht GMP-konformen) Pyrimidin-Nukleos(t)iden Behandelte aus den USA, Spanien und Israel eingeschlossen. Die erste Patientin bzw. der erste Patient wurde am 30. Oktober 2018 in die Studie aufgenommen, am 28. März 2019 erfolgte die letzte Visite der letzten Patientin bzw. des letzte Patienten. Die Patientinnen und Patienten wurden im Median für 1,57 Jahre behandelt (Min; Max: 0,25; 7,08). Die Unbehandelten wurden anhand der Publikationen von Garone et al. 2018, Wang et al. 2018, Domínguez-Gonzalez et al. 2019 und einzelner Case Reports identifiziert (Abbildung 4-18).

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
Studienteilnehmer	6	***Einschlusskriterien*** Patientinnen und Patienten mussten die folgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie aufgenommen zu werden: 1. Schriftliche Einverständniserklärung durch die Patientin bzw. den Patienten oder die Eltern bzw. eine rechtliche Vertretung und/oder eine Zustimmung durch die Patientin bzw. den Patienten, vorausgesetzt das zugehörige IRB oder die Ethikkommission hat eine entsprechende Genehmigung erteilt 2. Nachgewiesene Mutation im *TK2*-Gen 3. Verfügbarkeit von medizinischen Aufzeichnungen seit Symptombeginn 4. Einnahme von Pyrimidin-Nukleos(t)iden (dC/dT und/oder dCMP/dTMP) zur TK2d-Behandlung 5. Die letzte zurückliegende Visite, in der Wirksamkeits- und/oder Verträglichkeitsparameter erhoben wurden, fand im Zeitraum zwischen dem 01. Juni 2018 und dem 15. Dezember 2018 statt ***Ausschlusskriterien*** Patientinnen und Patienten, die das folgende Kriterium erfüllten, wurden von der Studie ausgeschlossen: 1. Vorliegen einer anderen genetischen oder polygenetischen Erkrankung **Populationen** Für die Analyse der Studie MT-1621-101 wurden Behandelte und Unbehandelte mit TK2d herangezogen: • Behandelte (RETRO-Population) • Unbehandelte, basierend auf: o 101-UPD o 101-MUPD ***RETRO-Population*** Es wurden in der Studie MT-1621-101 insgesamt 38 Behandelte, für die historische Daten verfügbar waren, in insgesamt acht Studienzentren eingeschlossen: USA (ein Zentrum, n = 12), Spanien (vier Zentren, n = 23) und Israel (drei Zentren, n = 3). Diese 38 Patientinnen und Patienten werden im Folgenden als RETRO-Population bezeichnet und für die Analysen der Verträglichkeit und Wirksamkeit verwendet. ***Historische Kontrollkohorte*** *101-UPD-Population* Um den natürlichen Krankheitsverlauf der TK2d abbilden und eine vergleichende Überlebenszeitanalyse durchführen zu können, wurde eine Literaturrecherche durchgeführt, durch die individuelle Patientendaten von Patientinnen und Patienten mit bestätigter *TK2*-Mutation, die nicht mit Pyrimidin-Nukleos(t)iden behandelt wurden, extrahiert werden konnten. Es wurden 103 Unbehandelte identifiziert. Diese bilden die Grundlage für die Population der 101-UPD.

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		Identifizierte Patientinnen und Patienten, die im Verlauf ihrer Krankheitsgeschichte Pyrimidin-Nukleos(t)ide oder eine andere Behandlung für TK2d bzw. mitochondriale Myopathien außerhalb der Studie MT-1621-101 erhalten haben, wurden zu Behandlungsbeginn zensiert (n = 3). *101-MUPD* Die 101-MUPD umfasst 69 Unbehandelte. Für die 101-MUPD wurden alle Unbehandelten aus der 101-UPD ausgeschlossen, die vor dem Alter, in dem die jüngste Patientin bzw. der jüngste Patient in der Studie MT-1621-101 die Behandlung begonnen hat (1,3 Jahre), verstorben sind oder zensiert wurden, oder die kein bekanntes Alter für Symptombeginn, kein dokumentiertes Todesdatum oder kein letztes bekanntes Lebensdatum zu verzeichnen hatten. Durch den Ausschluss Unbehandelter, die vor dem jüngsten Alter, in dem eine Behandelte bzw. ein Behandelter mit der Behandlung begann, starben oder zensiert wurden, sollte ein Immortal-Time-Bias vermieden werden. Dies gelang, indem nur Unbehandelte eingeschlossen wurden, die im selben Alter lebten, in dem die bzw. der jüngste Behandelte behandelt wurde. Eine ausführliche Beschreibung der Studienpopulationen findet sich in den Studiendokumenten der Studie MT-1621-101. **Matching-Methoden** Für die Analyse des primären Endpunktes (Zeit bis zum Tod) wurden die Daten von Behandelten und Unbehandelten mit TK2d verglichen. Es erfolgte eine paarweise Zuordnung (Matching) anhand des Alters bei Symptombeginn, die auf den folgenden Schritten beruht: **Schritt 1 (Sortierung der Behandelten):** Zunächst wurden Patientinnen und Patienten aus der Studie MT-1621-101 (RETRO-Population) und die der 101-MUPD in die drei Alterskategorien zum Symptombeginn ≤ 2 Jahre, > 2 bis ≤ 12 Jahre und > 12 Jahre aufgeteilt. Die Behandelten wurden innerhalb der jeweiligen Alterskategorie absteigend nach ihrem Alter bei Behandlungsbeginn und innerhalb dessen absteigend nach ihrem letzten bekannten Lebensalter sortiert. **Schritt 2 (Identifizierung der Unbehandelten):** Für die erste Behandelte oder den ersten Behandelten in der sortierten Liste wurden alle Unbehandelten, die zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns (der bzw. des Behandelten) am Leben waren, identifiziert. **Schritt 3 (Sortierung der Unbehandelten):** Alle identifizierten Unbehandelten wurden absteigend nach ihrem letzten bekannten Lebensalter sortiert und nur diejenigen, deren letztes bekanntes Lebensalter in der „oberen Hälfte der potenziellen Paare“ (50. Perzentil und größer) lag, kamen für das Matching infrage. Von dieser „oberen Hälfte der potenziellen Paare“ wurde eine Unbehandelte oder ein Unbehandelter ausgewählt und für das Matching berücksichtigt. Diese bzw. dieser Unbehandelte stand für ein weiteres Matching dann nicht mehr zur Verfügung.

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		Schritt 4 (Zuordnung der Unbehandelten): Um potenzielle Verzerrungen durch Nichtrandomisierung zu minimieren, wurden vier verschiedene Auswahlmethoden angewendet: • Zufällig • 50. Perzentil • 75. Perzentil • 100. Perzentil ***Zufällig*** Für das zufällige Matching wurde aus dem zur Verfügung stehenden Pool (Schritt 2) **zufällig** eine Unbehandelte oder ein Unbehandelter ausgewählt. ***50. Perzentil*** Aus der Gruppe der „oberen Hälfte der potenziellen Paare“ (s. Schritt 3) wurde die bzw. der Unbehandelte mit dem **niedrigsten** letzten bekannten Lebensalter ausgewählt. ***75. Perzentil*** Aus der Gruppe der „oberen Hälfte der potenziellen Paare“ (s. Schritt 3) wurde bei ungerader Anzahl die bzw. der Unbehandelte mit dem **zentralsten** letzten bekannten Lebensalter ausgewählt. Bei einer geraden Anzahl an möglichen Matching-Partnern wurde die oder der Älteste der beiden um den Median liegenden möglichen Partner gewählt. ***100. Perzentil*** Aus der Gruppe der „oberen Hälfte der potenziellen Paare" (s. Schritt 3) wurde die bzw. der Unbehandelte mit dem **höchsten** letzten bekannten Lebensalter ausgewählt. Das Matching wurde für jede Behandelte bzw. jeden Behandelten einzeln und nacheinander durchgeführt. Die Zuordnung begann dabei mit der bzw. dem zu Behandlungsbeginn ältesten Behandelten.
Variablen	7	**Primärer Endpunkt** • Zeit bis zum Tod **Weitere Wirksamkeitsendpunkte** • MM („Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“, „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“, „Stehen mit Unterstützung“, „Stehen ohne Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“, „Gehen ohne Unterstützung“, „Treppensteigen mit Unterstützung“, „Treppensteigen ohne Unterstützung“, „Laufen“) • Künstliche Beatmung • Künstliche Ernährung • Motorische Funktionstests (Egen Klassifikation, HFMSE, CHOP-INTEND, 6MWT, NSAA, MRC Muscle Scale[1]) • Lungenfunktionstests (FVC [L], FVC [% des Vorhersagewertes], FEV1[1], MIP[1], SNIP[1], MEP[1], PEF[1], PCF[1]) • Anzahl respiratorischer Infektionen [1] • Größe, Gewicht, BMI

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		• CK-Werte[1] • EQ-5D-5L[1, 2] • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (INQoL[1, 3]) **Verträglichkeitsendpunkte** • Behandlungsexposition • UE • Klinische Laborparameter • Vitalzeichen • EKG • Hospitalisierungen 1: Diese Parameter werden nur bei den individuellen Patientendaten gelistet. 2: Der EQ-5D-5L wurde nur in dem Studienzentrum in den USA seit Februar 2018 erhoben. 3: Der INQoL wurde nur in einem spanischen Studienzentrum seit Dezember 2015 erhoben, jedoch konnten die Daten nicht verifiziert werden, da keine zertifizierte Übersetzung vorlag.
Datenquellen/ Messmethoden	8	Die benötigten Daten zu den oben genannten Endpunkten wurden den medizinischen Patientenakten der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten entnommen, sobald eine schriftliche Einverständnis-erklärung vorlag. Anonymisierte Patientendaten wurden in eine vertrauliche, elektronische Datenbank eingepflegt. Zusätzlich wurden Daten zur Krankengeschichte/Baseline erfasst (Einverständniserklärung, Diagnose inkl. genetischer Tests, demografische und Baseline-Charakteristika, medizinische Vorgeschichte (Anamnese), Vor- und Begleitmedikation, klinische/medizinische Aufzeichnungen, wichtige klinische Ereignisse).
Bias	9	Aufgrund des Designs sind die Studie und deren Ergebnisse potenziell hoch verzerrt. Ein möglicher Selektionsbias kann dadurch auftreten, dass nur Behandelte berücksichtigt wurden, die bis zum 01. Juni 2018 am Leben waren (s. Einschlusskriterien). Dadurch werden Behandelte, die zu diesem Zeitpunkt nicht mehr am Leben waren, ausgeschlossen. Dies kann zu einem Lead-Time-Bias führen. Weitere Unterschiede zwischen den Behandelten und den Unbehandelten können zu Verzerrungen und Störungen der Ergebnisse führen, darunter Unterschiede: • in der Verteilung des Alters bei Behandlungsbeginn und • in der Datenerfassung, die zu einem Immortal-Time-Bias (Survival Bias) führen Mehrere statistische Strategien (s. Item 12) wurden angewendet, um diese Verzerrungen zu minimieren. Der Faktor „Verteilung des Alters bei Behandlungsbeginn“ wurde folgendermaßen berücksichtigt: • Subgruppenanalysen nach Alter bei Behandlungsbeginn (s. Item 12)

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		Der Immortal-Time-Bias wurde folgendermaßen im Rahmen der Matching-Methoden berücksichtigt: • Ausschluss der Unbehandelten, die verstorben sind oder zensiert wurden, bevor die jüngste Patientin bzw. der jüngste Patient (1,3 Jahre) die Behandlung begonnen hat, in der 101-MUPD. Nur Unbehandelte, die nach Behandlungsbeginn (der Behandelten) noch am Leben waren, waren für ein 1:1 Matching zulässig. Behandelte, die zuletzt und daher für den kürzesten Zeitraum behandelt waren, wurden mit den am längsten lebenden Unbehandelten gematcht. Um potenzielle Verzerrungen durch Nichtrandomisierung zu minimieren, wurden vier verschiedene Matching-Methoden angewendet, um zwei Faktoren (Alter bei Symptombeginn, Zeit bis Behandlungsbeginn) zu berücksichtigen (s. Item 6). Für den Faktor „Alter bei Symptombeginn“ wurde folgendermaßen adjustiert: • Alter bei Symptombeginn als Strata in einigen Cox-Proportional-Hazard-Modellen • Gematchtes Paar (1:1) als Strata in einigen Cox-Proportional-Hazard-Modellen • Alter bei Symptombeginn als kategoriale sowie als kontinuierliche Kovariate in Cox-Proportional-Hazard-Modellen • Subgruppenanalysen nach Alter bei Symptombeginns (s. Item 12) Für den Faktor „Zeit bis Behandlungsbeginn“ wurde zusätzlich folgendermaßen adjustiert: • Gematchtes Paar (1:1) als Strata in einigen Cox-Proportional-Hazard-Modellen
Studiengröße	10	Es wurde keine formale Fallzahlberechnung oder eine Power-Analyse durchgeführt. Es war der Einschluss von ca. 30 Patientinnen und Patienten geplant.
Quantitative Variablen	11	Quantitative Angaben zum Alter bei Studieneinschluss, bei Symptombeginn, bei Behandlungsbeginn, bei Erreichen oder Verlust von MM, bei Beginn der künstlichen Beatmung bei Beginn der künstlichen Ernährung über eine nasogastrale oder eine PEG-Sonde etc. wurden den Patientenakten entnommen. Es wurden Kategorien für das Alter bei Symptombeginn gebildet (≤ 2 Jahre; > 2 bis ≤ 12 Jahre; > 12 Jahre). Für alle weiteren quantitativen Angaben wurden keine Kategorien gebildet.
Statistische Methoden	12	**Primärer Endpunkt** Wenn nicht anders erwähnt, erfolgt die Darstellung für die Gesamtpopulation und für die folgenden zwei Kategorien zum Alter bei Symptombeginn: #1: ≤ 2 Jahre; > 2 bis ≤ 12 Jahre; > 12 Jahre #2: ≤ 12 Jahre; > 12 Jahre • Deskriptive Statistik [101-UPD]: o Anzahl verstorbener Patientinnen und Patienten (n [%]) o Alter bei Tod (n, MW [SD], Median [Q1; Q3 und Min; Max])

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		○ Anzahl Patientinnen und Patienten ohne Ereignis (n [%]): ▪ Anzahl Patientinnen und Patienten mit bekanntem letztem Lebensalter (n [%]) ▪ Anzahl Patientinnen und Patienten mit unbekanntem letztem Lebensalter (n [%]) ○ Letztes bekanntes Lebensalter (n, MW [SD]), Median [Q1; Q3 und Min; Max]) • Deskriptive Statistik [Survival Analysis Set (101-MUPD und RETRO)]: ○ Anzahl verstorbener Patientinnen und Patienten (n [%]) ○ Alter bei Tod (n, n fehlend, MW [SD]), Median [Q1; Q3 und Min; Max]) ○ Anzahl Patientinnen und Patienten ohne Ereignis (n [%]) ○ Letztes bekanntes Lebensalter (n, n fehlend, MW [SD]), Median [Q1; Q3 und Min; Max]) <u>Zeit bis zum Tod:</u> TTE-Analysen wurden mittels Cox-Proportional-Hazard-Modellen berechnet. Unter anderem wurden die folgenden deskriptiven Parameter dargestellt [Survival Analysis Set (101-MUPD und RETRO)]: • Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Analyse (N) • Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Todesalter gleich dem Alter bei Symptombeginn (n) • Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (N1) • Anzahl zensierter Patientinnen und Patienten (n [%]) • Anzahl verstorbener Patientinnen und Patienten (n [%]) Die folgenden Analysen wurden sowohl mit Anwendung der Firth-Korrektur als auch ohne Anwendung der Firth-Korrektur berechnet und ausgewertet (LR-Test p-Wert, Score-Test p-Wert, HR [95 %-KI]): *Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn/Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn:* • Cox-Proportional-Hazard-Modell mit gematchtem Paar als Strata, das Alter bei Symptombeginn als kontinuierliche Kovariate und Behandlung als zeitunabhängige Variable • Cox-Proportional-Hazard-Modell mit gematchtem Paar als Strata, ohne Kovariate und Behandlung als zeitunabhängige Variable Für beide Modelle wurden Analysen mit den folgenden Matching-Methoden berechnet: • gematchte Paare (Zufällig) • gematchte Paare (50. Perzentil) • gematchte Paare (75. Perzentil) • gematchte Paare (100. Perzentil) Es wurden Kaplan-Meier-Plots erstellt [für gematchte Paare in 101-MUPD]: • Patientinnen und Patienten aus der Matched-Pairs-Analyse (Zufällig)

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		• Patientinnen und Patienten aus der Matched-Pairs-Analyse (50. Perzentil) • Patientinnen und Patienten aus der Matched-Pairs-Analyse (75. Perzentil) • Patientinnen und Patienten aus der Matched-Pairs-Analyse (100. Perzentil) Das exakte OR wurde mittels exakter konditionaler logistischer Regression geschätzt. Dabei wurden die folgenden Parameter dargestellt [Survival Analysis Set (101-MUPD und RETRO)]: • Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Analyse (N) • Anzahl aus der Analyse ausgeschlossener Patientinnen und Patienten, weil keine passende Matching-Partnerin bzw. kein passender Matching-Partner gefunden wurde (N) • Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (N1) • Anzahl lebender Patientinnen und Patienten (n [%]) • Anzahl verstorbener Patientinnen und Patienten (n [%]) • Anzahl Patientinnen und Patienten aus einem „informativen Paar“ (d. h. wenn innerhalb des Matching-Paares mindestens eine Patientin oder ein Patient verstirbt) • Exaktes OR [95 %-KI], LR-Test p-Wert Es wurden die folgenden Analysen durchgeführt: • gematchte Paare (Zufällig) als Strata, keine Kovariate • gematchte Paare (50. Perzentil) als Strata, keine Kovariate • gematchte Paare (75. Perzentil) als Strata, keine Kovariate • gematchte Paare (100. Perzentil) als Strata, keine Kovariate **Weitere Wirksamkeitsendpunkte** Für alle weiteren Wirksamkeitsendpunkte (s. Item 7 der vorliegenden STROBE-Tabelle) erfolgte eine deskriptive Darstellung der RETRO-Population, da für die 101-UPD/-MUPD keine bzw. nicht ausreichend Daten verfügbar waren. **Verträglichkeitsendpunkte** Für alle Verträglichkeitsendpunkte erfolgte eine deskriptive Darstellung der RETRO-Population, da für die 101-UPD/-MUPD keine Daten verfügbar waren. • UE wurden anhand SOC und PT nach MedDRA Version 21.0 kodiert. • Der Schweregrad eines UE wurde mittels CTCAE Version 5.0 bewertet. • Folgende deskriptive Auswertungen (n [%]) zu den UE wurden dargestellt: o Zusammenfassung der UE (Gesamt), nach Schweregrad, nach mit der Studienmedikation assoziierten UE (Gesamt und nach Schweregrad), nach erkrankungsbezogenen UE, nach SUE und Gründe für SUE o UE nach SOC und PT

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		○ UE nach SOC und PT nach Schweregrad ○ mit der Studienmedikation assoziierte UE nach SOC und PT ○ erkrankungsbezogene UE nach SOC und PT ○ SUE nach SOC und PT ○ Zusammenfassung von pulmonalen Infektionen aus der medizinischen Vorgeschichte und unter Behandlung Weiterführende Informationen zu den erhobenen UE können dem SAP entnommen werden (55). **Subgruppenanalysen** ***Weitere Wirksamkeitsendpunkte*** Die Ergebnisse der weiteren Wirksamkeitsendpunkte wurden für alle oder eine Auswahl der folgenden Subgruppen deskriptiv dargestellt. Subgruppen wurden anhand der Baselinewerte definiert und für verschiedene Analysen herangezogen: • Art der Behandlung (nur dC/dT vs. jegliches dCMP/dTMP) • Alter bei Symptombeginn ○ #1 (≤ 2 Jahre; > 2 bis ≤ 12 Jahre; > 12 Jahre) ○ #2 (≤ 12 Jahre; > 12 Jahre) • Alter bei Behandlungsbeginn (jegliche Behandlung) ○ #1 ≤ 2 Jahre; > 2 bis ≤ 12 Jahre; > 12 bis < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre ○ #2 ≤ 18 Jahre; > 18 Jahre) • Behandlungsverzögerung (≤ 6 Monate; > 6 Monate bis ≤ 1 Jahr; > 1 Jahr bis ≤ 5 Jahre; > 5 Jahre bis ≤ 10 Jahre; > 10 Jahre) • Behandlungsdauer (≤ 1 Jahr; > 1 Jahr bis ≤ 3 Jahre; > 3 Jahre bis ≤ 5 Jahre; > 5 Jahre) ***Verträglichkeitsendpunkte*** Folgende deskriptive Auswertungen wurden für die Subgruppen (Art der Behandlung, Alter bei Symptombeginn, Alter bei Behandlungsbeginn, Behandlungsverzögerung, Behandlungsdauer) zu den UE dargestellt: • Zusammenfassung der UE (Gesamt), UE nach Schweregrad, mit der Studienmedikation assoziierten UE (Gesamt und nach Schweregrad), erkrankungsbezogenen UE, SUE und Gründe für SUE • UE nach SOC und PT • UE nach SOC und PT nach Schweregrad • mit der Studienmedikation assoziierte UE nach SOC und PT • erkrankungsbezogene UE nach SOC und PT • SUE nach SOC und PT • Zusammenfassung von pulmonalen Infektionen aus der medizinischen Vorgeschichte und unter Behandlung **Umgang mit fehlenden Daten** Fehlende Daten konnten als „unbekannt“ oder mit partiellen Angaben in die Datenbank eingepflegt werden.

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		Um zu vermeiden, dass fehlende Daten zu fehlerhaften Altersangaben führten, wurden für unterschiedliche Variablen (Alter bei Symptombeginn, Alter bei Behandlungsbeginn, Alter bei Erreichen/Verlust von MM, Alter bei künstlicher Beatmung/Ernährung, Alter bei Verträglichkeits- und Wirksamkeitsuntersuchungen) eigene Imputationsmethoden in den SAP-Versionen festgelegt. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie gab es Fälle von unvollständigen Daten in Expositionsaufzeichnungen. Es wurden Imputationsregeln definiert, die beschreiben, wie fehlende Teile von Daten zuzuordnen sind, um Lücken und Überschneidungen in den Dosierungsintervallen zu vermeiden. Zudem wurden spezifische Imputationsregeln für die Analysephase wichtiger MM definiert. **Unmatched Analysen** Unmatched Analysen wurden sowohl mit Anwendung der Firth-Korrektur als auch ohne Anwendung der Firth-Korrektur berechnet und ausgewertet (LR-Test p-Wert, Score-Test p-Wert, HR [95 %-KI]) [Survival Analysis Set (101-MUPD und RETRO)]: *Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn:* • Cox-Proportional-Hazard-Modell ohne Strata, Alter bei Symptombeginn als kategoriale Kovariate und Behandlung als zeitunabhängige Variable • Cox-Proportional-Hazard-Modell ohne Strata, Alter bei Symptombeginn als kontinuierliche Kovariate und Behandlung als zeitunabhängige Variable Es wurden Kaplan-Meier-Schätzer für die Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn mit Alter bei Symptombeginn als Strata berechnet [101-MUPD]: • Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Analyse (N) • Anzahl zensierter Patientinnen und Patienten (n [%]) • Anzahl verstorbener Patientinnen und Patienten (n [%]) • Kaplan-Meier-Schätzer (Jahre): 25. Perzentil [95 %-KI], 50. Perzentil [95 %-KI], 100. Perzentil [95 %-KI] Es wurden Kaplan-Meier-Plots erstellt [101-MUPD].
Ergebnisse		
Teilnehmer	13	**Eingeschlossene Patientinnen und Patienten** • Unbehandelte o 101-UPD: n = 103 o 101-MUPD: n = 69 • Behandelte n = 38 o Behandlung nur mit dC/dT: n = 32 o Behandlung mit jeglichem dCMP/dTMP: n = 6

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		Behandlungs- und Studienabbrüche aufgrund medizinischer Ereignisse n = 2 (beide Fälle in nur mit dC/dT Behandelten) • GGT erhöht: n = 1 • Leberenzyme erhöht: n = 1 ***Überlebensstatus bei letztem Kontakt*** • Unbehandelte (101-MUPD) o Lebend: n = 29 o Tod: n = 40 • Behandelte o Lebend: n = 38 o Tod: n = 0 Graphische Darstellung mittels Flussdiagramm in Abbildung 4-18
Deskriptive Daten	14	**RETRO-Population (N = 38)** ***Demografische und Baseline-Charakteristika*** • Alter bei Symptombeginn (in Jahren [MW (SD)]): 8,9 (14,30) • Alter bei Symptombeginn (n [%]) o ≤ 2 Jahre: 15 (39,5) o > 2 Jahre und ≤ 12 Jahre: 14 (36,8) o > 12 Jahre: 9 (23,7) o ≤ 12 Jahre: 29 (76,3) • Alter bei Behandlungsbeginn (in Jahren [MW (SD)]): 19,7 (21,23) • Alter bei Behandlungsbeginn (n [%]) o ≤ 2 Jahre: 4 (10,5) o > 2 Jahre und ≤ 12 Jahre: 17 (44,7) o > 12 Jahre und < 18 Jahre: 2 (5,3) o ≥ 18 Jahre: 15 (39,5) • Geschlecht (n [%]) o Männlich: 21 (55,3) o Weiblich: 17 (44,7) • Ethnische Herkunft (n [%]) o Ureinwohners Amerikas und Alaskas: 1 (2,6) o Asiatisch: 1 (2,6) o Weiß: 36 (94,7) • Ethnizität (n [%]) o Hispanisch oder lateinamerikanisch: 8 (21,1) o Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch: 30 (78,9) • Land des Wohnortes (aus Datenschutzgründen nicht dargestellt)

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika • Gehfähigkeit (n [%]) o Ja: 25 (65,8) o Nein: 13 (34,2) • Mobilitätshilfe (n [%]) o Bettlägerig: 1 (2,6) o Fahrbare Mobilitätshilfen:1 (28,9) o Steh-/Gehhilfe: 2 (5,3) o Nicht benötigt: 21 (55,3) o Fehlend: 3 (7,9) • Künstliche Beatmung erforderlich (n [%]) o Ja: 19 (50,0) o Nein: 19 (50,0) • Art der künstlichen Beatmung (n [%]) o Nicht-invasiv (BiPAP): 15 (39,5) o Tracheotomie/vollständig mechanische Beatmung: 4 (10,5) • Umfang der künstlichen Beatmung (Std./Tag) [MW (SD)]: 15,3 (6,87) • Künstliche Ernährung erforderlich (n [%]): o Ja: 8 (21,1) o Nein: 30 (78,9) • Nahrungsaufnahme über künstliche Ernährung (prozentualer Anteil/Tag), n (%): o 50 %: 1 (12,5) o 75 %: 1 (12,5) o 100 %: 2 (25,0) **101-MUPD (N = 69)** ***Demografische und Baseline-Charakteristika*** • Alter bei Symptombeginn (in Jahren) [MW (SD)]: 9,1 (15,47) • Alter bei Symptombeginn (n [%]) o ≤ 2 Jahre: 40 (58,0) o > 2 Jahre und ≤ 12 Jahre: 16 (23,2) o > 12 Jahre: 13 (18,8) o ≤ 12 Jahre: 56 (81,2) • Geschlecht (n [%]) o Männlich: 39 (56,5) o Weiblich: 30 (43,5) Demografische Angaben wie ethnische Herkunft, Ethnizität und Land des Wohnortes waren nicht für alle Unbehandelten in der 101-MUPD verfügbar und wurden daher nicht erfasst.

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
Ergebnisse	15 & 16	**Wirksamkeit** • Nach Behandlungsbeginn starb kein Behandelter in der Studie MT-1621-101, während mehr als die Hälfte der Unbehandelten in der 101-MUPD starb. Konkret starben 58,0 % (40 von 69) der Unbehandelten in der Gesamtpopulation der 101-MUPD und 58,9 % (33 von 56) der Unbehandelten in der Teilpopulation der Patienten mit einem Alter bei Symptombeginn ≤ 12 Jahre. Dies spiegelte sich in einer geschätzten Verringerung des Sterberisikos durch die Behandlung zwischen 75 % und 91 % in der Gesamtpopulation für die Zeit ab Behandlungsbeginn wider, was in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Symptombeginn ≤ 12 Jahren identisch war. Die geschätzte Verringerung des Sterberisikos durch die Behandlung lag zwischen 85 % und 93 % in der Gesamtpopulation für die Zeit seit Symptombeginn und zwischen 67 % und 89 % in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Symptombeginn ≤ 12 Jahre. • Nach Behandlungsbeginn berichteten alle Behandelten in der Studie MT-1621-101 entweder einen Nettogewinn von einem oder mehreren MM (21 von 38, 55,3 %) oder keine Nettoveränderung (17 von 38, 44,7 %), was auf eine positive Veränderung des TK2d-Krankheitsverlaufs (Umkehrung oder Stabilisierung) hindeutet. 19 der 21 Behandelten mit Nettozuwächsen bei einem oder mehreren MM hatten ein Alter bei Symptombeginn von ≤ 12 Jahren. • In der Studie MT-1621-101 hatten Behandelte mit einer Behandlungsverzögerung von ≤ 6 Monaten, ≤ 1 Jahr und > 1 und ≤ 5 Jahren durchweg einen höheren Anteil an motorischen Nettoverbesserungen (4 von 4 [100 %], 2 von 3 [66,7%] bzw. 8 von 11 [72,7 %]) als Behandelte mit einer Behandlungsverzögerung von > 5 bis ≤ 10 Jahren bzw. > 10 Jahren (4 von 7 [57,1 %] bzw. 3 von 13 [23,1 %] motorische Verbesserungen). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine frühere Behandlung mit Nukleos(t)iden einen größeren Nutzen für die motorischen Entwicklungsfortschritte bringt. • Insgesamt erhielten 19 von 38 (50 %) Behandelten in der Studie MT-1621-101 zu Behandlungsbeginn künstliche Beatmung. Davon stellten zwei der 19 Behandelten (10,5 %) die künstliche Beatmung vollständig ein (Gründe nicht erfasst), sechs (31,6 %) verringerten die Dauer der künstlichen Beatmung, und fünf (26,3 %) verringerten die Dauer der künstlichen Beatmung um ≥ 4 Stunden. Keiner der Behandelten, die zu Behandlungsbeginn künstliche Beatmung erhielten, erhöhte die Dauer der künstlichen Beatmung nach Behandlungsbeginn. Zwei der 19 Behandelten (10,5 %), die zu Behandlungsbeginn keine künstliche Beatmung benötigten, benötigten diese nach Behandlungsbeginn. Insgesamt deuten die Ergebnisse auf eine positive Veränderung des Krankheitsverlaufs von TK2d durch Verbesserung oder Stabilisierung der erforderlichen künstlichen Beatmung nach Behandlungsbeginn mit Nukleos(t)iden hin.

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		• Alle Behandelten, deren Beatmungsstatus sich nach Behandlungsbeginn verbesserte, waren bei Symptombeginn ≤ 12 Jahre alt. Innerhalb dieser Subgruppe von 14 Personen, die zu Behandlungsbeginn künstliche Beatmung erhielten, stellten zwei (14,3 %) die künstliche Beatmung vollständig ein, sechs (42,9 %) verringerten die Dauer der künstlichen Beatmung, fünf (35,7 %) verringerten die Dauer der künstlichen Beatmung um ≥ 4 Stunden, und keine behandelte Person erhöhte die Dauer der künstlichen Beatmung nach Behandlungsbeginn. Keine behandelte Person mit einem Alter bei Symptombeginn von ≤ 12 Jahren begann nach Behandlungsbeginn mit künstlicher Beatmung, wenn er oder sie zu Behandlungsbeginn keine künstliche Beatmung benötigte. • Insgesamt wurde bei 3 der 8 Behandelten (37,5 %) die nasogastrale oder PEG-Sonde, die diese zu Beginn der Behandlung in der Studie MT-1621-101 erhielten, aufgrund einer Verbesserung ihrer Schluckbeschwerden nach Behandlungsbeginn entfernt. Nur bei einer behandelten Person von 29 Behandelten (3,4 %), die vor Behandlungsbeginn keine künstliche Ernährung benötigten, wurde nach Behandlungsbeginn eine nasogastrale oder PEG-Sonde nötig. Dies lässt auf eine positive Veränderung des Krankheitsverlaufs von TK2d (Umkehrung oder Stabilisierung) nach Behandlungsbeginn mit Nukleos(t)iden schließen. • Alle Behandelten, deren nasogastrale oder PEG-Sonden nach Behandlungsbeginn entfernt oder angelegt wurden, waren bei Symptombeginn ≤ 12 Jahre alt. Innerhalb dieser Subgruppe wurde die Sonde bei 3 von 6 (50,0 %) Behandelten, die zu Behandlungsbeginn künstliche Ernährung erhielten, nach Behandlungsbeginn entfernt. Bei einer behandelten Person von 22 (4,5 %), die vor Behandlungsbeginn keine künstliche Ernährung benötigten, wurde nach Behandlungsbeginn eine Sonde nötig. • Es gibt Hinweise auf eine Verbesserung der Lungenfunktion bei den Behandelten, die sich in einer Verbesserung des prozentualen Anteils der prognostizierten FVC zeigt (mittlere Veränderung zu Baseline bei der letzten Visite = 7,6; p = 0,001). Die größten Verbesserungen in % der prognostizierten FVC wurden bei Behandelten beobachtet, deren Alter bei Symptombeginn ≤ 12 Jahre betrug (mittlere Veränderung zu Baseline bei der letzten Visite = 9,9; p = 0,005). Insgesamt wiesen nur wenige Behandelte mit PFT einen Rückgang ihres prozentualen vorhergesagten FVC-Wertes bei der letzten Untersuchung auf, und bei einigen zeigte sich eine Verbesserung. **Verträglichkeit** • Die Behandelten der Studie MT-1621-101 wurden bis zu fünf Jahre lang behandelt, wobei die Hälfte zwischen 1 und 5 Jahre lang behandelt wurde (19 von 38 Behandelten insgesamt, 50 %, 14 von 29 Behandelten mit Symptombeginn ≤ 2 Jahre, 48,3 %). Die Mehrheit der Behandelten (26 von 38, 68,4 %) erreichte eine finale Dosis von 400 mg/kg/Tag dC und 400 mg/kg/Tag dT. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass die Behandlung mit dC/dT von Patientinnen und Patienten mit TK2d gut vertragen wird.

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		• Die meisten UE wurden als mild eingestuft (194 von 307 Ereignissen insgesamt, 166 von 256 Ereignissen bei Behandelten mit einem Alter bei Symptombeginn ≤ 12 Jahre). Mehr als die Hälfte dieser UE wurden als nicht mit der Studienmedikation assoziiert betrachtet (212 von 307 Ereignissen insgesamt, 183 von 256 Ereignissen bei Patientinnen und Patienten mit einem Alter bei Symptombeginn ≤ 12 Jahre). o Zwei von 38 Behandelten (5,3 %) brachen die Behandlung aufgrund von UE ab. Bei drei von 38 Behandelten (7,9 %) traten UE auf, die als mit der Studienmedikation assoziiert und als schwer eingestuft wurden. • Diarrhoe trat bei 26 von 38 (68,4 %) Behandelten auf und war das am häufigsten beobachtete UE in der Studie MT-1621-101. Sie wurde von allen betroffenen Behandelten als mild oder moderat eingestuft und führte nicht zum Abbruch der Behandlung. Diarrhoe-Ereignissen wurde mit Dosisreduzierung und langsamem Auftitrieren auf eine verträgliche Dosis begegnet. • Weniger als die Hälfte der Behandelten (14 von 38, 36,8 %) meldeten mindestens ein SUE. Alle SUE wurden bei jeweils nur einem oder zwei Behandelten beobachtet. Bei keinem der Behandelten wurden Todesfälle gemeldet. o SUE wurden bei insgesamt 14 von 38 Behandelten (36,8 %) gemeldet. Die folgenden SUE wurden bei mehr als einem Behandelten gemeldet: restriktive Lungenerkrankung (zwei Behandelte), chronisches Lungenversagen (2), Oberschenkelbruch (2), und Lungenentzündung (2). Keines der SUE, die bei mehr als einem Behandelten gemeldet wurden, wurde als mit der Studienmedikation assoziiert angesehen. Bei vier Behandelten (10,5 %) traten neun SUE auf (Nephrolithiasis, Nierensteinentfernung, pathologische Fraktur, Krampfanfall, Diarrhoe, Harnverhalt [3 Ereignisse] und Reizbarkeit), die als mit Studienmedikation assoziiert angesehen wurden. • Erhöhte Transaminase-Werte können als klinischer Befund bei Patientinnen und Patienten mit TK2d beobachtet werden. Bei zwei Behandelten traten innerhalb der ersten drei bis sechs Monate der Behandlung Erhöhungen der Transaminase-Werte > 3 x ULN auf, jedoch ohne Erhöhung des Gesamtbilirubins oder Anzeichen/Symptome einer Leberschädigung. Beide Behandelten wurden nach einer positiven Rechallenge von der Behandlung und von der Studie ausgeschlossen. Die beiden Fälle erfüllten nicht die Kriterien des Hy's Law. Eine endgültige Assoziation mit dem Studienmedikament kann nicht festgestellt werden. Keine Behandelte und kein Behandelter in der Studie erfüllte die Kriterien des Hy's Law. o Von den Behandelten mit einem erhöhten AST- und/oder ALT-Wert zu Baseline hatte die Mehrheit einen letzten Wert nach Behandlungsbeginn, der gleich oder niedriger als der Wert zu Baseline war. Von den Behandelten mit einem normalen AST- und ALT-Wert bei Studienbeginn hatten 30,8 % (4 von 13) einen sporadischen Anstieg nach Studienbeginn.

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		• Bei den klinischen Laboruntersuchungen, den Messungen der Vitalzeichen und den körperlichen Untersuchungen wurden keine klinisch bedeutsamen Befunde festgestellt.
Weitere Auswertungen	17	Nicht zutreffend.
Diskussion		
Hauptergebnisse	18	• Sowohl die Population der Behandelten (RETRO-Population) als auch die externe Kohorte der Unbehandelten (101-MUPD) ist für die TK2d-Population repräsentativ. • Die RETRO-Population ist in Bezug auf den Symptombeginn mit der externen unbehandelten Kontrollkohorte vergleichbar. Der Symptombeginn gilt derzeit als die einzige mit der Krankheitsschwere und der Geschwindigkeit der Krankheitsprogression zusammenhängende Variable. • Die RETRO-Population wies vor Behandlungsbeginn eine erhebliche Krankheitslast in Form von Verlust oder Unvermögen, einen oder mehrere MM zu erreichen, sowie der Notwendigkeit künstlicher Beatmung und künstlicher Ernährung auf. • Die Wirksamkeit der Studienmedikation wird primär durch einen Überlebensvorteil gestützt. Dieser äußert sich in einem reduzierten Sterberisiko zwischen 75 % und 93 % in der RETRO-Population unter Behandlung über alle Analysemodelle hinweg, und zwischen 67 % und 91 % über alle Analysemodelle hinweg in der Teilpopulation von Patientinnen und Patienten mit einem Alter bei Symptombeginn ≤ 12 Jahre. • Im Allgemeinen war die tägliche Gabe von dC und dT gut verträglich und wies ein akzeptables Verträglichkeitsprofil auf. Es wurden keine neuen Verträglichkeitsbedenken identifiziert. Es wurden während der Studie keine Todesfälle oder Schwangerschaften berichtet. • Diarrhoe war das meistbeobachtete UE und wurde entweder als mild oder moderat eingestuft. Kein Behandelter brach die Behandlung wegen Diarrhoe ab, während bei 6 von 38 Behandelten (15,8 %) eine Dosisreduktion wegen Diarrhoe vorgenommen wurde.
Einschränkungen	19	Aufgrund des retrospektiven Charakters und der fehlenden Randomisierung ist das Evidenzlevel als gering zu bewerten (Evidenzlevel IV).
Interpretation	20	• Die Wirksamkeit des Studienmedikaments wird primär durch einen Überlebensvorteil gestützt. Aufgrund der geringen Anzahl an informativen gematchten Paaren ist die statistische Power der Analysemodelle gering. Dies stellt eine Herausforderung in Bezug auf die Interpretation der statistischen Signifikanz der Ergebnisse der Survival-Analysen dar. Nichtsdestotrotz bestätigen exakte konditionale logistische Regressionsanalysen eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos. • Positive Veränderungen in der natürlichen Krankheitsprogression in Bezug auf MM und die Notwendigkeit künstlicher Beatmung und künstlicher Ernährung legen einen Vorteil nahe, der nicht mit dem Überleben in Verbindung steht.

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
Übertragbarkeit	21	Die Studie ist valide und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (Abschnitt 4.3.2.3.2.3).
a: nach STROBE 2008 (143)		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

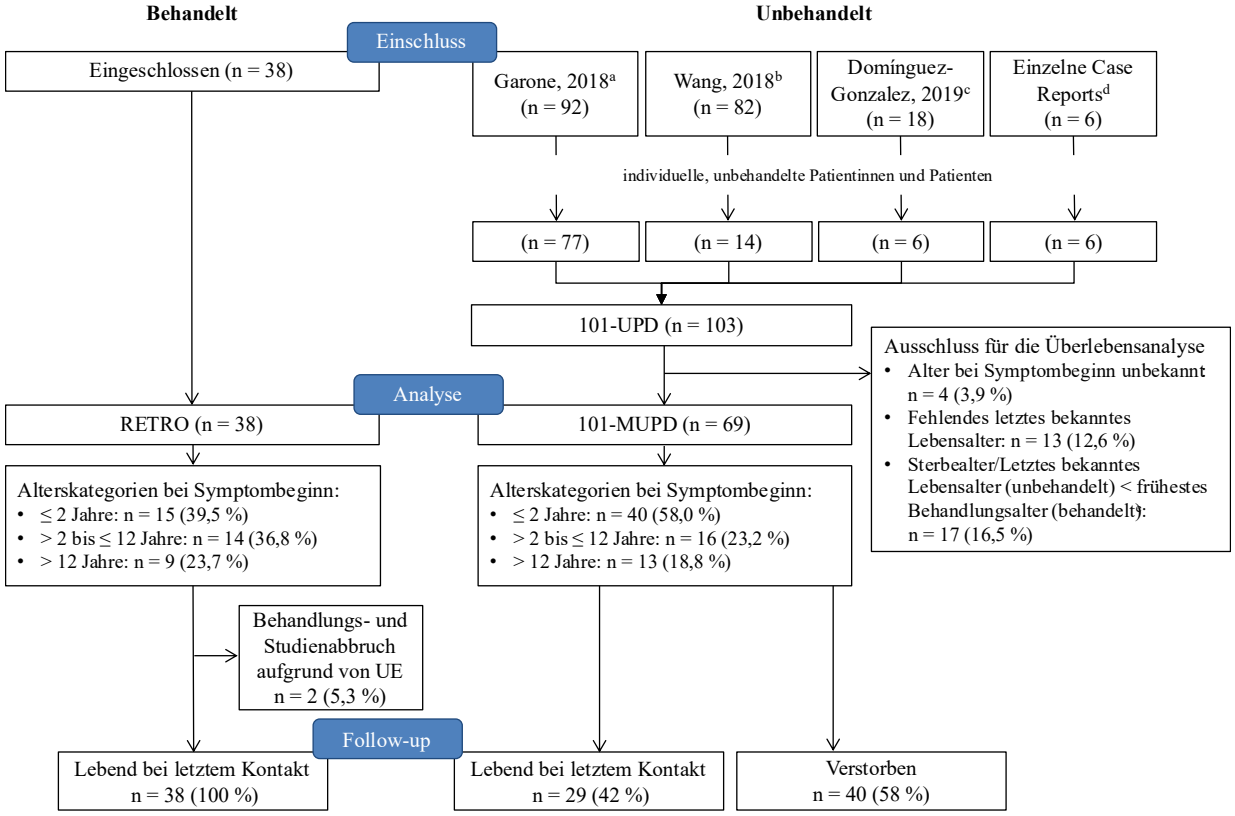


Abbildung 4-18: Patientenfluss der Studie MT-1621-101
a: Garone et al., 2018 (4)
b: Wang et al., 2018 (18)
c: Domínguez-González et al., 2019 (17)
d: Die vollständige Liste der eingeschlossenen Publikationen ist dem Bericht der Updated-UPD zu entnehmen (45).
e: Frühestes Behandlungsalter in der RETRO-Population: 1,3 Jahre

Studie TK0102

Tabelle 4-120 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TK0102 (ehemals Studie MT-1621-102) nach TREND 2004

Charakteristikum[a]	Item[a]	Studieninformation
Studienziel		
Titel, Zusammenfassung	1	**Titel** A Phase 2 Open-Label Study of Continuation Treatment with Combination Pyrimidine Nucleosides in Patients with Thymidine Kinase 2 Deficiency (TK2) **Zusammenfassung** Prospektive, offene, multizentrische interventionelle Phase II-Studie zur Charakterisierung der Verträglichkeit und Wirksamkeit einer Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin bei Patientinnen und Patienten mit TK2d, die bereits an der retrospektiven Studie MT-1621-101 teilgenommen haben. Patientinnen und Patienten, die mit chemisch reinen (nicht GMP-konformen) Nukleosiden (dC/dT), chemisch reinen (nicht GMP-konformen) Nukleotidmonophosphaten (dCMP/dTMP) oder Doxecitin und Doxribtimin vorbehandelt waren und nicht an der Studie MT-1621-101 teilgenommen haben, konnten mit Genehmigung des Sponsors ebenfalls teilnehmen. Die Erhebung der Wirksamkeitsendpunkte und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Patientinnen und Patienten, die zuvor an der Studie MT-1621-101 teilgenommen hatten, orientierte sich an den in der Studie MT-1621-101 erhobenen Endpunkten. Auf dieser Grundlage hat der Sponsor Endpunkte festgelegt, welche prospektiv in der Studie TK0102 (ehemals Studie MT-1621-102) fortführend erhoben wurden. Die Erhebung spezifischer Endpunkte für Patientinnen und Patienten, die zuvor nicht an der Studie MT-1621-101 teilgenommen hatten, wurde mit dem Sponsor abgestimmt. Im Allgemeinen sollten die Erhebungen die Arten von Maßnahmen widerspiegeln, die Klinikerinnen und Kliniker routinemäßig zur Überwachung der TK2d-Erkrankung durchführen. Dazu gehören Erhebungen zu klinischem Verlauf, Wachstum, motorischer Funktion, Gehfähigkeit, Atmung, Ernährung, Lebensqualität und Schul- bzw. beruflicher Status.
Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen	2	**Wissenschaftlicher Hintergrund** Die TK2d ist eine ultra-seltene und lebensbedrohliche genetische mitochondriale Erkrankung, die zu der Gruppe der autosomal rezessiv vererbten mitochondrialen Erkrankungen zählt. Diese umfassen klinisch und genetisch heterogene Erkrankungen, die mit einer Verringerung der mtDNA-Kopienzahl in den Geweben einhergehen und zu einer unzureichenden Synthese der mitochondrialen Atmungskettenkomplexe führen. Mutationen im *TK2*-Gen beeinträchtigen den mitochondrialen Nukleotid Salvage-Pathway, der für die Synthese von dNTP erforderlich ist. Der Nukleotid Salvage-Pathway in Mitochondrien ist unerlässlich, da kein interner mitochondrialer Mechanismus für die de novo Synthese von Nukleotiden vorhanden ist. Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung gab es keine Arzneimittel zur Behandlung der TK2d, die Behandlung beschränkte sich auf unterstützende und invasive Therapien. Das Erkrankungsmanagement umfasste eine koordinierte multidisziplinäre Behandlung mit Beteiligung von Neurologie, Pulmologie, Gastroenterologie, rehabilitativer Medizin und Physiotherapie. Bei der Therapie standen zum Zeitpunkt der Studiendurchführung die Lungenfunktion, die

Charakteristikum[a]	Item[a]	Studieninformation
		Nahrungsaufnahme und die Verbesserung bzw. Erhaltung der motorischen Funktionen im Vordergrund. Die Behandlung mit Pyrimidin-Nukleos(t)iden ist die erste medikamentöse Therapie der TK2d. Dadurch werden dem Körper zusätzlich Pyrimidin-Nukleoside für die Bildung der mtDNA in den Mitochondrien zur Verfügung gestellt. So können Körperfunktionen verbessert und der Krankheitsverlauf stabilisiert werden. **Rationale** Diese prospektive, offene, interventionelle Phase II-Studie diente dazu, die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Doxecitin und Doxribtimin bei Patientinnen und Patienten zu untersuchen, die von einer chemisch reinen (nicht GMP-konformen) Nukleos(t)id-Behandlung auf eine GMP-gerechte Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin in dieser Studie umgestellt wurden, oder die nach einer vorherigen Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin auf diese weiterführende Studie wechselten, mit dem Ziel, die Marktzulassung für ein nach GMP hergestelltes Arzneimittel zu erhalten.
Methoden		
Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, *sampling* Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	3	***Einschlusskriterien*** Patientinnen und Patienten mussten die folgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie aufgenommen zu werden: 1. Schriftliche Einverständniserklärung der Eltern oder der rechtlichen Vertretung und/oder eine Zustimmung durch die Patientin bzw. den Patienten 2. Nachgewiesene Mutation im *TK2*-Gen 3. Ausschluss einer anderen genetischen oder polygenetischen Erkrankung 4. Derzeitige Behandlung mit Nukleos(t)iden zur Behandlung der TK2d. Bei Patientinnen und Patienten, die zuvor nicht an der Studie MT-1621-101 teilgenommen haben, ist eine Genehmigung des Sponsors erforderlich, um sicherzustellen, dass die vor der Behandlung durchgeführten klinischen und funktionellen Messungen für die Bewertung der Verträglichkeit und Wirksamkeit ausreichend sind. 5. Weibliche Patientinnen dürfen nicht stillen, müssen beim Screening einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen (Frauen ≥ 10 Jahre alt) und dürfen nicht die Absicht haben, während der Studie schwanger zu werden. Weibliche Patientinnen im gebärfähigen Alter (d. h. nach Einsetzen der Menarche bis ≥ 1 Jahr nach der Menopause, wenn nicht anatomisch und physiologisch unfähig, schwanger zu werden) müssen sich verpflichten, hochwirksame Verhütungsmethoden für die Dauer der Studie und für 30 Tage nach Ende der Studie anzuwenden. Als akzeptable Methoden gelten solche, die bei konsequenter und korrekter Anwendung allein oder in Kombination zu einer niedrigen Versagerquote (d. h. ≤ 1 % pro Jahr) führen, wie z. B. die chirurgische Sterilisation, ein Intrauterinpessar oder die hormonelle Empfängnisverhütung in Kombination mit einer Barrieremethode. In bestimmten Ländern (sofern gesetzlich zulässig) können sich Frauen im gebärfähigen Alter stattdessen zu heterosexuell sexueller Enthaltsamkeit während der Studie und für 30 Tage nach Ende der Studie verpflichten.

Charakteristikum[a]	Item[a]	Studieninformation
		6. Männliche Patienten mit Sexualpartnerinnen oder -partnern sollten für die Dauer der Studie und für 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments Kondome verwenden, um zu verhindern, dass das Studienmedikament mit dem Ejakulat auf die Partnerin bzw. den Partner übertragen wird. Männlichen Patienten sollte geraten werden, 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation kein Sperma zu spenden. 7. Bereitschaft, die derzeitige Behandlung und das derzeitige Trainingsprogramm während der Dauer der klinischen Studie beizubehalten 8. Bereitschaft zur Einhaltung des Studienprotokolls, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, alle Studienverfahren, Studienbesuche und die konforme Einnahme der Studienmedikation (Compliance) ***Ausschlusskriterien*** Patientinnen und Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Studie ausgeschlossen: 1. Vorliegen einer Lebererkrankung oder vorliegende Leberfunktionstestergebnisse (ALT, AST oder Gesamtbilirubin) ≥ 2x der Obergrenze des Normalwerts, ohne vorherige Genehmigung des Sponsors 2. Vorliegen anderer schwerwiegender medizinischer Umstände, die nach Ansicht der Prüfärztin oder des Prüfarztes oder des Sponsors die Interpretation des klinischen Verlaufs von TK2d beeinträchtigen könnten In der Studie TK0102 wurden insgesamt 47 Patientinnen und Patienten in insgesamt sieben Studienzentren eingeschlossen: USA (ein Zentrum), Spanien (vier Zentren) und Israel (zwei Zentren).
Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	4	***Dosierung und Verabreichung*** Doxecitin und Doxribtimin wurde in Abhängigkeit des Körpergewichts der Patientinnen und Patienten und nach patientenindividueller Verträglichkeit verabreicht. Die Zieldosis von Doxecitin und Doxribtimin betrug 800 mg/kg/Tag (400 mg/kg/Tag dC und 400 mg/kg/Tag dT) und wurde über einen Zeitraum von ca. vier Wochen gemäß Dosistitrationsplan auftitriert. Die tägliche Dosis von Doxecitin und Doxribtimin sollte in drei gleichen Dosen oral oder über eine nasogastrale/PEG-Sonde im Abstand von ca. 6 (± 2) Stunden zusammen mit Nahrung verabreicht werden. Nach der Aufnahme in die Studie TK0102 wurden die Patientinnen und Patienten von ihrer zu diesem Zeitpunkt chemisch reinen (nicht GMP-konformen) Nukleos(t)id-Behandlung (dC/dT oder dCMP/dTMP) auf GMP-konformes Doxecitin und Doxribtimin umgestellt oder setzten die Einnahme mit Doxecitin und Doxribtimin fort. Patientinnen und Patienten, die eine stabile Erhaltungsdosis von 800 mg/kg/Tag dC/dT oder dCMP/dTMP (400 mg/kg/Tag dC oder dCMP und 400 mg/kg/Tag dT oder dTMP), oder Doxecitin und Doxribtimin erhielten, wurden mit der gleichen Dosis Doxecitin und Doxribtimin behandelt.

Charakteristikum[a]	Item[a]	Studieninformation
		Patientinnen und Patienten, die eine Dosis < 800 mg/kg/Tag (400 mg/kg/Tag und 400 mg/kg/Tag) dC/dT, dCMP/dTMP oder Doxecitin und Doxribtimin erhielten, wurden entweder auf • 260 mg/kg/Tag (130 mg/kg/Tag dC und 130 mg/kg/Tag dT), • 520 mg/kg/Tag (260 mg/kg/Tag dC und 260 mg/kg/Tag dT) oder • 800 mg/kg/Tag (400 mg/kg/Tag dC und 400 mg/kg/Tag dT) Doxecitin und Doxribtimin umgestellt, je nachdem, welche Dosis der vorherigen Dosis der Patientinnen und Patienten am nächsten kam. Die Prüfärztin bzw. der Prüfarzt setzte die Behandlung mit dieser Dosis fort und nahm eine Auftitration gemäß des Dosistitrationsplans vor. *Dosistitrationsplan* Die Dosierung von Doxecitin und Doxribtimin erfolgte in Abhängigkeit des zu jeder Studienvisite erhobenen Körpergewichts. **Tag 1:** 260 mg/kg/Tag (130 mg/kg/Tag dC und 130 mg/kg/Tag dT), aufgeteilt in drei Tagesdosen von jeweils ca. 43 mg/kg **Tag 15:** 520 mg/kg/Tag (260 mg/kg/Tag dC und 260 mg/kg/Tag dT), aufgeteilt in drei Tagesdosen von jeweils ca 86 mg/kg, sofern die vorherige Dosis gut verträglich war **Tag 29:** 800 mg/kg/Tag (400 mg/kg/Tag dC und 400 mg/kg/Tag dT), aufgeteilt in drei Tagesdosen von jeweils ca. 133 mg/kg, sofern die vorherige Dosis gut verträglich war Während der Titrationsphase konnte die Dosis je nach Verträglichkeit für die Patientinnen und Patienten verringert oder erhöht werden. Die Gesamtdosis jeder Wirkstoff-Formulierung sollte 800 mg/kg/Tag Doxecitin und Doxribtimin nicht überschreiten. ***Dosisanpassung*** Es war keine Dosisreduzierung erforderlich, wenn die Einnahme der Studienmedikation aufgrund von Unverträglichkeiten unterbrochen oder angepasst werden musste. Bei einer Unterbrechung der Gabe der Studienmedikation konnte die Prüfärztin oder der Prüfarzt die Gabe von Doxecitin und Doxribtimin entweder in der vorherigen Dosis wieder aufnehmen oder eine Dosisanpassung vornehmen, je nach Dauer der Unterbrechung und individueller Verträglichkeit.
Spezifisches Studienziel	5	***Primäres Studienziel*** • Charakterisierung der Verträglichkeit einer kontinuierlichen Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin bei Patientinnen und Patienten mit TK2d, die zuvor mit dC/dT, dCMP/dTMP oder Doxecitin und Doxribtimin behandelt wurden ***Sekundäres Studienziel*** • Demonstration der anhaltenden Wirksamkeit von dC/dT, verabreicht als Doxecitin und Doxribtimin • Bewertung der PK von Doxecitin und Doxribtimin während des Steady-State mittels der Sparse-Sampling Methode

Charakteristikum[a]	Item[a]	Studieninformation
Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	6	**Wirksamkeitsendpunkte** • MM („Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“, „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“, „Stehen mit Unterstützung“, „Stehen ohne Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“, „Gehen ohne Unterstützung“, „Treppensteigen ohne Unterstützung“, „Treppensteigen mit Unterstützung“, „Laufen“, „Eigenständig anziehen und waschen“) • Motorische Funktionstests (Egen Klassifikation, HFMSE, CHOP-INTEND, 6MWT, NSAA, RULM, 10MWRTT, 100MWRTT, EK-R, Gesamtscore des PROMIS-Instruments für körperliche Funktionsfähigkeit - Obere Extremität, Gesamtscore des PROMIS-Instruments für körperliche Funktionsfähigkeit - Mobilität) • Künstliche Ernährung (nasogastrale/PEG-Sonde erforderlich, Umfang der künstlichen Ernährung) • Künstliche Beatmung (künstliche Beatmung [z. B. BiPAP oder mechanische Beatmung, Umfang der künstlichen Beatmung (Std./Tag), Tag vs. Nacht, Atemwegsinfektionen], Lungenfunktionstests im Sitzen und in Rückenlage, nächtliche Kapnographie und/oder Schlafuntersuchung, kardiopulmonaler Belastungstest) • Lungenfunktionstest (FEV1, FVC, MIP, SNIP, MEP, PEF, PCF) • Größe, Gewicht, BMI • Allgemeinzustand (CGI-I, PGI-I) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität o INQoL **Verträglichkeitsendpunkte** • UE • Körperliche Untersuchung • Vitalzeichen • EKG • Klinische Laborparameter **Weitere Endpunkte** • Biomarker • Pharmakokinetische Analysen
Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	7	Für diese Studie wurde keine formale Berechnung der Fallzahl durchgeführt. Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektive, offene einarmige klinische Studie, bei der die Daten im Allgemeinen mithilfe deskriptiver Statistik zusammengefasst wurden. ***Interimsanalysen*** Für diese Studie wurde formell keine Interimsanalyse geplant. Es war jedoch möglich, dass Daten vor Abschluss dieser Studie gemeldet wurden, um Jahresberichte, behördliche Anträge und Veröffentlichungen zu unterstützen. Es liegen zwei Interimsanalysen zur Beurteilung der Verträglichkeits- und Wirksamkeitsdaten, welche im Rahmen der Studie TK0102 zu den Datenschnitten vom 15. März 2024 sowie vom 14. März 2025 erhoben wurden, vor.

Charakteristikum[a]	Item[a]	Studieninformation
		Abbruchregeln Der Sponsor hatte das Recht, die Studie jederzeit zu beenden. Gründe für einen Studienabbruch konnten die Folgenden sein: • Mögliche Gesundheitsgefährdung der Patientinnen und Patienten, aufgrund der Häufigkeit oder Schwere von Nebenwirkungen in dieser oder anderen Studien • Unzureichende Rekrutierung von Patientinnen und Patienten • Ungenügende oder unvollständige Datenerhebung • Administrative Gründe Darüber hinaus war die Aufsichtsbehörde oder das IRB/EC befugt die Studie zu beenden. Bei vorliegender Marktzulassung von Doxecitin und Doxribtimin kann die Studie in den Regionen beendet werden, in denen das Arzneimittel kommerziell verfügbar ist. Das globale Ende der Studie ist erreicht, sobald die letzte Patientin bzw. der letzte Patient die finale Studienvisite abgeschlossen hat. Der finale Datenschnitt ist für August 2026 geplant.
Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	8	Bedingt durch das offene und einarmige Studiendesign liegt keine spezielle Methode zur Zuordnung der Patientinnen und Patienten vor.
Verblindung	9	Es handelt sich um eine offene einarmige Studie. Somit war eine Verblindung für diese Studie nicht vorgesehen.
Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	10	**Kleinste Analyseeinheit** Patientin/Patient
Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	11	Für die hier vorliegende einarmige, prospektive, offene klinische Studie wurden die Daten mit Hilfe von deskriptiven Statistiken dargestellt. Zwei Analysesets wurden in dieser Studie definiert. **Safety-Population** Alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Doxecitin und Doxribtimin erhalten haben. Sofern nicht anders beschrieben, wird die Safety-Population für alle Analysen verwendet **PK-Population** Alle Patientinnen und Patienten, für die Daten zu PK-Konzentrationen vorliegen. Für alle Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte (s. Item 6 der vorliegenden TREND-Tabelle) erfolgt die deskriptive Darstellung für die Gesamtpopulation sowie für die folgenden Einteilungen: • Alter bei Symptombeginn: o #1: ≤ 2 Jahre; > 2 bis ≤ 12 Jahre; > 12 Jahre o #2: ≤ 12 Jahre; > 12 Jahre

Charakteristikum[a]	Item[a]	Studieninformation
		• Alter bei Behandlungsbeginn: o #1: ≤ 2 Jahre; > 2 bis ≤ 12 Jahre; > 12 bis < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre o #2: ≤ 18 Jahre; > 18 Jahre • Alter bei Studienbeginn (Tag 1 der Studie): o #1: ≤ 2 Jahre; > 2 bis ≤ 12 Jahre; > 12 bis < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre o #2: ≤ 18 Jahre; > 18 Jahre • Behandlungsdauer vor Studienbeginn (jede Behandlung): ≤ 1 Jahr; > 1 Jahr bis ≤ 3 Jahre; > 3 Jahre bis ≤ 5 Jahre; > 5 Jahre • Behandlungsverzögerung: ≤ 6 Monate; > 6 Monate und ≤ 1 Jahr; > 1 Jahr und ≤ 5 Jahre; > 5 Jahre und < 10 Jahre; > 10 Jahre Für kontinuierliche Variablen enthalten die deskriptiven Statistiken den MW, die SD, den Median, das 95 %-KI des Mittelwerts sowie Min und Max. Sofern möglich, wird die deskriptive Statistik für die Werte der jeweiligen Studienvisite und die Veränderungen zu Baseline tabellarisch dargestellt. Für kategoriale Variablen ist die (prozentuale) Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem bestimmten Ereignis angegeben. **Verträglichkeitsendpunkte** Für alle Verträglichkeitsendpunkte erfolgte eine deskriptive Darstellung der Safety-Population. UE wurden anhand SOC und PT nach MedDRA Version 22.0 kodiert. Der Schweregrad eines UE wurde mittels CTCAE Version 5.0 bewertet. Folgende deskriptive Auswertungen (n [%]) zu den UE wurden dargestellt: • Zusammenfassung der UE (Gesamt), nach Schweregrad, nach UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, nach SUE und Gründe für SUE • UE nach SOC und PT • UE nach SOC und PT nach Schweregrad • UE nach SOC und PT mit ≥ 5 % Inzidenz an Behandelten • UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, nach SOC und PT • UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, nach SOC und PT mit ≥ 5 % Inzidenz an Behandelten • SUE nach SOC und PT • SUE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, nach SOC und PT • UE, die zum Behandlungsabbruch führten (Gesamt und nach SOC und PT) • UE, die zum Tod führten (Gesamt und nach SOC und PT) • UE von besonderem Interesse Weiterführende Informationen zu den erhobenen UE können dem SAP entnommen werden (66).

Charakteristikum[a]	Item[a]	Studieninformation
		Subgruppenanalysen Subgruppen wurden anhand der Baselinewerte definiert und für verschiedene Analysen herangezogen. Für die Wirksamkeitsendpunkte und Statusänderungen, die nach Tag 1 der Studie auftreten, werden die folgenden Subgruppen dargestellt: • Alter bei Symptombeginn (≤ 2 Jahre; > 2 bis ≤ 12 Jahre; > 12 Jahre) • Behandlungsdauer vor Studienbeginn (jede Behandlung) (≤ 1 Jahr; > 1 bis ≤ 3 Jahre; > 3 bis ≤ 5 Jahre; > 5 Jahre) • Alter bei Studienbeginn (Tag 1 der Studie) (≤ 2 Jahre; > 2 bis ≤ 12 Jahre; > 12 bis < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) • Gehfähigkeit zu Studienbeginn (Tag 1 der Studie) (gehfähig zu Baseline vs. nicht-gehfähig zu Baseline) • Behandlungsverzögerung: ≤ 6 Monate; > 6 Monate und ≤ 1 Jahr; > 1 Jahr und ≤ 5 Jahre; > 5 Jahre und < 10 Jahre; > 10 Jahre **Umgang mit fehlenden Daten** Fehlende Daten wurden im Rahmen dieser Studie in den Analysen nicht ersetzt. Laborwerte, die unterhalb (LLQ) oder oberhalb (ULQ) der Bestimmungsgrenze lagen, wurden als erhoben angegeben. In den Übersichtstabellen wird dabei die untere (LLQ) bzw. obere (ULQ) Bestimmungsgrenze statt des tatsächlich gemessenen Wertes angegeben. Um zu vermeiden, dass fehlende Daten zu fehlerhaften Altersangaben führten, wurden für unterschiedliche Variablen (Alter bei Symptom-beginn, Alter bei Behandlungsbeginn, Alter bei Wirksamkeits-untersuchungen) eigene Imputationsmethoden im SAP festgelegt (SAP Abschnitt 6.7). **Sensitivitätsanalysen** Es waren keine Sensitivitätsanalysen geplant.

Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	12	**Eingeschlossene Patientinnen und Patienten**
		• Behandelte n = 47
		  ○ Aus der Studie MT-1621-101 n = 35
		  ○ De novo n = 12
		Studienabbrüche aufgrund medizinischer Ereignisse
		• n = 1 (Tod)
		Noch unter Behandlung bei letztem Kontakt
		• n = 46
		Graphische Darstellung mittels Flussdiagramm in Abbildung 4-19

Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studien-teilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	13	Studienbeginn (Einschluss 1. Patientin bzw. Patient): 10. Juli 2019 Zum Zeitpunkt der Interim-Studienberichte lief die Studie noch. Die Datenschnitte für die Interimsanalyse sind 15. März 2024 sowie 14. März 2025. Der finale Datenschnitt ist im August 2026 geplant.

Charakteristikum[a]	Item[a]	Studieninformation
Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (*Baseline* Charakteristika)	14	**Safety-Population (N = 47)** ***Demografische und Baseline-Charakteristika*** • Alter bei Symptombeginn (in Jahren [MW (SD)]): 7,71 (12,998) • Alter bei Behandlungsbeginn (in Jahren [MW (SD)]): 18,26 (18,687) • Geschlecht (n [%]) o Männlich: 27 (57,4) o Weiblich: 20 (42,6) • Ethnische Herkunft (n [%]) o Ureinwohner Amerikas oder Alaskas: 1 (2,1) o Asiatisch: 1 (2,1) o Weiß: 44 (93,6) o Schwarz: 1 (2,1) • Ethnizität (n [%]) o Hispanisch oder lateinamerikanisch: 14 (29,8) o Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch: 33 (70,2) ***krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika*** • Gehfähigkeit (n [%]) o Ja: 37 (78,8) o Nein: 10 (21,3) • Mobilitätshilfe (n [%]) o Fahrbare Mobilitätshilfen: 16 (34,0) o Steh-/Gehhilfe: 3 (6,4) o Nicht benötigt: 26 (55,3) o Fehlend: 3 (6,4) • Künstliche Beatmung erforderlich (n [%]) o Ja: 22 (46,8) o Nein: 25 (53,2) • Art der künstlichen Beatmung (n [%]) o Nicht benötigt: 25 (53,2) o Nicht-invasiv (z. B. BiPAP oder CPAP): 19 (40,4) o Invasiv (Tracheotomie): 3 (6,4) • Umfang der künstlichen Beatmung (Std./Tag [MW (SD)]): 11,1 (6,38) • Künstliche Ernährung erforderlich (n [%]): o Ja: 10 (21,3) o Nein: 37 (78,7) • Nahrungsaufnahme über künstliche Ernährung (prozentualer Anteil/Tag), n (%): o 0 %: 1 (2,1) o 25 %: 1 (2,1) o 50 %: 0 (0,0) o 75 %: 3 (6,4) o 100 %: 5 (10,6)

Charakteristikum[a]	Item[a]	Studieninformation
Äquivalenz der Gruppen bei *Baseline* und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei *Baseline*	15	Nicht zutreffend.
Anzahl der ausgewerteten Probanden / Studien-teilnehmer	16	Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse waren 47 Behandelte in der Studie und wurden in die Safety-Population eingeschlossen.
Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden	17	Nachfolgend werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 15. März 2024 dargestellt. Die Ergebnisse des Datenschnitts vom 14. März 2025 bestätigen die hier dargestellten Ergebnisse (145). **Motorische Meilensteine** Die Ergebnisse werden auf patientenindividueller Ebene dargestellt. **Künstliche Beatmung** • Zu Baseline erhielten 22 Behandelte (46,8 %) künstliche Beatmung. Von diesen Behandelten wurde die Mehrheit (19 Behandelte, 86,4 %) nicht-invasiv beatmet (z. B. BiPAP, CPAP), während drei Behandelte (13,6 %) invasiv beatmet wurden. Eine bzw. einer der Behandelten mit nicht-invasiver Beatmung zu Baseline wurde zum Zeitpunkt des Datenschnittes (15. März 2024) auf invasive Beatmung umgestellt. Eine behandelte Person beendete die künstliche Beatmung zum Zeitpunkt des Datenschnittes. o Von den 25 Behandelten (53,2 %), die zu Baseline nicht beatmet wurden, begannen drei (12,0 %) nach der Aufnahme in die Studie eine mit künstlicher Beatmung, wobei eine behandelte Person invasiv (Tracheotomie) und zwei nicht-invasiv (z. B. BiPAP, CPAP) beatmet wurden. Eine bzw. eine der Behandelten, der nach der Aufnahme in die Studie mit künstlicher Beatmung begonnen hatte, stellte die künstliche Beatmung zum Zeitpunkt des Datenschnittes ein. **Künstliche Ernährung** Zu Baseline verfügten zehn Behandelte (21,3 %) über eine nasogastrale oder eine PEG-Sonde. Keine behandelte Person stellte die künstliche Ernährung nach der Aufnahme in die Studie ein. Drei weitere Behandelte nahmen nach der Aufnahme in die Studie eine nasogastrale oder eine PEG-Sonde in Anspruch. **Motorische Funktionstests** <u>6MWT</u> Bei 30 Behandelten wurde zu Baseline ein 6MWT durchgeführt, bei 29 Behandelten im Monat 48. Die Veränderung zwischen Baseline und dem Wert in Monat 48 betrug im Mittel (SD) 50,0 m (91,71 m). Dies deutet darauf hin, dass sich die Gesamtstrecke, die die Behandelten innerhalb von sechs Minuten gehen konnten, im Laufe der Zeit verbessert hat.

Charakteristikum[a]	Item[a]	Studieninformation
		CHOP-INTEND Bei acht Behandelten wurde zu Baseline ein CHOP-INTEND-Test durchgeführt, bei drei Behandelten im Monat 48. Die mittlere (SD) Veränderung von Baseline zu Monat 48 betrug im Mittel (SD) 14,7 (23,71), was einer Verbesserung des CHOP-INTEND-Wertes bei diesen Behandelten gleichkommt. EK1 und EK2 Bei sieben Behandelten wurde zu Baseline ein EK1 und EK2 durchgeführt, bei sechs Behandelten im Monat 48. Die Veränderung von Baseline bis Monat 48 betrug im Mittel (SD) 0,2 (6,24) für EK1 und 0,0 (8,00) für EK2. Diese Ergebnisse bedeuten eine leichte Verschlechterung für diese Behandelten in Bezug auf EK1 und EK2. NSAA Bei 16 Behandelten wurde zu Baseline ein NSAA durchgeführt, bei 17 Behandelten im Monat 48. Die Veränderung von Baseline bis zum Monat 48 betrug im Mittel (SD) 3,1 (10,31), was Verbesserungen der Gehfähigkeit nahelegt. HFMSE Bei 26 Behandelten wurde zu Baseline und bei 28 Behandelten in Monat 48 ein HFMSE-Test durchgeführt. Die Veränderung von Baseline bis Monat 48 betrug im Mittel (SD) 4,2 (14,14), was auf Verbesserungen der motorischen Funktionen, die anhand der HFMSE beurteilt wurden, hindeutet. RULM Bei zehn Behandelten wurde zu Baseline und in Monat 48 ein RULM durchgeführt. Die Veränderung von Baseline bis Monat 48 betrug im Mittel (SD) 1,9 (3,06), was darauf hindeutet, dass die RULM-Bewertung im Allgemeinen über die Zeit stabil blieb. 10MWRTT Bei neun Behandelten wurde ein 10MWRTT zu Baseline durchgeführt, bei sechs Behandelten mit verfügbaren Daten zur Fast Actual Velocity im Monat 48. Die Veränderung von Baseline bis Monat 48 betrug im Mittel (SD) 0,4 (0,39) m/Sekunde, was darauf hindeutet, dass die Fast Actual Velocity im Laufe der Zeit leicht anstieg. 100MWRTT Bei 26 Behandelten wurde zu Baseline ein 100MWRTT durchgeführt, bei 31 Behandelten im Monat 48. Die Veränderung von Baseline bis Monat 48 betrug im Mittel (SD) 4,0 (40,98) Sekunden, was auf einen leichten Anstieg der für das Gehen von 100 m benötigten Zeit hinweist. PROMIS Zu 25 Behandelten lagen PROMIS-Daten zu Baseline vor. Zu 23 Behandelten lagen PROMIS-Daten zu Monat 48 vor. Die Gesamtveränderung von Baseline bis Monat 48 betrug im Mittel (SD) -0,6 (10,68), was auf eine leichte Verbesserung im Laufe der Zeit schließen lässt. **Lungenfunktionstests** Bei 29 Behandelten lagen zu Baseline FVC-Ergebnisse vor, bei 32 Behandelten zu Monat 48. Die Veränderung von Baseline bis Monat 48 betrug im Mittel (SD) 0,29 (0,421).

Charakteristikum[a]	Item[a]	Studieninformation
		Bei 29 Behandelten lagen die Ergebnisse für den prozentualen prognostizierten FVC-Wert zu Baseline vor, für 32 Behandelte für Monat 48. Die Veränderung von Baseline bis Monat 48 betrug im Mittel (SD) -9,38 (17,689). Während eine minimale klinisch bedeutsame Differenz für den prozentualen prognostizierten FVC für TK2d noch nicht definiert wurde, ist jede Verbesserung der FVC ein positives Ergebnis bei dieser unerbittlich fortschreitenden Erkrankung. **Größe, Gewicht, BMI bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten** Die Ergebnisse werden auf patientenindividueller Ebene dargestellt. **INQoL** Die Ergebnisse werden auf patientenindividueller Ebene dargestellt. **CGI und PGI** In Monat 48 waren Daten für 45 Behandelte verfügbar. Der CGI-I-Wert betrug im Mittel (SD) 1,8 (1,07). Der PGI-I-Wert lag im Mittel (SD) bei 1,8 (0,98). Der Zustand der meisten Behandelten wurde sowohl von der Prüfärztin oder dem Prüfarzt, die oder der die Bewertung durchführte, als auch von der oder dem Behandelten selbst oder ihrer bzw. seiner Bezugsperson als leicht verbessert oder stabil eingestuft. **Biomarker** • Es wurden keine Veränderungen in Bezug auf CK und Laktat beobachtet, die auf eine klinisch bedeutsame Verschlechterung der Krankheitszustandes hindeuten. • Anhand der Cystatin C- bzw. eGFR-Werte ließen sich keine Indizien für eine leichte, mittlere oder schwere Niereninsuffizienz bei Behandelten ableiten.
Zusätzliche Analysen	18	Nicht zutreffend
Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	19	• Insgesamt betrug die durchschnittliche Behandlungsdauer für alle Behandelten 52,04 Monate (Min; Max: 23,0; 55,0). Die Mehrheit der Behandelten (74,5 %) erhielt eine zuletzt erfasste Gesamtdosis von 800 mg/kg/Tag (400 mg/kg/Tag Doxecitin und 400 mg/kg/Tag Doxribtimin). • Die Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin wurde von den Behandelten gut vertragen. Die Mehrheit der UE war mild (411 von 582 Ereignissen). Eine Minderheit (105 von 582 Ereignissen) wurde von der Prüfärztin oder dem Prüfarzt als mit der Studienmedikation assoziiert eingestuft. • Eine Behandelte (Alter bei Symptombeginn > 12 Jahre) starb während der Behandlung acht Tage nach Beginn eines Atemversagens. Die Ursache des Atemversagens ist unbekannt. Der Tod wurde von der Prüfärztin bzw. vom Prüfarzt als nicht mit der Studienmedikation assoziiert bewertet. • SUE wurden von 11 Behandelten (23,4 %) gemeldet. Keins der SUE wurde von der Prüfärztin bzw. vom Prüfarzt als mit der Studienmedikation assoziiert bewertet. • Es traten keine UE auf, die zum Behandlungsabbruch führten.

Charakteristikum[a]	Item[a]	Studieninformation
		• Diarrhoe war das am häufigsten beobachtete UE (27 von 47 Behandelten [57,4 %]) sowie das am häufigsten beobachtete UE, das mit der Studienmedikation assoziiert war (21 von 47 Behandelten [44,7 %]). Sie wurde von allen Betroffenen als mild oder moderat eingestuft und führte weder zu Krankenhausaufenthalten noch zum Behandlungsabbruch. Der Anteil der an Diarrhoe Leidenden war bei denjenigen höher, die ein höheres Alter bei Behandlungsbeginn aufwiesen (12 von 15 Behandelten [80,0 %] bei den > 18-Jährigen im Vergleich zu 15 von 32 Behandelten [46,9 %] bei den ≤ 18-Jährigen). • Obwohl Erhöhungen der Transaminase-Werte beobachtet wurden, wurden keiner dieser Fälle mit klinisch bestätigten Leberschäden in Verbindung gebracht. Keine Behandelte und kein Behandelter war von Hy's Law betroffen. Es wurden keine Fälle von arzneimittelinduzierter Leberschädigung oder kumulativer Toxizität beobachtet. • Es wurden keine klinisch bedeutsamen Veränderungen der Laborparameter, Vitalzeichen oder EKG beobachtet.
Diskussion		
Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	20	• Während die Wirksamkeitsergebnisse der Studie TK0102 mit Vorsicht zu interpretieren sind, deuten die Ergebnisse bei den motorischen Funktionstests (6MWT, CHOP-INTEND, EK1, EK2, NSAA, HFMSE, RULM, 10MRWTT, 100MWRTT und PROMIS), die Ergebnisse der prozentualen prognostizierten FVC sowie die Veränderungen des Bedarfs an künstlicher Beatmung und künstlicher Ernährung auf einen positiven Einfluss der Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin auf den Krankheitsverlauf der TK2d hin. • Die Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin wurde von den Behandelten gut vertragen.
Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	21	Angaben zur Generalisierbarkeit sind im Interim-Studienbericht (41) dargestellt.
Bewertung der Evidenz	22	Das offene, einarmige Studiendesign entspricht gemäß dem 5. Kapitel der VerfO §5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) (Abschnitt 4.4.1).
a: nach TREND 2004 (144)		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

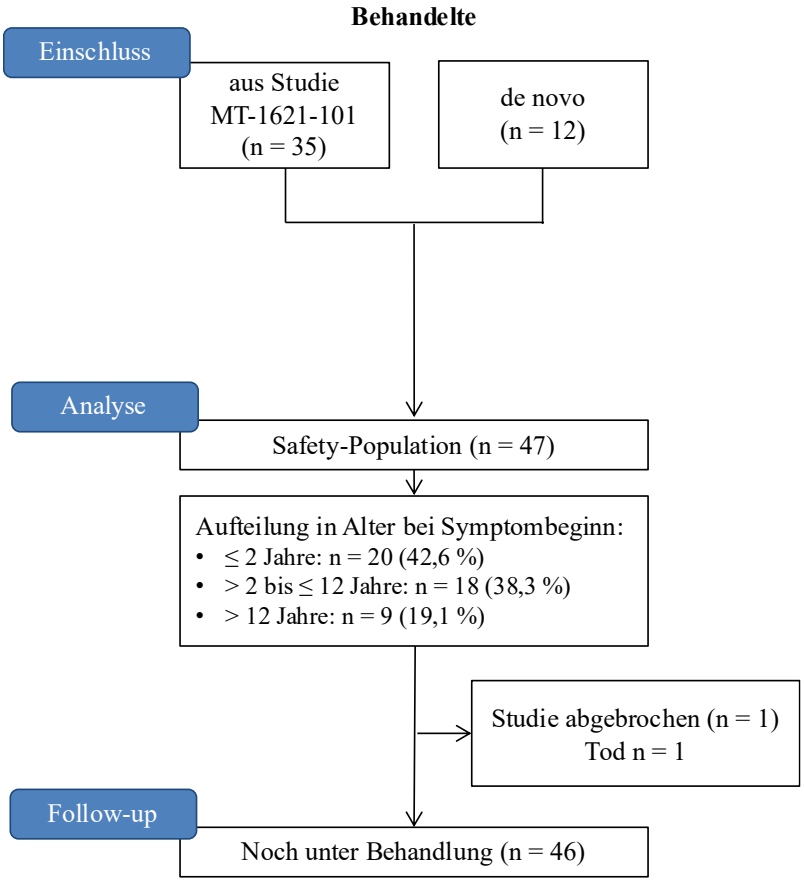


Abbildung 4-19: Patientenfluss der Studie TK0102 (Interimsanalyse – Datenschnitt 15. März 2024)

Studie MT-1621-107

Tabelle 4-121 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MT-1621-107 nach STROBE

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
Titel und Abstract	1	**Titel** A Retrospective Study of Subjects with Thymidine Kinase 2 Deficiency Treated with the Combination of Pyrimidine Nucleos(t)ides as well as Untreated Subjects to Collect Vital Status Data and Supporting Information **Zusammenfassung** Nicht-interventioneller, multizentrischer, retrospektiver Chart Review von Behandelten und Unbehandelten mit TK2d zur Erfassung von Überlebensdaten einschließlich Alter bei oder Datum des letzten Kontaktes (oder letztes bekanntes Lebensalter) und/oder Alter oder Datum zum Todeszeitpunkt, falls dieses bekannt ist, und unterstützenden Informationen.
Einleitung		
Hintergrund/ Rationale	2	**Wissenschaftlicher Hintergrund** Die TK2d ist eine ultra-seltene und lebensbedrohliche genetische mitochondriale Erkrankung, die zu der Gruppe der autosomal rezessiv vererbten mitochondrialen Erkrankungen zählt. Diese umfassen klinisch und genetisch heterogene Erkrankungen, die mit einer Verringerung der mtDNA-Kopienzahl in den Geweben einhergehen und zu einer unzureichenden Synthese der mitochondrialen Atmungskettenkomplexe führen. Mutationen im *TK2*-Gen beeinträchtigen den mitochondrialen Nukleotid Salvage-Pathway, der für die Synthese von dNTP erforderlich ist. Der Nukleotid Salvage-Pathway in Mitochondrien ist unerlässlich, da kein interner mitochondrialer Mechanismus für die de novo Synthese von Nukleotiden vorhanden ist. Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung gab es keine Arzneimittel zur Behandlung der TK2d, die Behandlung beschränkte sich auf unterstützende und invasive Therapien. Das Erkrankungsmanagement umfasste eine koordinierte multidisziplinäre Behandlung mit Beteiligung von Neurologie, Pulmologie, Gastroenterologie, rehabilitativer Medizin und Physiotherapie. Bei der Therapie standen zum Zeitpunkt der Studiendurchführung die Lungenfunktion, die Nahrungsaufnahme und die Verbesserung bzw. Erhaltung der motorischen Funktionen im Vordergrund. Die Behandlung mit Pyrimidin-Nukleos(t)iden ist die erste medikamentöse Therapie der TK2d. Dadurch werden dem Körper zusätzlich Pyrimidin-Nukleoside für die Bildung der mtDNA in den Mitochondrien zur Verfügung gestellt. So können Körperfunktionen verbessert und der Krankheitsverlauf stabilisiert werden. **Rationale** Ziel dieser Studie war es, Daten von Behandelten und Unbehandelten mit TK2d zu sammeln, um die Daten aus anderen Studien (Studie MT-1621-101 und Studie TK0102) des Programms zu ergänzen. Die Behandlung ist definiert als Verabreichung von dCMP/dTMP, dC/dT und/oder Doxecitin und Doxribtimin außerhalb einer gesponserten Studie, unabhängig vom Zeitpunkt der Behandlung oder dem Überlebensstatus zum Zeitpunkt der Datenerhebung.

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		Die in dieser Studie erfassten Daten sollten in Kombination mit Daten aus anderen Studien des Entwicklungsprogramms von Doxecitin und Doxribtimin eine umfassende Analyse des Überlebens ermöglichen. Zusätzlich sollten klinisch bedeutsame Vorteile bei allen Behandelten weltweit (für die eine entsprechende Einwilligung eingeholt wurde) im Vergleich zu einer unbehandelten historischen Kontrollkohorte analysiert werden. Die unbehandelte historische Kontrollkohorte basiert auf patientenindividuellen Daten aus veröffentlichten Studien zum natürlichen Krankheitsverlauf und aus anderer veröffentlichter Literatur. Darüber hinaus wurden neu identifizierte Unbehandelte der vorliegenden Studie in der historischen Kontrollkohorte berücksichtigt.
Zielsetzungen	3	***Primäres Studienziel*** • Erfassung des Überlebensstatus von Unbehandelten mit TK2d und von mit Pyrimidin-Nukleos(t)iden Behandelten ***Sekundäre Studienziele*** • Beschreibung des Krankheitsverlaufs der TK2d bei Behandelten und Unbehandelten • Beschreibung der Verträglichkeit der Behandlung mit Pyrimidin-Nukleos(t)iden anhand von UE, die zu einer Dosisreduktion, einer Behandlungsunterbrechung oder einem Behandlungsabbruch führten
Methoden		
Studiendesign	4	Es handelte sich um eine retrospektive Studie, die dazu diente, relevante Daten von Behandelten und Unbehandelten mit TK2d zu erfassen. Die Behandlung war dabei als Verabreichung von chemisch reinen (nicht GMP-konformen) dCMP/dTMP, dC/dT und/oder (GMP-konformen) Doxecitin und Doxribtimin außerhalb einer gesponserten Studie definiert. Es wurde erwartet, dass Krankenakten von etwa 30 bis 50 Patientinnen und Patienten mit TK2d für die Eignung auf Studieneinschluss überprüft werden. An dieser Studie haben weltweit 20 Patientinnen und Patienten teilgenommen. Zu den Standorten gehörten Krankenhäuser, Kliniken und Zentren für Primärversorgung/Allgemeinmedizin mit Ärztinnen und Ärzten, die in der Vergangenheit oder gegenwärtig Patientinnen und Patienten mit TK2d diagnostiziert, betreut und/oder behandelt haben. Die Prüfärztinnen und Prüfärzte sowie das Studienpersonal jedes Standortes identifizierten diejenigen Patientinnen und Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten. Nach Unterzeichnung der Einverständnis-erklärung durch die Patientinnen und Patienten bzw. deren Eltern/rechtliche Vertretung wurden die patientenindividuellen Daten in die Studiendatenbank eingepflegt. Alle für die Studie qualifizierten Patientinnen und Patienten mit TK2d wurden unabhängig vom Zeitpunkt (gegenwärtige oder frühere Studienteilnahme) oder dem Überlebensstatus (lebend oder tot) in die Studie aufgenommen.
Rahmen	5	Es wurden Behandelte aus Italien, Russland, Spanien, Türkei, UK und USA sowie Unbehandelte aus Italien, Mexiko, Puerto Rico, Russland, Spanien, Türkei und USA eingeschlossen. Die erste Patientin bzw. der erste Patient wurde am 22. September 2021 in die Studie aufgenommen. Am 21. Januar 2022 wurde die letzte Patientin bzw. der letzte Patient beobachtet. Die Patientinnen und Patienten wurden im Median für 95,7 Wochen behandelt (Min; Max: 2,9; 473,0).

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		Die unbehandelte historische Kontrollkohorte wurde aus veröffentlichten Studien zum natürlichen Verlauf und aus anderer veröffentlichter Literatur abgeleitet, zusätzlich zu Daten von neu identifizierten Unbehandelten aus dieser Studie.
Studienteilnehmer	6	***Einschlusskriterien*** Patientinnen und Patienten mussten die folgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie aufgenommen zu werden: 1. Schriftliche Einverständniserklärung durch die Patientin bzw. den Patienten oder die Eltern bzw. eine rechtliche Vertretung und/oder eine Zustimmung durch die Patientin bzw. den Patienten (falls zutreffend), vorausgesetzt das zugehörige IRB oder die Ethikkommission hat eine entsprechende Genehmigung erteilt, die die Einsichtnahme in die medizinischen Aufzeichnungen für diese Studie erlaubt. 2. Nachgewiesene Mutation im *TK2*-Gen 3. Verfügbarkeit von medizinischen Aufzeichnungen oder Informationen, die mindestens über den Überlebensstatus Auskunft geben ***Ausschlusskriterien*** In dieser retrospektiven Datenerhebung gab es keine Ausschlusskriterien. **Populationen** ***Behandelte*** Es wurden 18 Behandelte in den folgenden Ländern eingeschlossen: Italien, Russland, Spanien, Türkei, UK, USA (Anzahl Zentren: n = 12), ***Unbehandelte*** Es wurden 43 Unbehandelte in den folgenden Ländern eingeschlossen: Italien, Mexiko, Puerto Rico, Russland, Spanien, Türkei, USA (Anzahl Zentren: n = 12)
Variablen	7	**Primärer Endpunkt** • Zeit bis zum Tod **Sekundäre Endpunkte** • MM („Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“, „Aus der Rückenlage auf die Seite rollen“, „Aufrecht sitzen mit Unterstützung“, „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“, „Aufstehen, Stehen mit Unterstützung“, „Stehen ohne Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“, „Gehen ohne Unterstützung“, „Treppensteigen mit Unterstützung“, „Treppensteigen ohne Unterstützung“, „Springen“, „Hüpfen“, „Laufen“) • Künstliche Beatmung • Künstliche Ernährung • CGI-S, CGI-I[1] **Verträglichkeitsendpunkte (nur für die Behandelten)** • Behandlungsexposition • UE 1: Es lagen lediglich für zwei Behandelte Daten zum CGI vor.

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
Datenquellen/ Messmethoden	8	Die benötigten Daten zu den oben genannten Endpunkten wurden aus den medizinischen Aufzeichnungen extrahiert, sofern diese verfügbar waren, eine schriftliche Einverständniserklärung vorlag und die lokalen behördlichen Anforderungen zur Datenextraktion und Weitergabe an medizinische Behörden eingehalten wurden.
Bias	9	Aufgrund des Designs sind die Studie und deren Ergebnisse potenziell hoch verzerrt.
Studiengröße	10	Es wurde keine Fallzahlbestimmung durchgeführt. Es war der Einschluss von 30 bis 50 Patientinnen und Patienten geplant. Die Studie sollte weltweit etwa 20 bis 30 Studienzentren umfassen. Es wurden Daten von 61 Patientinnen und Patienten gesammelt, von denen 18 mit einer Nukleos(t)id-Therapie behandelt wurden und 43 unbehandelt waren.
Quantitative Variablen	11	Quantitative Angaben zum Alter bei Studieneinschluss, bei Symptombeginn, bei Behandlungsbeginn, bei Erreichen oder beim Verlust von MM, bei Beginn der künstlichen Beatmung, bei Beginn der künstlichen Ernährung über eine nasogastrale oder PEG-Sonde etc. wurden den Patientenakten entnommen. Die folgenden zusätzlichen Daten wurden für die Behandelten, sofern verfügbar, erhoben: • Für dCMP/dTMP, dC/dT und/oder Doxecitin/Doxribtimin: Alter bei oder Datum des Behandlungsbeginns, Alter bei oder Datum des Behandlungsabbruchs, Dosis und Häufigkeit, etwaige Wiederaufnahme der Verabreichung, Dosis- und Häufigkeits-änderungen sowie Alter bei oder Datum der letzten Verabreichung • Jedes UE oder SUE, das zu einem Behandlungsabbruch, einer Dosisunterbrechung oder einer Dosisreduktion führte Es wurden Kategorien für das Alter bei Symptombeginn gebildet (≤ 2 Jahre; > 2 bis ≤ 12 Jahre; > 12 Jahre). Für alle weiteren quantitativen Angaben wurden keine Kategorien gebildet.
Statistische Methoden	12	Bei der Studie MT-1621-107 handelt es sich um eine retrospektive Studie. Im Allgemeinen wurden die Daten mit Hilfe deskriptiver Statistiken zusammengefasst. Je nach Stichprobengröße wurden für kontinuierliche Daten MW [SD], Median [25. und 75. Perzentil, Min; Max] angegeben. Für kategoriale Daten werden die Anzahl und der Prozentsatz der Patientinnen und Patienten angegeben (n [%]). UE wurden anhand SOC und PT nach MedDRA kodiert, der Schweregrad eines UE wurde mittels CTCAE Version 5.0 bewertet. Behandelte aus dieser Studie werden für die ISE-Analysen mit Behandelten aus anderen Studien (Studie MT-1621-101 und Studie TK0102) gepoolt. Die neu identifizierten Unbehandelten aus dieser Studie werden im Rahmen der ISE-Analyse zu einem bestehenden Datensatz (101-UPD) aus der Literatur identifizierter Unbehandelter hinzugefügt (Updated-UPD) und sind nicht Teil der Analysen dieser Studie. Um eine integrierte Überlebenszeitanalyse zu ermöglichen, wird ein Vergleich zwischen Behandelten und Unbehandelten aus der historischen Kontrollkohorte und anderen veröffentlichten Daten separat analysiert (ISE, Tabelle 4-126). Die Daten der Unbehandelten aus dieser Studie werden im Rahmen des ISE mit einem bestehenden Datensatz Unbehandelter gepoolt. **Subgruppenanalysen** Es waren keine Subgruppenanalysen geplant.

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		Umgang mit fehlenden Daten Es war keine formale Imputation für fehlende Daten geplant. Um zu vermeiden, dass fehlende oder nur partiell vorliegende Datumsangaben zu fehlerhaften Altersangaben führten, wurden für die unterschiedlichen Variablen (Alter bei Symptombeginn, Alter bei Behandlungsbeginn, Alter bei Erreichen/Verlust von MM, Alter bei Beginn der künstlichen Beatmung/Ernährung) eigene Imputationsmethoden im SAP festgelegt. Zudem wurden UE bei fehlenden Angaben zur Schwere, Toxizität und Assoziation mit der Studienmedikation stets als schwerwiegend, schwer bzw. als mit der Studienmedikation assoziiert eingestuft. **Sensitivitätsanalysen** Es waren in der Studie keine Sensitivitätsanalysen geplant.
Ergebnisse		
Teilnehmer	13	**Eingeschlossene Patientinnen und Patienten** n = 61 • Behandelte: n = 18 o Behandlungsabbrüche aufgrund von UE: n = 6 • Unbehandelte: n = 43 Graphische Darstellung mittels Flussdiagramm in Abbildung 4-20
Deskriptive Daten	14	• Alter bei der Einverständniserklärung (in Jahren [n; MW (SD); Median]): o Behandelte: 13;14,4 (18,03); 9,2 o Unbehandelte: 32; 18,0 (19,08); 24,3 o Gesamt: 45; 24,1 (19,59); 19,5 • Alter bei Symptombeginn (in Jahren [n; MW (SD); Median]): o Behandelte: 18;10,7 (15,97); 1,5 o Unbehandelte: 40; 13,0 (16,37); 3,5 o Gesamt: 58; 12,3 (16,15); 2,0 • Alter bei Symptombeginn (n [%]): o Behandelte: ▪ ≤ 2 Jahre: 12 (66,7) ▪ > 2 Jahre und ≤ 12 Jahre: 1 (5,6) ▪ > 12 Jahre: 5 (27,8) o Unbehandelte: ▪ ≤ 2 Jahre: 18 (41,9) ▪ > 2 Jahre und ≤ 12 Jahre: 9 (20,9) ▪ > 12 Jahre: 13 (30,2) o Gesamt: ▪ ≤ 2 Jahre: 30 (49,2) ▪ > 2 Jahre und ≤ 12 Jahre: 10 (16,4) ▪ > 12 Jahre: 18 (29,5)

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		• Alter bei Behandlungsbeginn (in Jahren [MW (SD)]): o Behandelte: 18,6 (24,77) o Unbehandelte: nicht zutreffend o Gesamt: 18,6 (24,77) • Alter bei Behandlungsabbruch/Erhalt der letzten Behandlung (in Jahren [MW (SD)]): o Behandelte: 20,5 (23,89) o Unbehandelte: nicht zutreffend o Gesamt: 20,5 (23,89) • Ethnische Herkunft (n [%]): o Behandelte: ▪ Weiß: 15 (83,3) ▪ Asiatisch: 1 (5,6) ▪ Unbekannt: 1 (5,6) ▪ Schwarz: 1 (5,6) o Unbehandelte: ▪ Weiß: 39 (90,7) ▪ Asiatisch: 2 (4,7) ▪ Unbekannt: 2 (4,7) ▪ Schwarz: 0 (0,0) o Gesamt: ▪ Weiß: 54 (88,5) ▪ Asiatisch: 3 (4,9) ▪ Unbekannt: 3 (4,9) ▪ Schwarz: 1 (1,6) • Ethnizität (n [%]): o Behandelte: • Hispanisch oder lateinamerikanisch: 1 (5,6) • Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch: 14 (77,8) • Unbekannt: 2 (11,1) • Nicht erhoben: 1 (5,6) o Unbehandelte: • Hispanisch oder lateinamerikanisch: 13 (30,2) • Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch: 29 (67,4) • Unbekannt: 1 (2,3) • Nicht erhoben: 0 (0,0) o Gesamt: • Hispanisch oder lateinamerikanisch: 14 (23,0) • Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch: 43 (70,5) • Unbekannt: 3 (4,9) • Nicht erhoben: 1 (1,6)

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		• Familienanamnese: TK2d-Fälle in der Familie (n [%]): o Behandelte: • ja: 4 (22,2) • nein: 14 (77,8) o Unbehandelte: • ja: 23 (53,5) • nein: 20 (46,5) o Gesamt: • ja: 27 (44,3) • nein: 34 (55,7)
Ergebnisse	15 & 16	**Wirksamkeit** • Überlebensstatus: 5 von 18 (27,8 %) Behandelten verstarben. Das Sterbealter betrug 52,0 Jahre im Median. In allen fünf Fällen wurde der Tod durch Ereignisse verursacht, die mit dem Krankheitsverlauf oder bekannten Komplikationen einer fortgeschrittenen TK2d zusammenhingen (mtDNA-Depletion, Fortschreiten der Erkrankung, Krampfanfälle und Atemversagen), und keiner der Fälle war mit der Studienmedikation assoziiert. In der Gruppe der Unbehandelten verstarben 12 von 43 (27,9 %) Personen. Das Sterbealter betrug 3,6 Jahre im Median. Behandelte: • MM: Vor Behandlungsbeginn erlangte die Mehrheit der Behandelten (10 von 17 [58,8 %]) weder einen noch mehrere MM wieder, während 11 von 14 (78,6 %) einen oder mehrere MM verloren. Eine einzige behandelte Person (1 von 11 [9,1 %]) erlangte vor Behandlungsbeginn drei MM wieder, die zuvor verloren gegangen waren. o Von den Behandelten, die einen oder mehrere MM verloren hatten, erlangten mehr als die Hälfte (6 von 11 [54,5 %]) einen oder mehrere MM nach Behandlungsbeginn wieder. Nach Behandlungsbeginn verlor keine behandelte Person weitere MM. • Künstliche Beatmung: Vor Behandlungsbeginn benötigte die Mehrheit (13 von 18 [72,2 %]) der Behandelten künstliche Beatmung. Keine behandelte Person stellte die künstliche Beatmung vor Behandlungsbeginn ein. o Nach Behandlungsbeginn stellte ein Behandelter (1 von 13 [7,7 %]) die künstliche Beatmung ein. Ein Behandelter (1 von 5 [20,0 %]) begann nach Behandlungsbeginn mit künstlicher Beatmung. • Künstliche Ernährung: Vor Behandlungsbeginn benötigte die Hälfte (9 von 18 [50,0 %]) der Behandelten künstliche Ernährung. Keine behandelte Person stellte die künstliche Ernährung vor Behandlungsbeginn ein. o Nach Behandlungsbeginn stellte keine behandelte Person die künstliche Ernährung ein. Nach Behandlungsende begann eine behandelte Person mit künstlicher Ernährung und stellte sie dann wieder ein.

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		Unbehandelte: • Etwas mehr als ein Drittel (15 von 42 [35,7 %]) erreichte weder einen noch mehrere MM, und 27 von 42 (64,3 %) verloren die Fähigkeit zu einem oder mehreren MM. Einen Tag nach dem Verlust eines einzelnen MM erlangte eine unbehandelte Person (1 von 27 [3,5 %]) genau diesen MM spontan zurück. • Mehr als die Hälfte (23 von 43 [53,5 %]) benötigte künstliche Beatmung, während bei 10 von 43 (23,3 %) künstliche Ernährung erforderlich war. Insgesamt belegen die Daten eine positive Veränderung des Krankheitsverlaufs mit einer Stabilisierung der TK2d-Symptome. Einige Patientinnen und Patienten weisen eine Verbesserung der Kardinalsymptome der Erkrankung auf. **Verträglichkeit** • Im Allgemeinen wurde die Behandlung mit täglichen verabreichten Nukleos(t)iden (bis zu 473,0 Wochen [entspricht 9,1 Jahre]) gut vertragen, woraus ein akzeptables Verträglichkeitsprofil abgeleitet wird. • Die in dieser Studie bei den Behandelten erhobenen UE sind konsistent mit den UE in anderen Studien zu Doxecitin und Doxribtimin, wobei Diarrhoe das am häufigsten berichtete Ereignis darstellt. Diarrhoe trat bei 4 von 18 Behandelten auf und hatte eine Dosisreduktion bei 2 von 18 Behandelten und einen dauerhaften Behandlungsabbruch bei 2 von 18 Behandelten zur Folge. Der CTCAE-Grad für alle Diarrhoe-Ereignisse, die zu einer Dosisreduktion oder zum Behandlungsabbruch führten, entsprach Grad 1 (mild). Alle Diarrhoe-Ereignisse waren nicht schwerwiegend. • Bei 6 von 18 Behandelten (33,3 %) traten UE auf, die zum Behandlungsabbruch führten. Die meisten dieser Ereignisse fielen in die SOC der gastrointestinalen Störungen. • Es wurden keine UE im Zusammenhang mit erhöhten Werten in Leberfunktionstests gemeldet, die zu einer Änderung der Dosierung oder zum Behandlungsabbruch führten. • Insgesamt 5 von 18 Behandelten (27,8 %) erlebten ein SUE, das zum Tod führte. Keines der SUE, das zum Tod führte, wurde als mit der Studienmedikation assoziiert angesehen. In allen fünf Fällen wurde der Tod durch Ereignisse verursacht, die mit dem Krankheitsverlauf oder bekannten Komplikationen einer fortgeschrittenen TK2d zusammenhingen (mtDNA-Depletion, Fortschreiten der Erkrankung, Krampfanfälle und Atemversagen). Weiterführende Informationen zu den erhobenen UE können dem SAP entnommen werden (68).
Weitere Auswertungen	17	Nicht zutreffend.

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
Diskussion		
Hauptergebnisse	18	• Bei der Mehrheit der Behandelten begannen die Symptome im Alter ≤ 12 Jahren. Ein ähnlicher Trend wurde in der Gruppe der Unbehandelten beobachtet. Dies ist vergleichbar mit den Patientinnen und Patienten, die an anderen Studien des Sponsors teilnahmen, und spiegelt die in der Literatur beschriebene Verteilung der Patientinnen und Patienten bzgl. Alter bei Symptombeginn wider. • Der primäre Endpunkt war der Überlebensstatus. Der Anteil der verstorbenen Behandelten (5 von 18, 27,8 %), war mit dem Anteil verstorbener Unbehandelter vergleichbar (12 von 43 Patientinnen und Patienten, 27,9 %). Die krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika legen jedoch den Schluss nahe, dass die Gruppe der Behandelten eine höhere Krankheitslast aufwies. • Die Ergebnisse deuten auf eine positive Veränderung des Krankheitsverlaufs nach Behandlungsbeginn hin, welche sich in einer Stabilisierung und in einigen Fällen in einer Verbesserung der Symptome der TK2d äußert. Gleichzeitig stützen die Daten der Unbehandelten den progressiven Charakter von TK2d, wenn eine Behandlung ausbleibt. • Insgesamt wurde die tägliche Verabreichung von Pyrimidin-Nukleos(t)iden gut vertragen. Die Behandlung wies ein akzeptables Verträglichkeitsprofil auf. Es wurden keine neuen Verträglichkeitsbedenken identifiziert. • Diarrhoe war das am häufigsten gemeldete UE, das bei vier Behandelten auftrat und bei jeweils zwei Behandelten zur Dosisreduktion bzw. zum Behandlungsabbruch führte. Alle Diarrhoe-Ereignisse entsprachen Grad 1 (mild) und waren nicht schwerwiegend.
Einschränkungen	19	Aufgrund des retrospektiven Charakters und der fehlenden Randomisierung ist das Evidenzlevel gering (Evidenzlevel IV).
Interpretation	20	• Die Ergebnisse deuten auf eine positive Veränderung des Krankheitsverlaufs durch die Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin hin • Die Behandlung wies ein akzeptables Verträglichkeitsprofil auf. Es wurden keine neuen Verträglichkeitsbedenken identifiziert
Übertragbarkeit	21	Die Studie ist valide und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (Abschnitt 4.3.2.3.2.3).
a: nach STROBE 2008 (143)		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

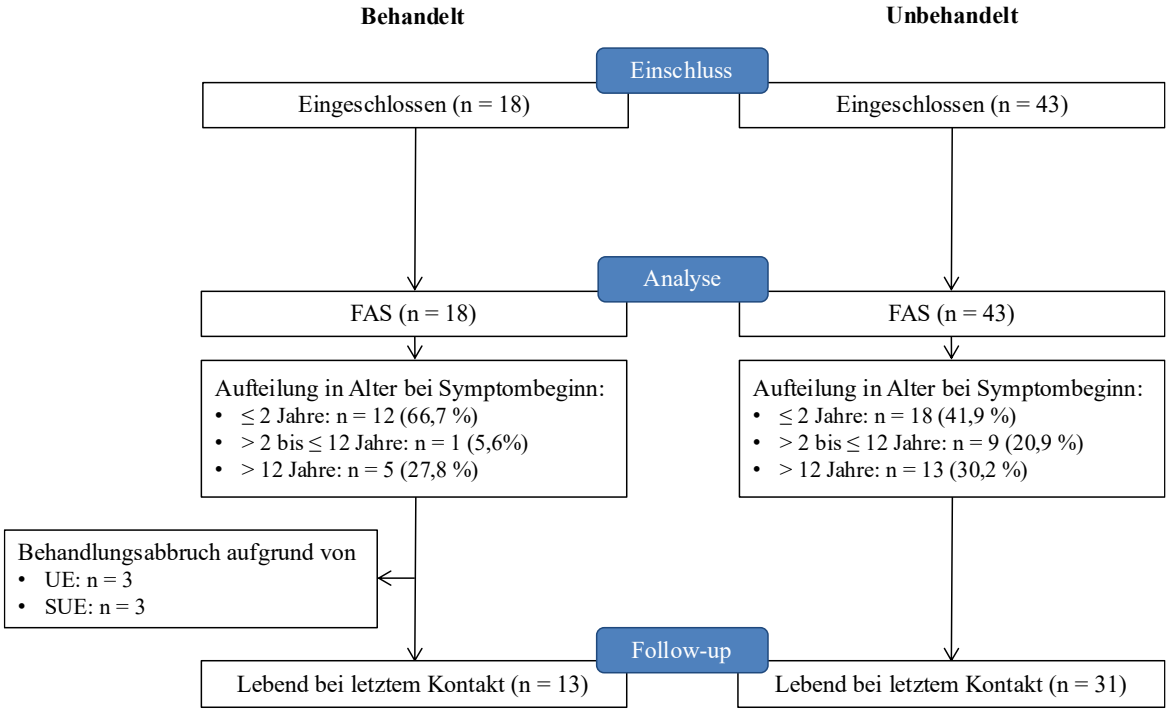


Abbildung 4-20: Patientenfluss der Studie MT-1621-107

Studie TK0114

Tabelle 4-122 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TK0114 nach STROBE 2008

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation[b]
Titel und Abstract	1	**Titel** Data Collection for Patients in the Company-Supported Expanded Access Program **Zusammenfassung** Nicht-interventioneller, multizentrischer retrospektiver Chart Review mit dem Ziel, Daten von Patientinnen und Patienten mit TK2d, die mit Doxecitin und Doxribtimin im Rahmen des globalen EAP (Studie TK0113) behandelt wurden, zu sammeln.
Einleitung		
Hintergrund/ Rationale	2	**Wissenschaftlicher Hintergrund** Die TK2d ist eine ultra-seltene und lebensbedrohliche genetische mitochondriale Erkrankung, die zu der Gruppe der autosomal rezessiv vererbten mitochondrialen Erkrankungen zählt. Diese umfassen klinisch und genetisch heterogene Erkrankungen, die mit einer Verringerung der mtDNA-Kopienzahl in den Geweben einhergehen und zu einer unzureichenden Synthese der mitochondrialen Atmungskettenkomplexe führen. Mutationen im *TK2*-Gen beeinträchtigen den mitochondrialen Nukleotid Salvage-Pathway, der für die Synthese von dNTP erforderlich ist. Der Nukleotid Salvage-Pathway in Mitochondrien ist unerlässlich, da kein interner mitochondrialer Mechanismus für die de novo Synthese von Nukleotiden vorhanden ist. Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung gab es keine Arzneimittel zur Behandlung der TK2d, die Behandlung beschränkte sich auf unterstützende und invasive Therapien. Das Erkrankungsmanagement umfasste eine koordinierte multidisziplinäre Behandlung mit Beteiligung von Neurologie, Pulmologie, Gastroenterologie, rehabilitativer Medizin und Physiotherapie. Bei der Therapie standen zum Zeitpunkt der Studiendurchführung die Lungenfunktion, die Nahrungsaufnahme und die Verbesserung bzw. Erhaltung der motorischen Funktionen im Vordergrund. Die Behandlung mit Pyrimidin-Nukleos(t)iden ist die erste medikamentöse Therapie der TK2d. Dadurch werden dem Körper zusätzlich Pyrimidin-Nukleoside für die Bildung der mtDNA in den Mitochondrien zur Verfügung gestellt. So können Körperfunktionen verbessert und der Krankheitsverlauf stabilisiert werden. **Rationale** Im Rahmen eines von Prüfärztinnen und Prüfärzten initiierten globalen EAP (Studie TK0113) stellt der Sponsor Doxecitin und Doxribtimin zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit TK2d und einem hohen Mortalitäts- oder Morbiditätsrisiko zur Verfügung. Mit der Studie TK0114 sollten neue Erkenntnisse über die Behandlungserfahrung von Patientinnen und Patienten mit TK2d im globalen EAP (Studie TK0113) gewonnen werden, um potenzielle Vorteile und Risiken einer Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin zu verstehen. Angaben zur Studie TK0113 können den entsprechenden Studienunterlagen entnommen werden (83). Die in der Studie TK0114 erhobenen Daten zur Exposition und zum Überlebensstatus sollten in eine Überlebenszeitanalyse zur Unterstützung des Antrags auf Marktzulassung für Doxecitin und Doxribtimin einfließen.

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation[b]
Zielsetzungen	3	Ziel dieses retrospektiven Chart Reviews war es, ergänzende Daten von Patientinnen und Patienten mit TK2d, die mit Doxecitin und Doxribtimin im Rahmen des globalen EAP (Studie TK0113) behandelt wurden, zu sammeln und auszuwerten, um den Antrag auf Marktzulassung für Doxecitin und Doxribtimin zu unterstützen.
Methoden		
Studiendesign	4	Die Studie TK0114 ist ein multizentrischer, retrospektiver Chart Review von Patientinnen und Patienten mit TK2d, die mit Doxecitin und Doxribtimin im Rahmen des globalen EAP (Studie TK0113) behandelt wurden.
Rahmen	5	Es wurden Patientinnen und Patienten aus den Ländern Argentinien, Brasilien, Costa Rica, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Ghana, Indien, Irland, Israel, Italien, Mexiko, Türkei und Ukraine eingeschlossen.
Studienteilnehmer	6	***Einschlusskriterien*** Studie TK0114: Patientinnen und Patienten, die im globalen EAP (Studie TK0113) zu Doxecitin und Doxribtimin eingeschlossen waren und eine Behandlung mit Nukleos(t)iden zum Stichtag 01. März 2024 erhalten haben, wurden in die Datenerhebung der Studie TK0114 einbezogen. Globales EAP (Studie TK0113)[c]: Patientinnen und Patienten mussten die folgenden Kriterien erfüllen, um in das globale EAP (Studie TK0113) aufgenommen zu werden: 1. Nachgewiesene Mutation im *TK2*-Gen bei Kindern und Erwachsenen mit TK2d 2. Anzeichen und Symptome einer TK2d-Erkrankung 3. Risiko einer schwerwiegenden funktionellen Beeinträchtigung oder Mortalitätsrisiko aufgrund der TK2d 4. Die Patientin bzw. der Patient willigt einer Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin im Rahmen des globalen EAP ein. Dazu gehört die Unterzeichnung einer Einverständniserklärung zur Weitergabe von Gentest-Ergebnissen, medizinischen Daten und anderen in Verbindung stehenden Informationen an den Sponsor, seine Bevollmächtigten sowie an Gesundheitsbehörden 5. Schriftliche Einverständniserklärung durch die Patientin bzw. den Patienten oder die Eltern bzw. eine rechtliche Vertretung (entsprechend den nationalen Anforderungen) für die Verabreichung von Doxecitin und Doxribtimin. Dazu gehört die Zustimmung zur Übermittlung einer Kopie anonymisierter Daten (in Übereinstimmung mit den Anforderungen lokaler Aufsichtsbehörden), wie z. B. das Auftreten eines SUE sowie einer Schwangerschaft, an Bevollmächtigte des Sponsors und, sofern erforderlich, an die Aufsichtsbehörden eines jeweiligen Landes. 6. Die Patientin bzw. der Patient ist nicht qualifiziert bzw. hat nicht die Möglichkeit, an einer laufenden klinischen Studie des Sponsors teilzunehmen ***Ausschlusskriterien*** TK0114: Formal wurden für die Studie TK0114 keine Ausschlusskriterien definiert.

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation[b]
		EAP (Studie TK0113)[c]: Patientinnen und Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Teilnahme am globalen EAP (Studie TK0113) ausgeschlossen: 1. Vorliegen einer anderen genetischen oder polygenetischen Erkrankung 2. Überempfindlichkeit gegenüber eines Inhaltsstoffes von Doxecitin und Doxribtimin 3. Unverträglichkeit gegenüber oraler oder sondenbasierter Verabreichung von Doxecitin und Doxribtimin 4. Vorliegen einer Lebererkrankung oder Leberfunktionstestergebnisse (ALT, AST oder Gesamtbilirubin) ≥ 3x ULN zum Zeitpunkt des Screenings ohne vorherige Genehmigung des Sponsors a. Patientinnen und Patienten mit erhöhten Transaminasen (ALT, AST ≥ 3x ULN) ohne Anstieg des Bilirubins sollten weiter untersucht werden, um andere Ursachen einer Leberschädigung auszuschließen, und können mit der Genehmigung des Sponsors in die Studie aufgenommen werden, oder sie können erneut untersucht werden 5. Niereninsuffizienz mit erforderlicher Dialyse 6. Vorangegangener Abbruch einer Nukleos(t)id-Behandlung von TK2d aufgrund von UE 7. Andere gleichzeitig auftretende angeborene Stoffwechselstörungen 8. Schweres Endorgan-Hypo-Perfusionssyndrom infolge von Herzversagen, das zu einer Laktatazidose führt 9. Vorliegen medizinischer oder sonstiger einschränkender Umstände oder Bedingungen, die nach Ansicht der Prüfärztin bzw. des Prüfarztes ein unangemessenes Verträglichkeitsrisiko für die Patientin bzw. des Patienten darstellen oder deren bzw. dessen Fähigkeit zur Einhaltung der Protokollanforderungen (Compliance) beeinträchtigen oder diese negativ beeinflussen könnten. 10. Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen interventionellen Studie oder einem CUP, in dessen Rahmen eine Studienmedikation verabreicht wird 11. Vorliegen eines anderen Grunds, aus dem der Sponsor feststellt, dass die Patientin bzw. der Patienten ungeeignet für die Teilnahme ist ***Dosierung und Verabreichung im Rahmen des globalen EAP (Studie TK0113)[c]*** Die tägliche Dosis von Doxecitin und Doxribtimin sollte in Wasser gelöst in drei gleichen Dosen oral oder über eine Magensonde im Abstand von ca. 6 (± 2) Stunden zusammen mit Nahrung verabreicht werden. Die Verabreichung mit Nahrung wurde vor Amendment 3 des Treatment Plans nur bei schlechter Verträglichkeit empfohlen. Verabreichung mit Nahrung wurde mit Amendment 3 des Treatment Plans definiert. Die Dosierung erfolgte gemäß dem folgenden Dosistitrationsplan und in Abhängigkeit vom Körpergewicht: **Tag 1:** 260 mg/kg/Tag (130 mg/kg/Tag Doxecitin und 130 mg/kg/Tag Doxribtimin) **Tag 15:** 520 mg/kg/Tag (260 mg/kg/Tag Doxecitin und 260 mg/kg/Tag Doxribtimin), sofern die vorherige Dosis gut verträglich war **Tag 29:** 800 mg/kg/Tag (400 mg/kg/Tag Doxecitin und 400 mg/kg/Tag Doxribtimin), sofern die vorherige Dosis gut verträglich war Die Beurteilung der Dosierung wie oben beschrieben, einschließlich der Frage, ob die Patientin oder der Patient eine höhere Dosis vertragen kann, lag stets im Ermessen der behandelnden Ärztin bzw. des behandelnden Arztes.

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation[b]
		Populationen der Studie TK0114 Insgesamt wurden 43 Patientinnen und Patienten aus den Ländern Argentinien, Brasilien, Costa Rica, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Ghana, Indien, Irland, Israel, Italien, Mexiko, Türkei, Ukraine und USA eingeschlossen. Neun Patientinnen und Patienten der Studie MT-1621-107 wurden auch in die Studie TK0114 eingeschlossen. Für diese Patientinnen und Patienten wurden in der Studie MT-1621-107 keine Daten zu den relevanten Variablen erhoben. ***ES*** Alle Patientinnen und Patienten mit vorliegenden Einverständniserklärungen, die Pyrimidin-Nukleos(t)ide erhalten haben, wurden in das ES eingeschlossen (n = 43). Das ES wurde für die Datenerhebung herangezogen.
Variablen	7	**Erhobene Variablen** (*: keine Datenerhebung für Patientinnen und Patienten, deren Daten bereits in der Studie MT-1621-107 erhoben wurden) • Demografische Daten* o Geburtsmonat und -jahr (Monat/Jahr oder Jahr gemäß den lokalen Richtlinien) o Land des Wohnortes o Geschlecht o ethnische Herkunft o Ethnizität • Datum der Einverständniserklärung • Patienten-ID • Studienzentren-ID • Einschluss in die Studie MT-1621-107 (ja/nein) • Behandlung mit Pyrimidin-Nukleos(t)iden vor Einschluss in das globale EAP (Studie TK0113) und Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin nach Einschluss in das globale EAP (Studie TK0113) o Studienmedikation (nicht GMP-konformes dC/dT bzw. dCMP/dTMP, oder GMP-konformes Doxecitin und Doxribtimin) o Beginn jedes Dosierungsintervall bei gleicher Dosierung und Häufigkeit o Ende jedes Dosierungsintervall bei gleicher Dosierung und Häufigkeit oder laufend o Dosierung o Häufigkeit o Dosisanpassung und Grund der Anpassung • Gesamtüberleben o Datum des letzten Kontakts o Überlebensstatus o Todesursache • Bestätigung der Diagnose o Diagnose* o Genetisch bestätigte Diagnose (ja/nein) o Datum der TK2d-Diagnose (erster bestätigter genetischer Test) o Alter bei Symptombeginn (Monate)

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation[b]
		• Indexpatientin oder -patient* • Existenz weiterer Familienmitglieder der Patientin oder des Patienten, bei denen TK2d diagnostiziert wurde, und bestehendes Verwandtschaftsverhältnis zwischen ihnen* • Für weitere mit TK2d diagnostizierte Familienmitglieder: Angaben zu einer Teilnahme am klinischen Entwicklungsprogramm* • Verträglichkeitsendpunkte o UE (Gesamt) o SUE (Gesamt und nach SOC und PT) o UE, die zum Behandlungsabbruch führten o UE, die zu einer Dosisanpassung führten o UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren o Schwere UE o UE, die zum Tod führten Weiterführende Informationen zu den erhobenen UE können dem SAP entnommen werden (59). • Eine Zusammenfassung der Patientinnen und Patienten, die gestorben sind, wird für das ES insgesamt vorgelegt und enthält folgende Angaben: o Häufigkeit der Todesfälle o Alter zum Todeszeitpunkt o Anzahl der Patientinnen und Patienten, bei denen keine Ereignisse gemeldet wurden o letztes bekanntes Lebensalter
Datenquellen/ Messmethoden	8	Die benötigten Daten zu den oben genannten Endpunkten wurden den Aufnahmeformularen sowie den Nachsorgeformularen des globalen EAP (Studie TK0113) entnommen, welche von den EAP-Anbieterinnen und -Anbietern verwaltet wurden.
Bias	9	Aufgrund des Designs sind die Studie und deren Ergebnisse potenziell hoch verzerrt.
Studiengröße	10	Dem Aufbau des globalen EAP (Studie TK0113) entsprechend wurde keine formale Fallzahlberechnung durchgeführt. Individuelle Patientinnen und Patienten, die in das globale EAP (Studie TK0113) eingeschlossen wurden und zum Stichtag 01. März 2024 Pyrimidin-Nukleos(t)ide erhielten, wurden in die Studie TK0114 eingeschlossen. Der Einschluss von ca. 25 Patientinnen und Patienten wurde erwartet.
Quantitative Variablen	11	Quantitative Angaben zum Alter bei Studienbeginn, bei Symptombeginn, bei Behandlungsbeginn, zum Zeitpunkt des Todes und zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem die Patientin bzw. der Patient am Leben war, wurden erhoben. Die folgenden zusätzlichen Daten wurden, sofern verfügbar, erhoben: • Behandlungsdauer vor Beginn des globalen EAP (Studie TK0113) und nach Einschluss in das globale EAP (Studie TK0113): Studienmedikation (nicht GMP-konformes dC/dT bzw. dCMP/dTMP, oder GMP-konformes Doxecitin und Doxribtimin), Beginn und Ende jedes Dosierungsintervalls bei gleicher Dosierung und Häufigkeit, Dosis und Häufigkeit, Dosisanpassung und Grund der Anpassung • UE

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation[b]
Statistische Methoden	12	Die Daten des vorliegenden retrospektiven Chart Reviews werden mithilfe von deskriptiven Statistiken dargestellt. Sofern nicht anders beschrieben, enthalten die deskriptiven Statistiken • die Anzahl an verfügbaren Messungen (n), die Anzahl fehlender Ereignisse, sowie die Gründe für fehlende Daten. • Für kategoriale und ordinale Variablen wird zudem die Häufigkeitsverteilung dargestellt. • Für kontinuierliche Variablen werden der MW, der Median, die SD, der Interquartilsabstand sowie Min und Max dargestellt. Der relative Tag der letzten Dosis mit Pyrimidin-Nukleos(t)iden wird berechnet als [Datum der letzten Dosis] – [Datum der ersten Dosis] + 1. Bei unvollständigen oder fehlenden Daten wird der relative Tag nicht berechnet. Die Imputation von unvollständigen Daten erfolgt gemäß den Bestimmungen des Dokuments „Doxecitin and Doxribtimine development program imputation rules (Amendment 2)“ (74).
Ergebnisse		
Teilnehmer	13	**Eingeschlossene Patientinnen und Patienten** Insgesamt wurden 43 Patientinnen und Patienten aus den Ländern Argentinien, Brasilien, Costa Rica, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Ghana, Indien, Irland, Israel, Italien, Mexiko, Türkei, Ukraine und USA eingeschlossen. • Behandelte: N = 43 o Lebend zum Stichtag (1. März 2024): n = 42 o Studienabbruch: n = 2 ▪ Behandlungsabbruch aufgrund von UE: n = 1 ▪ UE, die zum Tod führen: n = 1 Graphische Darstellung mittels Flussdiagramms in Abbildung 4-21
Deskriptive Daten	14	s. Abschnitt 4.3.2.3.2.1.2.3 und Studienbericht der Studie TK0114 (33)
Ergebnisse	15 & 16	**Familienmitglieder mit TK2d in der Studie TK0114 (N = 43)** • Patientin bzw. Patient mit einem TK2d-diagnostizierten Familienmitglied – (N1): n = 5 (11,6 %) o Gesamtzahl der Familienmitglieder mit TK2d, die in das klinische Entwicklungsprogramm aufgenommen wurden[1,2]: ▪ 0: n = 2 (40 %) ▪ 1: n = 3 (60 %) • Patientin bzw. Patient mit einem Familienmitglied mit TK2d, das in das klinische Entwicklungsprogramm aufgenommen wurde[3]: o Ja – (N2): n = 3 (7 %) ▪ Programm des Familienangehörigen[4] - Klinische Studie: n = 0 - Globales EAP (Studie TK0113): n = 2 (66,7 %) - Publikation: n = 1 (33,3 %) ▪ Verwandtschaftsverhältnis[4, 5] - Schwester: n = 2 (66,7 %) - Bruder: n = 1 (33,3 %) o Nein: n = 31 (72,1 %) o Unbekannt: n = 9 (20,9 %)

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation[b]
		Behandlungsexposition (N = 43) • Dauer der Behandlung (Tage) o n = 43 o MW [SD] = 506,0 [537,0] o Median [Q1; Q3] und Min; Max: 428,0 [144,0; 557,0] und 1; 2,711 • Dauer der Behandlung (Jahre) o n = 43 o MW [SD] = 1,39 [1,47] o Median [Q1; Q3] und Min; Max: 1,17 [0,39; 1,52] und 0,0; 7,4 • Dauer der Behandlung nach Kategorien, n (%) o ≤ 6 Monate: n = 12 (27,9 %) o > 6 Monate und ≤ 1 Jahr: n = 8 (18,6 %) o > 1 Jahr und ≤ 5 Jahre: n = 21 (48,8 %) o > 5 Jahre und ≤ 10 Jahre: n = 2 (4,7 %) • Finale Dosierung (mg/kg/Tag)[6], n (%) o 130: n = 2 (4,7 %) o 200: n = 1 (2,3 %) o 260: n = 3 (7,0 %) o 280: n = 1 (2,3 %) o 359: n = 1 (2,3 %) o 397: n = 1 (2,3 %) o 400: n = 34 (79,1 %) **UE (N = 43)** • UE Gesamtraten: n = 8 (18,6 %) • SUE: n = 7 (16,3 %) • UE, die zum Behandlungsabbruch führten: n = 1 (2,3 %) • UE, die zu einer Dosisanpassung führten: n = 0 • UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren: n = 2 (4,7 %) • schwere UE: n = 3 (7,0 %) • UE, die zum Tod führten = 1 (2,3 %) **SUE nach SOC und PT (N = 43)** • Jegliche SUE: n = 7 (16,3 %) • Herzerkrankungen: n = 2 (4,7 %) o Herzstillstand: n = 1 (2,3 %) o Kardiomyopathie: n = 1 (2,3 %) • Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: n = 3 (7,0 %) o Abdominalschmerz: n = 1 (2,3 %) o Obstipation: n = 1 (2,3 %) o häufige Darmentleerungen: n = 1 (2,3 %) o intestinales Hämatom: n = 1 (2,3 %) o Erbrechen: n = 1 (2,3 %) • Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: n = 1 (2,3 %) o Fieber: n = 1 (2,3 %)

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation[b]
		• Infektionen und parasitäre Erkrankungen: n = 4 (9,3 %) o Infektion der unteren Atemwege: n = 1 (2,3 %) o Pneumonie: n = 1 (2,3 %) o Aspirationspneumonie: n = 1 (2,3 %) o Pneumonie durch Streptokokken: n = 1 (2,3 %) o Respiratory Syncytial Virus-Infektion: n = 1 (2,3 %) o Atemwegsinfektion: n = 1 (2,3 %) • Untersuchungen: n = 2 (4,7 %) o Gamma-Glutamyltransferase erhöht: n = 1 (2,3 %) o Myokardnekrose-Marker erhöht: n = 1 (2,3 %) • Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: n = 1 (2,3 %) o Hypoxie: n = 1 (2,3 %) o Pneumonitis durch Aspiration: n = 1 (2,3 %) • Chirurgische und medizinische Eingriffe: n = 1 (2,3 %) o Gastrostomie: n = 1 (2,3 %) 1: Die Prozentsätze wurden unter der Verwendung von N1 als Nenner berechnet 2: Die Gesamtzahl der Familienmitglieder mit TK2d, die in das klinische Entwicklungsprogramm aufgenommen wurden, wurde bis zu > 3 gezählt. Keine Patientin bzw. kein Patient hatte insgesamt zwei, drei oder mehr als drei Familienmitglieder mit TK2d. 3: Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Familienmitglied mit TK2d, das am klinischen Entwicklungsprogramm teilnahm, wurden unter „Ja“ (N2) summiert. Patientinnen und Patienten ohne Familienmitglieder mit TK2d, die am klinischen Entwicklungsprogramm teilnahmen, wurden unter „Nein“ summiert. Alle anderen Patientinnen und Patienten wurden unter „Unbekannt“ summiert. 4: Die Prozentsätze wurden unter Verwendung von N2 als Nenner berechnet. Eine Patientin bzw. ein Patient wurde in jeder Kategorie nur einmal gezählt, wenn mindestens ein Familienmitglied dieser Kategorie zugeordnet wurde. Die Prozentsätze können insgesamt mehr als 100 % betragen, da eine Patientin bzw. ein Patient mehrere Familienmitglieder mit TK2d haben kann, die in das klinische Entwicklungsprogramm aufgenommen wurden. 5: Das Verwandtschaftsverhältnis wurde nur für Familienmitglieder mit TK2d, welche am klinischen Entwicklungsprogramm teilnehmen, zusammengefasst 6: Die Dosierung bezieht sich auf die verabreichte Menge je Nukleos(t)id-Komponente
Weitere Auswertungen	17	Nicht zutreffend.
Diskussion		
Hauptergebnisse	18	Die Studie TK0114 erhebt verfügbare Daten zur Behandlungsdauer, Verträglichkeit und zum Überlebensstatus von 43 Patientinnen und Patienten, die in das ES eingeschlossen wurden und im globalen EAP (Studie TK0113) bis zum Stichtag 01. März 2024 mit Doxecitin und Doxribtimin behandelt wurden. Von den 43 Behandelten waren jeweils 17 männlich oder weiblich. Die Mehrheit der Behandelten war weiß (n = 23).

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation[b]
		Das Alter zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung betrug 7,41 Jahre im Median, wobei die jüngste bzw. der jüngste Behandelte 0,7 Jahre und die älteste bzw. der älteste Behandelte 56,4 Jahre alt war. Das Alter bei Symptombeginn betrug 18,0 Monate im Median, wobei das Alter bei Symptombeginn von vier Monaten bis 20 Jahren (240 Monate) reichte. Das Alter bei Behandlungsbeginn lag bei 7,04 Jahren im Median. Die Behandlungsdauer reichte von etwa 1 Tag bis zu 7,4 Jahren. Bei den meisten Behandelten wurde eine Dosistitration auf 400 mg/kg/Tag Doxecitin und 400 mg/kg/Tag Doxribtimin vorgenommen. Diese Dosis wurde im weiteren Verlauf beibehalten und entspricht der Dosierung im klinischen Entwicklungsprogramm. Von den 43 Behandelten trat bei 8 (18,6 %) mindestens ein UE und bei 7 (16,3 %) ein SUE auf. Alle Ereignisse wurden von der behandelnden Ärztin bzw. dem behandelnden Arzt als nicht mit der Studienmedikation assoziiert betrachtet. Davon ausgenommen waren drei Ereignisse, die insgesamt bei zwei Patientinnen und Patienten auftraten: eine Aspirationspneumonie (eine Patientin bzw. ein Patient) und je ein Ereignis mit Abdominalschmerz und häufigen Darmentleerungen (eine Patientin bzw. ein Patient). Bei einer bzw. einem Behandelten traten zwei nicht schwerwiegende UE („Progression einer Erkrankung“ und „Arzneimittel unwirksam“) auf, die zum dauerhaften Absetzen der Studienmedikation führten. Darüber hinaus gab es keine weiteren Behandlungsabbrüche. Zum Stichtag (01. März 2024) war eine Behandelte bzw. ein Behandelter aufgrund eines SUE (Aspirationspneumonie) zwei Tage nach Behandlungsabbruch verstorben. Das Ereignis wurde von der Prüfärztin bzw. vom Prüfarzt als möglicherweise mit der Studienmedikation assoziiert und im Zusammenhang mit einer gleichzeitig vorliegenden TK2d-bedingten oropharyngealen Dysphagie stehend betrachtet.
Einschränkungen	19	Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie TK0114 beschränkt sich die Datenerhebung auf das Überleben, den Überlebensstatus und die Verträglichkeitsdaten, die in Form von SUE-Berichten oder freiwilligen Meldungen von UE über die Verträglichkeitsdatenbank vorliegen. Es liegen keine Daten zu anderen Endpunkten vor. Unter Berücksichtigung der genannten Punkte und der fehlenden Randomisierung ist das Evidenzlevel als gering zu bewerten (Evidenzlevel IV).
Interpretation	20	Von den 43 Behandelten hatten nur wenige ein SUE (7 von 43 Behandelten [16,3 %]) oder ein UE, das mit der Studienmedikation assoziiert ist (2 von 43 Behandelten [4,7 %]). Eine Behandelte bzw. ein Behandelter war zum Stichtag (01. März 2024) verstorben. Die Verträglichkeitsdaten stehen im Einklang mit dem bekannten Verträglichkeitsprofil von Doxecitin und Doxribtimin.
Übertragbarkeit	21	Die Studie ist valide und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (Abschnitt 4.3.2.3.2.3).

a: nach STROBE 2008 (143)
b: Sofern nicht anders beschrieben, wurden die Angaben den Studienunterlagen zur Studie TK0114 entnommen.
c: Diese Angaben wurden den Studienunterlagen zur Studie TK0113 (globales EAP) entnommen, in denen die Inhalte zur Verabreichung der Studienmedikation sowie der Ein- und Ausschlusskriterien der in der Studie TK0114 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten beschrieben wurden (83).

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

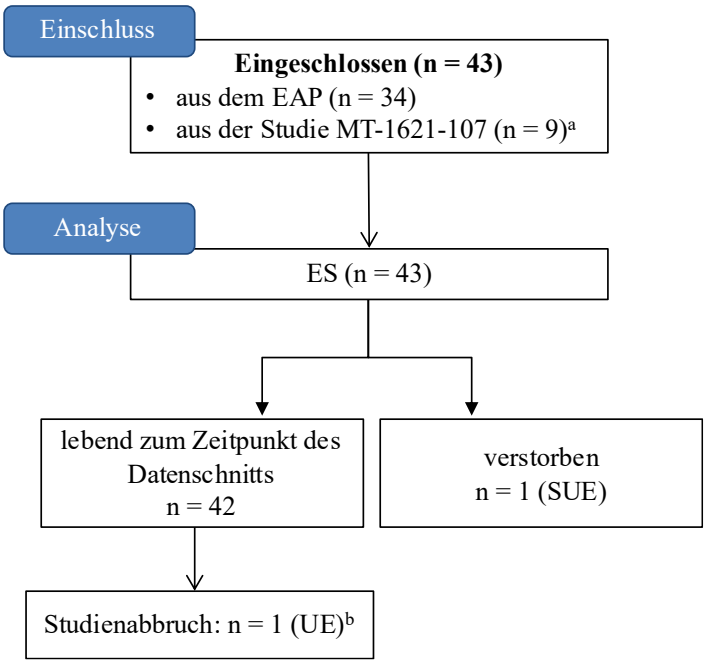


Abbildung 4-21: Patientenfluss der Studie TK0114

a: Für diese Patientinnen und Patienten wurden nur Daten in der Studie TK0114 erhoben, die in der Studie MT-1621-107 nicht erhoben wurden.

b: Es lagen zwei Studienabbrüche vor, wobei es sich bei einem dieser beiden um die verstorbene Patientin bzw. den verstorbenen Patienten handelt. Diese bzw. dieser wird jedoch nicht doppelt dargestellt.

Studie TK0110

Tabelle 4-123 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TK0110 nach STROBE 2008

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
Titel und Abstract	1	**Titel** A Noninterventional Study to Collect Supplemental Information from Participants with Thymidine Kinase 2 Deficiency in the Doxecitine and Doxribtimine Clinical Studies **Zusammenfassung** Nicht-interventioneller, multizentrischer retrospektiver Chart Review mit dem Ziel, zusätzliche Daten zum Lead-Time-Bias von Behandelten und Unbehandelten mit TK2d zu sammeln, die an den klinischen Studien MT-1621-101, TK0102 oder MT-1621-107 zu Doxecitin und Doxribtimin teilnahmen.
Einleitung		
Hintergrund/ Rationale	2	**Wissenschaftlicher Hintergrund** Die TK2d ist eine ultra-seltene und lebensbedrohliche genetische mitochondriale Erkrankung, die zu der Gruppe der autosomal rezessiv vererbten mitochondrialen Erkrankungen zählt. Diese umfassen klinisch und genetisch heterogene Erkrankungen, die mit einer Verringerung der mtDNA-Kopienzahl in den Geweben einhergehen und zu einer unzureichenden Synthese der mitochondrialen Atmungskettenkomplexe führen. Mutationen im *TK2*-Gen beeinträchtigen den mitochondrialen Nukleotid Salvage-Pathway, der für die Synthese von dNTP erforderlich ist. Der Nukleotid Salvage-Pathway in Mitochondrien ist unerlässlich, da kein interner mitochondrialer Mechanismus für die de novo Synthese von Nukleotiden vorhanden ist. Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung gab es keine Arzneimittel zur Behandlung der TK2d, die Behandlung beschränkte sich auf unterstützende und invasive Therapien. Das Erkrankungsmanagement umfasste eine koordinierte multidisziplinäre Behandlung mit Beteiligung von Neurologie, Pulmologie, Gastroenterologie, rehabilitativer Medizin und Physiotherapie. Bei der Therapie standen zum Zeitpunkt der Studiendurchführung die Lungenfunktion, die Nahrungsaufnahme und die Verbesserung bzw. Erhaltung der motorischen Funktionen im Vordergrund. Die Behandlung mit Pyrimidin-Nukleos(t)iden ist die erste medikamentöse Therapie der TK2d. Dadurch werden dem Körper zusätzlich Pyrimidin-Nukleoside für die Bildung der mtDNA in den Mitochondrien zur Verfügung gestellt. So können Körperfunktionen verbessert und der Krankheitsverlauf stabilisiert werden. **Rationale** Ziel dieses retrospektiven Chart Reviews war es, Daten von Behandelten und Unbehandelten mit TK2d zu sammeln, um die Daten aus anderen Studien des Entwicklungsprogramms zu ergänzen (Studie MT-1621-101, Studie TK0102 und Studie MT-1621-107). Mit dieser Studie sollten neue Erkenntnisse über die familiäre Krankheitsdisposition bei Behandelten und Unbehandelten mit TK2d gewonnen werden, um einen potenziellen Lead-Time-Bias bewerten zu können und damit eine umfassende Analyse des Überlebens zu ermöglichen.
Zielsetzungen	3	Das Ziel war es, zusätzliche Daten von Behandelten und Unbehandelten mit TK2d zu sammeln, welche in die Studien MT-1621-101, TK0102 oder MT-1621-107 zu Doxecitin und Doxribtimin eingeschlossen waren, um die Bewertung eines potenziellen Lead-Time-Bias in der Gesamtbewertung des Überlebensvorteils zu ermöglichen.

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
Methoden		
Studiendesign	4	Die Studie TK0110 ist ein multizentrischer, retrospektiver Chart Review von Behandelten und Unbehandelten mit TK2d, die an den klinischen Studien MT-1621-101, TK0102 oder MT-1621-107 zu Doxecitin und Doxribtimin teilnahmen.
Rahmen	5	Es wurden Patientinnen und Patienten aus zehn Studienzentren aus den Ländern USA, Spanien, Russland, Türkei, Israel und Italien eingeschlossen.
Studienteilnehmer	6	***Einschlusskriterien*** Patientinnen und Patienten mussten das folgende Kriterium erfüllen, um in die Studie aufgenommen zu werden: 1. Patientinnen und Patienten, die an mindestens einer der folgenden Studien teilgenommen haben und bei denen mindestens ein weiteres Familienmitglied eine TK2d-Diagnose aufweist a. Studie MT-1621-101 b. Studie TK0102 ***c.*** Studie MT-1621-107 ***Ausschlusskriterien*** Für diese Studie wurden keine Ausschlusskriterien definiert. **Populationen** Insgesamt wurden 43 Patientinnen und Patienten in zehn Studienzentren aus den Ländern USA, Spanien, Russland, Türkei, Israel und Italien eingeschlossen. • 17 Patientinnen und Patienten der Studie MT-1621-107 • 5 Patientinnen und Patienten der Studie TK0102 • 21 Patientinnen und Patienten der Studie MT-1621-107 ***Enrolled Set (ES)*** Alle Patientinnen und Patienten mit vorliegender Einverständniserklärung wurden in das ES eingeschlossen (n = 43). Das ES wurde für die Datenerhebung herangezogen.
Variablen	7	**Erhobene Variablen** • Patientin oder Patient war das erste Mitglied der Familie, bei dem TK2d diagnostiziert wurde (Indexpatientin bzw. -patient) • Familienmitglied der Patientin oder des Patienten, bei dem TK2d diagnostiziert wurde, ist im klinischen Entwicklungsprogramms eingeschlossen • Verwandtschaftsverhältnis zwischen den Familienmitgliedern, die mit TK2d diagnostiziert wurden und in das klinische Entwicklungsprogramm eingeschlossen sind, und der Patientin oder dem Patienten
Datenquellen/ Messmethoden	8	Die benötigten Daten zu den oben genannten Endpunkten wurden den medizinischen Patientenakten der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten entnommen, sobald eine schriftliche Einverständniserklärung vorlag. Anonymisierte Patientendaten wurden in eine validierte elektronische Datenbank eingepflegt.
Bias	9	Aufgrund des Designs sind die Studie und deren Ergebnisse potenziell hoch verzerrt.

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
Studiengröße	10	Es wurde keine formale Fallzahlberechnung oder eine Power-Analyse durchgeführt. Es war der Einschluss von bis zu 47 Patientinnen und Patienten geplant.
Quantitative Variablen	11	Für Patientinnen bzw. Patienten, die mindestens ein Familienmitglied mit TK2d hatten, welches im klinischen Entwicklungsprogramm eingeschlossen war, wird die Anzahl der Familienmitglieder im klinischen Entwicklungsprogramm in folgenden Kategorien zusammengefasst: 0; 1; 2; 3 oder > 3
Statistische Methoden	12	Die Daten des vorliegenden retrospektiven Chart Reviews werden mithilfe von deskriptiven Statistiken dargestellt. Sofern nicht anders beschrieben, enthalten die deskriptiven Statistiken die Anzahl an verfügbaren Messungen (n), die Anzahl fehlender Ereignisse, sowie die Begründung für nicht erhobene Daten. Für kategoriale und ordinale Variablen wird zudem die Häufigkeitsverteilung dargestellt. Für kontinuierliche Variablen werden der MW, die SD, der Median sowie Min und Max dargestellt.
Ergebnisse		
Teilnehmer	13	**Eingeschlossene Patientinnen und Patienten** Insgesamt wurden 43 Patientinnen und Patienten in zehn Studienzentren aus den Ländern USA, Spanien, Russland, Türkei, Israel und Italien eingeschlossen. • 17 Patientinnen und Patienten der Studie MT-1621-101 (39,5 %) • 5 Patientinnen und Patienten der Studie TK0102 (11,6 %) • 21 Patientinnen und Patienten der Studie MT-1621-107 (48,8 %) Graphische Darstellung mittels Flussdiagramm in Abbildung 4-22
Deskriptive Daten	14	s. Items 15 & 16
Ergebnisse	15 & 16	<u>Indexpatientin oder -patient:</u> • Ja: n = 19 (44,2 %) • Nein: n = 24 (55,8 %) <u>Familienmitglied der Patientin oder des Patienten, bei dem TK2d diagnostiziert wurde, ist im klinischen Entwicklungsprogramms eingeschlossen:</u> • Ja: n = 36 (83,7 %) o Davon eingeschlossen in eine klinische Studie: n = 34 (94,4 %) ▪ Studie MT-1621-101: n = 16 (44,4 %) ▪ Studie TK0102: n = 6 (16,7 %) ▪ Studie MT-1621-107: n = 16 (44,4 %) o Verwandtschaftsverhältnis: ▪ Bruder: n = 21 (58,3 %) ▪ Schwester: n = 15 (41,7 %) ▪ Cousin: n = 3 (8,3 %) ▪ Andere: n = 5 (13,9 %) • Nein: n = 5 (11,6 %) • Unbekannt: n = 2 (4,7 %)

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		Gesamtanzahl der mit TK2d diagnostizierten Familienmitglieder, die im klinischen Entwicklungsprogramm eingeschlossen sind • 0: n = 5 (11,6 %) • 1: n = 18 (41,9 %) • 2: n = 18 (41,9 %) • Unbekannt: n = 2 (4,7 %)
Weitere Auswertungen	17	Nicht zutreffend.
Diskussion		
Hauptergebnisse	18	Fast die Hälfte der Patientinnen und Patienten wurde als Indexpatientin oder -patient identifiziert. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten hatte mindestens ein Familienmitglied mit einer bestätigten TK2d-Diagnose, das im klinischen Entwicklungsprogramm eingeschlossen ist. Der häufigste Verwandtschaftsgrad, der zwischen den Patientinnen und Patienten und den mit TK2d diagnostizierten Familienmitgliedern vorlag, war der von Bruder und Schwester.
Einschränkungen	19	Aufgrund des retrospektiven Charakters und der fehlenden Randomisierung ist das Evidenzlevel als gering zu bewerten (Evidenzlevel IV). Es lagen nicht für alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten Angaben zu den Verwandtschaftsverhältnissen vor.
Interpretation	20	Mit dieser Studie wurden neue Erkenntnisse über die familiäre Krankheitsdisposition bei Behandelten und Unbehandelten mit TK2d, welche in die Studien MT-1621-101, TK0102 oder MT-1621-107 zu Doxecitin und Doxribtimin eingeschlossen waren, gewonnen. Die im Rahmen der Studie erhobenen Daten ergänzen die Daten zu anderen Studien des klinischen Entwicklungsprogramms (Studie MT-1621-101, Studie TK0102 und Studie MT-1621-107) und ermöglichen die Bewertung eines potenziellen Lead-Time-Bias in der Gesamtbewertung des Überlebensvorteils durch eine Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin.
Übertragbarkeit	21	Die Studie ist valide und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (Abschnitt 4.3.2.3.2.3).
a: nach STROBE 2008 (143)		

Stellen Sie für jede Studie de für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

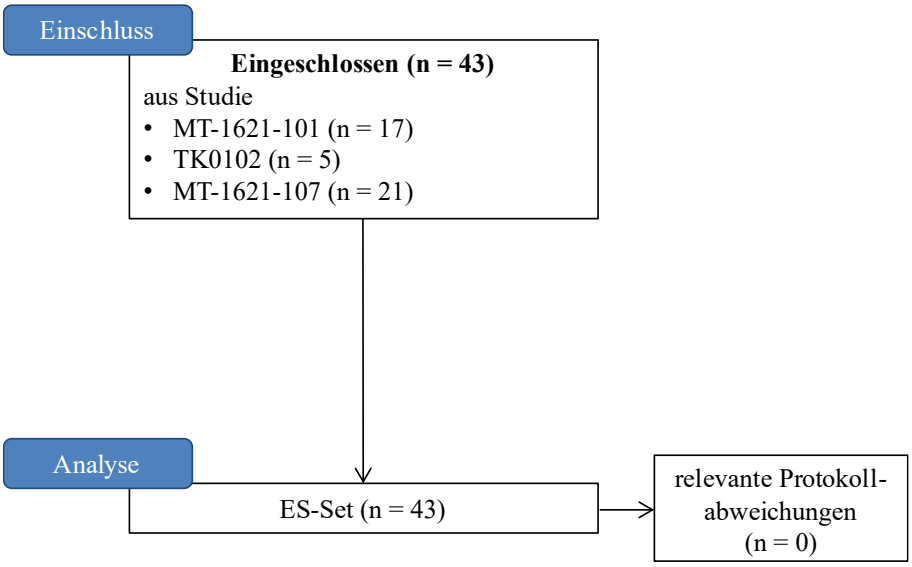


Abbildung 4-22: Patientenfluss der Studie TK0110

Studie TK0112

Tabelle 4-124 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TK0112 nach STROBE 2008

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
Titel und Abstract	1	**Titel** Supplemental Data Collection About Untreated Participants from Publications Contributing to the Doxecitine and Doxribtimine Integrated Summary of Efficacy Modified Untreated Patient Database **Zusammenfassung** Nicht-interventioneller, multizentrischer retrospektiver Chart Review mit dem Ziel, zusätzliche Daten von 85 Unbehandelten, die in der Literatur identifiziert und in die ISE-MUPD eingeschlossen wurden, zu sammeln. Dadurch sollte eine Bewertung potenzieller Verzerrungen bei den Überlebenszeitanalysen im klinischen Entwicklungsprogramm für Doxecitin und Doxribtimin ermöglicht werden.
Einleitung		
Hintergrund/ Rationale	2	**Wissenschaftlicher Hintergrund** Die TK2d ist eine ultra-seltene und lebensbedrohliche genetische mitochondriale Erkrankung, die zu der Gruppe der autosomal rezessiv vererbten mitochondrialen Erkrankungen zählt. Diese umfassen klinisch und genetisch heterogene Erkrankungen, die mit einer Verringerung der mtDNA-Kopienzahl in den Geweben einhergehen und zu einer unzureichenden Synthese der mitochondrialen Atmungskettenkomplexe führen. Mutationen im *TK2*-Gen beeinträchtigen den mitochondrialen Nukleotid Salvage-Pathway, der für die Synthese von dNTP erforderlich ist. Der Nukleotid Salvage-Pathway in Mitochondrien ist unerlässlich, da kein interner mitochondrialer Mechanismus für die de novo Synthese von Nukleotiden vorhanden ist. Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung gab es keine Arzneimittel zur Behandlung der TK2d, die Behandlung beschränkte sich auf unterstützende und invasive Therapien. Das Erkrankungsmanagement umfasste eine koordinierte multidisziplinäre Behandlung mit Beteiligung von Neurologie, Pulmologie, Gastroenterologie, rehabilitativer Medizin und Physiotherapie. Bei der Therapie standen zum Zeitpunkt der Studiendurchführung die Lungenfunktion, die Nahrungsaufnahme und die Verbesserung bzw. Erhaltung der motorischen Funktionen im Vordergrund. Die Behandlung mit Pyrimidin-Nukleos(t)iden ist die erste medikamentöse Therapie der TK2d. Dadurch werden dem Körper zusätzlich Pyrimidin-Nukleoside für die Bildung der mtDNA in den Mitochondrien zur Verfügung gestellt. So können Körperfunktionen verbessert und der Krankheitsverlauf stabilisiert werden. **Rationale** Das klinische Entwicklungsprogramm für Doxecitin und Doxribtimin besteht aus klinischen Studien, einem globalen EAP und veröffentlichten Daten von Patientinnen und Patienten mit TK2d. Merkmale und klinische Ergebnisse von Unbehandelten mit TK2d wurden aus veröffentlichten Studien zum natürlichen Krankheitsverlauf, Fallserien und Fallberichten gewonnen und in einer historischen Kontrollkohorte von Unbehandelten zusammengefasst, die zur Bewertung des Überlebensvorteils einer Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin herangezogen wurde.

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		Zwar wurden alle verfügbaren Informationen über Unbehandelte verwendet, dennoch bestanden Lücken im Datensatz der Unbehandelten, die sich auf die Interpretation der klinischen Wirksamkeit von Doxecitin und Doxribtimin auswirken könnten. Die Erhebung zusätzlicher Daten im Rahmen der Studie TK0112 zielte darauf ab, diese Lücken zu schließen.
Zielsetzungen	3	Ziel war es, soweit verfügbar, zusätzliche Daten für etwa 85 Unbehandelte zu sammeln, die in der Literatur identifiziert und in die ISE-MUPD aufgenommen wurden, um mögliche Verzerrungen in den Überlebenszeitanalysen des klinischen Entwicklungsprogramms von Doxecitin und Doxribtimin bewerten zu können.
Methoden		
Studiendesign	4	Die Studie TK0112 ist ein nicht-interventioneller, retrospektiver Chart Review von 83 Unbehandelten, die in der Literatur identifiziert und in die ISE-MUPD eingeschlossen wurden.
Rahmen	5	Patientinnen und Patienten mit Wohnsitz in Argentinien, Chile, China, Finnland, Frankreich, Griechenland, Israel, Kanada, Mayotte, Schweden, Spanien, Tschechien, UK und USA wurden in die Studie eingeschlossen. Der Wohnort zweier Patientinnen und Patienten war unbekannt.
Studienteilnehmer	6	***Einschlusskriterien*** In der Literatur identifizierte Unbehandelte, welche in die ISE-MUPD eingeschlossen wurden und nicht an den Studien MT-1621-101, TK0102, MT-1621-107 oder dem globalen EAP teilnahmen, wurden in die Studie TK0112 eingeschlossen. ***Ausschlusskriterien*** Zusätzlich zu den Ausschlusskriterien, die sich unmittelbar aus den oben genannten Einschlusskriterien ergeben, wurden keine weiteren Ausschlusskriterien definiert. **Populationen** ***Potenzielle Gesamtpopulation (All Potential Patients)****: n = 56* Alle Patientinnen und Patienten, die in die ISE-MUPD eingeschlossen wurden und nicht an den Studien MT-1621-101, TK0102, MT-1621-107 oder dem globalen EAP teilnahmen. ***ES:*** *n = 49* Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, zu denen Daten vorliegen und in die Analyse der Studie TK0112 einbezogen werden.
Variablen	7	**Erhobene Variablen** • Demografische Daten o Geburtsmonat und/oder -jahr (erhoben gemäß den örtlichen Bestimmungen) o Land des Wohnortes o Geografische Region des Wohnortes • Datum der TK2d-Diagnose (erste genetisch bestätigte Diagnose) • Indexpatientin oder -patient • Existenz weiterer Familienmitglieder der Patientin oder des Patienten, bei denen TK2d diagnostiziert wurde, und bestehendes Verwandtschafts-verhältnis zwischen ihnen

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		• Für weitere mit TK2d diagnostizierte Familienmitglieder: Angaben zu einer Teilnahme an einer klinischen Studie, an einem globalen EAP und/oder Angaben zu einer Beschreibung in einer Publikation zu TK2d
Datenquellen/ Messmethoden	8	Unbehandelte wurden jeweils der Originalpublikation zugeordnet, in der sie beschrieben wurden. Die jeweils korrespondierende Autorin bzw. der jeweils korrespondierende Autor jeder Originalpublikation wurde ermittelt und per E-Mail kontaktiert, um ihre bzw. seine Bereitschaft zur Mitwirkung zu erfragen und die Möglichkeit der Bereitstellung von Patienteninformationen zu bewerten. Reagierte die Autorin bzw. der Autor nicht auf die E-Mail, erfolgten zwei weitere Nachfragen per E-Mail. Sofern weiterhin keine Antwort vorlag, wurde die Autorin bzw. der Autor als nicht verfügbar für die Datenerhebung betrachtet.
Bias	9	Aufgrund des Designs sind die Studie und deren Ergebnisse potenziell hoch verzerrt.
Studiengröße	10	Es wurde keine formale Fallzahlberechnung durchgeführt. Es wurde ein Einschluss von ca. 85 Unbehandelten, welche in die ISE-MUPD aufgenommen wurden, erwartet.
Quantitative Variablen	11	Es wurde das Geburtsjahr der Unbehandelten des ES erhoben (als kontinuierliche Variable sowie als Kategorien < 2000, ≥ 2000).
Statistische Methoden	12	Die folgenden deskriptiven Statistiken wurden bereitgestellt, sofern sie relevant waren: • n [Anzahl der verfügbaren Messwerte] und Anzahl der fehlenden Beobachtungen, Grund/Gründe für fehlende Beobachtungen • Häufigkeitsverteilung für kategoriale und ordinale Variablen • MW, Median, SD, Interquartilsabstand, Min und Max für kontinuierliche Variablen **Umgang mit fehlenden Daten** Wenn eine der in Item 7 oben genannten Variablen nicht erhoben werden konnte, wurde der Grund für die fehlenden Daten im CRF vermerkt.
Ergebnisse		
Teilnehmer	13	**Eingeschlossene Patientinnen und Patienten** Es wurden 124 Unbehandelte in die ISE-MUPD aufgenommen. Davon nahmen 41 bereits an der Studie MT-1621-107 teil und kamen somit für die Datenerhebung der Studie TK0112 nicht infrage. Die übrigen 83 Patientinnen und Patienten nahmen nicht an der Studie MT-1621-107 teil und wurden daher in die Studie TK0112 eingeschlossen. Von den 83 infrage kommenden Unbehandelten wurden 56 in die potenzielle Gesamtpopulation aufgenommen. Die meisten der verbleibenden Patientinnen und Patienten stammten aus Publikationen, deren Autorinnen und Autoren die Teilnahme an dieser Studie ablehnten oder nicht in der Lage zu einer Teilnahme waren. Für insgesamt 49 Unbehandelte lagen die erforderlichen Informationen vollständig vor (ES). Graphische Darstellung mittels Flussdiagramm in Abbildung 4-23
Deskriptive Daten	14	s. Items 15 & 16

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
Ergebnisse	15 & 16	Indexpatientin oder -patient (N = 49) (n (%)) • Ja: n = 43 (87,8 %) • Nein: n = 6 (12,2 %) • Unbekannt: n = 0 Weitere Familienmitglieder der Patientin oder des Patienten, bei denen TK2d diagnostiziert wurde (N = 49) (n (%)) • Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Familienmitglied, bei dem TK2d diagnostiziert wurde – (N1) = 13 (26,5 %) o Gesamtanzahl der Familienmitglieder mit TK2d, die am klinischen Entwicklungsprogramm teilnehmen[1] ▪ 0: n = 1 (7,7 %) ▪ 1: n = 9 (69,2 %) ▪ 2: n = 1 (7,7 %) ▪ 3: n = 0 ▪ > 3: n = 0 ▪ Unbekannt: n = 2 (15,4 %) Patientinnen und Patienten, deren Familienmitglieder mit TK2d am klinischen Entwicklungsprogramm teilnehmen[2] (N = 49) (n (%)) • Ja – (N2) = 10 (20,4 %) o Studie oder Programm, an dem das Familienmitglied mit TK2d teilnimmt[3] ▪ Klinische Studie: n = 0 ▪ Globales EAP: n = 0 ▪ Publikation: n = 10 (100 %) o Verwandtschaftsverhältnis [3,4] ▪ Bruder: n = 4 (40 %) ▪ Schwester: n = 7 (70 %) • Nein: n = 37 (75,5 %) • Unbekannt: n = 2 (4,1 %) 1: Die Prozentsätze wurden unter der Verwendung von N1 als Nenner berechnet. 2: Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Familienmitglied, bei dem TK2d diagnostiziert wurde und das am klinischen Entwicklungsprogramm teilnimmt, wurden unter „Ja“ (N2) gezählt. Patientinnen und Patienten ohne Familienmitglieder, bei denen TK2d diagnostiziert wurde und die am klinischen Entwicklungsprogramm teilnehmen, wurden unter „Nein“ gezählt. Alle anderen Patientinnen und Patienten wurden unter „Unbekannt“ gezählt. 3: Die Prozentsätze wurden unter Verwendung von N2 als Nenner berechnet. Eine Patientin oder ein Patient wurde in jeder Kategorie nur einmal gezählt, wenn mindestens ein Familienmitglied dieser Kategorie zugeordnet wurde. Die Prozentsätze können insgesamt mehr als 100 % betragen, da eine Patientin oder ein Patient mehrere Familienmitglieder mit TK2d haben kann, die in das klinische Entwicklungsprogramm aufgenommen wurden. 4: Der Verwandtschaftsverhältnis wurde nur für Familienmitglieder mit TK2d-Diagnose zusammengefasst, welche die Frage, ob das Familienmitglied an einem klinischen Entwicklungsprogramm teilnimmt, mit „Ja“ beantwortet haben

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
Weitere Auswertungen	17	Nicht zutreffend.
Diskussion		
Hauptergebnisse	18	Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die vor dem Jahr 2000 (21 [42,9 %]) und im oder nach dem Jahr 2000 (18 [36,7 %]) geboren wurden, war vergleichbar, wobei bei 10 (20,4 %) Patientinnen und Patienten Angaben zum Geburtsjahr fehlten. Mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten wurde als Indexpatientin oder -patient identifiziert. Etwa ein Viertel der Patientinnen und Patienten hatte mindestens ein Familienmitglied mit einer bestätigten TK2d-Diagnose. Etwa ein Fünftel der Patientinnen und Patienten hatte mindestens ein Familienmitglied mit einer bestätigten TK2d-Diagnose, das im klinischen Entwicklungsprogramm eingeschlossen war. Der häufigste Verwandtschaftsgrad, der zwischen den Patientinnen und Patienten und den mit TK2d diagnostizierten Familienmitgliedern vorlag, war der von Schwester und Bruder.
Einschränkungen	19	Aufgrund des retrospektiven Charakters und der fehlenden Randomisierung ist das Evidenzlevel als gering zu bewerten (Evidenzlevel IV).
Interpretation	20	Mit dieser Studie wurden neue Erkenntnisse über demografische Merkmale und die familiäre Krankheitsdisposition bei Unbehandelten, welche in der ISE-MUPD, jedoch nicht in den Studien MT-1621-101, TK0102, MT-1621-107 oder im globalen EAP zu Doxecitin und Doxribtimin eingeschlossen waren, gewonnen. Die im Rahmen der Studie TK0112 erhobenen Daten ergänzen die Daten die ISE-MUPD und tragen dazu bei, mögliche Verzerrungen in den Überlebenszeitanalysen des klinischen Entwicklungsprogramms von Doxecitin und Doxribtimin bewerten zu können.
Übertragbarkeit	21	Die Studie ist valide und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (Abschnitt 4.3.2.3.2.3).
a: nach STROBE 2008 (143)		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

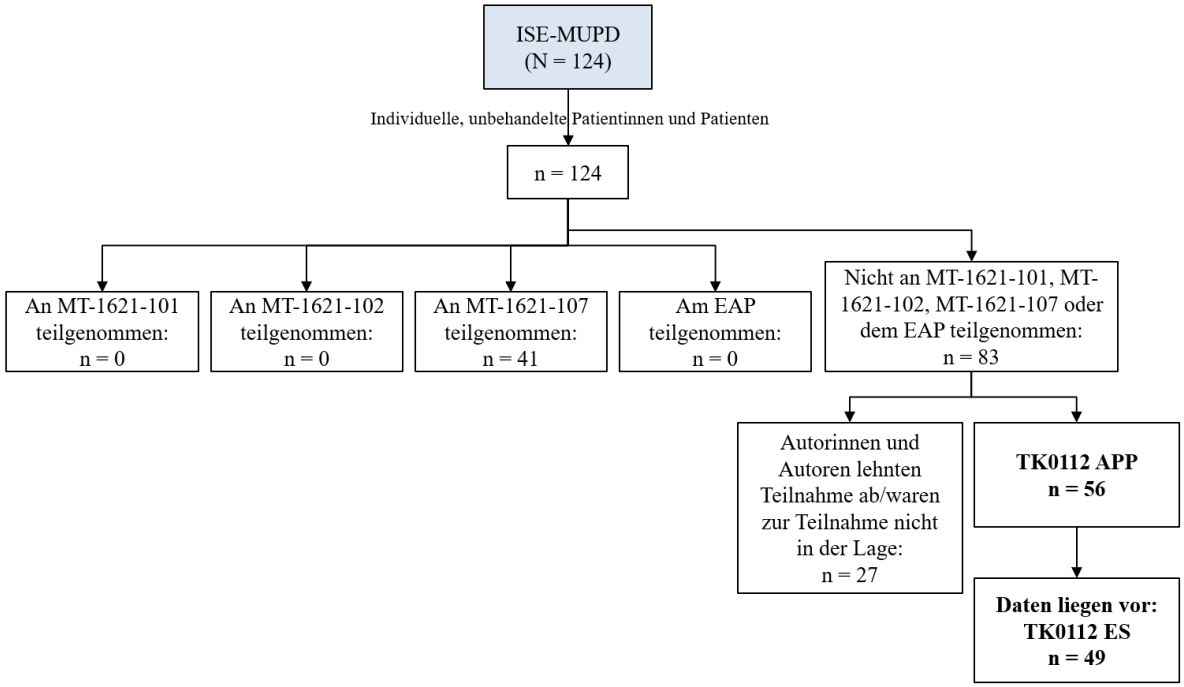


Abbildung 4-23: Patientenfluss der Studie TK0112

Updated Untreated Patient Database (Updated-UPD)

Tabelle 4-125 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Updated Untreated Patient Database (Updated-UPD) nach STROBE 2008

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
Titel und Abstract	1	**Titel** Updated Thymidine Kinase 2 Deficiency Untreated Patient Database **Zusammenfassung** Um den natürlichen Krankheitsverlauf der TK2d abbilden zu können und eine vergleichende Überlebenszeitanalyse mit Behandelten durchführen zu können, wurde eine SLR durchgeführt, durch die individuelle Patientendaten von Patientinnen und Patienten mit bestätigter *TK2*-Mutation extrahiert werden konnten. Es wurden 103 Patientinnen und Patienten (101-UPD) bzw. 128 Patientinnen und Patienten (Updated-UPD) mit TK2d identifiziert, die nicht mit Pyrimidin-Nukleos(t)iden oder Doxecitin und Doxribtimin behandelt wurden.
Einleitung		
Hintergrund/ Rationale	2	**Wissenschaftlicher Hintergrund** Die TK2d ist eine ultra-seltene und lebensbedrohliche genetische mitochondriale Erkrankung, die zu der Gruppe der autosomal rezessiv vererbten mitochondrialen Erkrankungen zählt. Diese umfassen klinisch und genetisch heterogene Erkrankungen, die mit einer Verringerung der mtDNA-Kopienzahl in den Geweben einhergehen und zu einer unzureichenden Synthese der mitochondrialen Atmungskettenkomplexe führen. Mutationen im *TK2*-Gen beeinträchtigen den mitochondrialen Nukleotid Salvage-Pathway, der für die Synthese von dNTP erforderlich ist. Der Nukleotid Salvage-Pathway in Mitochondrien ist unerlässlich, da kein interner mitochondrialer Mechanismus für die de novo Synthese von Nukleotiden vorhanden ist. Zum Zeitpunkt der Erstellung der Updated-UPD gab es keine Arzneimittel zur Behandlung der TK2d, die Behandlung beschränkte sich auf unterstützende und invasive Therapien. Das Erkrankungsmanagement umfasste eine koordinierte multidisziplinäre Behandlung mit Beteiligung von Neurologie, Pulmologie, Gastroenterologie, rehabilitativer Medizin und Physiotherapie. Bei der Therapie standen zum Zeitpunkt der Erstellung der Updated-UPD die Lungenfunktion, die Nahrungsaufnahme und die Verbesserung bzw. Erhaltung der motorischen Funktionen im Vordergrund. Die Behandlung mit Pyrimidin-Nukleos(t)iden ist die erste medikamentöse Therapie der TK2d. Dadurch werden dem Körper zusätzlich Pyrimidin-Nukleoside für die Bildung der mtDNA in den Mitochondrien zur Verfügung gestellt. So können Körperfunktionen verbessert und der Krankheitsverlauf stabilisiert werden. **Rationale** Die geplante Analyse der Studie MT-1621-101 umfasst eine intrapatienten-bezogene und eine interpatientenbezogene Analyse. In der interpatienten-bezogenen Analyse erfolgt ein Vergleich zwischen Behandelten der Studie MT-1621-101 und der unbehandelten historischen Kontrollkohorte mit TK2d, die mittels Literaturrecherche identifiziert wurden. Die Grundlage für die unbehandelte historische Kontrollkohorte mit TK2d bildet dabei die 101-UPD. Die Updated-UPD wurde generiert, um die bestehende 101-UPD mit neuen verfügbaren Daten zu Unbehandelten mit TK2d mittels einer aktualisierten systematischen Literaturrecherche zu erweitern.

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
Zielsetzungen	3	Ziel war es, Unbehandelte mit TK2d mittels Literaturrecherche zu identifizieren und aus deren Daten eine unbehandelte historische Kontrollkohorte zu generieren. Diese Daten sollten für einen Vergleich zwischen Behandelten und der unbehandelten historischen Kontrollkohorte mit TK2d im Rahmen der Studie MT-1621-101 (Vergleich mit 101-UPD) und der ISE (Vergleich mit ISE-UPD) herangezogen werden, um die Wirksamkeit der Behandlung von TK2d-Patientinnen und -Patienten mit Doxecitin und Doxribtimin basierend auf einer interpatientenbezogenen Analyse bewerten zu können.
Methoden		
Studiendesign	4	Individuelle Daten von Unbehandelten mit TK2d wurden aus drei Publikationen, darunter zwei publizierten Studien zum natürlichen Krankheitsverlauf von Unbehandelten mit TK2d (Garone et. al. 2018 (4), Wang et. al. 2018 (18)) und einer groß angelegten Fallserie (Domínguez-González et. al. 2019 (16)) entnommen. Des Weiteren wurden durch eine SLR vom 17. Juni 2019 oder TK2d-Experteninterviews weitere sechs publizierte einzelne Case Reports zu Unbehandelten mit TK2d identifiziert. Alle identifizierten Publikationen zu individuellen Daten Unbehandelter mit TK2d wurden in einer Datenbank zusammengeführt und bilden die Grundlage für die Population der 101-UPD. Um zusätzliche Fallstudien, die nach dem Zeitpunkt der Literaturrecherche für die 101-UPD (17. Juni 2019) veröffentlicht wurden, für die Datenbank Unbehandelter mit TK2d zu berücksichtigen, wurde eine aktualisierte SLR am 31. Oktober 2021 durchgeführt und weitere Daten zu individuellen Unbehandelten mit TK2d identifiziert. Diese Daten bilden gemeinsam mit den Daten der 101-UPD die Grundlage für die Population der Updated-UPD. Wurde eine unbehandelte Person aus der Literatur identifiziert, wurde versucht, diese in die Studie MT-1621-107 einzuschließen, sofern ausreichende Informationen vorlagen. Wenn eine Unbehandelte oder ein Unbehandelter nicht in die Studie MT-1621-107 aufgenommen werden konnte, wurde sie oder er in die Updated-UPD aufgenommen. Die aus der Updated-UPD abgeleiteten Informationen liefern ein umfassenderes Verständnis der TK2d und ermöglichen die Bewertung des Überlebens von Unbehandelten.
Rahmen	5	Individuelle Daten von Unbehandelten mit TK2d wurden anhand der Publikationen von Garone et al. 2018 (4), Wang et al. 2018 (18), Domínguez-González et al. 2019 (16) und einzelnen Case Reports mittels systematischen Literaturrecherchen bzw. TK2d-Experteninterviews identifiziert.
Studienteilnehmer	6	***Einschlusskriterien*** Patientinnen und Patienten mussten die folgenden Kriterien erfüllen, um für die 101-UPD und die Updated-UPD berücksichtigt zu werden: • individuelle Patientendaten verfügbar • Mutationen im *TK2*-Gen auf genetischer Ebene bestätigt ***Ausschlusskriterien*** Zusätzlich zu den Ausschlusskriterien, die sich unmittelbar aus den oben genannten Einschlusskriterien ergeben, wurden keine weiteren Ausschlusskriterien für die 101-UPD und die Updated-UPD definiert.

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		Populationen *101-UPD* Um den natürlichen Krankheitsverlauf der TK2d abbilden und eine vergleichende Überlebenszeitanalyse durchführen zu können, wurde eine SLR durchgeführt, durch die individuelle Patientendaten von Patientinnen und Patienten mit bestätigter *TK2*-Mutation extrahiert werden konnten. Ein Überblick über die identifizierten Publikationen ist im Methodendokument der 101-UPD (Version 2.0) zu finden (58). Unter Berücksichtigung publizierter TK2d-Daten bis zum 17. Juni 2019 wurden 103 Unbehandelte mit TK2d identifiziert. Diese bilden die Grundlage für die Population der 101-UPD. Identifizierte Unbehandelte, die im Verlauf ihrer Krankheitsgeschichte Pyrimidin-Nukleos(t)ide oder eine andere Behandlung für TK2d bzw. mitochondriale Myopathien außerhalb der Studie MT-1621-101 erhalten haben, wurden zu Behandlungsbeginn zensiert (n = 3). *101-MUPD* Die 101-MUPD umfasst 69 Unbehandelte. Für die 101-MUPD wurden alle Unbehandelten aus der 101-UPD ausgeschlossen, die vor dem Alter, in dem die bzw. der jüngste Behandelte in der Studie MT-1621-101 die Behandlung begonnen hat (1,3 Jahre), verstorben sind oder zensiert wurden. Darüber hinaus wurden Unbehandelte ausgeschlossen, deren Alter bei Symptombeginn bzw. letztes bekanntes Lebensalter unbekannt war. Die 101-MUPD wird im Rahmen der Überlebenszeitanalyse für den Vergleich mit Behandelten der Studie MT-1621-101 herangezogen. Durch den Ausschluss Unbehandelter, die vor dem jüngsten Alter, in dem eine Behandelte bzw. ein Behandelter mit der Behandlung begann, starben oder zensiert wurden, sollte ein Immortal-Time-Bias vermieden werden. Dies gelang, indem nur Unbehandelte eingeschlossen wurden, die im selben Alter lebten, in dem die bzw. der jüngste Behandelte behandelt wurde. *Updated-UPD* Die Updated-UPD wurde erstellt, um zusätzliche Fallstudien aufzunehmen, die nach dem Zeitpunkt der Literaturrecherche für die 101-UPD (17. Juni 2019) veröffentlicht wurden. Mit Hilfe einer aktualisierten Literaturrecherche, die publizierte TK2d-Daten bis zum 31. Oktober 2021 berücksichtigt, wurden weitere 25 Patientinnen und Patienten mit TK2d identifiziert. Die Updated-UPD umfasst 128 Unbehandelte. Eine Beschreibung der herangezogenen Publikationen findet sich in den Studiendokumenten der Updated-UPD.
Variablen	7	**Erhobene Variablen** ***101-UPD*** Die Daten für die folgenden Variablen wurden, wo verfügbar, für die identifizierten individuellen Unbehandelten aus den jeweiligen Publikationen extrahiert: • Demografische und Baseline-Charakteristika: o Geschlecht o Überlebensstatus o Alter zum Todeszeitpunkt o Alter bei Symptombeginn o Alter bei Beginn der künstlichen Beatmung o Ethnische Herkunft/Ethnizität o Verwandtschaftsverhältnisse

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		• Krankheitscharakteristika: o CK-Status o PEG-Sonde erforderlich o Hypotonie, Schwäche o Künstliche Beatmung o Alter bei Verlust eigenständiger Atmung o Überlebensstatus o Elektromyografie (myopathisch oder neuropathisch) o Vorhandensein von RRF in Muskelbiopsien o mtDNA o *TK2*-Mutationen o Gehfähigkeit (auf einen Rollstuhl angewiesen, nie gelaufen, selbstständig gehfähig) o Alter bei Verlust der Gehfähigkeit o Alter, in dem der Karnofsky/Lansky (Global Motor Function) Score unter einen Wert von 50 fiel o CK-Wert o Motorische Bewertungsskala o Todesursache o Augensymptomatik (progressive externe Ophthalmoplegie, Ptose) o gastrointestinaler Status (Ernährungsprobleme) o mtDNA (geringer mtDNA-Gehalt/geringe mtDNA-Kopienzahl, mtDNA-Deletionen vorhanden/nicht vorhanden) o neuromuskulärer Status (Dysarthrie, Dysphagie, Schwäche der Gesichtsmuskeln [Diplegie des Gesichts], Hyporeflexie, Verlust erworbener motorischer Fähigkeiten, Atemschwierigkeiten/-stillstand [künstliche Beatmung wird benötigt]) ***Updated-UPD*** Die Daten für die folgenden Variablen wurden, wo verfügbar, für die neu identifizierten individuellen Unbehandelten aus den jeweiligen Publikationen extrahiert: • Demografische und Baseline-Charakteristika: o Geschlecht o Geburtsdatum o Alter bei Symptombeginn o Alter zum Todeszeitpunkt o letztes bekanntes Lebensalter • Krankheitsspezifische Charakteristika: o Gehfähigkeit o nie gelaufen o Alter bei Verlust der Gehfähigkeit o Künstliche Beatmung erforderlich o Karnofsky/Lansky (Global Motor Function) Score < 50 o Alter, bei dem der Karnofsky/Lansky (Allgemeine Motorfunktion) Score < 50 fiel

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		○ Alter bei Behandlungsbeginn [1] ○ Behandlungsbeginn [1] ○ Mutationen (*TK2*-Allele) Diese Variablen bilden eine Teilmenge mit denjenigen Variablen, die für die 101-UPD erhoben wurden. 1: Drei Patientinnen bzw. Patienten haben nach ihrem Einschluss in die UPD im Rahmen einer klinischen Studie eine Behandlung gegen TK2d erhalten. Für diese Patientinnen und Patienten wurde der Beginn der Behandlung erfasst und sie wurden nur bis zum Beginn der Behandlung in den Analysen als Unbehandelte berücksichtigt.
Datenquellen/ Messmethoden	8	**Datenverarbeitung** Die Datenverarbeitung der 101-UPD wurde gemäß der MT1621 Unbehandelten Datenbank und Programmierpraxis (Appendix 2 der Studiendokumente) durchgeführt (58). Die Datenverarbeitung wurde von qualifizierten Programmiererinnen und Programmierern durchgeführt. ***101-UPD*** Die Mehrheit der Patientendaten der 101-UPD wurde aus zwei publizierten Studien zum natürlichen Krankheitsverlauf von Unbehandelten (Garone et. al. 2018 (4), Wang et. al. 2018 (18)) und einer groß angelegten Fallserie (Domínguez-González et al. 2019 (16)) entnommen. Eine detaillierte Beschreibung der in den Publikationen durchgeführten Recherchen ist den Einzelpublikationen zu entnehmen. Am 17. Juni 2019 wurde in PubMed eine SLR durchgeführt, um weitere publizierte Fälle von Unbehandelten mit individuell vorliegenden Daten zu ermitteln. Die so ermittelten Informationen wurden mittels Cross-Referencing verglichen, um festzustellen, ob die Daten der Patientin oder des Patienten zuvor Teil der Publikationen von Garone et al. 2018 (4) und/oder Wang et al. 2018 (18) und/oder Domínguez-González et al. 2019 (16) waren. Die SLR wurde mit den folgenden Suchbegriffen durchgeführt: • Suchbegriff: Thymidine Kinase deficiency[1] ○ PubMed-Suchbegriff: ("thymidine kinase 2"[Supplementary Concept] OR "thymidine kinase 2"[All Fields]) AND ("deficiency"[Subheading] OR "deficiency"[All Fields]) ○ Gesamtanzahl der Treffer: 50 ○ Anzahl der Treffer im Zeitraum vom 01. Januar 2016 bis einschließlich 17. Juni 2019: 9[2] • Suchbegriff: TK2[1] ○ PubMed-Suchbegriff: TK2[All Fields] ○ Gesamtanzahl der Treffer: 245 ○ Anzahl der Treffer im Zeitraum vom 01. Januar 2016 bis einschließlich 17. Juni 2019: 32 • Suchbegriff: Thymidine Kinase 2 ○ PubMed-Suchbegriff: "thymidine kinase 2"[Supplementary Concept] OR "thymidine kinase 2"[All Fields] ○ Gesamtanzahl der Treffer: 210 ○ Anzahl der Treffer im Zeitraum vom 01. Januar 2016 bis einschließlich 17. Juni 2019: 19

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		• Suchbegriff: TK2 Mitochondrial DNA maintenance defects o PubMed-Suchbegriff: TK2[All Fields] AND ("dna, mitochondrial"[MeSH Terms] OR ("dna"[All Fields] AND "mitochondrial"[All Fields]) OR "mitochondrial dna"[All Fields] OR ("mitochondrial"[All Fields] AND "dna"[All Fields])) AND ("maintenance"[MeSH Terms] OR "maintenance"[All Fields]) AND ("abnormalities"[Subheading] OR "abnormalities"[All Fields] OR "defects"[All Fields]) o Gesamtanzahl der Treffer: 11 o Anzahl der Treffer im Zeitraum vom 01. Januar 2016 bis einschließlich 17. Juni 2019: 3 1: von Garone et al. 2018 benutzter Suchbegriff (4) 2: Der Suchbegriff führte zu zehn Treffern, dabei war ein Duplikat enthalten. Die Daten von Garone et al. 2018 (4) wurden mit den im Supplement 1 (107) von Wang et al. 2018 (18) und mit den in Domínguez-González et al. 2019 (16) publizierten Daten abgeglichen. Spezifische Krankheitsmanifestationen wurden aus beiden Publikationen entnommen und dem Datensatz hinzugefügt. ***Umgang mit Duplikaten*** *SLR in PubMed* Der Suchbegriff „Thymidine Kinase 2 deficiency“ (s. Datenquellen/ Messmethoden) resultierte in zehn Treffern, wobei eine Publikation doppelt vorlag. Mithilfe dieses Suchbegriffs wurden folglich neun individuelle, potenziell relevante Publikationen identifiziert. *Konsolidierung der publizierten Datensätze* Mittels Cross-Referencing der individuellen Patientendaten aus jeder Publikation wurden Duplikate identifiziert und entfernt. Jeder Patientin und jedem Patienten wurde eine eindeutige ID zugewiesen. Zwei Prüfärztinnen bzw. Prüfärzte verglichen unabhängig voneinander die Patientendaten in allen Publikationen, um zu bestätigen, dass jeder in der 101-UPD enthaltene Unbehandelte einmal vorkam. Wenn Unstimmigkeiten festgestellt wurden, erörterten die Prüfärztinnen bzw. Prüfärzte jeden Fall und kamen zu einer gemeinsamen Lösung. In einigen Fällen, in denen die Identität der Patientinnen und Patienten nicht eindeutig war, wurde eine Autorin bzw. ein Autor der Publikation kontaktiert, um zu bestätigen, dass eine bestimmte Patientin oder ein bestimmter Patient, auf die oder den in einer Veröffentlichung Bezug genommen wurde, tatsächlich dieselbe Patientin oder derselbe Patient war, auf die oder den in einer anderen Veröffentlichung Bezug genommen wurde. Darüber hinaus kontrollierten die Prüfärztinnen bzw. Prüfärzte die Daten der Behandelten in der Studie MT-1621-101, um festzustellen, ob über die Behandelten bereits in früheren Publikationen berichtet worden war. Alle Unbehandelten, die an der Studie MT-1621-101 teilnahmen, wurden aus der 101-UPD entfernt. In einigen Fällen (n = 3) wurden Unbehandelte in der 101-UPD schließlich entweder mit Nukleosiden chemisch reiner Qualität (nicht GMP-konformes dC/dT) oder einem anderen Studienmedikament behandelt, nahmen aber nicht an der Studie MT-1621-101 teil. Die Daten für diese Patientinnen und Patienten wurden nur bis zum Beginn ihrer Behandlung in die 101-UPD aufgenommen. Der Konsolidierungsprozess führte zur Erstellung einer Studien-ID, die die einzelnen Unbehandelten sowie ihre jeweiligen ID in den verschiedenen Publikationen (soweit verfügbar) auflistet. Diese Studien-ID kann Appendix 3 des Methodendokuments zur 101-UPD (Version 2.0) entnommen werden (58).

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		Umgang mit fehlenden Daten Die Daten für die identifizierten individuellen Unbehandelten wurden aus den jeweiligen Publikationen extrahiert, soweit sie verfügbar waren. Bei den Daten handelt es sich überwiegend um Querschnittsdaten. In vielen Fällen waren Daten für bestimmte Variablen nur für einige Unbehandelten verfügbar. Fehlende Daten wurden nicht ersetzt. Für viele der spezifischen Variablen wurde der Zeitpunkt der Datenerfassung in den Originalpublikationen nicht angegeben. In diesem Fall wurde davon ausgegangen, dass der Zeitpunkt bei der Krankheitsmanifestation liegt. ***Updated-UPD*** Die oben beschriebene PubMed-Literaturrecherche wurde wiederholt und auf die Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Biosis und Northern Light ausgeweitet, um zum 31. Oktober 2021 neue verfügbare Informationen der Unbehandelten der 101-UPD sowie Informationen zu weiteren Unbehandelten in die Updated-UPD zu integrieren. Diese Recherche für den Zeitraum vom 18. Juni 2019 bis einschließlich 31. Oktober 2021 identifizierte 17 relevante Publikationen. Wenn eine Patientin bzw. ein Patient in diesen Publikationen identifiziert wurde und ausreichende Informationen verfügbar waren, wurde versucht, diese Patientin bzw. diesen Patienten in die Studie MT-1621-107 einzuschließen. War dies nicht möglich, wurde die bzw. der Unbehandelte in die Updated-UPD integriert. In einem weiteren Schritt wurde das Add2-Datenset erstellt. ***Umgang mit Duplikaten*** *Konsolidierung der publizierten Datensätze* Das Add2-Datenset umfasst individuelle Unbehandelte, die nicht in der 101-UPD eingeschlossen waren. Es wurden lediglich Unbehandelte berücksichtigt, deren *TK2*-Mutation genetisch bestätigt war und für die individuelle Daten vorlagen. Die ermittelten Informationen aus den jeweiligen Publikationen wurden mittels Cross-Referencing verglichen. Patientinnen und Patienten, die in die 101-UPD eingeschlossen und/oder Teil der Studie MT-1621-107 waren, wurden als Duplikate identifiziert und entfernt. Die Daten wurden von einer klinischen Wissenschaftlerin bzw. einem klinischen Wissenschaftler in eine Excel-Tabelle eingetragen und von einer zweiten klinischen Wissenschaftlerin bzw. klinischem Wissenschaftler überprüft. Widersprüche bei den eingetragenen Daten und der Datenquelle (mehrere Quellen können dieselben Daten melden) wurden zwischen den Prüfärztinnen bzw. Prüfärzten konsolidiert, und die Entscheidungen zur Beurteilung mit Begründung dokumentiert. In Fällen, in denen die Identität von Unbehandelten nicht eindeutig war, wurde eine Autorin bzw. ein Autor der jeweiligen Publikation kontaktiert, um die Identität der bzw. des Unbehandelten zu bestätigen. Wenn eine Bestätigung nicht möglich war, wurde die finale Entscheidung diskutiert und dokumentiert. Die Einträge im Add2-Datensatz wurden von einer klinischen Datenmanagerin bzw. einem klinischen Datenmanager einer Qualitätskontrolle unterzogen, und Unstimmigkeiten wurden von drei Prüfärztinnen bzw. Prüfärzten gemeinsam gelöst. Duplikate wurden entfernt, und jeder bzw. jedem Unbehandelten wurde eine eindeutige ID zugewiesen.
Bias	9	Aufgrund des Designs sind die Studie und deren Ergebnisse potenziell hoch verzerrt.
Studiengröße	10	Es wurde keine formale Fallzahlberechnung durchgeführt.

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
Quantitative Variablen	11	In der UPD und Updated-UPD wurde keine Einteilung von kontinuierlich erhobenen Variablen in Kategorien vorgenommen.
Statistische Methoden	12	Die erhobenen Variablen werden mit Hilfe von deskriptiven Statistiken dargestellt. Es waren keine weiteren Analysen für die Updated-UPD geplant.
Ergebnisse		
Teilnehmer	13	**Eingeschlossene Patientinnen und Patienten** Insgesamt wurden 103 in der Literatur identifizierte individuelle Unbehandelte in die 101-UPD eingeschlossen: • 101-UPD: N = 103 o Garone et al. 2018 (4): n = 77 o Wang et al. 2018 (18): n = 14 o Domínguez-González et al. 2019 (16): n = 6 o einzelne Case Reports basierend auf der systematischen Literaturrecherche vom 17. Juni 2019: n = 6 Im Rahmen einer aktualisierten systematischen Literaturrecherche vom 31. Oktober 2021 wurden weitere n = 25 individuelle Unbehandelte identifiziert (Add2-Datensatz), die gemeinsam mit den Unbehandelten der 101-UPD die Updated-UPD bilden. • Updated-UPD: N = 128 o 101-UPD n = 103 o SLR vom 31. Oktober 2021: n = 25 Graphische Darstellung mittels Flussdiagramm in Abbildung 4-24
Deskriptive Daten	14	Die Unbehandelten der Updated-UPD und der Studie MT-1621-107 bilden gemeinsam die ISE-UPD. Aus der ISE-UPD wird die ISE-MUPD gebildet, indem für die Überlebenszeitanalyse solche Unbehandelten ausgeschlossen werden, die vor dem niedrigsten Alter, in dem eine Behandelte oder ein Behandelter die Behandlung in der Population „ISE-Behandelte“ begonnen hat, gestorben sind oder zensiert wurden. Weiterhin werden Unbehandelte ausgeschlossen, deren Alter bei Symptombeginn bzw. deren letztes bekanntes Lebensalter unbekannt sind (Abbildung 4-25). Die ISE-MUPD liefert die Daten Unbehandelter mit TK2d für die in der ISE durchgeführte Überlebenszeitanalyse. Die deskriptiven Daten des ISE-MUPD können Abschnitt 4.3.2.3.2.1.2.1 entnommen werden.
Ergebnisse	15 & 16	Die 101-UPD beschreibt 103 Patientinnen und Patienten mit TK2d, die nicht mit Pyrimidin-Nukleos(t)iden behandelt wurden. Die 101-UPD berücksichtigt dabei verfügbare publizierte Daten bis zum 17. Juni 2019. Die Daten wurden den Publikationen Garone et al. 2018 (4), Wang et al. 2018 (18) und Domínguez-González et al. 2019 (16) sowie einzelnen Case Reports, welche mittels einer systematischen Literaturrecherche identifiziert wurden, entnommen. Bei den meisten Daten handelt es sich um Querschnittsdaten. Die wenigen Längsschnittdaten umfassen das Alter bei Symptombeginn, das Alter zum Todeszeitpunkt, das Alter bei Verlust der eigenständigen Atmung und das Alter bei Verlust der Gehfähigkeit. Darüber hinaus wurden patientenindividuelle Fallberichte zur Beschreibung des Krankheitsverlaufs entweder aus dem Text in der Original-Publikation oder aus den in der Original-Publikation in Tabellenform bereitgestellten Daten erstellt.

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		Im Rahmen einer aktualisierten systematischen Literaturrecherche vom 31. Oktober 2021 wurden weitere 25 individuelle Patientinnen und Patienten mit TK2d, die nicht mit Pyrimidin-Nukleos(t)iden behandelt wurden identifiziert. Diese Unbehandelten bilden zusammen mit der 101-UPD die Grundlage der Updated-UPD (N = 128).
Weitere Auswertungen	17	Nicht zutreffend.
Diskussion		
Hauptergebnisse	18	Es ist gelungen, mit der 101-UPD und der Updated-UPD eine Datenbank für Unbehandelte mit TK2d zu bilden, um die Wirksamkeit der Behandlung von TK2d-Patientinnen und -Patienten mit Pyrimidin-Nukleos(t)iden zu bewerten. Die Daten der 101-UPD wurden als unbehandelte historische Kontrollkohorte für die Überlebenszeitanalyse im Rahmen der Studie MT-1621-101 herangezogen. Die Daten der Updated-UPD wurden mit den Daten Unbehandelter der Studie MT-1621-107 kombiniert, um eine unbehandelte historische Kontrollkohorte für die ISE (ISE-UPD) zu bilden. Nach Anwendung der Ausschlusskriterien (ISE-MUPD) wurde diese unbehandelte historische Kontrollkohorte im Rahmen der Überlebenszeitanalyse der ISE für den indirekten Vergleich mit der Population „ISE-Behandelte“ herangezogen, um die Wirksamkeit von Doxribtimin und Doxecitin zu untersuchen. Die aus der Updated-UPD abgeleiteten Informationen bieten darüber hinaus ein umfassenderes Verständnis der TK2d und ermöglichen eine Bewertung des Überlebens für Unbehandelte mit TK2d.
Einschränkungen	19	Aufgrund des retrospektiven Charakters und der fehlenden Randomisierung ist das Evidenzlevel als gering zu bewerten (Evidenzlevel IV).
Interpretation	20	Die Updated-UPD mit den Daten von 128 Patientinnen und Patienten bildet den größten Pool an wissenschaftlich geprüften Informationen über den natürlichen Krankheitsverlauf Unbehandelter mit TK2d. Die Daten liefern Erkenntnisse zu demografischen und genetischen Merkmalen sowie zur Ausprägung der Krankheitscharakteristika bei Unbehandelten mit TK2d. Damit trägt die Updated-UPD erheblich zum Verständnis dieser ultra-seltenen Erkrankung bei. Darüber hinaus wurden die Daten der 101-UPD als unbehandelte historische Kontrollkohorte für einen Vergleich der Wirksamkeit von Doxecitin und Doxribtimin zwischen Behandelten und Unbehandelten im Rahmen der Studie MT-1621-101 herangezogen. Die Daten der Updated-UPD bilden mit den Unbehandelten der Studie MT-1621-107 die ISE-UPD (bzw. nach Anwendung der Ausschlusskriterien die ISE-MUPD), welche als unbehandelte historische Kontrollkohorte für einen Vergleich der Wirksamkeit von Doxecitin und Doxribtimin zwischen Behandelten und Unbehandelten im Rahmen der ISE herangezogen wurde.
Übertragbarkeit	21	Die Studie ist valide und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (Abschnitt 4.3.2.3.2.3).
a: nach STROBE 2008 (143)		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

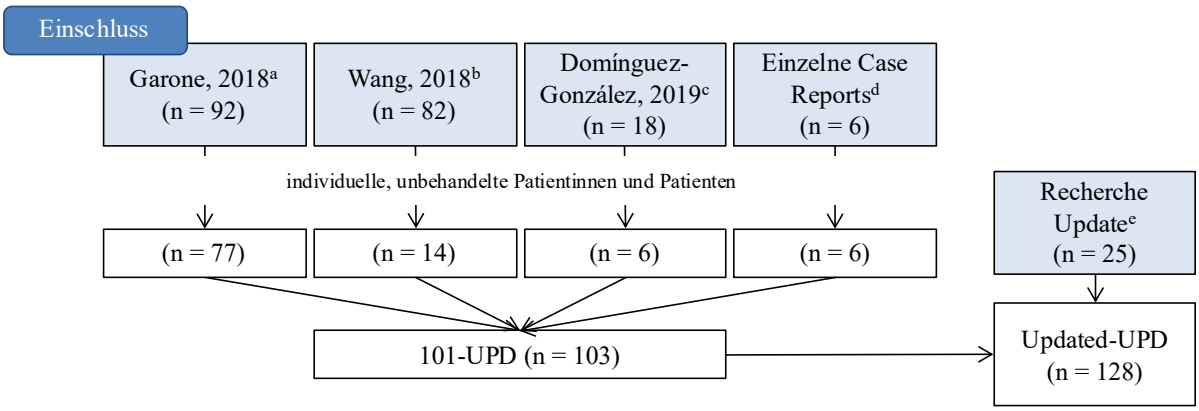


Abbildung 4-24: Patientenfluss der Updated-UPD

a: Garone et al. 2018 (4)

b: Wang et al. 2018 (18)

c: Domínguez-González et al. 2019 (16)

d: Die vollständige Liste der eingeschlossenen Publikationen ist dem Bericht der Updated-UPD zu entnehmen (45).

e: Datum der Recherche: 31. Oktober 2021. Es wurden nur individuelle Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die noch nicht in der 101-UPD erfasst wurden. Die vollständige Liste der eingeschlossenen Publikationen ist dem Bericht der Updated-UPD zu entnehmen (45).

Integrated Summary of Efficacy (ISE)

Tabelle 4-126 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Integrated Summary of Efficacy (ISE) nach STROBE 2008

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
Titel und Abstract	1	**Titel** Integrated Summary of Efficacy (ISE) **Zusammenfassung** Integrierte Zusammenfassung der Wirksamkeit von Doxecitin und Doxribtimin mit gepoolten Daten von Patientinnen und Patienten mit TK2d, die mit chemisch reinen (nicht GMP-konformen) Pyrimidin-Nukleosiden (dC/dT) und/oder -Nukleotiden (dCMP/dTMP) und/oder (GMP-konformen) Doxecitin und Doxribtimin im Rahmen von zwei retrospektiven abgeschlossenen Phase II-Studien (Studie MT-1621-101 und Studie MT-1621-107), einer prospektiven, laufenden, offenen Phase II-Studie (Studie TK0102, Datenschnitt vom 14. März 2025), und im Rahmen des vom Sponsor unterstützten globalen EAP (Studie TK0113, Datenauswertung in Studie TK0114) behandelt wurden (Stichtag 01. März 2024). Eine externe Kontrollkohorte wurde anhand von Daten zu Unbehandelten aus der Literatur sowie zu Unbehandelten, die an der Studie MT-1621-107 teilnahmen, erstellt. Zudem liefern zwei nicht-interventionelle Studien (Studie TK0110 und Studie TK0112) zusätzliche Informationen (demografische und krankheitsspezifische Daten, Angaben zum Lead-Time-Bias und Immortal-Time-Bias) zu den Patientinnen und Patienten der drei oben genannten Phase II-Studien und den in der Literatur identifizierten Unbehandelten (Updated-UPD).
Einleitung		
Hintergrund/ Rationale	2	**Wissenschaftlicher Hintergrund** Die TK2d ist eine ultra-seltene und lebensbedrohliche genetische mitochondriale Erkrankung, die zu der Gruppe der autosomal rezessiv vererbten mitochondrialen Erkrankungen zählt. Diese umfassen klinisch und genetisch heterogene Erkrankungen, die mit einer Verringerung der mtDNA-Kopienzahl in den Geweben einhergehen und zu einer unzureichenden Synthese der mitochondrialen Atmungskettenkomplexe führen. Mutationen im *TK2*-Gen beeinträchtigen den mitochondrialen Nukleotid Salvage-Pathway, der für die Synthese von dNTP erforderlich ist. Der Nukleotid Salvage-Pathway in Mitochondrien ist unerlässlich, da kein interner mitochondrialer Mechanismus für die de novo Synthese von Nukleotiden vorhanden ist. Zum Zeitpunkt der integrierten Analyse gab es keine Arzneimittel zur Behandlung der TK2d, die Behandlung beschränkte sich auf unterstützende und invasive Therapien. Das Erkrankungsmanagement umfasste eine koordinierte multidisziplinäre Behandlung mit Beteiligung von Neurologie, Pulmologie, Gastroenterologie, rehabilitativer Medizin und Physiotherapie. Bei der Therapie standen zum Zeitpunkt der integrierten Analyse die Lungenfunktion, die Nahrungsaufnahme und die Verbesserung bzw. Erhaltung der motorischen Funktionen im Vordergrund. Die Behandlung mit Pyrimidin-Nukleos(t)iden ist die erste medikamentöse Therapie der TK2d. Dadurch werden dem Körper zusätzlich Pyrimidin-Nukleoside für die Bildung der mtDNA in den Mitochondrien zur Verfügung gestellt. So können Körperfunktionen verbessert und der Krankheitsverlauf stabilisiert werden.

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		Rationale Die ISE zielt darauf ab, durch das Zusammenführen von Patientendaten aus verschiedenen Studien eine erweiterte Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte zu ermöglichen und mehr Informationen zu Subgruppen von Interesse zu liefern, die größere Patientenzahlen umfassen als die einzelnen Studien.
Zielsetzungen	3	***Primäres Ziel*** • Bestimmung und Vergleich der Überlebensdauer von Behandelten und Unbehandelten mit TK2d ***Sekundäre Ziele*** • Untersuchung wichtiger MM („Kopf aufrecht halten“, „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“, „Stehen mit Unterstützung“, „Stehen ohne Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“, „Gehen ohne Unterstützung“, „Treppensteigen mit Unterstützung“, „Treppensteigen ohne Unterstützung“, „Laufen“) bei Behandelten • Untersuchung des Einsatzes künstlicher Beatmung bei Behandelten • Untersuchung des Einsatzes einer nasogastralen/PEG-Sonde zur künstlichen Ernährung bei Behandelten
Methoden		
Studiendesign	4	Die ISE ist eine integrierte Analyse der Wirksamkeitsendpunkte von Behandelten und Unbehandelten mit TK2d, die in den Studien MT-1621-101, TK0102, MT-1621-107, TK0110, TK0112, TK0114 sowie in der Updated-UPD eingeschlossen wurden. Die Daten zu Behandelten umfassen die beiden abgeschlossenen retrospektiven Phase II-Studien MT-1621-101 und MT-1621-107, die prospektive, laufende, offene Phase II-Studie TK0102 (zum Datenschnitt am 15. März 2024), sowie Daten von Patientinnen und Patienten, die im Rahmen des globalen EAP-Programms behandelt wurden (Studie TK0113, Datenauswertung zum Stichtag 01. März 2024 in Studie TK0114). Ergänzende Daten aus den nicht-interventionellen Studien TK0110 und TK0112, die Patientinnen und Patienten aus den drei oben genannten Phase II-Studien sowie durch Literaturrecherche ermittelte Unbehandelte umfassen, wurden für weitere Subgruppenanalysen herangezogen. Die historische Kontrollgruppe (ISE-UPD) besteht aus Patientinnen und Patienten der Studie MT-1621-107 sowie der Updated-UPD. Obwohl Patientinnen und Patienten unabhängig des Alters bei Symptombeginn in die Analysen eingeschlossen wurden, lag der Fokus auf der Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit einem Alter bei Symptombeginn von ≤ 12 Jahren.
Rahmen	5	Die ISE ist eine gepoolte Analyse von Patientendaten aus klinischen Studien sowie einer historischen Kontrollgruppe (Updated-UPD). Diese Studien wurden in Nordamerika, Europa und dem Rest der Welt durchgeführt. Die Behandlungsdauer der mit Pyrimidin-Nukleos(ti)den Behandelten lag bei 4,56 Jahren im Median (Alter bei Symptombeginn ≤ 12 Jahre). Individuelle Daten von Unbehandelten mit TK2d wurden anhand der Publikationen von Garone et al. 2018 (4), Wang et al. 2018 (18), Domínguez-González et al. 2019 (16) und einzelner Case Reports mittels systematischer Literaturrecherchen bzw. TK2d-Experteninterviews identifiziert. Detaillierte Angaben zu den zugrunde liegenden Einzelstudien sind den Anhängen 4-E und den jeweiligen Studiendokumenten zu entnehmen (31, 33, 40-45, 54-68).

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
Studienteilnehmer	6	***Einschlusskriterien*** Patientinnen und Patienten mussten folgende Kriterien erfüllen, um in die ISE aufgenommen zu werden: <u>Für Behandelte, die in die Population „ISE-Behandelte“ eingeschlossen wurden:</u> • Bestätigte Genmutation im *TK2*-Gen • Abwesenheit einer anderen genetischen Erkrankung oder einer polygenetischen Erkrankung • Verfügbarkeit von Informationen zum Verlauf der Erkrankung (mindestens Überlebensstatus) • Behandlung mit Pyrimidin-Nukleos(t)iden für TK2d • Für retrospektiven Studien MT-1621-101 und MT-1621-107: Patientenakten oder zumindest Informationen über das Überleben (Studie TK0114) <u>Für Unbehandelte:</u> • Um in die Updated-UPD aufgenommen zu werden, waren individuelle Patientendaten und eine genetische Bestätigung der *TK2*-Genmutation erforderlich. Eine detaillierte Beschreibung der Ein- und Ausschlusskriterien der einzelnen Studien kann den jeweiligen Studiendokumenten entnommen werden (33, 40-44, 83). **Populationen** Für die ISE wurden Behandelte und Unbehandelte mit TK2d herangezogen: ***Behandelte*** Die Population „ISE-Behandelte“ umfasste 104 Behandelte, davon 38 individuelle Behandelte aus der Studie MT-1621-101, zwölf individuelle Behandelte aus der Studie TK0102, 17 individuelle Behandelte aus der Studie MT-1621-107 und 37 individuelle Behandelte aus der Studie TK0114. ***Unbehandelte*** Die ISE-UPD umfasst 153 Unbehandelte, davon 113 individuelle Unbehandelte aus der Updated-UPD sowie 40 individuelle Unbehandelte aus der Studie MT-1621-107. <u>Updated-UPD/ISE-UPD</u> Die Updated-UPD (N = 128) wurde erstellt, um 25 zusätzliche Patientinnen und Patienten aus Publikationen aufzunehmen, die nach dem Zeitpunkt der Literaturrecherche für die 101-UPD (17. Juni 2019) veröffentlicht wurden. Die Updated-UPD wurde mit den Unbehandelten in MT-1621-107 zur ISE-UPD gepoolt, die nach Anwendung der Ausschlusskriterien die ISE-MUPD bildet und als unbehandelte historische Kontrollkohorte für die Behandelten für die Überlebenszeitanalysen dient. Die Updated-UPD selbst wird in keiner Analyse verwendet. <u>ISE-MUPD</u> Die ISE-MUPD umfasst 114 Unbehandelte aus der ISE-UPD, die nach dem Ausschluss von 39 Patientinnen und Patienten gemäß den nachfolgend für das EP-Analyseset beschriebenen Regeln im Pool verbleiben. Die ISE-MUPD dient als unbehandelte historische Kontrollkohorte für den Vergleich mit der Population „ISE-Behandelte“.

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		Subpopulationen Zusätzlich wurden zwei Subpopulationen gebildet: • Alle Behandelten, die in den Studien MT-1621-101 und TK0102 eingeschlossen waren, mit jeglicher Behandlungsdauer (Population „ISE-Behandelte (101 + 102)“) • Alle Behandelten, deren Behandlungsdauer ≥ 30 Tage betrug (Population „ISE-Behandelte, ≥ 30 Tage“ **Analysesets** ***FAS*** Das FAS umfasst alle Behandelten (mit mindestens einer Dosis der Nukleos(t)id-Therapie) sowie alle Unbehandelten. Die Unbehandelten im FAS werden in Übereinstimmung mit der Nomenklatur der Studie MT-1621-101 als ISE-UPD bezeichnet. ***EP*** Das EP umfasst alle Behandelten (mit mindestens einer Dosis der Nukleos(t)id-Therapie) sowie alle Unbehandelten, wobei Patientinnen und Patienten ausgeschlossen wurden, wenn sie mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten: • Jede Unbehandelte bzw. jeder Unbehandelte, die bzw. der vor dem Alter verstorben ist, in dem die bzw. der jüngste Behandelte die Behandlung begonnen hat. Der Grund für den Ausschluss Unbehandelter, die vor dem jüngsten Alter, in dem die Behandelten mit der Behandlung begannen, starben oder zensiert wurden, besteht darin, die potenzielle Überlebensverzerrung (Immortal-Time-Bias) zu reduzieren und sicherzustellen, dass nur Unbehandelte in die Analyse einbezogen werden, die in demselben Alter lebten, in dem die bzw. der jüngste Behandelte behandelt wurde und somit für eine Behandlung infrage kam. • Jede bzw. jeder Unbehandelte, deren bzw. dessen zuletzt bekanntes Lebensalter vor dem frühesten Alter, in dem die bzw. der jüngste Behandelte die Behandlung begonnen hat, liegt • Jede bzw. jeder Unbehandelte oder Unbehandelte, für die bzw. den das Alter bei Symptombeginn nicht verfügbar war • Jede bzw. jeder Behandelte oder Unbehandelte, für die oder den das Alter zum Todeszeitpunkt oder das letzte bekannte Lebensalter (nach Symptombeginn) nicht verfügbar **Matching-Methoden** Für die Analyse der primären Endpunkte zur Zeit bis zum Tod (Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn und Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn) wurden die Daten von Behandelten und Unbehandelten mit TK2d verglichen. Es erfolgte eine paarweise 1:1 Zuordnung (Matching) mittels fünf Matching-Methoden (einer primären Analyse und vier Sensitivitätsanalysen). Das Matching erfolgte anhand der Variablen Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, Geburtsjahr und geografische Region des Wohnortes, und beruhte auf den folgenden Schritten: **Schritt 1 (Sortierung der Behandelten):** Die Behandelten wurden innerhalb der jeweiligen Alterskategorie absteigend nach ihrem Alter bei Behandlungsbeginn und innerhalb dessen absteigend nach ihrem letzten bekannten Lebensalter sortiert.

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		Schritt 2 (Identifizierung der Unbehandelten): Für die erste Behandelte bzw. den ersten Behandelten in der sortierten Liste wurden alle Unbehandelten identifiziert, • die zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns der bzw. des Behandelten am Leben sind, und • deren Alter bei Symptombeginn nicht höher ist als das Alter zum Todeszeitpunkt bzw. das Zensierungsalter der bzw. des Behandelten **Schritt 3 (Sortierung der Unbehandelten):** Alle identifizierten Unbehandelten wurden absteigend nach ihrem letzten bekannten Lebensalter sortiert und nur diejenigen, deren letztes bekanntes Lebensalter in der „oberen Hälfte der potenziellen Paare“ (50. Perzentil und größer) lag, kamen für das Matching in Frage. Von dieser „oberen Hälfte der potenziellen Paare“ wurde eine Unbehandelte bzw. ein Unbehandelter ausgewählt und für das Matching berücksichtigt. Diese Patientin bzw. dieser Patient stand für ein weiteres Matching dann nicht mehr zur Verfügung. **Schritt 4 (Zuordnung der Unbehandelten):** Die Zuordnung einer bzw. eines Unbehandelten zur Bildung eines 1:1-Paares mit der behandelten Person basierte auf der angewandten Auswahlmethode. Insgesamt kamen vier Auswahlmethoden zum Einsatz. Für die primäre Analyse wurden alle vier Auswahlmethoden berücksichtigt: • Zufällig • 50. Perzentil • 75. Perzentil • 100. Perzentil In den drei Sensitivitätsanalysen wurde nur die 50. Perzentil-Auswahlmethode verwendet: ***Zufällig*** Für das zufällige Matching wurde aus der Gruppe der „oberen Hälfte der potenziellen Paare“ (s. Schritt 3) **zufällig** eine Unbehandelte bzw. ein Unbehandelter ausgewählt. Bei den Auswahlmethoden „50. Perzentil“, „75. Perzentil“ und „100. Perzentil“ ist folgendes zu beachten: Für den Fall, dass mehrere Unbehandelte dasselbe letzte bekannte Lebensalter haben, das die Kriterien „das niedrigste“, „das mittlere“ bzw. „das höchste“ erfüllt, werden diese Unbehandelten alphabetisch nach Patienten-ID sortiert. Die oder der letzte Unbehandelte in der Liste wird ausgewählt, um ein stabiles Ergebnis zu gewährleisten. ***50. Perzentil*** Aus der Gruppe der „oberen Hälfte der potenziellen Paare“ (s. Schritt 3) wurde die- oder derjenige Unbehandelte ausgewählt, die bzw. der das **niedrigste** letzte bekannte Lebensalter aufwies. ***75. Perzentil*** Aus der Gruppe der „oberen Hälfte der potenziellen Paare“ (s. Schritt 3) wurde die- oder derjenige Unbehandelte ausgewählt, die bzw. der das **zentralste** letzte bekannte Lebensalter aufwies. In Fällen mit einer geraden Anzahl an möglichen Matching-Partnern wurde die bzw. der Älteste der beiden um den Median liegenden möglichen Partner gewählt.

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		100. Perzentil Aus der Gruppe der „oberen Hälfte der potenziellen Paare" (s. Schritt 3) wurde die- oder derjenige Unbehandelte ausgewählt, die bzw. der das **höchste** letzte bekannte Lebensalter aufwies. Für die vier Matching-Methoden wurden folgende Variablen und Auswahlmethoden verwendet: ***Primäre Analyse*** • Alter bei Symptombeginn • Auswahlmethoden: alle ***Sensitivitätsanalyse 1*** • Alter bei Symptombeginn und Geschlecht (männlich oder weiblich) • Auswahlmethoden: 50. Perzentil ***Sensitivitätsanalyse 2*** • Alter bei Symptombeginn und Geburtsjahr (< 2000 oder ≥ 2000) • Auswahlmethoden: 50. Perzentil ***Sensitivitätsanalyse 3*** • Alter bei Symptombeginn und geografische Region des Wohnortes (Nordamerika, Europa oder Rest der Welt) • Auswahlmethoden: 50. Perzentil ***Sensitivitätsanalyse 4*** • Alter bei Symptombeginn, unter Ausschluss Behandelter und Unbehandelter, für die keine vollständigen Datumsangaben (z. B. Datum des Symptombeginns, letztes bekanntes Lebensalter und Datum des Behandlungsbeginns) vorliegen. Nur Patientinnen und Patienten, die keine fehlenden Daten haben, wurden inkludiert. • Auswahlmethoden: 50. Perzentil In den Subgruppenanalysen, die nur die Indexpatientinnen und -patienten (definiert als die bzw. der erste mit TK2d diagnostizierte Patientin bzw. Patient in einer Familie) umfassen, werden die oben beschriebenen Schritte nur für die Teilpopulation der Indexpatientinnen und -patienten wiederholt. Zu diesem Zweck wird nur die primäre Matching-Methode (Alter bei Symptombeginn) mit der 50. Perzentil-Auswahlmethode angewandt.
Variablen	7	**Primärer Endpunkt** • Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn • Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn • Anzahl und relativer Anteil der Todesfälle über die Beobachtungsdauer **Weitere Wirksamkeitsendpunkte** • MM („Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“, „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“, „Stehen mit Unterstützung“, „Stehen ohne Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“, „Gehen ohne Unterstützung“, „Treppensteigen mit Unterstützung“, „Treppensteigen ohne Unterstützung“, „Laufen“) • Künstliche Beatmung • Künstliche Ernährung

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
Datenquellen/ Messmethoden	8	Die benötigten Daten der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu den oben genannten Endpunkten wurden den Studien MT-1621-101, TK0102, MT-1621-107, TK0114 sowie der Updated-UPD entnommen. **Studien und Datenquellen** ***Behandelte*** Die ISE enthält gepoolte Daten zu Behandelten aus den Studien MT-1621-101, MT-1621-107, TK0102 sowie TK0114. Für die laufende Studie TK0102 werden Daten zum Datenschnitt vom 15. März 2024 berücksichtigt. Zusätzliche Informationen zu an TK2d erkrankten Familienmitgliedern von TK2d-Patientinnen und -Patienten stammen aus der nicht-interventionellen Studie TK0110, in der Patientinnen und Patienten aus den Studien MT-1621-101, TK0102 und MT-1621-107 eingeschlossen wurden. Detaillierte Angaben zu den Datenquellen für die einzelnen Studien können den Studiendokumenten der jeweiligen Studie entnommen werden (33, 40-44, 83). ***Unbehandelte*** Die Datenquellen zu Unbehandelten umfassen die Updated-UPD (aktualisiert am 31. Oktober 2021), sowie die Studien TK0110, TK0112 und MT-1621-107. Bei der Studie TK0110 handelt es sich um eine nicht-interventionelle Studie zur Erhebung zusätzlicher Daten zum Lead-Time-Bias von Behandelten und Unbehandelten mit TK2d, die an den klinischen Studien MT-1621-101, TK0102 und MT-1621-107 zu Doxecitin und Doxribtimin teilnahmen. Dadurch sollte die Bewertung eines potenziellen Lead-Time-Bias in der Gesamtbewertung des Überlebensvorteils ermöglicht werden. Die Studie TK0112 ist eine nicht-interventionelle Studie zur Erhebung zusätzlicher Daten von 83 Unbehandelten, die in der Literatur identifiziert und in die ISE-MUPD eingeschlossen wurden. Es wurden Daten zum Immortal-Time-Bias (Survival Bias) sowie zu weiteren Verwandtschaftsverhältnissen erhoben. In der Literatur identifizierte Unbehandelte, welche in die ISE-MUPD eingeschlossen wurden und nicht an den Studien MT-1621-101, TK0102, MT-1621-107 oder dem globalen EAP (Studie TK0113) teilnahmen, wurden in die Studie TK0112 eingeschlossen. Detaillierte Angaben zu den Datenquellen für die einzelnen Studien können den Studiendokumenten der jeweiligen Studie entnommen werden (33, 40-44, 83).
Bias	9	Aufgrund des Designs sind die Studie und deren Ergebnisse potenziell hoch verzerrt. Die ISE enthält eine Sammlung von nicht gleichzeitig erhobenen Daten, die statistischen Verzerrungen unterliegen könnten. TK2d kann bei Angehörigen einer Patientin oder eines Patienten mit TK2d durch Screening früher diagnostiziert werden. Dies kann zu einem Lead-Time-Bias führen. Der Lead-Time-Bias wurde folgendermaßen in der ISE adressiert: • Zeit von Geburt bis Diagnose • Zeit von Geburt bis Tod • Mortalitätsraten • Subgruppenanalysen, die nur die Index-Patientinnen und -Patienten enthalten (s. Item 12) Unterschiede zwischen den Behandelten und Unbehandelten könnten zu Verzerrungen und Störungen der Ergebnisse führen, darunter Unterschiede • in der Verteilung des Alters bei Behandlungsbeginn und • in der Datenerfassung, die zu einem Immortal-Time-Bias (Survival Bias) führen

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		Mehrere statistische Strategien wurden angewendet, um diese Verzerrungen zu minimieren. Für den Faktor „Verteilung des Alters bei Behandlungsbeginn“ wurde folgendermaßen adjustiert: • Subgruppenanalysen nach Alter bei Behandlungsbeginn (s. Item 12) • Die Mortalität wird nach Behandlungsverzögerung und nach Behandlungsdauer dargestellt Für den Immortal-Time-Bias wurde im Rahmen der Matching-Methoden folgendermaßen adjustiert: • Ausschluss der Unbehandelten, die verstorben sind oder zensiert wurden, bevor die jüngste Patientin bzw. der jüngste Patient die Behandlung begonnen hat, bei der Bildung der ISE-MUPD. Nur Unbehandelte, die nach Behandlungsbeginn der Behandelten noch am Leben waren, waren für ein 1:1 Matching zulässig. Behandelte, die zuletzt und daher für den kürzesten Zeitraum behandelt waren, wurden mit den am längsten lebenden Unbehandelten gematcht. Um potenzielle Verzerrungen durch Nichtrandomisierung zu minimieren, wurden fünf verschiedene Matching-Methoden angewendet, um den Faktor Alter bei Symptombeginn zu berücksichtigen (s. Item 6). Für den Faktor „Alter bei Symptombeginn“ wurde zusätzlich folgendermaßen adjustiert: • Alter bei Symptombeginn als Strata in einigen Cox-Proportional-Hazard-Modellen • Gematchtes Paar (1:1) als Strata in einigen Cox-Proportional-Hazard-Modellen • Alter bei Symptombeginn als kategoriale sowie als kontinuierliche Kovariate in Cox-Proportional-Hazard-Modellen Zudem wurden Subgruppenanalysen nach Alter bei Symptombeginn durchgeführt (s. Item 12).
Studiengröße	10	Es wurde keine formale Fallzahlberechnung durchgeführt. Es wurden insgesamt 257 Patientinnen und Patienten aus klinischen Studien und weiteren Quellen wie unter Item 6 beschrieben eingeschlossen.
Quantitative Variablen	11	Folgende quantitative Variablen wurden den Patientenakten entnommen: • Alter bei Symptombeginn • Alter bei Behandlungsbeginn • Alter zum Todeszeitpunkt oder letztes bekanntes Lebensalter • Alter bei Erreichen oder Verlust von MM • Alter bei Beginn/Ende der künstlichen Beatmung • Tägliche Dauer der der künstlichen Beatmung • Alter bei Beginn/Ende der künstlichen Ernährung Es wurden Kategorien für das Alter bei Symptombeginn gebildet: • Kategorie 1 (≤ 2 Jahre; > 2 bis ≤ 12 Jahre; > 12 Jahre) • Kategorie 2 (≤ 12 Jahre; ≥ 12 Jahre) Für die Subgruppenanalysen wurden zusätzlich folgende Kategorien gebildet: • Geburtsjahr (< 2000; ≥ 2000)

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		• Alter bei Behandlungsbeginn: o Kategorie 1 (< 2 Jahre; > 2 bis ≤ 12 Jahre; > 12 bis ≤ 18 Jahre) o Kategorie 2 (≤ 18 Jahre; > 18 Jahre), • Behandlungsverzögerung (≤ 6 Monate; > 6 Monate bis ≤ 1 Jahr; > 1 bis ≤ 5 Jahre; > 5 Jahre bis ≤ 10 Jahre, > 10 Jahre) • Behandlungsdauer (≤ 1 Jahr; > 1 bis ≤ 3 Jahre; > 3 bis ≤ 5 Jahre; > 5 Jahre)
Statistische Methoden	12	**Demografische und Baseline-Charakteristika** Ein Überblick über die erhoben demografischen und Baseline-Charakteristika ist in Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie ISE SAP zu finden (64). **Primärer Endpunkt** Der primäre Endpunkt Gesamtüberleben wurde definiert als: • Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn • Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn • Anzahl und relativer Anteil der Todesfälle über die Beobachtungsdauer <u>Deskriptive Statistik</u>: • Anzahl verstorbener Patientinnen und Patienten (n [%]) • Alter bei Tod (n, MW [SD], Median [Q1; Q3] und Min; Max]) • Anzahl Patientinnen und Patienten ohne Ereignis (n [%]): o Anzahl Patientinnen und Patienten mit letztem bekannten Lebensalter (n [%]) ▪ Letztes bekanntes Lebensalter (n, MW [SD]), Median [Q1; Q3] und Min; Max]) Die Darstellung erfolgte für die EP (s. Item 6) und für die unter Subgruppen beschriebenen Kategorien zum Alter bei Symptombeginn. <u>Endpunkte zur Zeit bis zum Tod:</u> TTE-Analysen wurden mittels aller in der ISE verwendeten Modelle für die Population „ISE-Behandelte“ sowie für die Population „ISE-Behandelte (101 + 102)“, jeweils im Vergleich zur ISE-MUPD berechnet. Die Ergebnisdarstellung erfolgte für die EP (s. Item 6), eingeteilt nach Alter bei Symptombeginn (≤ 12 Jahre; ≤ 2 Jahre; > 2 bis ≤ 12 Jahre). *Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn/Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn:* • Cox-Proportional-Hazard-Modell mit gematchten Paaren als Strata, das Alter bei Symptombeginn als kontinuierliche Kovariate und Behandlung als zeitunabhängige Variable • Cox-Proportional-Hazard-Modell mit gematchten Paaren als Strata, ohne Kovariate und Behandlung als zeitunabhängige Variable • Marginales Modell mit Alterskategorie bei Symptombeginn als Strata und Behandlung als zeitunabhängige Variable • Exaktes konditionales logistisches Regressionsmodell mit gematchten Paaren als Strata • RMST-Modell mit Behandlung als Strata, Tau-Werten von 30, 20 und 10 Jahren für den Endpunkt Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn und Tau-Werten von 6, 4 und 2 Jahren für den Endpunkt Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		Für alle Modelle wurden Analysen mit den folgenden Matching-Methoden (primäre Analyse, s. Item 6) berechnet: • gematchte Paare (Zufällig) • gematchte Paare (50. Perzentil) • gematchte Paare (75. Perzentil) • gematchte Paare (100. Perzentil) Es wurden Forest-Plots für die beschriebenen Analysen der Endpunkte zur Zeit bis zum Tod mittels der Cox-Proportional-Hazard-Modelle, des Marginalen Modells sowie des RMST-Modells erstellt. Zusätzlich wurden Plots der direkten adjustierten Überlebenskurven für das Marginale Modell für alle vier Matching-Methoden erstellt. Es wurden folgende Kaplan-Meier-Plots erstellt: • Patientinnen und Patienten aus der Matched-Pairs-Analyse (Zufällig) • Patientinnen und Patienten aus der Matched-Pairs-Analyse (50. Perzentil) • Patientinnen und Patienten aus der Matched-Pairs-Analyse (75. Perzentil) • Patientinnen und Patienten aus der Matched-Pairs-Analyse (100. Perzentil) • Exaktes OR [95 %-exaktes KI], p-Wert **Weitere Wirksamkeitsendpunkte** Weitere Wirksamkeitsendpunkte wurden für die Behandelten (Population „ISE-Behandelte“ und Population „ISE-Behandelte (101 + 102)“) analysiert. ***Motorische Meilensteine*** <u>Deskriptive Statistik</u>: • Anzahl der Patientinnen und Patienten, die für das Erlangen bzw. den Verlust eines MM jeweils vor und nach Behandlungsbeginn infrage kommen und nicht infrage kommen (n [%]) • Anzahl Patientinnen und Patienten, die ≥ 1 MM jeweils vor und nach Behandlungsbeginn erreicht/nie erreicht/verloren/wiedererlangt haben (n [%]) • Anzahl Patientinnen und Patienten, die folgende MM jeweils vor und nach Behandlungsbeginn erreicht/nie erreicht/verloren/wiedererlangt haben (n [%]) o „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ o „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“ o „Stehen mit Unterstützung“ o „Stehen ohne Unterstützung“ o „Gehen mit Unterstützung“ o „Gehen ohne Unterstützung“ o „Treppensteigen mit Unterstützung“ o „Treppensteigen ohne Unterstützung“ o „Laufen“

		Folgende Definition sind dabei relevant: • „vor Behandlungsbeginn“: Die Patientin bzw. der Patient muss den MM erreicht haben, damit sie bzw. er für den Verlust dieses MM infrage kommt. Analog muss die Patientin bzw. der Patient den MM erreicht und denselben MM verloren haben, damit sie bzw. er für das Wiedererlangen dieses MM infrage kommt. Die infrage kommenden Patientinnen und Patienten werden bei der jeweiligen Berechnung des Prozentsatzes im Nenner mitgezählt. • „nach Behandlungsbeginn“: Um für den Verlust des MM infrage zu kommen, muss die Patientin bzw. der Patient den MM vor Behandlungsbeginn erreicht und nicht verloren haben, oder den MM nach Behandlungsbeginn erreicht haben, oder den MM vor/nach Behandlungsbeginn wiedererlangt haben. Um für das Wiedererlangens des MM infrage zu kommen, muss die Patientin bzw. der Patient den MM vor Behandlungsbeginn verloren und nicht wiedererlangt haben, oder den MM nach Behandlungsbeginn verloren haben. Die infrage kommenden Patientinnen und Patienten werden bei der jeweiligen Berechnung des Prozentsatzes im Nenner mitgezählt. Die Darstellung erfolgte für die unter Subgruppenanalysen beschriebenen Kategorien zum Alter bei Symptombeginn, Alter bei Behandlungsbeginn und zur geografischen Region des Wohnortes. Nettogewinn von MM: Der Nettogewinn von MM vor Behandlungsbeginn wurde berechnet als die Anzahl erreichter MM vor Behandlungsbeginn minus der Anzahl verlorener MM nach Symptombeginn und vor Beginn jeglicher Behandlung. Der Nettogewinn von MM nach Behandlungsbeginn wurde berechnet als die Anzahl erreichter oder wiedererlangter MM nach Behandlungsbeginn minus der Anzahl verlorener MM nach Behandlungsbeginn. Folgende Variablen wurden dargestellt: • Anzahl infrage kommender Patientinnen und Patienten (n [%]), d. h. mit vorhandenen Erhebungen zu den MM • Erreichen von MM (n, MW [SD], Median [Q1; Q3] und Min; Max) • Anzahl Patientinnen und Patienten, die MM erreicht haben (n [%]) nach Kategorien (Anzahl der MM): ≥ + 4 , + 3, + 2, + 1, 0, - 1, - 2, - 3, ≤ - 4, fehlend • Anzahl Patientinnen und Patienten nach Kategorie (n [%], 95% KI): o Nettogewinn oder -erhalt von MM o Nettogewinn der MM o Nettoerhalt der MM o Nettoverlust der MM o Fehlend Die Darstellung erfolgte für die unter Subgruppenanalysen beschriebenen Kategorien zum Alter bei Symptombeginn, Alter bei Behandlungsbeginn und zur geografischen Region des Wohnortes. ***Künstliche Beatmung*** Deskriptive Statistik: • Anzahl Patientinnen und Patienten mit künstlicher Beatmung vor/nach Behandlungsbeginn [%])

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		• Art der künstlichen Beatmung bei Behandlungsbeginn: nicht-invasiv, invasiv (keine Tracheotomie), invasiv (Tracheotomie) • Anzahl Patientinnen und Patienten, die die künstliche Beatmung vor/nach Behandlungsbeginn abgebrochen haben (n [%]) • Tägliche Dauer der künstlichen Beatmung (n, Median [Q1; Q3 und Min; Max]) Die Darstellung erfolgte für die gesamte Population „ISE-Behandelte“ bzw. die Population „ISE-Behandelte (101 + 102)“ sowie für die unter Subgruppenanalysen beschriebenen Kategorien zum Alter bei Symptombeginn, Alter bei Behandlungsbeginn und zur geografischen Region des Wohnortes. Weiterhin wurde die Zeit (Monate) bis zum ersten Einstellen der künstlichen Beatmung für Behandelte, die zu Behandlungsbeginn künstliche Beatmung benötigen, berechnet: (Alter beim ersten Einstelen der künstlichen Beatmung - Alter bei Behandlungsbeginn) × 12. Dies wurde anhand der Baseline abgeleitet. Die Kaplan-Meier-Schätzer für die Verteilung der Zeit bis zum ersten Einstellen der künstlichen Beatmung wurden sowohl insgesamt als auch nach Alter bei Symptombeginn dargestellt. Es wurden die Kaplan-Meier-Schätzer berechnet. Außerdem wurden die Mediane, die 25. und 75. Perzentile und die entsprechenden 95 %-KI, sofern schätzbar, dargestellt. ***Künstliche Ernährung*** Deskriptive Statistik: • Anzahl Patientinnen und Patienten mit künstlicher Ernährung (nasogastrale/PEG-Sonde) vor/nach Behandlungsbeginn (n [%]) • Nahrungsaufnahme über künstliche Ernährung (prozentualer Anteil/Tag) vor Behandlungsbeginn • Nahrungsaufnahme über künstliche Ernährung (prozentualer Anteil/Tag) bei der letzten Visite nach Behandlungsbeginn (Behandelte mit nasogastraler/PEG-Sonde zu Baseline) • Nahrungsaufnahme über künstliche Ernährung (prozentualer Anteil/Tag) nach Behandlungsbeginn (Behandelte mit nasogastraler/PEG-Sonde nach Behandlungsbeginn) • Gesamtdauer künstlicher Ernährung vor Behandlungsbeginn (alle Behandelten addiert, Tage) • Gesamtdauer künstlicher Ernährung nach Behandlungsbeginn (alle Behandelten addiert, Tage) • Anzahl Patientinnen und Patienten, die die künstliche Ernährung vor/nach Behandlungsbeginn eingestellt haben (n [%]) Die Darstellung erfolgte für die gesamte Population „ISE-Behandelte“ bzw. die Population „ISE-Behandelte (101 + 102)“ sowie für die unter Subgruppenanalysen beschriebenen Kategorien zum Alter bei Symptombeginn, Alter bei Behandlungsbeginn und zur geografischen Region des Wohnortes. **Subgruppenanalysen** Die Ergebnisse der primären Wirksamkeitsendpunkte zur Zeit bis zum Tod und des Endpunkts „Todesfälle“ wurden für alle oder eine Auswahl der folgenden Subgruppen basierend auf der Population „ISE-Behandelte“, der Population „ISE-Behandelte (101 + 102)“ sowie der Population „ISE-Behandelte, ≥ 30 Tage“ dargestellt. Zusätzlich wurden für die Endpunkte in den

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		Funktionsbereichen Motorik, Atmung und Ernährung Ergebnisse für die Subgruppe Alter bei Symptombeginn dargestellt. Subgruppen wurden anhand der Baselinewerte definiert und für verschiedene Analysen herangezogen: • Alter bei Symptombeginn o Kategorie 1 (≤ 2 Jahre; > 2 bis ≤ 12 Jahre; > 12 Jahre) o Kategorie 2 (≤ 12 Jahre; > 12 Jahre) • Alter bei Behandlungsbeginn (jede Behandlung) o Kategorie 1 (≤ 2 Jahre; > 2 bis ≤ 12 Jahre; > 12 bis < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) o Kategorie 2 (≤ 18 Jahre; > 18 Jahre) • Behandlungsverzögerung (≤ 6 Monate; > 6 Monate bis ≤ 1 Jahr; > 1 Jahr bis ≤ 5 Jahre; > 5 Jahre bis ≤ 10 Jahre; > 10 Jahre) • Behandlungsdauer (≤ 1 Jahr; > 1 Jahr bis ≤ 3 Jahre; > 3 Jahre bis ≤ 5 Jahre; > 5 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Geografische Region des Wohnortes (Nordamerika, Europa, Rest der Welt) • Gehfähigkeit (ja, wenn eine Patientin/ein Patient mit/ohne Unterstützung zu Baseline gehen kann; nein) • Geburtsjahr (< 2000, ≥ 2000) • Index-Patientinnen und -patienten Die Subgruppenanalysen erfolgten unter Verwendung der in den Hauptanalysen beschriebenen statistischen Modelle. Für die Analysen der Subgruppen Geburtsjahr und Index-Patientinnen und -patienten wurden die primäre sowie die Sensitivitäts-Matching-Methoden mit dem 50. Perzentil (s. Item 6) verwendet. Eine detaillierte Beschreibung der für die einzelnen Subgruppen verwendeten statistischen Modelle kann Abbildung 1 des ISE-SAP entnommen werden (64). **Umgang mit fehlenden Daten** Die Ersetzung fehlender Daten erfolgte für unvollständige Angaben zu den Studientagen, da sie für die Definition der Visiten benötigt werden. Die Imputation fehlender Daten erfolgte für die Exposition gegenüber Studienmedikamenten und für die künstliche Beatmung/Ernährung in den einzelnen Studien gemäß den im separaten Dokument „Doxecitine and Doxribtimine Development Program Imputation Rules“ (Amendment 2) definierten Regeln (74). Wichtige Daten für die Analyse der Zeit bis zum Tod (z. B. Datum des Symptombeginns, letztes bekanntes Lebensalter und Datum des Behandlungsbeginns) wurden in den einzelnen Studien imputiert, jedoch bei Bedarf auf ISE-Ebene erneut imputiert, um eine konsistente Imputation für alle Patientinnen und Patienten sicherzustellen. Dies erfolgte gemäß den Vorgaben im separaten Dokument „Doxecitine and Doxribtimine Development Program Imputation Rules“ (74). **Unmatched Analysen** Unmatched Analysen wurden sowohl mit Anwendung der Firth-Korrektur als auch ohne Anwendung der Firth-Korrektur berechnet und ausgewertet (LR-Test p-Wert, Score-Test p-Wert, HR [95 %-KI]) [EP]

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn: • Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Alterskategorie bei Symptombeginn als Strata und Behandlung als zeitunabhängige Variable • Cox-Proportional-Hazard-Modell ohne Strata, Alter bei Symptombeginn als kategoriale Kovariate und Behandlung als zeitunabhängige Variable • Cox-Proportional-Hazard-Modell ohne Strata, Alter bei Symptombeginn als kontinuierliche Kovariate und Behandlung als zeitunabhängige Variable Es wurden Kaplan-Meier-Schätzer für die Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn, seit Behandlungsbeginn (nur für die Behandelten), seit Geburt berechnet, wobei das Alter bei Symptombeginn als Strata herangezogen wird [EP]: • Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Analyse (N) • Anzahl zensierter Patientinnen und Patienten (n [%]) • Anzahl verstorbener Patientinnen und Patienten (n [%]) • Kaplan-Meier-Schätzer (Jahre): 25. Perzentil [95 %-KI], 50. Perzentil [95 %-KI], 100. Perzentil [95 %-KI] Die Darstellung erfolgte für die gesamte Population „ISE-Behandelte“ bzw. die Population „ISE-Behandelte (101 + 102)“ sowie für unter Subgruppenanalysen dargestellten Kategorien zum Alter bei Symptombeginn.
Ergebnisse		
Teilnehmer	13	**Eingeschlossene Patientinnen und Patienten** • Unbehandelte o ISE-UPD: n = 153 o ISE-MUPD: n = 114 • Behandelte o Population „ISE-Behandelte“: n = 104 o Population „ISE-Behandelte (101 + 102)“: n = 50 ***Studienabbrüche*** Population „ISE-Behandelte“: n = 5 o aufgrund von UE: n = 3 o aufgrund von Tod: n = 2 • Population „ISE-Behandelte (101 + 102)“: n = 3 o aufgrund von UE: n = 2 o aufgrund von Tod: n = 1 ***Behandlungsabbrüche*** Population „ISE-Behandelte“: n = 11 o aufgrund von UE: n = 9 o aufgrund von Tod: n = 2 • Population „ISE-Behandelte (101 + 102)“: n = 3 o aufgrund von UE: n = 2 o aufgrund von Tod: n = 1

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		Überlebensstatus • Unbehandelte (ISE-MUPD) o Lebend: n = 56 o Tod: n = 58 • Behandelte (Population „ISE-Behandelte“) o Lebend: n = 97 o Tod: n = 7 • Behandelte (Population „ISE-Behandelte (101 + 102)“) o Lebend: n = 49 o Tod: n = 1 Graphische Darstellung mittels Flussdiagramm in Abbildung 4-25
Deskriptive Daten	14	s. Abschnitt 4.3.2.3.2.1.2.1 und Bericht der ISE (65)
Ergebnisse	15 & 16	s. Abschnitt 4.3.2.3.3 und Bericht der ISE (65)
Weitere Auswertungen	17	s. Abschnitt 4.3.2.3.3.4 und Bericht der ISE (65)
Diskussion		
Hauptergebnisse	18	s. Abschnitt 4.4.2
Einschränkungen	19	Aufgrund des retrospektiven Charakters und der fehlenden Randomisierung ist das Evidenzlevel als gering zu bewerten (Evidenzlevel IV).
Interpretation	20	s. Abschnitt 4.4.2
Übertragbarkeit	21	Die Studie ist valide und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (Abschnitt 4.3.2.3.2.3).
a: nach STROBE 2008 (143)		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

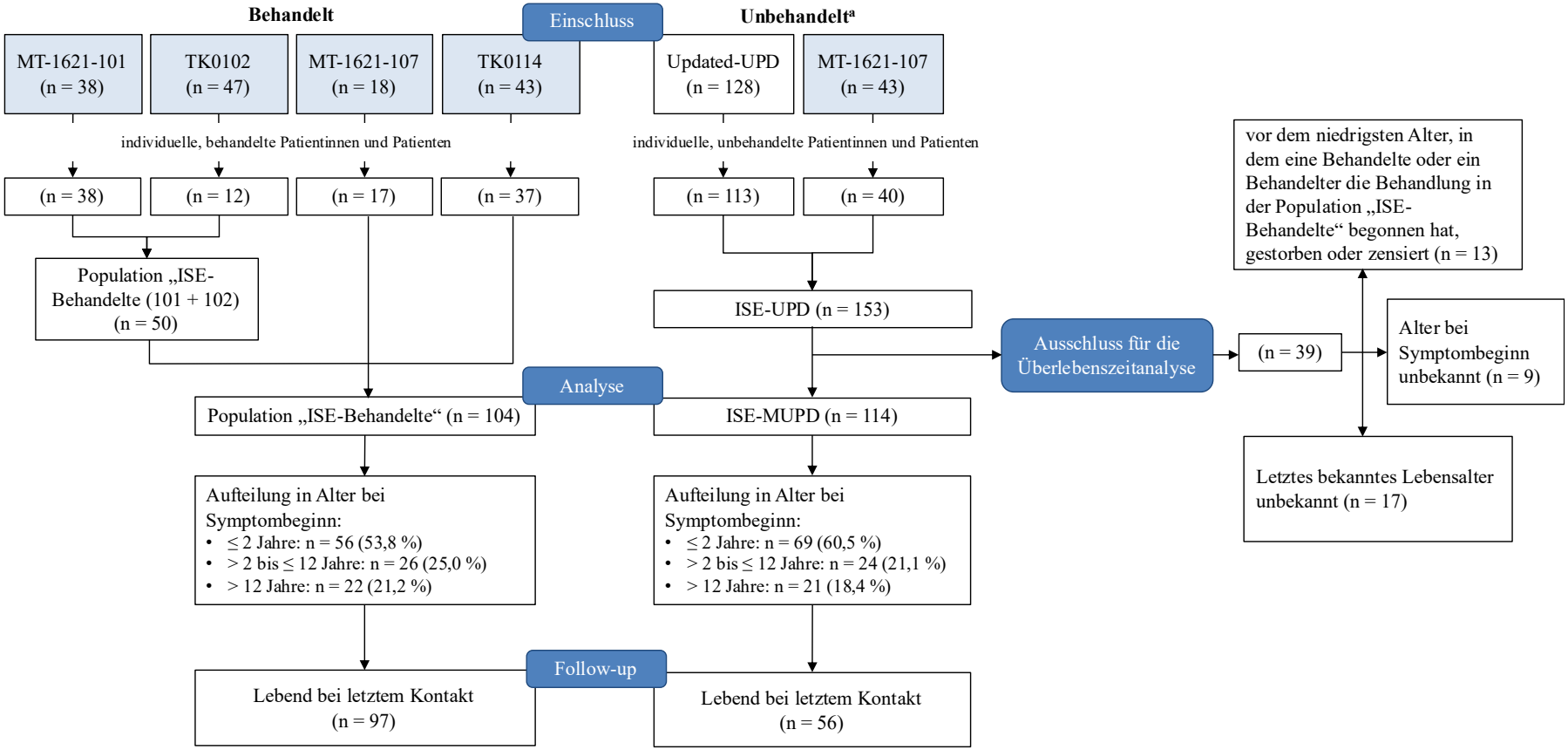


Abbildung 4-25: Patientenfluss der integrierten Zusammenfassung der Wirksamkeit (ISE)

a: Der hier dargestellte Patientenfluss der ISE berücksichtigt für die Studie TK0102 den Datenschnitt vom 15. März 2024. Bei dem Datenschnitt der ISE von 2024 wurde ein Unbehandelter doppelt gezählt. Diese Dopplung wurde bei dem Datenschnitt der ISE, der für die Studie TK0102 den Datenschnitt vom 14. März 2025 berücksichtigt und in Abschnitt 4.3.2.3 des vorliegenden Dossier dargestellt wird, entfernt.

Integrated Summary of Safety (ISS)

Tabelle 4-127 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Integrated Summary of Safety (ISS) nach STROBE 2008

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
Titel und Abstract	1	**Titel** Integrated Summary of Safety (ISS) **Zusammenfassung** Integrierte Zusammenfassung der Verträglichkeit von Doxecitin und Doxribtimin mit gepoolten Daten von Behandelten mit TK2d der Studien MT-1621-101, TK0102, MT-1621-107 und TK0114, sowie gesunden Behandelten der Studien MT-1621-103, MT-1621-105 und Behandelten mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz der Studie MT-1621-106 mit dem Ziel, die Verträglichkeit von Doxecitin und Doxribtimin eingehender zu untersuchen.
Einleitung		
Hintergrund/ Rationale	2	**Wissenschaftlicher Hintergrund** Die TK2d ist eine ultra-seltene und lebensbedrohliche genetische mitochondriale Erkrankung, die zu der Gruppe der autosomal rezessiv vererbten mitochondrialen Erkrankungen zählt. Diese umfassen klinisch und genetisch heterogene Erkrankungen, die mit einer Verringerung der mtDNA-Kopienzahl in den Geweben einhergehen und zu einer unzureichenden Synthese der mitochondrialen Atmungskettenkomplexe führen. Mutationen im *TK2*-Gen beeinträchtigen den mitochondrialen Nukleotid Salvage-Pathway, der für die Synthese von dNTP erforderlich ist. Der Nukleotid Salvage-Pathway in Mitochondrien ist unerlässlich, da kein interner mitochondrialer Mechanismus für die de novo Synthese von Nukleotiden vorhanden ist. Zum Zeitpunkt der integrierten Analyse gab es keine Arzneimittel zur Behandlung der TK2d, die Behandlung beschränkte sich auf unterstützende und invasive Therapien. Das Erkrankungsmanagement umfasste eine koordinierte multidisziplinäre Behandlung mit Beteiligung von Neurologie, Pulmologie, Gastroenterologie, rehabilitativer Medizin und Physiotherapie. Bei der Therapie standen zum Zeitpunkt der integrierten Analyse die Lungenfunktion, die Nahrungsaufnahme und die Verbesserung bzw. Erhaltung der motorischen Funktionen im Vordergrund. Die Behandlung mit Pyrimidin-Nukleos(t)iden ist die erste medikamentöse Therapie der TK2d. Dadurch werden dem Körper zusätzlich Pyrimidin-Nukleoside für die Bildung der mtDNA in den Mitochondrien zur Verfügung gestellt. So können Körperfunktionen verbessert und der Krankheitsverlauf stabilisiert werden. **Rationale** Ziel dieser integrierten Analyse war es, eine umfassendere Untersuchung der Verträglichkeitsparameter (unter anderem UE, Laborwerte und Vitalparameter) von mit Doxecitin und Doxribtimin Behandelten zu ermöglichen. In diesem Zusammenhang sollten seltener auftretende UE erfasst und Daten zu Subgruppen von besonderem Interesse anhand eines größeren Datensets im Vergleich zu den jeweiligen Einzelstudien generiert werden.
Zielsetzungen	3	Das Ziel war es, die Verträglichkeit von Doxecitin und Doxribtimin anhand eines integrierten Datensets zu beurteilen.

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
Methoden		
Studiendesign	4	Die in dieser ISS-Datenanalyse dargestellten Verträglichkeitsanalysen umfassen Daten aus drei Phase II-Studien mit TK2d-Patientinnen und -Patienten (Studie MT-1621-101, Studie TK0102 und Studie MT-1621-107), dem globalen EAP (Studie TK0113, Datenauswertung in Studie TK0114), zwei Phase I-Studien mit Gesunden (Studie MT-1621-103 und Studie MT-1621-105) sowie einer Phase I-Studie mit Gesunden ohne TK2d und Patientinnen und Patienten mit moderater oder schwerwiegender Niereninsuffizienz (Studie MT-1621-106). Die im Rahmen der ISS für die integrierte Analyse betrachteten Studien mit TK2d-Patientinnen und -Patienten waren einarmige Studien. Obwohl keine Gruppe zur Bewertung der Verträglichkeit verfügbar war, wurde das in der Literatur beschriebene Krankheitsbild (unter anderem Symptome und klinische Manifestation) für Patientinnen und Patienten mit TK2d bei der Auswertung der Verträglichkeitsanalysen im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms berücksichtigt. Die Hauptergebnisse der ISS zur Unterstützung der Verträglichkeit von Doxecitin und Doxribtimin bei Behandelten stammen aus einer gepoolten Analyse von Daten der klinischen Phase II-Studien MT-1621-101, TK0102 und MT-1621-107 (soweit vorhanden). Die Behandelten dieser drei Studien bilden fortan die gepoolte ISS-Verträglichkeitspopulation. Die retrospektive Datenerhebung der Studie MT-1621-107 war auf bestimmte Variablen beschränkt (Disposition, demografische Daten, krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika, Behandlungsexposition; SUE, die zum Tod führten; UE oder SUE, die zu einem Behandlungsabbruch, einer -unterbrechung oder einer Dosisreduktion führten), daher wird die gepoolte ISS-Verträglichkeitspopulation nur Behandelte aus der Studie MT-1621-107 umfassen, wo eine Datenerhebung für diese stattgefunden hat. Aufgrund des EAP-Charakters der zugrunde liegenden Studie TK0113 und der begrenzten Verträglichkeitsdaten wurde die Studie TK0114 nicht in der gepoolten Verträglichkeitsanalyse berücksichtigt. Für die Studie TK0114 wurden erhobene Verträglichkeitsdaten bis zum Stichtag 01. März 2024 separat dargestellt. Die Studie TK0114 gilt als abgeschlossen. Die Analyse der Daten der Phase I-Studien MT-1621-103, MT-1621-105 und MT-1621-106 wurden ebenfalls separat zusammengefasst und dargestellt. Für die folgenden Items wird nur die gepoolte ISS-Verträglichkeitsanalyse näher beschrieben und dargestellt. Die Daten der drei Phase I-Studien wie auch die Daten der Studie TK0114, welche nicht in die gepoolte Verträglichkeitsanalyse eingeflossen sind, werden im weiteren Verlauf nicht im Detail beschrieben. Ergänzende Informationen und Ergebnisse dieser Einzelstudien MT-1621-103, MT-1621-105 und MT-1621-106 (Phase I-Studien) sowie der Studie TK0114 sind dem Bericht der ISS zu entnehmen (31). Ergebnisse der Studie TK0114 werden zudem in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.2.3 und in Abschnitt 4.3.2.3.3.3.1.1 des vorliegenden Dossiers beschrieben. Eine Übersicht der in die gepoolte ISS-Verträglichkeitsanalyse eingeflossenen Studien ist in Abbildung 4-26 dargestellt.

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
Rahmen	5	Informationen zu Anzahl und Ort der Studienzentren, zu den Studienzeiträumen und zur mittleren Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten der einzelnen Studien, auf denen die gepoolte ISS-Verträglichkeitsanalyse basiert, können den Anhängen 4-E bzw. den Studienunterlagen (40-42) der jeweiligen Einzelstudie entnommen werden.
Studienteilnehmer	6	***Ein- und Ausschlusskriterien*** Bei der gepoolten Verträglichkeitsanalyse handelt es sich um eine zusammenfassende integrierte Datenanalyse einzelner Studien. Für diese Datenanalyse wurden keine spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Es galten die Ein- bzw. Ausschlusskriterien der jeweiligen Einzelstudien, welche den Studienunterlagen (40-42) bzw. den Anhängen 4-E der jeweiligen Studie zu entnehmen sind. **Studienmedikation** dC/dT sind die aktiven Bestandteile von Doxecitin und Doxribtimin (GMP-konforme Formulierung) sowie von dCMP/dTMP (47). Vor dem Hintergrund der Seltenheit der Erkrankung und der damit einhergehenden Evidenzlage tragen alle in den zulassungsbegründenden Studien verwendeten Formulierungen des Studienmedikaments zum Verständnis der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Doxecitin und Doxribtimin bei. Daher wurden im Rahmen der ISS Studien mit nicht GMP-konformem dCMP/dTMP bzw. dC/dT und mit GMP-konformem Doxecitin und Doxribtimin eingeschlossen. Der Sponsor hat die analytische Vergleichbarkeit aller drei Formulierungen in Bezug auf ihre chemischen und physikochemischen Qualitätsmerkmale nachgewiesen (48, 49). Im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms durchgeführte Proof-of-Concept-Studien in Mausmodellen zeigten, dass oral verabreichtes dCMP/dTMP rasch zu dC/dT umgesetzt wurde, dessen Konzentrationen im Blut im weiteren Verlauf anstiegen (50). In klinisch-pharmakologischen Studien an gesunden Probandinnen und Probanden, die mit Doxecitin und Doxribtimin behandelt wurden, wurde ebenfalls ein Anstieg der aktiven Bestandteile dC/dT im Blut festgestellt (50-52). Darüber hinaus konnten in Mäusen alle therapeutischen Effekte der Behandlung mit dCMP/dTMP durch eine Behandlung mit dC/dT rekonstituiert werden (50). In der Fachliteratur gibt es keine Anhaltspunkte für eine Reduktion der biologischen Wirkung von dC/dT durch die in der GMP-konformen Formulierung enthaltenen Trägerstoffe (53). Es ist nicht davon auszugehen, dass die Bioverfügbarkeit in der GMP-konformen Formulierung durch die enthaltenen Trägerstoffe eingeschränkt wird, da für diese Trägerstoffe keine Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit verschiedener vergleichbarer Nukleoside beobachtet wurden (53). Der Sponsor hat das Studienmedikament so definiert, dass es die Verwendung von nicht GMP-konformen Pyrimidin-Nukleos(t)iden und Doxecitin und Doxribtimin einschließt. Zu beachten ist, dass in den Übersichtstabellen, Abbildungen und Auflistungen der Ergebnisse die alten Namenskonventionen für die chemisch reine Formulierung nach Reinheitsgraden (nicht GMP-konform, dCMP/dTMP oder dC/dT) und Doxecitin und Doxribtimin (einschließlich der Bezeichnung MT1621) verwendet werden. **Gruppen** In den Zusammenfassungen der gepoolten Daten werden die Patientinnen und Patienten nach Formulierung des erhaltenen Studienmedikaments zusammengefasst. Eine einzelne Person kann dabei in ein- und derselben Tabelle mehreren Gruppen zugeordnet sein (d. h. nicht GMP-konforme Formulierung und Doxecitin und Doxribtimin).

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		Für Zusammenfassungen von gepoolten Daten, die keine Daten aus der Studie MT-1621-107 enthalten (weil die jeweiligen Daten hier nicht erhoben wurden), werden folgende Gruppen dargestellt: • chemisch rein: Behandelte, die (nicht GMP-konformes) dC/dT oder dCMP/dTMP in der Studie MT-1621-101 erhielten, sowie Behandelte, die vor der Aufnahme in die Studie TK0102 dC/dT oder dCMP/dTMP erhielten. • MT1621: Behandelte, die in der Studie TK0102 (GMP-konformes) Doxecitin und Doxribtimin erhielten. • Alle Formulierungen: Behandelte, die ein beliebiges Studienmedikament (dC/dT, dCMP/dTMP oder Doxecitin und Doxribtimin) in der Studie MT-1621-101 oder in der Studie TK0102 erhielten. Für Zusammenfassungen gepoolter Daten, einschließlich der Daten aus der Studie MT-1621-107, werden die folgenden zusätzlichen Gruppen dargestellt: • Studie MT-1621-107 chemisch rein: Behandelte, die dC/dT oder dCMP/dTMP in der Studie MT-1621-107 erhielten. • Studie MT-1621-107 MT1621: Behandelte, die Doxecitin und Doxribtimin in der Studie MT-1621-107 erhielten. • Studie MT-1621-107 alle Formulierungen: Behandelte, denen ein beliebiges Studienmedikament in MT-1621-107 verabreicht wurde (dC/dT, dCMP/dTMP oder Doxecitin und Doxribtimin). • Alle Formulierungen, alle Studien: Behandelte, die eine beliebige Formuliserung des Studienmedikaments (dC/dT, dCMP/dTMP oder Doxecitin und Doxribtimin) in den Studien MT-1621-101, TK0102 oder MT-1621-107 erhielten. **Populationen** ***ISS-Verträglichkeitspopulation*** Die ISS-Verträglichkeitspopulation umfasst neben der gepoolten ISS-Verträglichkeitspopulation (n = 67, s. unten) auch gesunde und niereninsuffiziente Behandelte aus drei Phase I-Studien sowie Behandelte mit TK2d aus der Studie TK0114: • Phase I-Studien: o Studie MT-1621-103, Studie MT-1621-105, Studie MT-1621-106: n = 45 gesunde Behandelte o Studie MT-1621-106: n = 16 niereninsuffiziente Behandelte • Studie TK0114: n = 43 Behandelte mit TK2d Diese Population umfasst Behandelte, die die Studienmedikation in jeglicher Formulierung erhalten haben. ***Gepoolte ISS-Verträglichkeitspopulation*** Die gepoolte ISS-Verträglichkeitspopulation umfasst alle Patientinnen und Patienten, die die Studienmedikation (in jeglicher Formulierung) erhalten haben. Insgesamt wurden 67 individuelle TK2d-Patientinnen und -Patienten in die gepoolte ISS-Verträglichkeitspopulation eingeschlossen. • 38 Patientinnen und Patienten aus Studie MT-1621-101 • 12 Patientinnen und Patienten aus Studie TK0102 • 17 Patientinnen und Patienten aus Studie MT-1621-107

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		Informationen zu den Studienorten der Studien, auf denen die gepoolte ISS-Verträglichkeitspopulation basiert, können den Anhängen 4-E bzw. den Studienunterlagen der jeweiligen Einzelstudie entnommen werden (40-42).
Variablen	7	**Erhobene Variablen:** • Demografische und Baseline-Charakteristika • Medizinische Vorgeschichte • Vor- und Begleitmedikation • Behandlungsexposition • UE • Klinische Laborparameter • Vitalzeichen • Schwangerschaft • EKG (wurde nur für die gepoolte Analyse der Studien MT-1621-101 und TK0102 ausgewertet). **Explorative Endpunkte** • Dosisabhängigkeit des Studienmedikaments • Mögliche Wechselwirkungen zwischen Studienmedikament und demografischen Merkmalen • Mögliche Wechselwirkungen zwischen Studienmedikament und Vor-/ Begleiterkrankungen • Mögliche Wechselwirkungen zwischen Studienmedikament und bei mitochondrialen Erkrankungen häufig verwendeten Nahrungsergänzungsmitteln • Mögliche Entzugserscheinungen
Datenquellen/ Messmethoden	8	Die Hauptergebnisse der ISS zur Unterstützung der Verträglichkeit von Doxecitin und Doxribtimin bei behandelten TK2d-Patientinnen und -Patienten stammen aus einer gepoolten Analyse von Daten der klinischen Phase II-Studien MT-1621-101, TK0102 und MT-1621-107 (soweit vorhanden). Als Datenquelle für die ISS dienten dabei die in den Einzelstudien erhobenen Daten, welche den jeweiligen Studienunterlagen entnommen wurden. Zum Zeitpunkt der ISS-Datenerhebung waren die Studien MT-1621-101 und MT-1621-107 abgeschlossen und die Studie TK0102 laufend (abgeschlossen nach Dossiereinreichung). Für die Studie TK0102 wurde der Datenschnitt vom 15. März 2024 berücksichtigt. Patientinnen und Patienten, die in die Studie TK0114 eingeschlossen waren, konnten auch in die Studie MT-1621-107 eingeschlossen worden sein. Für die integrierte Verträglichkeitsanalyse wurden alle im Rahmen der Studie MT-1621-107 erfassten Verträglichkeitsinformationen berücksichtigt und innerhalb der gepoolten ISS-Verträglichkeitspopulation zusammengefasst. Für diese Patientinnen und Patienten wurden alle Verträglichkeitsdaten, die in der Studie TK0114 nach dem Datenschnitt der Studie MT-1621-107 (21. Januar 2022) erfasst wurden, separat als Teil der Ergebnisse der Studie TK0114 zusammengefasst. Für die Studie TK0114 wurden Daten bis zum Stichtag 01. März 2024 berücksichtigt. Die Analyse der Daten der Phase I-Studien MT-1621-103, MT-1621-105 und MT-1621-106 wurden ebenfalls separat zusammengefasst und dargestellt. Die in den einzelnen Studien angewendeten Messmethoden können den jeweiligen Studienunterlagen entnommen werden (33, 40-42).

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
Bias	9	Aufgrund des Designs sind die ISS und deren Ergebnisse potenziell hoch verzerrt.
Studiengröße	10	Es wurde keine formale Fallzahlberechnung durchgeführt. Es wurden insgesamt 67 Patientinnen und Patienten in die gepoolte ISS-Verträglichkeitspopulation eingeschlossen.
Quantitative Variablen	11	**Verträglichkeitsendpunkte** Quantitative Angaben zum Alter bei Symptombeginn, zum Alter bei Behandlungsbeginn, zur Behandlungsdauer, zur erhaltenen Dosis und zur Zeit bis zum Auftreten des UE wurden den Patientenakten entnommen. Es wurden folgende Kategorien gebildet: • Alter bei Symptombeginn o Kategorie 1: ▪ ≤ 2 Jahre ▪ > 2 und ≤ 12 Jahre ▪ > 12 Jahre o Kategorie 2: ▪ ≤ 12 Jahre ▪ > 12 Jahre • Alter bei Behandlungsbeginn o Kategorie 1: ▪ ≤ 2 Jahre ▪ > 2 und ≤ 12 Jahre ▪ > 12 und < 18 Jahre ▪ ≥ 18 Jahre o Kategorie 2: ▪ ≤ 18 Jahre ▪ > 18 Jahre • Behandlungsdauer o ≤ 1 Jahr o > 1 Jahr und ≤ 3 Jahre o > 3 Jahr und ≤ 5 Jahre o > 5 Jahre • erhaltene Dosis (je Wirkstoff) o 200 mg/kg/Tag o ≥ 200 mg/kg/Tag bis ≤ 400 mg/kg/Tag • Zeit bis zum Auftreten des UE o < 3 Monate o ≥ 3 Monate bis < 6 Monate o ≥ 6 Monate bis < 12 Monate o ≥ 12 Monate

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		Die Behandlungsexposition wurde nach Behandlungsdauer, erhaltener Dosis, Alter bei Behandlungsbeginn und Alter bei Symptombeginn ≤ 12 Jahre dargestellt. Demografische und Baseline-Charakteristika wurden nach Alter bei Symptombeginn, Alter bei Behandlungsbeginn und Behandlungsdauer dargestellt. UE wurden nach Alter bei Symptombeginn, Alter bei Behandlungsbeginn, Behandlungsdauer und Zeit bis zum Auftreten dargestellt. UE von besonderem Interesse wurden nach erhaltener Dosis dargestellt.
Statistische Methoden	12	Die Daten der ISS wurden mit Hilfe von deskriptiven Statistiken dargestellt. Es wurden keine inferenzstatistischen Tests durchgeführt. Für kontinuierliche Variablen werden der MW, die SD, der Median, Q1, Q3 sowie Min und Max dargestellt. Kategorische Variablen werden als Anzahl der verfügbaren Messungen (n) und als Prozentanteil dargestellt. Die Veränderung zu Baseline wurde immer als T-B berechnet, wobei T der Wert während der Behandlung und B der Baseline-Wert ist. Die Veränderung zu Baseline wurde nur für Patientinnen und Patienten berechnet, für die Baseline- als auch Post-Baseline-Werte vorlagen. Wenn gleiche Daten in verschiedenen Studien erhoben wurden (z. B. in Studie MT-1621-101 und Studie TK0102 oder Studie MT-1621-107) und die Daten nicht übereinstimmten, wurden die Daten der letzten Studie, sofern sie dort nicht fehlten, für die Analyse verwendet. Im Allgemeinen wurden, sofern nicht anders angegeben, bei gepoolten Daten und Analysen die in den einzelnen Studien vorgenommenen Definitionen und Datenverarbeitungsregeln in die gepoolten Analysen übernommen, sofern zutreffend. Alle UE und alle Termini der medizinischen Vorgeschichte wurden nach MedDRA (Version 24.0 oder höher) kodiert. Begleitmedikationen wurden nach WHO Drug Version 2021, Global B3 Format kodiert. **Demografische und Baseline-Charakteristika** Demografische Daten und Baseline-Charakteristika wurden mit Hilfe der deskriptiven Statistik zusammengefasst und sowohl übergreifend als auch nach Alter bei Symptombeginn, Alter bei Behandlungsbeginn, Dauer der Behandlung, Geschlecht und geografische Region des Wohnortes dargestellt. Eine Übersicht über die erhobenen demografischen und Baseline-Charakteristika ist in Abschnitt 4.2.5.2.1 und im ISS-SAP zu finden (63). Kategorische Zusammenfassungen des Gewichts (< Median (kg) und ≥ Median (kg)) wurden nur für Behandelte < 10 Jahre dargestellt, wobei der Median auf der Grundlage des alters- und geschlechtsspezifischen Mediangewichts gemäß WHO- und CDC-Tabellen basiert: Für Behandelte, die zu Baseline < 2,0 Jahre alt waren, wurden die WHO-Wachstumsstandards verwendet: • https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards Für Behandelte im Alter von 2,0 bis < 10,0 Jahren zu Baseline wurden die CDC-Wachstumsstandards verwendet: • https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.html o am 10. August 2026 verfügbar unter: https://www.cdc.gov/growthcharts/cdc-charts.htm

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		Kategorische Zusammenfassungen des BMI (< Median (kg/m^2) und ≥ Median (kg/m^2)) wurden definiert für Behandelte, die bei Baseline ≥ 10,0 Jahre alt waren. Der mediane BMI wurde wie folgt definiert: Für Behandelte ≥ 10,0 bis < 18 Jahre bei Baseline basiert der Median auf dem alters- und geschlechtsspezifischen BMI gemäß den CDC-Tabellen: • https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.html o am 10. August 2026 verfügbar unter: https://www.cdc.gov/growthcharts/cdc-charts.htm Für Behandelte, die bei Baseline ≥ 18,0 Jahre alt waren, wurde der Median des BMI anhand einer Standard-Medianberechnung ermittelt (z. B. nicht geschlechts- und altersspezifisch). **Medizinische Vorgeschichte** Medizinische Ereignisse, die vor einer Behandlung mit Studienmedikamenten aufgetreten sind, wurden im Rahmen der medizinischen Vorgeschichte erhoben. Die Zusammenfassungen wurden nach SOC alphabetisch geordnet, dann nach absteigender Häufigkeit des PT, danach wenn nötig alphabetisch. Daten zur medizinischen Vorgeschichte wurden in der Studie MT-1621-107 nicht erhoben. **Vor- und Begleitmedikation** Die Anzahl und der Prozentsatz der Behandelten, die vor der jeweiligen Studie eine Vortherapie erhalten oder während der jeweiligen Studie eine Begleitmedikation eingenommen haben, wurden nach ATC-Klassifikation (Stufe 2 und 4) und nach PN in Tabellen zusammengefasst. Als Vortherapie galten alle Medikationen, die vor der ersten Dosis des Studienmedikaments abgesetzt wurden. Zu den Begleitmedikationen zählten alle Medikationen, die zwischen dem Beginn und dem Ende der Studienbehandlung eingenommen wurden, sowie alle Medikationen, die vor Beginn der Studienbehandlung begonnen und nach Beginn der Studienbehandlung weiterhin eingenommen wurden. Wenn nicht GMP-konforme Pyrimidin-Nukleos(t)ide oder Doxecitin und Doxribtimin auf dem Begleitmedikationsfragebogen der Studie TK0102 als „nach dem Ende der Studie MT-1621-101 und vor dem Beginn der Studie TK0102 oder der Studie MT-1621-107 eingenommen“ notiert wurden, wurde deren Einnahme für die integrierten Analysen als Studienmedikament und nicht als vorherige Medikation eingestuft und analysiert. Wenn bei den Behandelten der Studien MT-1621-101 und TK0102 die Daten für den Beginn und das Ende der Begleitmedikation in beiden Studien fehlten und die Medikation in beiden Studien als „laufend“ eingestuft wurden, wurde die in beiden Studien dokumentierte Begleitmedikation als ein Begleitmedikationsereignis gehandhabt. Die Verwendung von Nahrungsergänzungsmitteln für mitochondriale Erkrankungen wird nur für Behandelte mit TK2d aus den Daten zur Begleitmedikation abgeleitet. Weitere Details sind dem SAP Abschnitt 5.7 (63) zu entnehmen. Daten zu früherer und Begleitmedikation wurden für die Studie MT-1621-107 nicht erhoben. **Behandlungsexposition** Nicht GMP-konformes dCMP/dTMP und/oder nicht GMP-konformes dC/dT wurden in der Studie MT-1621-101 verwendet. Doxecitin und Doxribtimin wurden in den Studien TK0102 und TK0114 sowie in den

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		Phase 1-Studien MT-1621-103, MT-1621-105 und MT-1621-106 verwendet. Sowohl nicht GMP-konforme Pyrimidin-Nukleos(t)ide als auch Doxecitin und Doxribtimin wurden in der Studie MT-1621-107 verwendet. ***Behandlungsdauer*** Die Behandlungsdauer in Monaten wurde auf eine von zwei Arten berechnet: • Für Behandelte ohne Dosisunterbrechungen wurde die Behandlungsdauer in Monaten berechnet als (Datum der letzten Dosis - Datum der ersten Dosis + 1)/(365,25/13). • Für Behandelte mit Dosisunterbrechungen wurde die Behandlungsdauer in Monaten berechnet als Summe von (Datum der Enddosis - Datum der Anfangsdosis) + 1 für jeden einzelnen Dosierungszeitraum geteilt durch (365,25/13). Die Behandlungsdauer wurde für alle Formulierungen des Studienmedikaments insgesamt sowie getrennt für dC/dT, dCMP/dTMP sowie Doxecitin und Doxribtimin berechnet. Es werden deskriptive Statistiken für die Behandlungsdauer (Monate) insgesamt und für die folgenden Subgruppen dargestellt: • Alter bei Symptombeginn • Alter bei Behandlungsbeginn • Geschlecht • geografische Region des Wohnortes Deskriptive Statistiken zur Dosis (mg/kg/Tag und mg/Tag) werden für alle Formulierungen des Studienmedikaments insgesamt sowie nach • Alter bei Symptombeginn • Alter bei Behandlungsbeginn • Geschlecht • geografischer Region des Wohnortes dargestellt. Die Darstellung der Menge des verabreichten Medikaments (mg/Tag) wurde auf die Studien MT-1621-101 und TK0102 beschränkt, da für die Studie MT-1621-107 keine Angaben zur Dosierung in dieser Einheit verfügbar waren. Die gesamte Behandlungsdauer für jede Behandelte bzw. jeden Behandelten in Jahren basiert auf der Behandlungsdauer wie oben definiert (umgerechnet von Monaten in Tage durch Multiplikation mit 28) geteilt durch 365,25, wobei gegebenenfalls Behandlungsunterbrechungen berücksichtigt wurden. Die gesamte Behandlungsdauer für jeden Behandelten in Jahren wurde mithilfe von deskriptiven Statistiken insgesamt sowie nach • Alter bei Symptombeginn • Alter bei Behandlungsbeginn • Geschlecht • geografischer Region des Wohnortes zusammengefasst. Darüber hinaus wurde die Zahl der Behandelten nach der Dauer der Behandlung in folgende Kategorien eingeteilt, wobei ein Monat aus 28 Tagen und ein Jahr aus 365,25 Tagen besteht:

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		• mindestens eine Dosis • 2 Tage bis < 1 Monat • 1 Monat bis < 3 Monate • 3 Monate bis < 6 Monate • 6 Monate bis < 12 Monate • 12 Monate bis < 15 Monate • 15 Monate bis < 18 Monate • 18 Monate bis < 2 Jahre • 2 Jahre bis < 5 Jahre • 5 Jahre oder mehr **UE** Für alle Verträglichkeitsendpunkte erfolgte eine deskriptive Darstellung der Verträglichkeitspopulation. • Der Schweregrad eines UE wurde mittels CTCAE v.5.0 bewertet • Es wurde eine Analyse der Inzidenzrate von UE unter Berücksichtigung der Zeit unter Risiko durchgeführt (expositionsbereinigte Inzidenzrate) • Es wurde eine Analyse aller UE, bereinigt um die Expositionsjahre der Patientin bzw. des Patienten, durchgeführt (expositionsbereinigte Ereignisraten) • Die kumulativen Inzidenzraten von schwerwiegenden UE und UE von Interesse (STOI) werden nach SOC und PT dargestellt • Die Anzahl und der Prozentsatz der Behandelten, die UE erlebten, werden nach SOC, PT und dem Zeitpunkt des Auftretens dargestellt • Die Zeit bis zum ersten Auftreten der einzelnen STOI wird anhand von Kaplan-Meier-Kurven und der medianen Zeit bis zum ersten Auftreten untersucht. Die Kaplan-Meier-Kurven werden für alle Formulierungen und für die einzelnen Formulierungen des Studienmedikaments berechnet. Zusammenfassende Kaplan-Meier-Tabellen, einschließlich der durch die Kaplan-Meier-Analyse ermittelten Überlebens-schätzungen, werden für alle Formulierungen und für die einzelnen Formulierungen des Studienmedikaments ermittelt. • Die Dauer eines jeden UE wurde für jede STOI und innerhalb jedes PT unter der angegebenen STOI zusammengefasst. Die Anzahl der UE mit verfügbaren Daten zu Dauer, MW, SD, Median, Min, Max sowie dem 25. und 75. Perzentil für die Ereignisdauer wurden dargestellt. Der Behandlungsverlauf und der Verlauf der mit der Studienmedikation assoziierten STOI wurde mithilfe von Swimmer Plots visualisiert. • Folgende deskriptive Auswertungen (n [%]) zu den UE wurden dargestellt: o UE Gesamtraten o UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren o UE, die zum Behandlungsabbruch führten (einschließlich Studie MT-1621-107) o UE, die zu einer Dosisanpassung führten (einschließlich Studie MT-1621-107) o STOI o SUE

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		○ SUE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren ○ SUE, die zum Behandlungsabbruch führten (einschließlich Studie MT-1621-107) ○ SUE, die zu einer Dosisanpassung führten (einschließlich Studie MT-1621-107) ○ SUE, die zum Tod führten (einschließlich Studie MT-1621-107) Die UE wurden auch nach Alter bei Symptombeginn dargestellt. • Darüber hinaus wurden folgende deskriptive Auswertungen (Anzahl und Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis (n (%)) zu den UE dargestellt: ○ UE nach SOC und PT ○ UE und Häufigkeit jedes UE nach PT in absteigender Häufigkeit ○ UE nach SOC, PT und Schweregrad ○ UE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, nach SOC und PT ○ UE, die zum Behandlungsabbruch führten, nach SOC und PT (einschließlich Studie MT-1621-107) ○ UE, die zu einer Dosisanpassung führten, nach SOC und PT (einschließlich Studie MT-1621-107) ○ STOI nach SOC und PT ○ STOI, welches zu einer Dosisreduktion führte, nach STOI und PT (einschließlich Studie MT-1621-107) ○ STOI wurden nach dem Ausgang des Ereignisses tabellarisch zusammengefasst. Die Anzahl und der Prozentsatz der Patientinnen und Patienten wurde insgesamt, sowie für jedes STOI und für jeden PT unter dem jeweiligen STOI dargestellt. ○ UE, welche auf das körperliche Wachstum von Säuglingen und Kindern, auf die neuronale Entwicklung, das Verhalten und die Endokrinologie bezogen sind ○ SUE nach SOC und PT ○ SUE und Häufigkeit jedes SUE nach PT ○ SUE nach SOC, PT und Schweregrad ○ SUE, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, nach SOC und PT ○ SUE, die zum Behandlungsabbruch führten, nach SOC und PT (einschließlich Studie MT-1621-107) ○ SUE, die zu einer Dosisanpassung führten, nach SOC und PT (einschließlich Studie MT-1621-107) ○ SUE, die zum Tod führten, nach SOC und PT (einschließlich Studie MT-1621-107) Eine Übersicht über alle UE wurde tabellarisch dargestellt. Ebenso wurden Übersichtstabellen der UE nach PT und der SUE nach PT in Abhängigkeit von Alter bei Symptombeginn, Alter bei Behandlungsbeginn, Behandlungsdauer, Geschlecht, Ethnizität und der geografischen Region des Wohnortes erstellt. Weiterführende Informationen zu den erhobenen UE können dem SAP entnommen werden (63).

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		Klinische Laboranalysen • Laborergebnisse von TK2d-Patientinnen und -Patienten wurden zusammengefasst und nach dem SI präsentiert. • Quantitative Hämatologie-, Gerinnungs- und biochemische Ergebnisse wurden nach Zeitpunkten tabellarisch dargestellt. Für jeden Analyten werden zusammenfassende Statistiken für die beobachteten Werte und für die Veränderungen zu Baseline zu jedem Zeitpunkt präsentiert. • Die Ergebnisse der quantitativen Hämatologie-, Gerinnungs- und biochemischen Labortests werden gemäß der CTCAE Version 5 eingeordnet, wo zutreffend. **Vitalzeichen** Die beobachteten Werte und die Veränderungen zu Baseline der Vitalparameter in jedem Visitenintervall wurden für TK2d-Patientinnen und -Patienten mithilfe von deskriptiver Statistik beschrieben. **Subgruppenanalysen** Die Subgruppen wurden durch die Baseline-Werte definiert, sofern nicht anders angegeben. Alter und Dauer wurden bis auf eine Dezimalstelle genau berechnet. Zum Beispiel wurde ein Alter von 2,1 Jahren als > 2,0 Jahre alt kategorisiert. Eine Dauer von 1,1 Jahren wurde als > 1,0 und < 3,0 Jahre eingestuft. Für die folgenden Variablen wurden innerhalb der gepoolten ISS-Verträglichkeitspopulation jeweils die folgenden Subgruppenanalysen dargestellt: • Alter bei Symptombeginn: o Kategorie 1: ≤ 2,0 Jahre alt; > 2,0 und < 12,0 Jahre alt; > 12,0 Jahre alt o Kategorie 2: < 12,0 Jahre alt; > 12,0 Jahre alt • Alter bei Behandlungsbeginn (in Jahren, beliebige Behandlung): o Kategorie 1: ≤ 2,0 Jahre alt; > 2,0 und ≤ 12,0 Jahre alt; > 12,0 und < 18,0 Jahre alt; ≥ 18,0 Jahre alt o Kategorie 2: < 18,0 Jahre alt; > 18,0 Jahre alt • Behandlungsdauer (beliebige Formulierung des Studienmedikaments): o ≤ 1,0 Jahr; > 1,0 Jahr und ≤ 3,0 Jahre; > 3,0 Jahre und < 5,0 Jahre; > 5,0 Jahre • Geschlecht: o weiblich, männlich • Geografische Region des Wohnortes: o Nordamerika, Europa, Rest der Welt **Umgang mit fehlenden Daten** Die Imputation fehlender Daten erfolgte in den einzelnen Studien für das Datum des Symptombeginns, das jeweilige Datum des Beginns und des Endes der Einnahme der Begleitmedikation, das jeweilige Datum des Beginns und des Endes von UE, das jeweilige Datum des Beginns und des Endes von Krankenhauseinweisungen und -entlassungen, das jeweilige Datum des Beginns und des Endes der Verträglichkeitsbeurteilung (z. B. Labor- und Vitalzeichenerfassung) sowie des Beginns und des Endes der Behandlung mit dem Studienmedikament. Die Imputationen wurden gegebenenfalls auf die gepoolten Studiendaten übertragen, wo dies

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
		angemessen war. Eine weitere Imputation konnte während des Prozesses des Zusammenfassens fortlaufender Ereignisse und Expositionsintervalle über Studien hinweg notwendig sein. Die Imputationsregeln für gepoolte Analysen werden im Dokument „Doxecitine and Doxribtimine development program imputation rules (Amendment 2)“ (74) erläutert. **Sensitivitätsanalysen** Es waren keine Sensitivitätsanalysen geplant.
Ergebnisse		

Teilnehmer	13	**Eingeschlossene Patientinnen und Patienten**
		ISS: n = 171
		ISS-Verträglichkeitspopulation: n = 171
		• Studie TK0114: n = 43
		• Phase I-Studien: n = 61
		  ○ Studie MT-1621-103: n = 14
		  ○ Studie MT-1621-105: n = 15
		  ○ Studie MT-1621-106: n = 32
		• gepoolte ISS-Verträglichkeitspopulation (Phase II-Studien): n = 67 individuelle Patientinnen und Patienten
		  ○ Studie MT-1621-101: n = 38
		  ○ Studie TK0102: n = 12
		  ○ Studie MT-1621-107: n = 17
		  ○ Gepoolte ISS-Verträglichkeitspopulation ohne Patientinnen und Patienten ohne Datenerhebung in Studie MT-1621-107: n = 50
		  ▪ Studie MT-1621-101: n = 38
		  ▪ Studie TK0102: n = 12
		Graphische Darstellung mittels Flussdiagramm in Abbildung 4-26

Deskriptive Daten	14	s. Abschnitt 4.3.2.3.2.1.2.2
Ergebnisse	15 & 16	s. Abschnitt 4.3.2.3.3.3 Die Daten der Phase I-Studien wie auch die Daten der Studie TK0114, welche nicht in die gepoolte Verträglichkeitsanalyse eingeflossen sind, werden im weiteren Verlauf nicht im Detail beschrieben. Ergänzende Informationen und Ergebnisse der Einzelstudien MT-1621-103, MT-1621-105 und MT-1621-106 (Phase I-Studien) sowie der Studie TK0114 sind dem Bericht der ISS zu entnehmen (31, 33, 51, 52, 59, 60).
Weitere Auswertungen	17	s. Abschnitt 4.3.2.3.3.3.1
Diskussion		
Hauptergebnisse	18	s. Abschnitt 4.4.2
Einschränkungen	19	Aufgrund des retrospektiven Charakters und der fehlenden Randomisierung ist das Evidenzlevel als gering zu bewerten (Evidenzlevel IV).
Interpretation	20	Mit der ISS konnte die Verträglichkeit von Doxecitin und Doxribtimin im Hinblick auf (seltene) UE, Laborwerte und Vitalparameter eingehender bewertet werden.

Thema[a]	Item[a]	Studieninformation
Übertragbarkeit	21	Die Studie ist valide und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (Abschnitt 4.3.2.3.2.3).
a: nach STROBE 2008 (143)		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

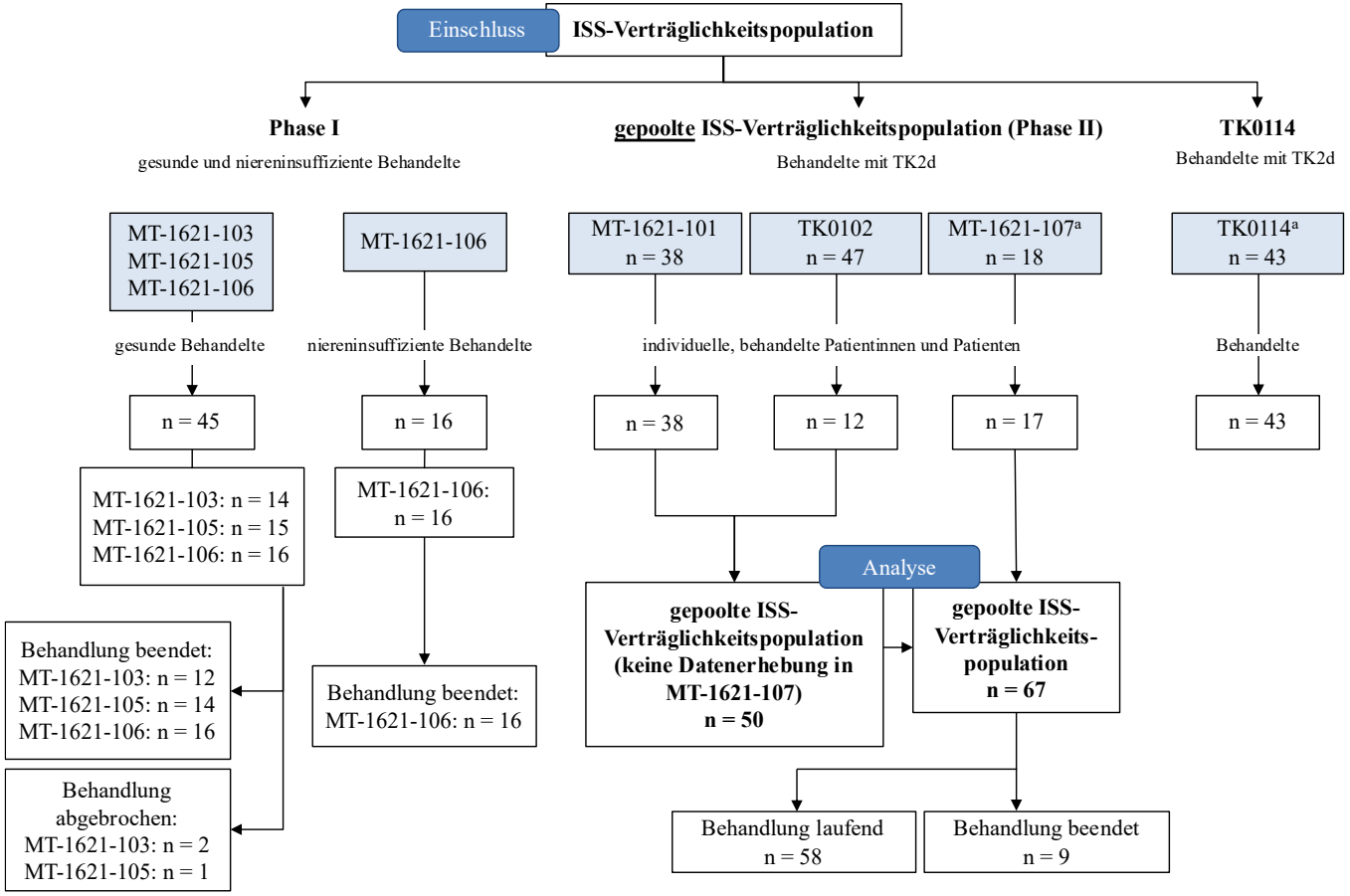


Abbildung 4-26: Patientenfluss der integrierten Zusammenfassung der Verträglichkeit (ISS)

a: Patientinnen und Patienten, die an der Studie TK0114 teilgenommen haben, konnten auch an MT-1621-107 teilgenommen haben. Alle verfügbaren Verträglichkeitsdaten, die in der Studie MT-1621-107 erfasst wurden, wurden in der gepoolten ISS-Verträglichkeitspopulation zusammengefasst. Zusätzliche Verträglichkeitsdaten, welche in der Studie TK0114 erhoben wurden, wurden separat zusammengefasst.

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.

Nachfolgend werden die Verzerrungspotenziale der ISE/ISE-ETT (Tabelle 4-128) und der ISS (Tabelle 4-129) dargestellt.

Bei der Studie TK0102 handelt es sich um eine prospektive, offene, einarmige Studie. Es wird daher generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen, sodass auf eine detaillierte Beschreibung des Verzerrungspotenzials in Anhang 4-F verzichtet wird.

Bei den Studien MT-1621-101, MT-1621-107, TK0114, TK0110 und TK0112 handelt es sich um nicht-interventionelle, multizentrische, retrospektive Chart Reviews mit zum Teil einarmiger Darstellung der Studiendaten. Die Updated-UPD beschreibt die aktualisierte Datenbank von Unbehandelten mit TK2d, welche mittels systematischer Literaturrecherche generiert wurde. Die Updated-UPD selbst wird in keiner Analyse verwendet, bildet jedoch gemeinsam mit den Unbehandelten der Studie MT-1621-107 die ISE-UPD, die nach Anwendung der Ausschlusskriterien (ISE-MUPD) als unbehandelte historische Kontrollkohorte im Rahmen der ISE herangezogen wird. Gemäß Studienunterlagen sind im Rahmen der Studien MT-1621-101, MT-1621-107, TK0114, TK0110 und TK0112 sowie im Rahmen der Updated-UPD keine vergleichenden Analysen durchgeführt worden. Diese waren Teil der ISE/ISE-ETT (Tabelle 4-128). Es wird daher generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen, sodass auf eine detaillierte Beschreibung des Verzerrungspotenzials in Anhang 4-F verzichtet wird.

Tabelle 4-128 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für ISE

Studie: ISE/ISE-ETT

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
ISE-Bericht (65)	A
SAP der ISE (64)	B
Studie MT-1621-101 Studienbericht (40)	C
Studie TK0102 Interim-Studienbericht (41)	D
Studie MT-1621-107 Studienbericht (42)	E
Studie TK0114 Studienbericht (33)	F
Updated-UPD finaler Bericht (45)	G

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:

Quellen: A, B

Die ISE ist eine integrierte Analyse der Wirksamkeitsendpunkte von Behandelten und Unbehandelten mit TK2d, die in die Studien MT-1621-101, TK0102, MT-1621-107, TK0114, TK0110, TK0112, sowie in die Updated-UPD eingeschlossen wurden. Es handelt sich bei der ISE daher nicht um eine klassische klinische Studie gemäß ICH E3 Guidelines. Im Rahmen der ISE erfolgte keine Randomisierung.

Die ISE-ETT umfasst die im vorliegenden Dossier dargestellten adjustierten vergleichenden Analysen der Endpunkte zur Zeit bis zum Tod auf Datengrundlage der ISE.

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:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C, D, E, F, G

Die ISE umfasst Daten von Behandelten mit TK2d aus den Studien MT-1621-101, TK0102, MT-1621-107, TK0110, TK0112, TK0114, sowie Daten von Unbehandelten mit TK2d aus der Studie MT-1621-107 und aus Publikationen, die im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche identifiziert wurden (Updated-UPD).

Für die eingeschlossenen Studien sind die folgenden Zeiträume maßgeblich:

- Studie MT-1621-101: 30. Oktober 2018 bis 28. März 2019
- Studie TK0102: 10. Juli 2019 - nach Dossiereinreichung abgeschlossen (Datenschnitte: 15. März 2024 und 14. März 2025, finaler Datenschnitt geplant für August 2026)
- Studie MT-1621-107: 22. September 2021 bis 21. Januar 2022
- Studie TK0114: Patientinnen und Patienten des globalen EAP (Studie TK0113) zum Stichtag 01. März 2024
- Updated-UPD: Einschluss Unbehandelten mit TK2d, die im Suchzeitraum vom 01. Januar 2016 bis einschließlich 17. Juni 2019 (101-UPD) und im Suchzeitraum vom 18. Juni 2019 bis einschließlich 31. Oktober 2021 (Aktualisierung der Recherche der 101-UPD; Updated-UPD) in der Literatur identifiziert wurden

Bis auf die Daten der Studie TK0102 wurden alle Daten in den anderen Studien retrospektiv erhoben.

Eine zeitliche Parallelität der Gruppen ist in der ISE und ISE-ETT somit nicht gewährleistet.

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B

Die Analyse der primären Endpunkte zur Zeit bis zum Tod erfolgte in der ISE sowohl auf der Basis von Matched-Pairs-Daten als auch von Unmatched-Daten. Bei der Matched-Pairs-Analyse wurden die Daten Behandelter mit den Daten einer historischen unbehandelten Kontrollkohorte verglichen. Es erfolgte eine paarweise Zuordnung (Matching) mittels fünf Matching-Methoden (einer Primärmethode und vier Sensitivitätsanalysen). Das Matching erfolgte anhand der prognostischen Faktoren Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, Geburtsjahr und geografische Region des Wohnortes. Die Matching-Methode ist in Tabelle 4-126 detailliert beschrieben.

Weitere Unterschiede zwischen den Behandelten und Unbehandelten könnten zu Verzerrungen der Ergebnisse führen, darunter Unterschiede

- in der Verteilung des Alters bei Behandlungsbeginn und
- in der Datenerfassung, die zu einem Immortal-Time-Bias (Survival Bias) führen

Mehrere statistische Strategien (detailliert im ISE-SAP beschrieben) wurden im Rahmen der ISE angewendet, um diese Verzerrungen zu minimieren.

Um potenzielle Verzerrungen durch Nichtrandomisierung zu minimieren, wurden fünf verschiedene Matching-Methoden angewendet, um zwei Faktoren (Alter bei Symptombeginn, Zeit bis Behandlungsbeginn) zu berücksichtigen (Tabelle 4-126).

Zur weiteren Reduktion von Verzerrungen wurde für die vergleichenden Analysen dieses Dossiers zu den Endpunkten zur Zeit bis zum Tod in der ISE-ETT eine PS-basierte Gewichtung (IPTW) gemäß den Empfehlungen des Rapid Reports umgesetzt (Abschnitt 4.2.5.6.1). Zusätzlich wurde eine unabhängige Confounder-Analyse durchgeführt. Die resultierenden relevanten Confounder und Baseline-Charakteristika wurden wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.2 beschrieben bei der Gewichtung berücksichtigt. Es fand eine Adjustierung für den Confounder Alter bei Symptombeginn und für die Faktoren Geschlecht, geografische Region des Wohnortes, Geburtsjahr und Indexpatientin oder -patient statt. Die PS wurden mittels logistischer Regression auf Grundlage der relevanten Confounder und Faktoren geschätzt. Die Analysen für die Endpunkte zur Zeit bis zum Tod erfolgten auf Basis der PS mittels der IPTW-Methode. Somit wurden prognostisch relevante Faktoren in der ISE-ETT adäquat berücksichtigt.

Bezüglich der weiteren Wirksamkeitsendpunkte fanden keine weiteren adjustierten vergleichenden Analysen statt.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B

Es handelt sich um eine integrierte Analyse der Wirksamkeitsendpunkte von Behandelten und Unbehandelten mit TK2d, die in die Studien MT-1621-101, TK0102, MT-1621-107, TK0114, TK0110, TK0112 sowie in die Updated-UPD eingeschlossen wurden. Im Rahmen der integrierten Analyse erfolgte somit ein Vergleich von Behandelten mit einer unbehandelten historischen Kontrollkohorte.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B

Es handelt sich um eine integrierte Analyse der Wirksamkeitsendpunkte von Behandelten und Unbehandelten mit TK2d, die in die Studien MT-1621-101, TK0102, MT-1621-107, TK0114, TK0110, TK0112 sowie in die Updated-UPD eingeschlossen wurden. Im Rahmen der integrierten Analyse erfolgte somit ein Vergleich von Behandelten mit einer unbehandelten historischen Kontrollkohorte.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung der Endpunkte sprechen.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht randomisierte Studie, sodass die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene entfällt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Vergleichende Endpunkte zur Zeit bis zum Tod

definiert als:

- Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn
- Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B

Es handelt sich um eine integrierte Analyse der Wirksamkeitsendpunkte von Behandelten und Unbehandelten mit TK2d, die in die Studien MT-1621-101, TK0102, MT-1621-107, TK0114, TK0110, TK0112 sowie in die Updated-UPD eingeschlossen wurden. Im Rahmen der integrierten Analyse erfolgte somit ein Vergleich von Behandelten mit einer unbehandelten historischen Kontrollkohorte.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B

Es handelt sich um eine integrierte Analyse der Wirksamkeitsendpunkte von Behandelten und Unbehandelten mit TK2d, die in die Studien MT-1621-101, TK0102, MT-1621-107, TK0114, TK0110, TK0112 sowie in die Updated-UPD eingeschlossen wurden. Im Rahmen unbehandelten historischen Kontrollkohorte. Bei der Studie TK0102 handelt es sich um eine prospektive Studie, in der das ITT-Prinzip erfüllt ist, bei allen anderen Studien handelt es sich um retrospektive Studien, bei denen die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips unklar ist.

Die Analyse der primären Endpunkte zur Zeit bis zum Tod erfolgte in der ISE sowohl auf der Basis von Matched-Pair-Daten als auch von Unmatched-Daten. Bei der Matched-Pairs-Analyse wurden die Daten Behandelter mit den Daten einer unbehandelten historischen Kontrollkohorte verglichen. Es erfolgte eine paarweise Zuordnung (Matching) mittels fünf Matching-Methoden (einer Primärmethode und vier Sensitivitätsanalysen). Das Matching erfolgte anhand der prognostischen Faktoren Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, Geburtsjahr und geografische Region des Wohnortes. Die Matching-Methode ist in Tabelle 4-126 detailliert beschrieben.

Weitere Unterschiede zwischen den Behandelten und Unbehandelten könnten zu Verzerrungen und Störungen der Ergebnisse führen, darunter Unterschiede

- in der Verteilung des Alters bei Behandlungsbeginn und
- in der Datenerfassung, die zu einem Immortal-Time-Bias (Survival Bias) führen

Mehrere statistische Strategien (detailliert im ISE-SAP beschrieben) wurden im Rahmen der ISE angewendet, um diese Verzerrungen zu minimieren.

Um potenzielle Verzerrungen durch Nichtrandomisierung zu minimieren, wurden in der ISE fünf verschiedene Matching-Methoden angewendet, um zwei Faktoren (Alter bei Symptombeginn, Zeit bis Behandlungsbeginn) zu berücksichtigen (Tabelle 4-126).

Zur weiteren Reduktion von Verzerrungen wurde für die vergleichenden Analysen dieses Dossiers zu den Endpunkten zur Zeit bis zum Tod in der ISE-ETT eine PS-basierte Gewichtung (IPTW) gemäß den Empfehlungen des Rapid Reports umgesetzt (Abschnitt 4.2.5.6.1). Zusätzlich wurde eine unabhängige Confounder-Analyse durchgeführt. Die resultierenden relevanten Confounder und Baseline-Charakteristika wurden wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.2 beschrieben bei der Gewichtung berücksichtigt. Es fand eine Adjustierung für den Confounder Alter bei Symptombeginn und für die Faktoren Geschlecht, geografische Region des Wohnortes, Geburtsjahr und Indexpatientin oder -patient statt. Die PS wurden mittels logistischer Regression auf Grundlage der relevanten Confounder und Faktoren geschätzt. Die Analysen für die Endpunkte zur Zeit bis zum Tod erfolgten auf Basis der PS mittels der IPTW-Methode. Somit wurden prognostisch relevante Faktoren in der ISE-ETT adäquat berücksichtigt.

In der Gesamtschau ist die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips in der ISE und der ISE-ETT unklar.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts sprechen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B

Die Analyse der primären Endpunkte zur Zeit bis zum Tod erfolgte in der ISE sowohl auf der Basis von Matched-Pair-Daten als auch von Unmatched-Daten. Bei der Matched-Pairs-Analyse wurden die Daten Behandelter mit den Daten einer unbehandelten historischen Kontrollkohorte verglichen. Es erfolgte eine paarweise Zuordnung (Matching) mittels fünf Matching-Methoden (einer Primärmethode und vier Sensitivitätsanalysen). Das Matching erfolgte anhand der prognostischen Faktoren Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, Geburtsjahr und geografische Region des Wohnortes. Die Matching-Methode ist in Tabelle 4-126 detailliert beschrieben.

Weitere Unterschiede zwischen den Behandelten und Unbehandelten könnten zu Verzerrungen und Störungen der Ergebnisse führen, darunter Unterschiede

- in der Verteilung des Alters bei Behandlungsbeginn und
- in der Datenerfassung, die zu einem Immortal-Time-Bias (Survival Bias) führen

Mehrere statistische Strategien (detailliert im ISE-SAP beschrieben) wurden im Rahmen der ISE angewendet, um diese Verzerrungen zu minimieren.

Um potenzielle Verzerrungen durch Nichtrandomisierung zu minimieren, wurden in der ISE fünf verschiedene Matching-Methoden angewendet, um zwei Faktoren (Alter bei Symptombeginn, Zeit bis Behandlungsbeginn) zu berücksichtigen (Tabelle 4-126).

Zur weiteren Reduktion von Verzerrungen wurde für die vergleichenden Analysen dieses Dossiers zu den Endpunkten zur Zeit bis zum Tod in der ISE-ETT eine PS-basierte Gewichtung (IPTW) gemäß den Empfehlungen des Rapid Reports umgesetzt (Abschnitt 4.2.5.6.1). Zusätzlich wurde eine unabhängige Confounder-Analyse durchgeführt. Die resultierenden relevanten Confounder und Baseline-Charakteristika wurden wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.2 beschrieben bei der Gewichtung berücksichtigt. Es fand eine Adjustierung für den Confounder Alter bei Symptombeginn und für die Faktoren Geschlecht, geografische Region des Wohnortes, Geburtsjahr und Indexpatientin oder -patient statt. Die PS wurden mittels logistischer Regression auf Grundlage der relevanten Confounder und Faktoren geschätzt. Die Analysen für die Endpunkte zur Zeit bis zum Tod erfolgten auf Basis der PS mittels der IPTW-Methode. Somit wurden prognostisch relevante Faktoren in der ISE-ETT adäquat berücksichtigt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht randomisierte Studie, sodass die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene entfällt.

Weitere Wirksamkeitsendpunkte:

- Erreichen, Verlust und Wiedererlangen von MM („Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“, „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“, „Stehen mit Unterstützung“, „Stehen ohne Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“, „Gehen ohne Unterstützung“, „Treppensteigen mit Unterstützung“, „Treppensteigen ohne Unterstützung“, „Laufen“)
- Künstliche Beatmung
- Künstliche Ernährung

Für diese weiteren Wirksamkeitsendpunkte erfolgte eine rein deskriptive Darstellung ausschließlich für die Population „ISE-Behandelte“. Für die Endpunkte zum Wiedererlangen von MM wurden zudem nicht-adjustierte Responderanalysen auf Basis des FAS der ISE dargestellt. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der eingeschlossenen Studien und der nicht gegebenen zeitlichen Parallelität der Gruppen und der Datenerhebung wird von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen, sodass hier auf eine detaillierte Beschreibung verzichtet wird.

Tabelle 4-129 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für ISS

Studie: ISS

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
ISS-Bericht (31)	A
SAP der ISS (63)	B
Studie MT-1621-101 Studienbericht (40)	C
Studie TK0102 Interimsstudienbericht (41)	D
Studie MT-1621-107 Studienbericht (42)	E
Studie TK0114 Studienbericht (33)	F
Studie MT-1621-103 Studienbericht (51)	G
Studie MT-1621-105 Studienbericht (52)	H
Studie MT-1621-106 Studienbericht (97)	I

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:

Quellen: A, B

Bei der ISS handelt es sich um eine gepoolte Analyse von Behandelten mit TK2d der Studien MT-1621-101, TK0102 und MT-1621-107 (gepoolte ISS-Verträglichkeitspopulation). Verträglichkeitsdaten von Behandelten der Studie TK0114 wurden im Rahmen der ISS aufgrund der limitierten Datenverfügbarkeit separat dargestellt. Zudem wurden in den Studien MT-1621-103 und MT-1621-105 separat Verträglichkeitsdaten von gesunden Behandelten sowie in der Studie MT-1621-106 Verträglichkeitsdaten von Behandelten mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz dargestellt. Keine der vier genannten Studien ging in die gepoolte Analyse der ISS ein.
Die gepoolte ISS-Analyse soll eine umfassendere Untersuchung der Verträglichkeitsparameter von mit Doxecitin und Doxribtimin Behandelten ermöglichen. In diesem Zusammenhang sollten seltener auftretende UE erfasst und Daten zu Subgruppen von besonderem Interesse anhand eines größeren Datensets im Vergleich zu den jeweiligen Einzelstudien generiert werden.
Die im Rahmen der ISS für die integrierte Analyse betrachteten Studien mit TK2d-Patientinnen und -Patienten waren einarmige Studien. Obwohl keine Vergleichsgruppe zur Bewertung der Verträglichkeit verfügbar war, wurde das in der Literatur beschriebene Krankheitsbild (u.a. Symptome und klinische Manifestation) für Patientinnen und Patienten mit TK2d bei der Auswertung der Verträglichkeitsanalysen im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms berücksichtigt.

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:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C, D, E, F, G, H, I

Es handelt es sich um eine integrierte Verträglichkeitsanalyse von Behandelten mit TK2d der Studien MT-1621-101, TK0102, MT-1621-107 und TK0114, sowie gesunden Behandelten der Studien MT-1621-103, MT-1621-105 und Behandelten mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz der Studie MT-1621-106. Die Hauptergebnisse der ISS zur Unterstützung der Verträglichkeit von Doxecitin und Doxribtimin bei Behandelten mit TK2d stammen aus einer gepoolten Analyse (ISS-Verträglichkeitspopulation) von Daten der klinischen Phase II-Studien MT-1621-101, TK0102 und MT-1621-107 (soweit vorhanden).

Für die eingeschlossenen Studien sind die folgenden Zeiträume maßgeblich:

- Studie MT-1621-101: 30. Oktober 2018 bis 28. März 2019
- Studie TK0102: 10. Juli 2019-nach der Dossiereinreichung abgeschlossen (Datenschnitte: 15. März 2024 und 14. März 2025, finaler Datenschnitt geplant im August 2026)
- Studie MT-1621-107: 22. September 2021 bis 21. Januar 2022
- Studie TK0114: Patientinnen und Patienten des globalen EAP (Studie TK0113) zum Stichtag 01. März 2024
- Studie MT-1621-103: 16. Januar 2019-15. März 2019
- Studie MT-1621-105: 09. Juni 2020-28. Juli 2020
- Studie MT-1621-106: 25. Januar 2021-11. Mai 2021

Eine zeitliche Parallelität der Gruppen ist somit nicht gewährleistet.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C, D, E, F

Die im Rahmen der ISS für die integrierte Analyse betrachteten Studien mit Behandelten mit TK2d waren einarmige Studien. Es wurden keine vergleichenden Analysen vorgenommen.
Prognostisch relevante Faktoren (Alter bei Symptombeginn, Alter bei Behandlungsbeginn, Geschlecht, geografische Region des Wohnortes sowie Behandlungsdauer) wurden im Rahmen von Subgruppenanalysen untersucht.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B

Bei der ISS handelt es sich um eine integrierte Analyse von Behandelten mit TK2d der einarmigen Studien MT-1621-101, TK0102, MT-1621-107 und TK0114, sowie gesunden Behandelten der Studien MT-1621-103, MT-1621-105 und Behandelten mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz der Studie MT-1621-106. Die Hauptergebnisse der ISS zur Unterstützung der Verträglichkeit von Doxecitin und Doxribtimin bei Behandelten mit TK2d stammen aus einer gepoolten Analyse (ISS-Verträglichkeitspopulation) von Daten der klinischen Phase II-Studien MT-1621-101, TK0102 und MT-1621-107 (soweit vorhanden).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B

Bei der ISS handelt es sich um eine integrierte Analyse von Behandelten mit TK2d der einarmigen Studien MT-1621-101, TK0102, MT-1621-107 und TK0114, sowie gesunden Behandelten der Studien MT-1621-103, MT-1621-105 und Behandelten mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz der Studie MT-1621-106. Die Hauptergebnisse der ISS zur Unterstützung der Verträglichkeit von Doxecitin und Doxribtimin bei behandelten mit TK2d stammen aus einer gepoolten Analyse (ISS-Verträglichkeitspopulation) von Daten der klinischen Phase II-Studien MT-1621-101, TK0102 und MT-1621-107 (soweit vorhanden).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung der Endpunkte sprechen.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht randomisierte Studie, sodass die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene entfällt.

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 (z. B. 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 (z. B. 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 (z. B. 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 bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. 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 (s. Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. 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 bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. 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:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. 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 (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. 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, z. B. 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.*
- *Ggf. 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 ggf. 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

z. B.
- *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 (z. B. 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 (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. 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 (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. 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 (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. 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 (u. a. 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

z. B.
- *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 i. d. R. 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: Zusatzanalysen für die Nutzenbewertung

UCB Pharma GmbH

Zusatzanalysen für die Nutzenbewertung. ISE, ISE-ETT, ISS und Studie TK0114

2026

Inhaltsverzeichnis:

Datenschnitt 14. März 2025

- Demografische Merkmale
- Krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika
- Informationen zur Diagnose
- Studien- und Behandlungsabbrüche
- Exposition, Behandlungs- und Beobachtungsdauer
- Datenverfügbarkeit der relevanten Confounder
- Adjustierung
    - Verteilung der PS nach IPTW (Abbildungen)
    - Balanciertheit der Adjustierungsvariablen (Tabellen)
    - Balanciertheit der Adjustierungsvariablen (Abbildungen)
- Mortalität
    - Todesfälle
    - Zeit bis zum Tod
        - Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte zur Zeit bis zum Tod
- Morbidität
    - Funktionsbereich Motorik
        - Wiedererlangen von MM (Responder-Analysen)
        - Anzahl wiedererlangter MM nach Behandlungsbeginn (Behandelte)
        - Anzahl verlorener MM nach Behandlungsbeginn (Behandelte)
    - Funktionsbereich Atmung
    - Funktionsbereich Ernährung
- Subgruppenanalysen
    - Zeit bis zum Tod
    - Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte zur Zeit bis zum Tod
- Sensitivitätsanalysen (Zeit bis zum Tod)

Datenschnitt 15. März 2024

- Demografische Merkmale
- Krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika
- Informationen zur Diagnose
- Studien- und Behandlungsabbrüche
- Exposition, Behandlungs- und Beobachtungsdauer
- Datenverfügbarkeit der relevanten Confounder
- Adjustierung
    - Verteilung der PS nach IPTW (Abbildungen)
    - Balanciertheit der Adjustierungsvariablen (Tabellen)
    - Balanciertheit der Adjustierungsvariablen (Abbildungen)
- Mortalität
    - Todesfälle
    - Zeit bis zum Tod
        - Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte zur Zeit bis zum Tod
- Morbidität
    - Funktionsbereich Motorik
        - Wiedererlangen von MM (Responder-Analysen)
        - Anzahl wiedererlangter MM nach Behandlungsbeginn (Behandelte)
        - Anzahl verlorener MM nach Behandlungsbeginn (Behandelte)
    - Funktionsbereich Atmung
    - Funktionsbereich Ernährung
- Verträglichkeit
    - Gesamtraten der UE
        - ISS
        - Studie TK0114
    - Detaildarstellung der UE nach SOC und PT
- Subgruppenanalysen
    - Zeit bis zum Tod
    - Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte zur Zeit bis zum Tod
- Sensitivitätsanalysen (Zeit bis zum Tod)

TABLE OF CONTENTS

F 1.1 Diagnostics for Weighting Method (Balance)-EP vs EP IPTW 5

F 1.2 Diagnostics for Weighting Method (Balance)-EP vs EP IPTW after imputation 6

F 2.1 Diagnostics for Weighted Method and Distribution of Propensity Scores (Overlap) After Weighting-EP IPTW 7

F 2.2 Diagnostics for Weighted Method and Distribution of Propensity Scores (Overlap) After Weighting-EP IPTW after imputation 8

F 3.1 Kaplan-Meier Curves for Time to Death since TK2d Symptom Onset-EP IPTW 9

F 4.1 Kaplan-Meier Curves for Time to Death since Treatment Start-EP IPTW after imputation 10

F 5.1 Kaplan Meier curves for Time to Death since TK2d symptom onset by subgroup-EP IPTW 11

T 1 Disposition of Analysis Sets-All Patients 14

T 1.1 Disposition of Analysis Sets (EP-complete cases and FAS-complete cases)-FAS 15

T 2.1 Study Participation Duration, Treat Dur, Average Daily Dose and Duration of Observation-FAS 16

T 2.2 Study Participation Duration, Treat Dur, Average Daily Dose and Duration of Observation-EP (EP) 19

T 2.3 Study Participation Duration, Treat Dur, Average Daily Dose and Duration of Observation-EP IPTW 22

T 2.4 Study Participation Duration, Treat Dur, Average Daily Dose and Duration of Observation-EP IPTW after imputation 25

T 3.1 Summary of Discontinuation by Reason until last Visit-FAS 28

T 3.2 Summary of Discontinuation by Reason until last Visit-EP (EP) 30

T 3.3 Summary of Discontinuation by Reason until last Visit-EP IPTW 32

T 3.4 Summary of Discontinuation by Reason until last Visit-EP IPTW after imputation 34

T 4.1 Summary of Diagnosis Information-FAS 36

T 4.2 Summary of Diagnosis Information-EP (EP) 42

T 4.3 Summary of Diagnosis Information-EP IPTW 48

T 4.4 Summary of Diagnosis Information-EP IPTW after imputation 54

T 5.1 Demographics and BL Characteristics-FAS 60

T 5.2 Demographics and BL Characteristics-EP (EP) 69

T 5.3 Demographics and BL Characteristics-EP IPTW 78

T 5.4 Demographics and BL Characteristics-EP IPTW after imputation 87

T 6.1 Disease-specific BL Characteristics-FAS 96

T 6.2 Disease-specific BL Characteristics-EP (EP) 120

T 6.3 Disease-specific BL Characteristics-EP IPTW 144

T 6.4 Disease-specific BL Characteristics-EP IPTW after imputation 168

T 8.1 Analysis of Regain of Motor Milestone-FAS 192

T 8.2 Analysis of Regain of Motor Milestone-EP (EP) 202

T 9 Time to Death since TK2d Symptom Onset Using Propensity Score IPTW Weighting-EP IPTW 212

T 10 Time to Death since Treatment Start Using Propensity Score IPTW Weighting-EP IPTW after imputation 214

T 11 Kaplan-Meier Analyses for Time to Death since TK2d Symptom Onset-EP IPTW 216

T 12 Kaplan-Meier Analyses for Time to Death since Treatment Start-EP IPTW after imputation 217

T 13 Summary of Subjects Who Died-FAS and EP 218

T 40.1 Diagnostics for Weighting Method (Balance)-EP vs EP IPTW 220

T 40.2 Diagnostics for Weighting Method (Balance)-EP vs EP IPTW after imputation 222

T 50 Time to death since TK2d symptom onset by subgroup-EP IPTW 224

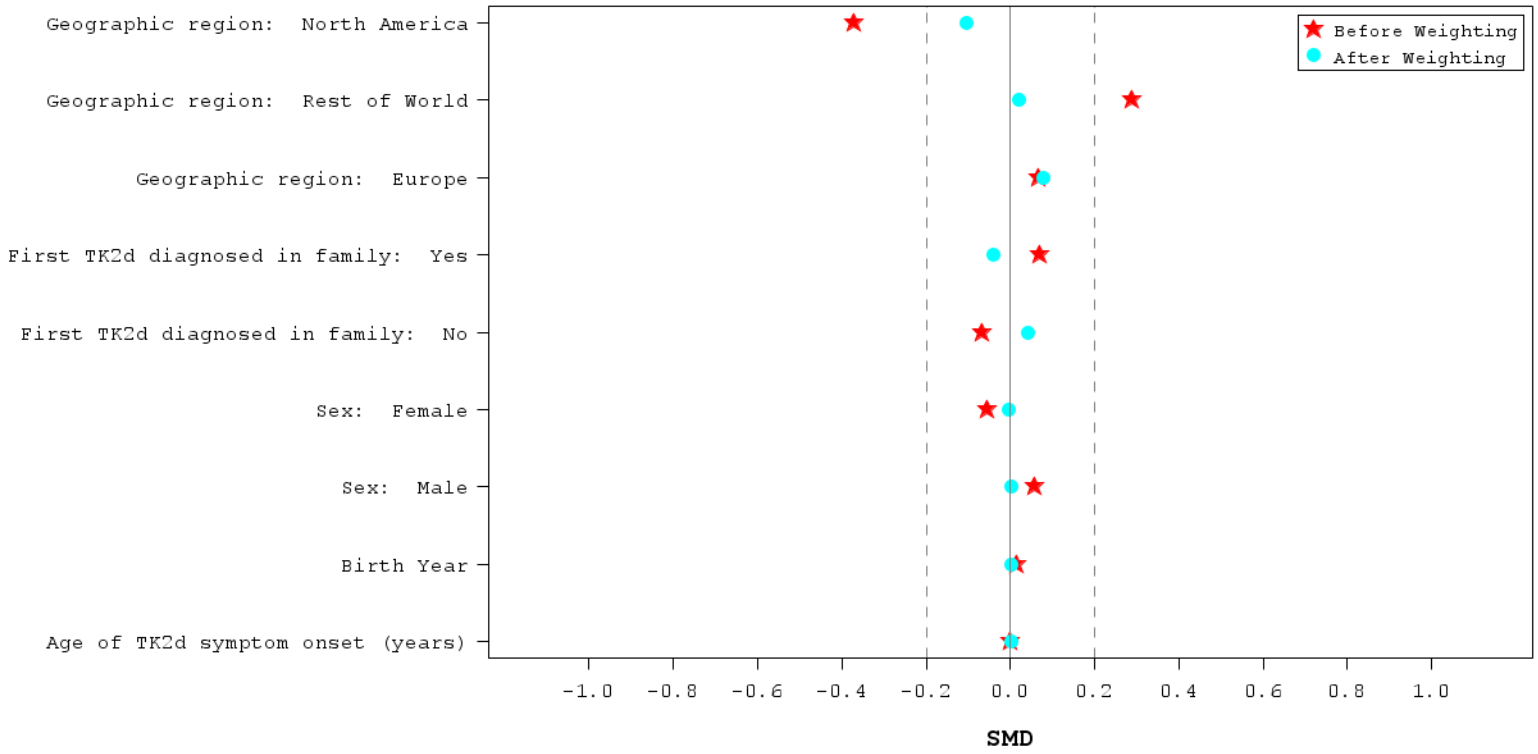
T 51 Time to death since Treatment Start by subgroup-EP IPTW after imputation 240

T 52 Kaplan-Meier Analyses for Time to Death since TK2d Symptom Onset by subgroup-EP IPTW 256

T 53 Kaplan-Meier Analyses for Time to Death since Treatment Start by subgroup-EP IPTW after imputation 258

Figure 1.1
Diagnostics for Weighting Method (Balance)
Analysis Set: EP vs. EP using IPTW

Overall (Age of onset of TK2d symptom <=12 years)



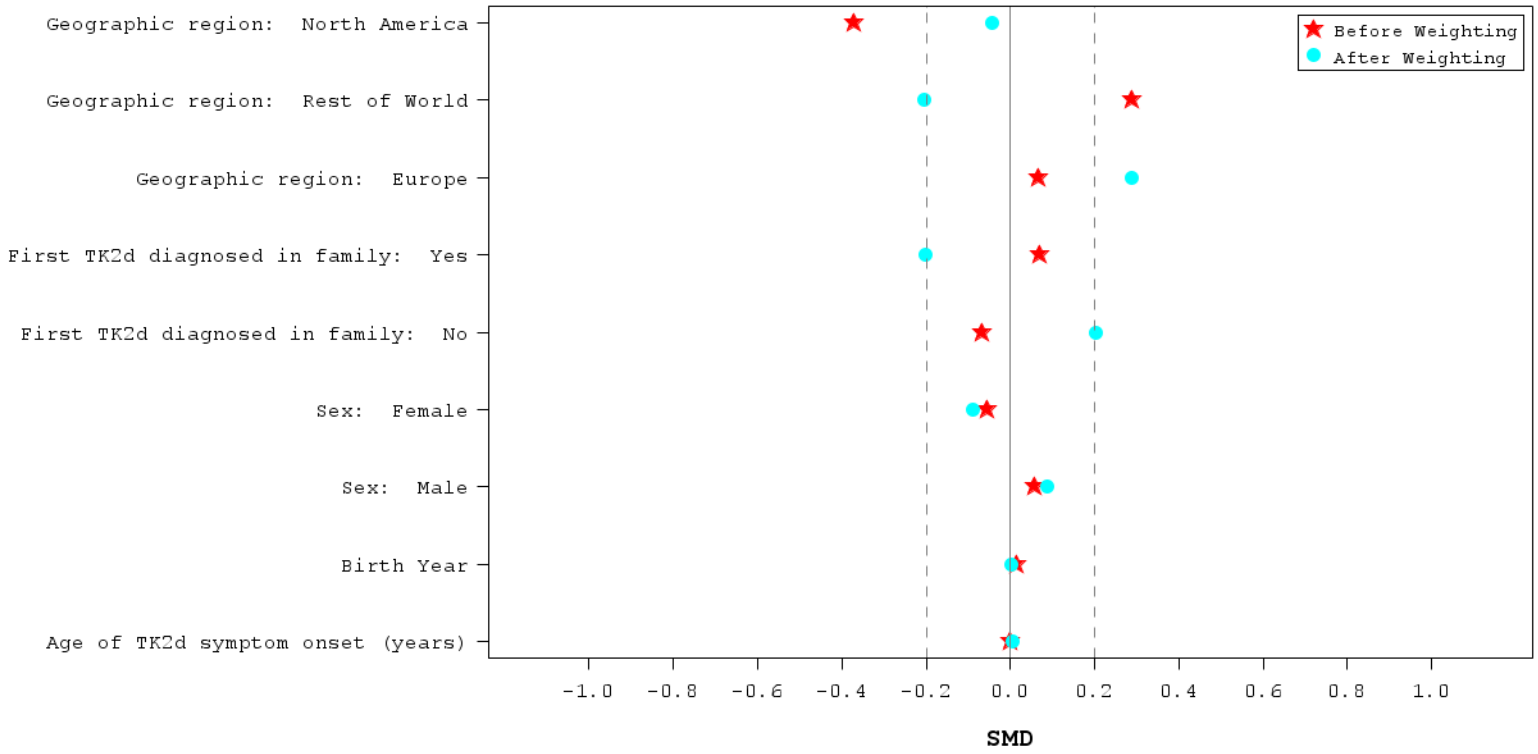
EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability Treatment Weighting, SMD=Standardized Mean Differences,
TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: Covariates and their categories are presented in order of absolute SMD before weighting from highest to lowest, highlighting the imbalance before applying weighting.

Program: f_diagno, 2026-03-20 at 11:21

Page 1 of 1

Figure 1.2
Diagnostics for Weighting Method (Balance)
Analysis Set: EP vs. EP using IPTW after imputation

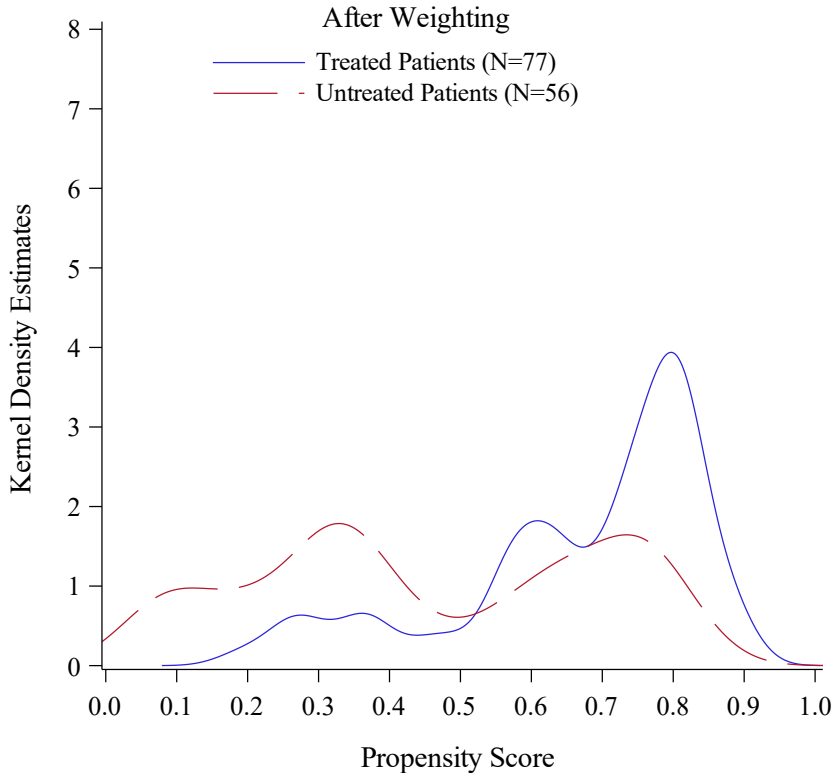
Overall (Age of onset of TK2d symptom <=12 years)



EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability Treatment Weighting, SMD=Standardized Mean Differences, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: Covariates and their categories are presented in order of absolute SMD before weighting from highest to lowest, highlighting the imbalance before applying weighting.

Figure 2.1
Diagnostics for Weighted Method and Distribution of Propensity Scores (Overlap) After Weighting
Analysis Set: EP using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

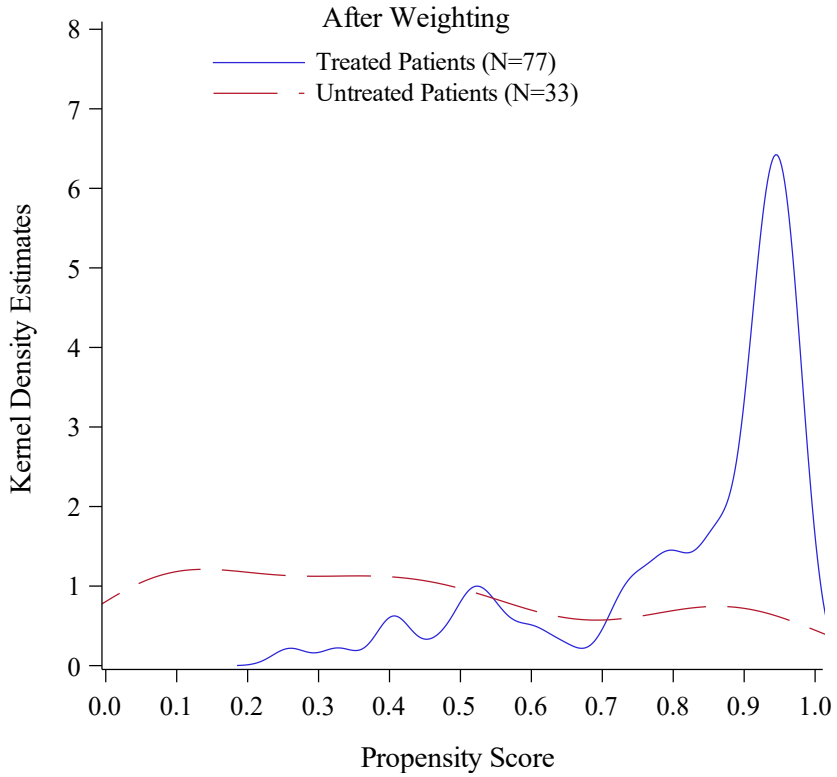


EP=Evaluable Population, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: N = number of participants in the subgroup and treatment group

Program: f_diagpr, 2026-03-20 at 11:35

Figure 2.2
Diagnostics for Weighted Method and Distribution of Propensity Scores (Overlap) After Weighting
Analysis Set: EP using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

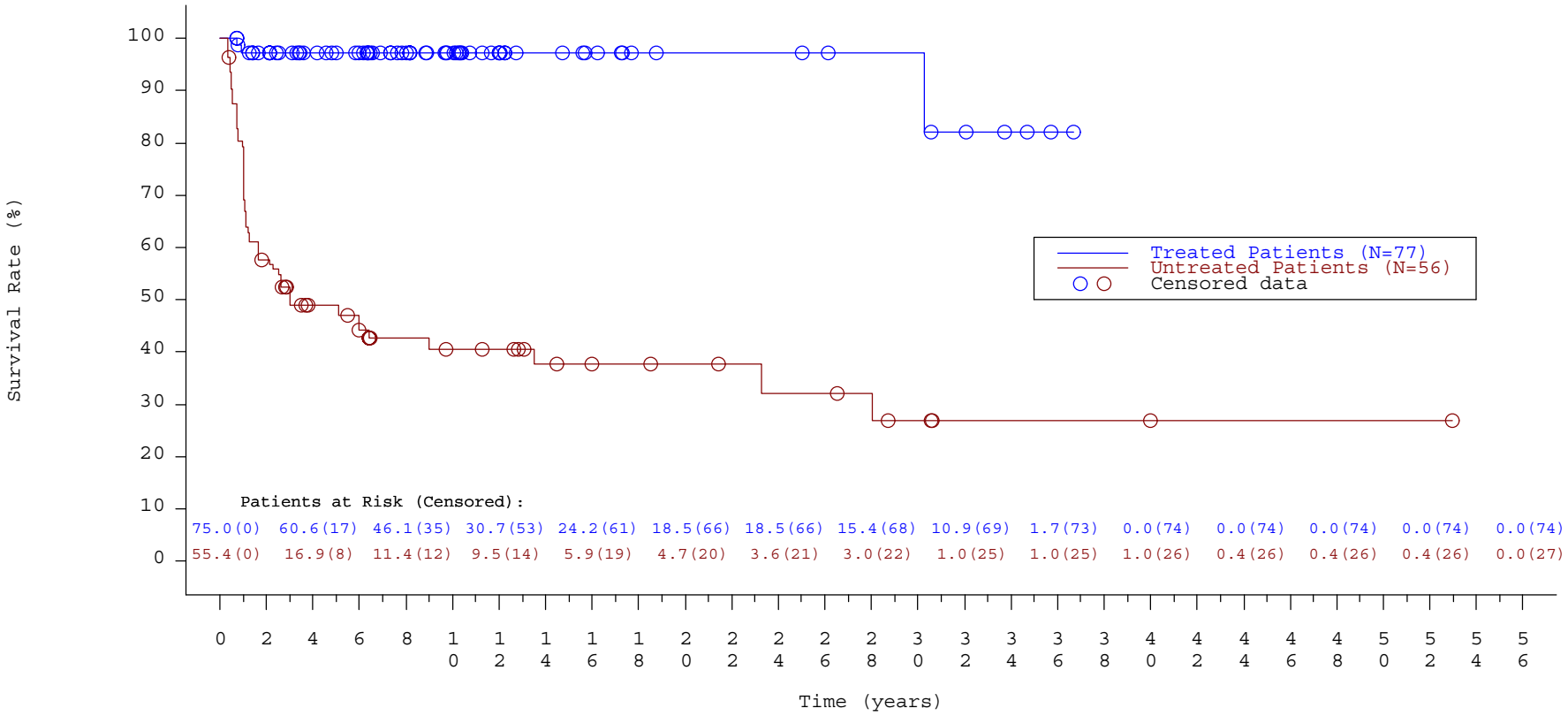


EP=Evaluable Population, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: N = number of participants in the subgroup and treatment group

Program: f_diagpr, 2026-03-20 at 11:36

Figure 3.1
Kaplan-Meier Curves for Time to Death since TK2d Symptom Onset
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

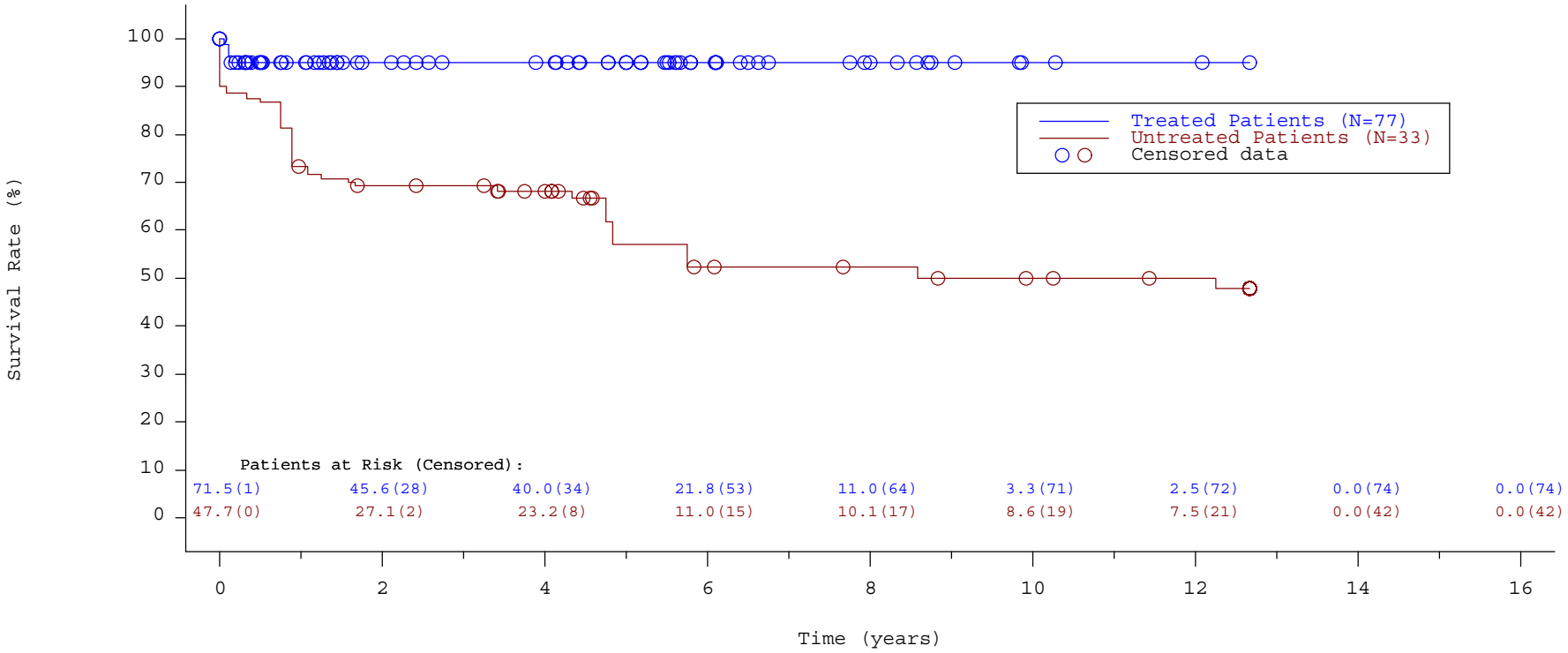


EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: The number inside the plot represents the number of patients at risk at the given timepoint.
Note: The IPTW method assigns weights to individual patients. Consequently, the number of patients at risk is presented as weighted values, which may include decimal places.

Program: f_km, 2026-03-20 at 11:33

Figure 4.1
Kaplan-Meier Curves for Time to Death since Treatment Start
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

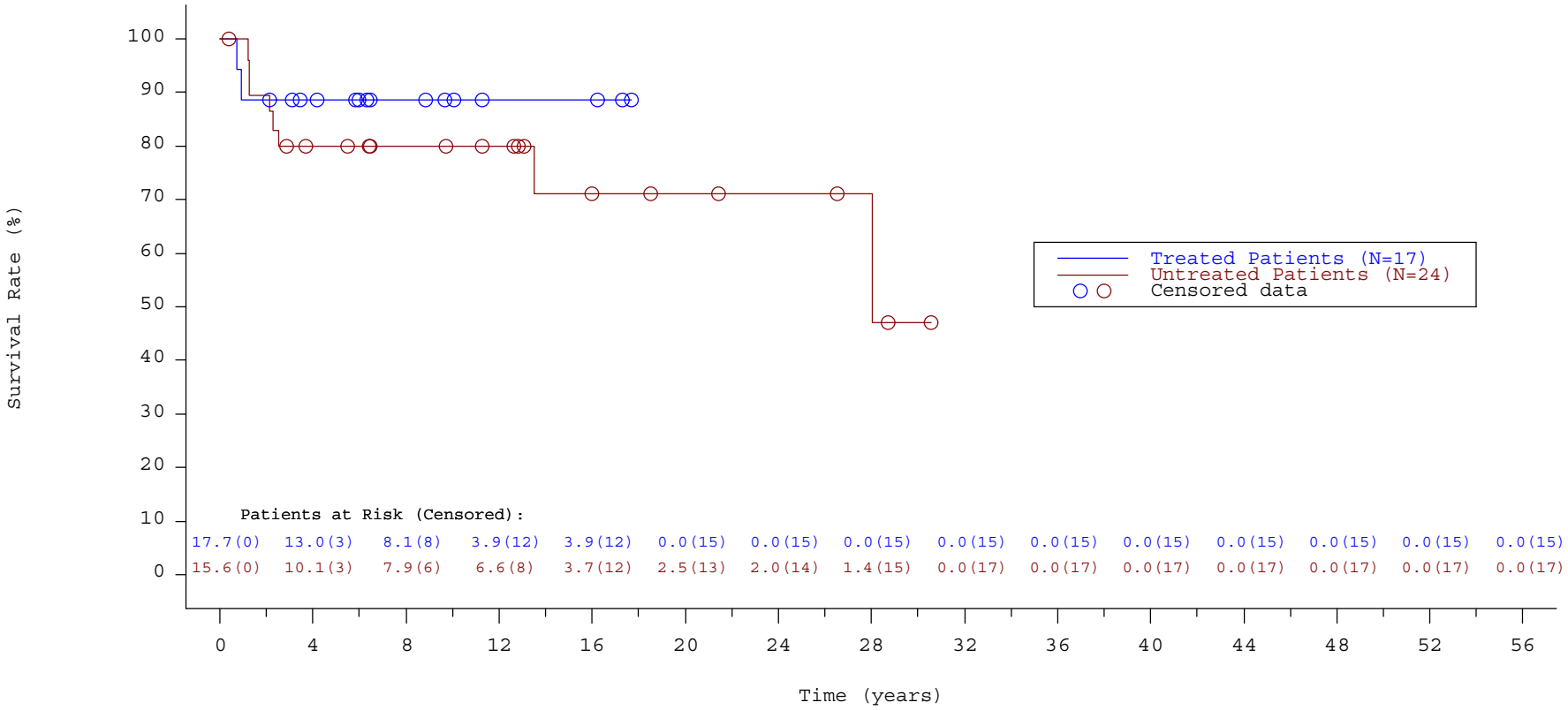
Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)



EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: The number inside the plot represents the number of patients at risk at the given timepoint.
Note: The IPTW method assigns weights to individual patients. Consequently, the number of patients at risk is presented as weighted values, which may include decimal places.
Note: The latest possible censoring for untreated patients considers the longest survival time of treated patients. One untreated patient died after the maximal time to event of the treated population and was analysed as censored patient.

Figure 5.1
Kaplan Meier curves for Time to Death since TK2d symptom onset by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW

Geographic Region: North America

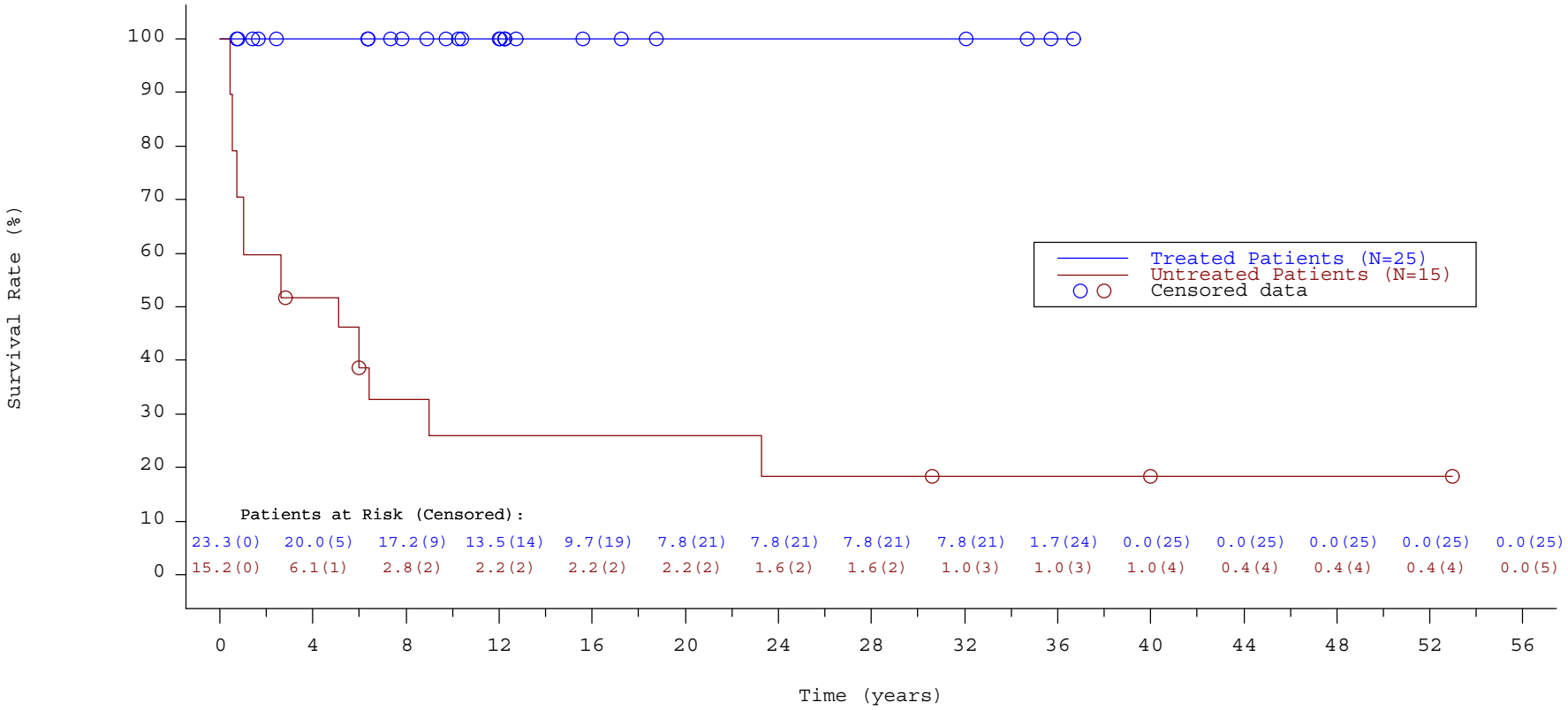


EP=Evaluable Population, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: The number inside the plot represents the number of patients at risk at the given timepoint.
Note: The IPTW method assigns weights to individual patients. Consequently, the number of patients at risk is presented as weighted values, which may include decimal places.

Program: f_kmsub, 2026-03-20 at 11:35

Figure 5.1
Kaplan Meier curves for Time to Death since TK2d symptom onset by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW

Geographic Region: Europe

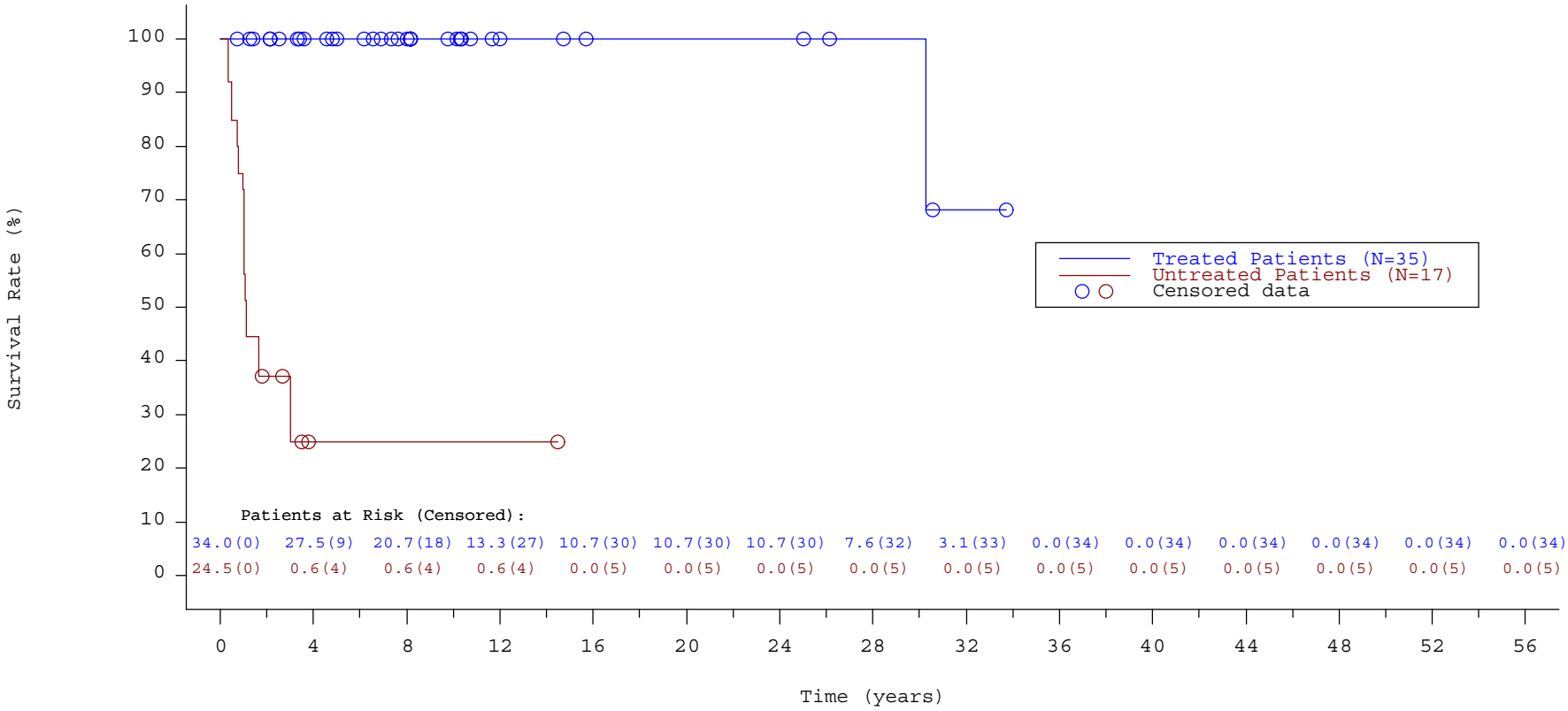


EP=Evaluable Population, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: The number inside the plot represents the number of patients at risk at the given timepoint.
Note: The IPTW method assigns weights to individual patients. Consequently, the number of patients at risk is presented as weighted values, which may include decimal places.

Program: f_kmsub, 2026-03-20 at 11:35

Figure 5.1
Kaplan Meier curves for Time to Death since TK2d symptom onset by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW

Geographic Region: Rest of World



EP=Evaluable Population, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: The number inside the plot represents the number of patients at risk at the given timepoint.
Note: The IPTW method assigns weights to individual patients. Consequently, the number of patients at risk is presented as weighted values, which may include decimal places.

Program: f_kmsub, 2026-03-20 at 11:35

Table 1
Disposition of Analysis Sets
Analysis Set: All Patients

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Analysis Set	Treated Patients n (%)	Untreated Patients n (%)	All Patients n (%)
	N=82	N=116	N=198
Full Analysis Set (FAS)	82 (100)	116 (100)	198 (100)
Evaluable Population (EP)*	82 (100)	92 (79.3)	174 (87.9)
EP - using IPTW*	77 (93.9)	56 (48.3)	133 (67.2)
EP - using IPTW after imputation*	77 (93.9)	33 (28.4)	110 (55.6)
EP - after matching (primary [ISE - report])*	77 (93.9)	77 (66.4)	154 (77.8)

* Percentages are based on FAS.
NA=Not applicable, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, ISE=Integrated Summary of Efficacy, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: One patient was excluded from the FAS due to missing genetic confirmation of TK2d.
Note: The different Ns indicate the different denominators that are used in the calculation of percentages within each block.

Table 1.1
Disposition of Analysis Sets (EP-complete cases and FAS-complete cases)
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Analysis Set	Treated Patients N=82 n (%)	Untreated Patients N=116 n (%)	All Patients N=198 n (%)
Full Analysis Set (FAS)-complete cases	77 (93.9)	57 (49.1)	134 (67.7)
Evaluable Population (EP)-complete cases	77 (93.9)	56 (48.3)	133 (67.2)

Full Analysis Set (FAS)-complete cases = FAS based on complete cases, Evaluable Population (EP)-complete cases = EP based on complete cases, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: Participants are considered complete cases if they have non-missing values for all variables used in estimating the propensity scores. These variables include: age of onset of TK2D symptoms, gender (Female, Male), birth year group (<2000, >=2000), geographic region of residence (Europe, North America, Rest of World), and whether the participant was the first in their family diagnosed with TK2d (Yes, No).

Table 2.1
Study Participation Duration, Treatment Duration, Average Daily Dose and Duration of Observation
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116
Study participation duration (months)	n	82	NA
	Mean (SD)	59.10 (46.65)	
	Median	62.43	
	Min	0.0	
	Max	177.7	
Treatment duration (months)	n	82	NA
	Mean (SD)	57.25 (46.76)	
	Median	61.89	
	Min	0.0	
	Max	170.0	

Max=Maximum, Min=Minimum, NA=Not Applicable, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary. Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
Note: Treatment duration (months) will be calculated as (last treatment date minus first treatment date plus one)/28. In case of breaks between treatment days the sum of days with treatment only will be considered.
Note: Study participation duration is defined as last contact date - informed consent date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - informed consent date +1 for ongoing patients.
Note: Only patients who reached maintenance phase are considered for the average daily dose during maintenance.
Note: Duration of observation is defined as last contact date - symptom onset date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - symptom onset date +1 for ongoing patients.

Table 2.1
Study Participation Duration, Treatment Duration, Average Daily Dose and Duration of Observation
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116
Treatment duration (categories)			
1 day	n (%)	1 (1.2)	NA
2 days to <1 month	n (%)	1 (1.2)	NA
1 month to <3 months	n (%)	3 (3.7)	NA
3 months to <6 months	n (%)	7 (8.5)	NA
6 months to <9 months	n (%)	5 (6.1)	NA
9 months to <12 months	n (%)	2 (2.4)	NA
12 months to <15 months	n (%)	1 (1.2)	NA
15 months to <18 months	n (%)	6 (7.3)	NA
18 months to <2 years	n (%)	7 (8.5)	NA
2 years to <5 years	n (%)	8 (9.8)	NA
5 years or more	n (%)	41 (50.0)	NA

Max=Maximum, Min=Minimum, NA=Not Applicable, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary. Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
Note: Treatment duration (months) will be calculated as (last treatment date minus first treatment date plus one)/28. In case of breaks between treatment days the sum of days with treatment only will be considered.
Note: Study participation duration is defined as last contact date - informed consent date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - informed consent date +1 for ongoing patients.
Note: Only patients who reached maintenance phase are considered for the average daily dose during maintenance.
Note: Duration of observation is defined as last contact date - symptom onset date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - symptom onset date +1 for ongoing patients.

Table 2.1
Study Participation Duration, Treatment Duration, Average Daily Dose and Duration of Observation
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116
Average daily dose during Maintenance Phase (from Day 28 relative to first treatment date) (mg/kg/day)	n	80	NA
	Mean (SD)	365.70 (58.93)	
	Median	394.58	
	Min	154.5	
	Max	403.5	
Duration of Observation (months)	n	82	59
	Mean (SD)	140.19 (118.23)	117.31 (148.53)
	Median	106.10	49.44
	Min	9.7	4.3
	Max	477.2	688.5

Max=Maximum, Min=Minimum, NA=Not Applicable, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary. Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
Note: Treatment duration (months) will be calculated as (last treatment date minus first treatment date plus one)/28. In case of breaks between treatment days the sum of days with treatment only will be considered.
Note: Study participation duration is defined as last contact date - informed consent date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - informed consent date +1 for ongoing patients.
Note: Only patients who reached maintenance phase are considered for the average daily dose during maintenance.
Note: Duration of observation is defined as last contact date - symptom onset date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - symptom onset date +1 for ongoing patients.

Table 2.2
Study Participation Duration, Treatment Duration, Average Daily Dose and Duration of Observation
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92
Study participation duration (months)	n	82	NA
	Mean (SD)	59.10 (46.65)	
	Median	62.43	
	Min	0.0	
	Max	177.7	
Treatment duration (months)	n	82	NA
	Mean (SD)	57.25 (46.76)	
	Median	61.89	
	Min	0.0	
	Max	170.0	

Max=Maximum, Min=Minimum, NA=Not Applicable, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary. Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
Note: Treatment duration (months) will be calculated as (last treatment date minus first treatment date plus one)/28. In case of breaks between treatment days the sum of days with treatment only will be considered.
Note: Study participation duration is defined as last contact date - informed consent date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - informed consent date +1 for ongoing patients.
Note: Only patients who reached maintenance phase are considered for the average daily dose during maintenance.
Note: Duration of observation is defined as last contact date - symptom onset date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - symptom onset date +1 for ongoing patients.

Table 2.2
Study Participation Duration, Treatment Duration, Average Daily Dose and Duration of Observation
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92
Treatment duration (categories)			
1 day	n (%)	1 (1.2)	NA
2 days to <1 month	n (%)	1 (1.2)	NA
1 month to <3 months	n (%)	3 (3.7)	NA
3 months to <6 months	n (%)	7 (8.5)	NA
6 months to <9 months	n (%)	5 (6.1)	NA
9 months to <12 months	n (%)	2 (2.4)	NA
12 months to <15 months	n (%)	1 (1.2)	NA
15 months to <18 months	n (%)	6 (7.3)	NA
18 months to <2 years	n (%)	7 (8.5)	NA
2 years to <5 years	n (%)	8 (9.8)	NA
5 years or more	n (%)	41 (50.0)	NA

Max=Maximum, Min=Minimum, NA=Not Applicable, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary. Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
Note: Treatment duration (months) will be calculated as (last treatment date minus first treatment date plus one)/28. In case of breaks between treatment days the sum of days with treatment only will be considered.
Note: Study participation duration is defined as last contact date - informed consent date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - informed consent date +1 for ongoing patients.
Note: Only patients who reached maintenance phase are considered for the average daily dose during maintenance.
Note: Duration of observation is defined as last contact date - symptom onset date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - symptom onset date +1 for ongoing patients.

Table 2.2
Study Participation Duration, Treatment Duration, Average Daily Dose and Duration of Observation
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92
Average daily dose during Maintenance Phase (from Day 28 relative to first treatment date) (mg/kg/day)	n	80	NA
	Mean (SD)	365.70 (58.93)	
	Median	394.58	
	Min	154.5	
	Max	403.5	
Duration of Observation (months)	n	82	59
	Mean (SD)	140.19 (118.23)	117.31 (148.53)
	Median	106.10	49.44
	Min	9.7	4.3
	Max	477.2	688.5

Max=Maximum, Min=Minimum, NA=Not Applicable, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary. Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
Note: Treatment duration (months) will be calculated as (last treatment date minus first treatment date plus one)/28. In case of breaks between treatment days the sum of days with treatment only will be considered.
Note: Study participation duration is defined as last contact date - informed consent date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - informed consent date +1 for ongoing patients.
Note: Only patients who reached maintenance phase are considered for the average daily dose during maintenance.
Note: Duration of observation is defined as last contact date - symptom onset date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - symptom onset date +1 for ongoing patients.

Table 2.3
Study Participation Duration, Treatment Duration, Average Daily Dose and Duration of Observation
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56
Study participation duration (months)	n	77	NA
	Mean (SD)	59.37 (47.47)	
	Median	66.66	
	Min	0.0	
	Max	177.7	
Treatment duration (months)	n	77	NA
	Mean (SD)	57.58 (47.62)	
	Median	66.17	
	Min	0.0	
	Max	170.0	

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, NA=Not Applicable, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: n represents the number of patients contributing to the summary. Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Note: Treatment duration (months) will be calculated as (last treatment date minus first treatment date plus one)/28. In case of breaks between treatment days the sum of days with treatment only will be considered.

Note: Study participation duration is defined as last contact date - informed consent date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - informed consent date +1 for ongoing patients.

Note: Only patients who reached maintenance phase are considered for the average daily dose during maintenance.

Note: Duration of observation is defined as last contact date - symptom onset date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - symptom onset date +1 for ongoing patients.

Table 2.3
Study Participation Duration, Treatment Duration, Average Daily Dose and Duration of Observation
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56
Treatment duration (categories)			
1 day	n (%)	1 (1.3)	NA
2 days to <1 month	n (%)	1 (1.3)	NA
1 month to <3 months	n (%)	3 (3.9)	NA
3 months to <6 months	n (%)	7 (9.1)	NA
6 months to <9 months	n (%)	5 (6.5)	NA
9 months to <12 months	n (%)	2 (2.6)	NA
12 months to <15 months	n (%)	1 (1.3)	NA
15 months to <18 months	n (%)	5 (6.5)	NA
18 months to <2 years	n (%)	6 (7.8)	NA
2 years to <5 years	n (%)	7 (9.1)	NA
5 years or more	n (%)	39 (50.6)	NA

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, NA=Not Applicable, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: n represents the number of patients contributing to the summary. Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Note: Treatment duration (months) will be calculated as (last treatment date minus first treatment date plus one)/28. In case of breaks between treatment days the sum of days with treatment only will be considered.

Note: Study participation duration is defined as last contact date - informed consent date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - informed consent date +1 for ongoing patients.

Note: Only patients who reached maintenance phase are considered for the average daily dose during maintenance.

Note: Duration of observation is defined as last contact date - symptom onset date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - symptom onset date +1 for ongoing patients.

Table 2.3
Study Participation Duration, Treatment Duration, Average Daily Dose and Duration of Observation
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56
Average daily dose during Maintenance Phase (from Day 28 relative to first treatment date) (mg/kg/day)	n	75	NA
	Mean (SD)	366.92 (56.92)	
	Median	393.67	
	Min	154.5	
	Max	401.7	
Duration of Observation (months)	n	77	56
	Mean (SD)	136.90 (117.82)	117.36 (152.27)
	Median	106.10	46.77
	Min	9.7	4.3
	Max	477.2	688.5

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, NA=Not Applicable, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: n represents the number of patients contributing to the summary. Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Note: Treatment duration (months) will be calculated as (last treatment date minus first treatment date plus one)/28. In case of breaks between treatment days the sum of days with treatment only will be considered.

Note: Study participation duration is defined as last contact date - informed consent date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - informed consent date +1 for ongoing patients.

Note: Only patients who reached maintenance phase are considered for the average daily dose during maintenance.

Note: Duration of observation is defined as last contact date - symptom onset date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - symptom onset date +1 for ongoing patients.

Table 2.4
Study Participation Duration, Treatment Duration, Average Daily Dose and Duration of Observation
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33
Study participation duration (months)	n	77	NA
	Mean (SD)	59.37 (47.47)	
	Median	66.66	
	Min	0.0	
	Max	177.7	
Treatment duration (months)	n	77	NA
	Mean (SD)	57.58 (47.62)	
	Median	66.17	
	Min	0.0	
	Max	170.0	

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, NA=Not Applicable, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: n represents the number of patients contributing to the summary. Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Note: Treatment duration (months) will be calculated as (last treatment date minus first treatment date plus one)/28. In case of breaks between treatment days the sum of days with treatment only will be considered.

Note: Study participation duration is defined as last contact date - informed consent date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - informed consent date +1 for ongoing patients.

Note: Only patients who reached maintenance phase are considered for the average daily dose during maintenance.

Note: Duration of observation is defined as last contact date - symptom onset date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - symptom onset date +1 for ongoing patients.

Table 2.4
Study Participation Duration, Treatment Duration, Average Daily Dose and Duration of Observation
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33
Treatment duration (categories)			
1 day	n (%)	1 (1.3)	NA
2 days to <1 month	n (%)	1 (1.3)	NA
1 month to <3 months	n (%)	3 (3.9)	NA
3 months to <6 months	n (%)	7 (9.1)	NA
6 months to <9 months	n (%)	5 (6.5)	NA
9 months to <12 months	n (%)	2 (2.6)	NA
12 months to <15 months	n (%)	1 (1.3)	NA
15 months to <18 months	n (%)	5 (6.5)	NA
18 months to <2 years	n (%)	6 (7.8)	NA
2 years to <5 years	n (%)	7 (9.1)	NA
5 years or more	n (%)	39 (50.6)	NA

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, NA=Not Applicable, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: n represents the number of patients contributing to the summary. Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Note: Treatment duration (months) will be calculated as (last treatment date minus first treatment date plus one)/28. In case of breaks between treatment days the sum of days with treatment only will be considered.

Note: Study participation duration is defined as last contact date - informed consent date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - informed consent date +1 for ongoing patients.

Note: Only patients who reached maintenance phase are considered for the average daily dose during maintenance.

Note: Duration of observation is defined as last contact date - symptom onset date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - symptom onset date +1 for ongoing patients.

Table 2.4
Study Participation Duration, Treatment Duration, Average Daily Dose and Duration of Observation
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33
Average daily dose during Maintenance Phase (from Day 28 relative to first treatment date) (mg/kg/day)	n	75	NA
	Mean (SD)	366.92 (56.92)	
	Median	393.67	
	Min	154.5	
	Max	401.7	
Duration of Observation (months)	n	77	33
	Mean (SD)	136.90 (117.82)	177.79 (172.54)
	Median	106.10	126.39
	Min	9.7	6.7
	Max	477.2	688.5

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, NA=Not Applicable, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: n represents the number of patients contributing to the summary. Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Note: Treatment duration (months) will be calculated as (last treatment date minus first treatment date plus one)/28. In case of breaks between treatment days the sum of days with treatment only will be considered.

Note: Study participation duration is defined as last contact date - informed consent date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - informed consent date +1 for ongoing patients.

Note: Only patients who reached maintenance phase are considered for the average daily dose during maintenance.

Note: Duration of observation is defined as last contact date - symptom onset date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - symptom onset date +1 for ongoing patients.

Table 3.1
Summary of Discontinuation by Reason until last Visit
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Reason	Treated Patients N=82 n (%)
Study discontinuation	Any	2 (2.4)
	Adverse event	1 (1.2)
	Death	1 (1.2)
	Lack of efficacy	0
	Lost to follow-up	0
	Non-compliance with study drug	0
	Physician decision	0
	Pregnancy	0
	Progressive disease	0
	Protocol deviation	0
	Site terminated by sponsor	0
	Study terminated by sponsor	0
	Withdrawal by parent or guardian	0
	Withdrawal by patient	0
	Other	0

TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: Two patients in study TK0107 who had a fatal outcome of an AE were not counted as patients who discontinued the study due to the retrospective character of the study. In this study all patients have been counted as 'completed the study' when data for historical disease characteristics and treatment have been collected regardless of the status alive (yes/no).

Table 3.1
Summary of Discontinuation by Reason until last Visit
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Reason	Treated Patients N=82 n (%)
Study drug discontinuation	Any	4 (4.9)
	Adverse event	3 (3.7)
	Death	1 (1.2)
	Lack of efficacy	0
	Lost to follow-up	0
	Non-compliance with study drug	0
	Physician decision	0
	Pregnancy	0
	Progressive disease	0
	Protocol deviation	0
	Site terminated by sponsor	0
	Study terminated by sponsor	0
	Withdrawal by parent or guardian	0
	Withdrawal by patient	0
	Other	0

TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: Two patients in study TK0107 who had a fatal outcome of an AE were not counted as patients who discontinued the study due to the retrospective character of the study. In this study all patients have been counted as 'completed the study' when data for historical disease characteristics and treatment have been collected regardless of the status alive (yes/no).

Table 3.2
Summary of Discontinuation by Reason until last Visit
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Reason	Treated Patients N=82 n (%)
Study discontinuation	Any	2 (2.4)
	Adverse event	1 (1.2)
	Death	1 (1.2)
	Lack of efficacy	0
	Lost to follow-up	0
	Non-compliance with study drug	0
	Physician decision	0
	Pregnancy	0
	Progressive disease	0
	Protocol deviation	0
	Site terminated by sponsor	0
	Study terminated by sponsor	0
	Withdrawal by parent or guardian	0
	Withdrawal by patient	0
	Other	0

TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: Two patients in study TK0107 who had a fatal outcome of an AE were not counted as patients who discontinued the study due to the retrospective character of the study. In this study all patients have been counted as 'completed the study' when data for historical disease characteristics and treatment have been collected regardless of the status alive (yes/no).

Table 3.2
Summary of Discontinuation by Reason until last Visit
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Reason	Treated Patients N=82 n (%)
Study drug discontinuation	Any	4 (4.9)
	Adverse event	3 (3.7)
	Death	1 (1.2)
	Lack of efficacy	0
	Lost to follow-up	0
	Non-compliance with study drug	0
	Physician decision	0
	Pregnancy	0
	Progressive disease	0
	Protocol deviation	0
	Site terminated by sponsor	0
	Study terminated by sponsor	0
	Withdrawal by parent or guardian	0
	Withdrawal by patient	0
	Other	0

TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: Two patients in study TK0107 who had a fatal outcome of an AE were not counted as patients who discontinued the study due to the retrospective character of the study. In this study all patients have been counted as 'completed the study' when data for historical disease characteristics and treatment have been collected regardless of the status alive (yes/no).

Table 3.3
Summary of Discontinuation by Reason until last Visit
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Reason	Treated Patients N=77 n (%)
Study discontinuation	Any	2 (2.6)
	Adverse event	1 (1.3)
	Death	1 (1.3)
	Lack of efficacy	0
	Lost to follow-up	0
	Non-compliance with study drug	0
	Physician decision	0
	Pregnancy	0
	Progressive disease	0
	Protocol deviation	0
	Site terminated by sponsor	0
	Study terminated by sponsor	0
	Withdrawal by parent or guardian	0
	Withdrawal by patient	0
	Other	0

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: Two patients in study TK0107 who had a fatal outcome of an AE were not counted as patients who discontinued the study due to the retrospective character of the study. In this study all patients have been counted as 'completed the study' when data for historical disease characteristics and treatment have been collected regardless of the status alive (yes/no).

Table 3.3
Summary of Discontinuation by Reason until last Visit
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Reason	Treated Patients N=77 n (%)
Study drug discontinuation	Any	4 (5.2)
	Adverse event	3 (3.9)
	Death	1 (1.3)
	Lack of efficacy	0
	Lost to follow-up	0
	Non-compliance with study drug	0
	Physician decision	0
	Pregnancy	0
	Progressive disease	0
	Protocol deviation	0
	Site terminated by sponsor	0
	Study terminated by sponsor	0
	Withdrawal by parent or guardian	0
	Withdrawal by patient	0
	Other	0

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: Two patients in study TK0107 who had a fatal outcome of an AE were not counted as patients who discontinued the study due to the retrospective character of the study. In this study all patients have been counted as 'completed the study' when data for historical disease characteristics and treatment have been collected regardless of the status alive (yes/no).

Table 3.4
Summary of Discontinuation by Reason until last Visit
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Reason	Treated Patients N=77 n (%)
Study discontinuation	Any	2 (2.6)
	Adverse event	1 (1.3)
	Death	1 (1.3)
	Lack of efficacy	0
	Lost to follow-up	0
	Non-compliance with study drug	0
	Physician decision	0
	Pregnancy	0
	Progressive disease	0
	Protocol deviation	0
	Site terminated by sponsor	0
	Study terminated by sponsor	0
	Withdrawal by parent or guardian	0
	Withdrawal by patient	0
	Other	0

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: Two patients in study TK0107 who had a fatal outcome of an AE were not counted as patients who discontinued the study due to the retrospective character of the study. In this study all patients have been counted as 'completed the study' when data for historical disease characteristics and treatment have been collected regardless of the status alive (yes/no).

Table 3.4
Summary of Discontinuation by Reason until last Visit
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Reason	Treated Patients N=77 n (%)
Study drug discontinuation	Any	4 (5.2)
	Adverse event	3 (3.9)
	Death	1 (1.3)
	Lack of efficacy	0
	Lost to follow-up	0
	Non-compliance with study drug	0
	Physician decision	0
	Pregnancy	0
	Progressive disease	0
	Protocol deviation	0
	Site terminated by sponsor	0
	Study terminated by sponsor	0
	Withdrawal by parent or guardian	0
	Withdrawal by patient	0
	Other	0

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: Two patients in study TK0107 who had a fatal outcome of an AE were not counted as patients who discontinued the study due to the retrospective character of the study. In this study all patients have been counted as 'completed the study' when data for historical disease characteristics and treatment have been collected regardless of the status alive (yes/no).

Table 4.1
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116	All Patients N=198
Muscle biopsy findings				
Cox deficiency	n (%)	6 (7.3)	0	6 (3.0)
Ragged red fibers	n (%)	5 (6.1)	0	5 (2.5)
Cox deficiency and Ragged red fibers	n (%)	11 (13.4)	0	11 (5.6)
Necrotizing myopathy with dystrophic features	n (%)	1 (1.2)	0	1 (0.5)
Other	n (%)	1 (1.2)	0	1 (0.5)
Missing	n (%)	58 (70.7)	116 (100)	174 (87.9)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.
[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.1
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116	All Patients N=198
Mitochondrial DNA (%)	n	15	0	15
	Mean (SD)	38.9 (42.0)		38.9 (42.0)
	Median	18.0		18.0
	Min	8		8
	Max	158		158
TK2 activity (%)	n	3	0	3
	Mean (SD)	27.7 (14.0)		27.7 (14.0)
	Median	32.0		32.0
	Min	12		12
	Max	39		39

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.
[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.1
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116	All Patients N=198
Deletion of mitochondrial DNA				
Yes	n (%)	6 (7.3)	0	6 (3.0)
No	n (%)	12 (14.6)	0	12 (6.1)
Not Tested	n (%)	21 (25.6)	0	21 (10.6)
Missing	n (%)	43 (52.4)	116 (100)	159 (80.3)
Family members diagnosed [1]				
BROTHER	n (%)	10 (12.2)	11 (9.5)	21 (10.6)
COUSIN	n (%)	0	3 (2.6)	3 (1.5)
OTHER	n (%)	13 (15.9)	11 (9.5)	24 (12.1)
SISTER	n (%)	10 (12.2)	9 (7.8)	19 (9.6)
None	n (%)	56 (68.3)	44 (37.9)	100 (50.5)
Missing	n (%)	6 (7.3)	52 (44.8)	58 (29.3)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.
[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.1
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116	All Patients N=198
Time from TK2d symptom onset to diagnosis (months)	n	82	59	141
	Mean (SD)	49.67 (79.90)	88.63 (117.79)	65.98 (99.07)
	Median	11.86	38.10	24.38
	Min	-59.9	-5.9	-59.9
	Max	359.9	556.4	556.4
Time from birth to diagnosis (months)	n	82	59	141
	Mean (SD)	75.20 (88.33)	117.51 (134.22)	92.91 (111.43)
	Median	37.73	62.03	48.00
	Min	1.5	0.0	0.0
	Max	423.4	676.4	676.4

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.
[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.1
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116	All Patients N=198
Index case participant [2]				
Yes	n (%)	65 (79.3)	55 (47.4)	120 (60.6)
No	n (%)	12 (14.6)	12 (10.3)	24 (12.1)
Unknown	n (%)	5 (6.1)	49 (42.2)	54 (27.3)
Respiratory chain enzyme decreased				
Yes	n (%)	10 (12.2)	0	10 (5.1)
No	n (%)	9 (11.0)	0	9 (4.5)
Unknown	n (%)	15 (18.3)	0	15 (7.6)
Missing	n (%)	48 (58.5)	116 (100)	164 (82.8)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.
[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.1
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116	All Patients N=198
Respiratory chain complexes				
Complex I	n (%)	1 (1.2)	0	1 (0.5)
Complex I+III,Complex II+III	n (%)	2 (2.4)	0	2 (1.0)
Complex I,Complex III,Complex IV	n (%)	1 (1.2)	0	1 (0.5)
Complex I,Complex III,Complex IV,Complex I+III, Complex II+III	n (%)	3 (3.7)	0	3 (1.5)
Complex I,Complex III,Complex IV,Complex II+III	n (%)	1 (1.2)	0	1 (0.5)
Complex IV	n (%)	1 (1.2)	0	1 (0.5)
Complex IV,Complex I+III,Complex II+III	n (%)	1 (1.2)	0	1 (0.5)
Missing	n (%)	72 (87.8)	116 (100)	188 (94.9)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.
[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.2
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92	All Patients N=174
Muscle biopsy findings				
Cox deficiency	n (%)	6 (7.3)	0	6 (3.4)
Ragged red fibers	n (%)	5 (6.1)	0	5 (2.9)
Cox deficiency and Ragged red fibers	n (%)	11 (13.4)	0	11 (6.3)
Necrotizing myopathy with dystrophic features	n (%)	1 (1.2)	0	1 (0.6)
Other	n (%)	1 (1.2)	0	1 (0.6)
Missing	n (%)	58 (70.7)	92 (100)	150 (86.2)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.
[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.2
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92	All Patients N=174
Mitochondrial DNA (%)	n	15	0	15
	Mean (SD)	38.9 (42.0)		38.9 (42.0)
	Median	18.0		18.0
	Min	8		8
	Max	158		158
TK2 activity (%)	n	3	0	3
	Mean (SD)	27.7 (14.0)		27.7 (14.0)
	Median	32.0		32.0
	Min	12		12
	Max	39		39

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.
[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.2
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92	All Patients N=174
Deletion of mitochondrial DNA				
Yes	n (%)	6 (7.3)	0	6 (3.4)
No	n (%)	12 (14.6)	0	12 (6.9)
Not Tested	n (%)	21 (25.6)	0	21 (12.1)
Missing	n (%)	43 (52.4)	92 (100)	135 (77.6)
Family members diagnosed [1]				
BROTHER	n (%)	10 (12.2)	11 (12.0)	21 (12.1)
COUSIN	n (%)	0	3 (3.3)	3 (1.7)
OTHER	n (%)	13 (15.9)	11 (12.0)	24 (13.8)
SISTER	n (%)	10 (12.2)	9 (9.8)	19 (10.9)
None	n (%)	56 (68.3)	43 (46.7)	99 (56.9)
Missing	n (%)	6 (7.3)	29 (31.5)	35 (20.1)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.
[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.2
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92	All Patients N=174
Time from TK2d symptom onset to diagnosis (months)	n	82	58	140
	Mean (SD)	49.67 (79.90)	90.26 (118.15)	66.49 (99.23)
	Median	11.86	45.22	24.46
	Min	-59.9	-5.9	-59.9
	Max	359.9	556.4	556.4
Time from birth to diagnosis (months)	n	82	58	140
	Mean (SD)	75.20 (88.33)	119.33 (134.65)	93.49 (111.61)
	Median	37.73	62.70	48.15
	Min	1.5	0.0	0.0
	Max	423.4	676.4	676.4

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.
[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.2
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92	All Patients N=174
Index case participant [2]				
Yes	n (%)	65 (79.3)	54 (58.7)	119 (68.4)
No	n (%)	12 (14.6)	12 (13.0)	24 (13.8)
Unknown	n (%)	5 (6.1)	26 (28.3)	31 (17.8)
Respiratory chain enzyme decreased				
Yes	n (%)	10 (12.2)	0	10 (5.7)
No	n (%)	9 (11.0)	0	9 (5.2)
Unknown	n (%)	15 (18.3)	0	15 (8.6)
Missing	n (%)	48 (58.5)	92 (100)	140 (80.5)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.
[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.2
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92	All Patients N=174
Respiratory chain complexes				
Complex I	n (%)	1 (1.2)	0	1 (0.6)
Complex I+III,Complex II+III	n (%)	2 (2.4)	0	2 (1.1)
Complex I,Complex III,Complex IV	n (%)	1 (1.2)	0	1 (0.6)
Complex I,Complex III,Complex IV,Complex I+III, Complex II+III	n (%)	3 (3.7)	0	3 (1.7)
Complex I,Complex III,Complex IV,Complex II+III	n (%)	1 (1.2)	0	1 (0.6)
Complex IV	n (%)	1 (1.2)	0	1 (0.6)
Complex IV,Complex I+III,Complex II+III	n (%)	1 (1.2)	0	1 (0.6)
Missing	n (%)	72 (87.8)	92 (100)	164 (94.3)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.
[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.3
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Muscle biopsy findings				
Cox deficiency	n (%)	6 (7.8)	0	6 (4.5)
Ragged red fibers	n (%)	5 (6.5)	0	5 (3.8)
Cox deficiency and Ragged red fibers	n (%)	11 (14.3)	0	11 (8.3)
Necrotizing myopathy with dystrophic features	n (%)	1 (1.3)	0	1 (0.8)
Other	n (%)	1 (1.3)	0	1 (0.8)
Missing	n (%)	53 (68.8)	56 (100)	109 (82.0)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: n represents the number of patients contributing to the summary.

Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.

[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.3
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Mitochondrial DNA (%)	n	15	0	15
	Mean (SD)	38.9 (42.0)		38.9 (42.0)
	Median	18.0		18.0
	Min	8		8
	Max	158		158
TK2 activity (%)	n	3	0	3
	Mean (SD)	27.7 (14.0)		27.7 (14.0)
	Median	32.0		32.0
	Min	12		12
	Max	39		39

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: n represents the number of patients contributing to the summary.

Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.

[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.3
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Deletion of mitochondrial DNA				
Yes	n (%)	6 (7.8)	0	6 (4.5)
No	n (%)	12 (15.6)	0	12 (9.0)
Not Tested	n (%)	21 (27.3)	0	21 (15.8)
Missing	n (%)	38 (49.4)	56 (100)	94 (70.7)
Family members diagnosed [1]				
BROTHER	n (%)	10 (13.0)	10 (17.9)	20 (15.0)
COUSIN	n (%)	0	3 (5.4)	3 (2.3)
OTHER	n (%)	13 (16.9)	10 (17.9)	23 (17.3)
SISTER	n (%)	10 (13.0)	6 (10.7)	16 (12.0)
None	n (%)	55 (71.4)	39 (69.6)	94 (70.7)
Missing	n (%)	2 (2.6)	1 (1.8)	3 (2.3)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: n represents the number of patients contributing to the summary.

Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.

[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.3
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Time from TK2d symptom onset to diagnosis (months)	n	77	55	132
	Mean (SD)	49.05 (81.05)	90.75 (120.72)	66.43 (101.21)
	Median	11.40	38.10	22.96
	Min	-59.9	-5.9	-59.9
	Max	359.9	556.4	556.4
Time from birth to diagnosis (months)	n	77	55	132
	Mean (SD)	75.03 (89.69)	119.63 (137.30)	93.62 (113.69)
	Median	37.65	62.03	46.51
	Min	1.5	0.0	0.0
	Max	423.4	676.4	676.4

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.
[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.3
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Index case participant [2]				
Yes	n (%)	65 (84.4)	46 (82.1)	111 (83.5)
No	n (%)	12 (15.6)	10 (17.9)	22 (16.5)
Unknown	n (%)	0	0	0
Respiratory chain enzyme decreased				
Yes	n (%)	10 (13.0)	0	10 (7.5)
No	n (%)	9 (11.7)	0	9 (6.8)
Unknown	n (%)	15 (19.5)	0	15 (11.3)
Missing	n (%)	43 (55.8)	56 (100)	99 (74.4)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.
[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.3
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Respiratory chain complexes				
Complex I	n (%)	1 (1.3)	0	1 (0.8)
Complex I+III,Complex II+III	n (%)	2 (2.6)	0	2 (1.5)
Complex I,Complex III,Complex IV	n (%)	1 (1.3)	0	1 (0.8)
Complex I,Complex III,Complex IV,Complex I+III, Complex II+III	n (%)	3 (3.9)	0	3 (2.3)
Complex I,Complex III,Complex IV,Complex II+III	n (%)	1 (1.3)	0	1 (0.8)
Complex IV	n (%)	1 (1.3)	0	1 (0.8)
Complex IV,Complex I+III,Complex II+III	n (%)	1 (1.3)	0	1 (0.8)
Missing	n (%)	67 (87.0)	56 (100)	123 (92.5)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: n represents the number of patients contributing to the summary.

Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.

[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.4
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Muscle biopsy findings				
Cox deficiency	n (%)	6 (7.8)	0	6 (5.5)
Ragged red fibers	n (%)	5 (6.5)	0	5 (4.5)
Cox deficiency and Ragged red fibers	n (%)	11 (14.3)	0	11 (10.0)
Necrotizing myopathy with dystrophic features	n (%)	1 (1.3)	0	1 (0.9)
Other	n (%)	1 (1.3)	0	1 (0.9)
Missing	n (%)	53 (68.8)	33 (100)	86 (78.2)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: n represents the number of patients contributing to the summary.

Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.

[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.4
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Mitochondrial DNA (%)	n	15	0	15
	Mean (SD)	38.9 (42.0)		38.9 (42.0)
	Median	18.0		18.0
	Min	8		8
	Max	158		158
TK2 activity (%)	n	3	0	3
	Mean (SD)	27.7 (14.0)		27.7 (14.0)
	Median	32.0		32.0
	Min	12		12
	Max	39		39

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: n represents the number of patients contributing to the summary.

Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.

[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.4
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Deletion of mitochondrial DNA				
Yes	n (%)	6 (7.8)	0	6 (5.5)
No	n (%)	12 (15.6)	0	12 (10.9)
Not Tested	n (%)	21 (27.3)	0	21 (19.1)
Missing	n (%)	38 (49.4)	33 (100)	71 (64.5)
Family members diagnosed [1]				
BROTHER	n (%)	10 (13.0)	8 (24.2)	18 (16.4)
COUSIN	n (%)	0	1 (3.0)	1 (0.9)
OTHER	n (%)	13 (16.9)	8 (24.2)	21 (19.1)
SISTER	n (%)	10 (13.0)	3 (9.1)	13 (11.8)
None	n (%)	55 (71.4)	21 (63.6)	76 (69.1)
Missing	n (%)	2 (2.6)	1 (3.0)	3 (2.7)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.
[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.4
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Time from TK2d symptom onset to diagnosis (months)	n	77	32	109
	Mean (SD)	49.05 (81.05)	134.25 (140.10)	74.06 (108.52)
	Median	11.40	95.90	24.93
	Min	-59.9	-0.5	-59.9
	Max	359.9	556.4	556.4
Time from birth to diagnosis (months)	n	77	32	109
	Mean (SD)	75.03 (89.69)	170.80 (158.81)	103.15 (121.74)
	Median	37.65	138.00	48.30
	Min	1.5	5.0	1.5
	Max	423.4	676.4	676.4

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.
[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.4
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Index case participant [2]				
Yes	n (%)	65 (84.4)	26 (78.8)	91 (82.7)
No	n (%)	12 (15.6)	7 (21.2)	19 (17.3)
Unknown	n (%)	0	0	0
Respiratory chain enzyme decreased				
Yes	n (%)	10 (13.0)	0	10 (9.1)
No	n (%)	9 (11.7)	0	9 (8.2)
Unknown	n (%)	15 (19.5)	0	15 (13.6)
Missing	n (%)	43 (55.8)	33 (100)	76 (69.1)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.
[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.4
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Respiratory chain complexes				
Complex I	n (%)	1 (1.3)	0	1 (0.9)
Complex I+III,Complex II+III	n (%)	2 (2.6)	0	2 (1.8)
Complex I,Complex III,Complex IV	n (%)	1 (1.3)	0	1 (0.9)
Complex I,Complex III,Complex IV,Complex I+III, Complex II+III	n (%)	3 (3.9)	0	3 (2.7)
Complex I,Complex III,Complex IV,Complex II+III	n (%)	1 (1.3)	0	1 (0.9)
Complex IV	n (%)	1 (1.3)	0	1 (0.9)
Complex IV,Complex I+III,Complex II+III	n (%)	1 (1.3)	0	1 (0.9)
Missing	n (%)	67 (87.0)	33 (100)	100 (90.9)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: n represents the number of patients contributing to the summary.

Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.

[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 5.1
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Footnotes

BiPAP=Bilevel Positive Airway Pressure, CPAP=Continuous Positive Airway Pressure, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: n represents the number of patients contributing to the summary.

Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Note: Age at first treatment refers to treatment with any study drug (chemical grade dC/dT, dCMP/dTMP, or Doxecitine and Doxribtimine).

Note: Treatment delay is the time between TK2d symptom onset and first treatment.

[1] Ambulatory=unassisted or assisted walking based on developmental motor milestone data at baseline for treated subjects; Ambulatory=documented achievement with no record of lost or documented lost and regain of unassisted or assisted walking based on all available developmental motor milestone data for untreated subjects. [2] Not collected for subjects participated in TK0114 only. [3] Wheeled Support includes: wheelchair, motorized wheelchair, scooter and skateboard; Standing/Walking Support includes: cane, stander, stroller and walker. [4] Not collected for subjects participated in MT-1621-107 and/or TK0114 only and not collected for untreated subjects from the literature. [5] Not collected for untreated subjects from the literature and did not participate in MT-1621-107.

Note: Untreated subjects do not have a true baseline.

Note: The earliest available ventilatory support status, mode, amount, and feeding support status and % of daily intake were used for untreated subjects.

Table 5.1
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116	All Patients N=198
Age of TK2d symptom onset (years)	n	82	116	198
	Mean (SD)	2.13 (2.05)	1.87 (2.23)	1.98 (2.16)
	Median	1.50	1.17	1.37
	Min	0.0	0.0	0.0
	Max	11.7	11.0	11.7
Age of TK2d symptom onset (years)				
<=2	n (%)	56 (68.3)	90 (77.6)	146 (73.7)
>2 - <=12	n (%)	26 (31.7)	26 (22.4)	52 (26.3)
Age at first treatment (years)	n	82		82
	Mean (SD)	8.43 (8.94)		8.43 (8.94)
	Median	4.26		4.26
	Min	0.7		0.7
	Max	35.5		35.5
Age at first treatment (years)				
<=2	n (%)	19 (23.2)		19 (9.6)
>2 - <=12	n (%)	44 (53.7)		44 (22.2)
>12 - <18	n (%)	6 (7.3)		6 (3.0)
>=18	n (%)	13 (15.9)		13 (6.6)
<=18	n (%)	69 (84.1)		69 (34.8)
>18	n (%)	13 (15.9)		13 (6.6)

For footnotes see Page 1

Table 5.1
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116	All Patients N=198
Treatment delay (years)	n	82		82
	Mean (SD)	6.30 (8.22)		6.30 (8.22)
	Median	3.24		3.24
	Min	0.2		0.2
	Max	30.2		30.2
Treatment delay				
<=6 months	n (%)	11 (13.4)		11 (5.6)
>6 months to <=1 year	n (%)	13 (15.9)		13 (6.6)
>1 year to <=5 years	n (%)	29 (35.4)		29 (14.6)
>5 years to <=10 years	n (%)	13 (15.9)		13 (6.6)
>10 years	n (%)	16 (19.5)		16 (8.1)
Birth year	n	82	60	142
	Mean (SD)	2011.0 (9.5)	2002.0 (13.0)	2007.2 (11.9)
	Median	2014.0	2005.5	2011.0
	Min	1983	1965	1965
	Max	2023	2020	2023

For footnotes see Page 1

Table 5.1
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116	All Patients N=198
Birth year				
<2000	n (%)	11 (13.4)	24 (20.7)	35 (17.7)
>=2000	n (%)	71 (86.6)	36 (31.0)	107 (54.0)
Not Reported	n (%)	0	56 (48.3)	56 (28.3)
Sex				
Male	n (%)	46 (56.1)	62 (53.4)	108 (54.5)
Female	n (%)	36 (43.9)	52 (44.8)	88 (44.4)
Not Reported	n (%)	0	2 (1.7)	2 (1.0)
Race				
American Indian or Alaska Native	n (%)	1 (1.2)	0	1 (0.5)
Asian	n (%)	4 (4.9)	2 (1.7)	6 (3.0)
Black or African American	n (%)	4 (4.9)	0	4 (2.0)
Native Hawaiian or Pacific Islander	n (%)	0	0	0
White	n (%)	67 (81.7)	24 (20.7)	91 (46.0)
Other	n (%)	2 (2.4)	0	2 (1.0)
Not Reported	n (%)	4 (4.9)	90 (77.6)	94 (47.5)

For footnotes see Page 1

Table 5.1
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

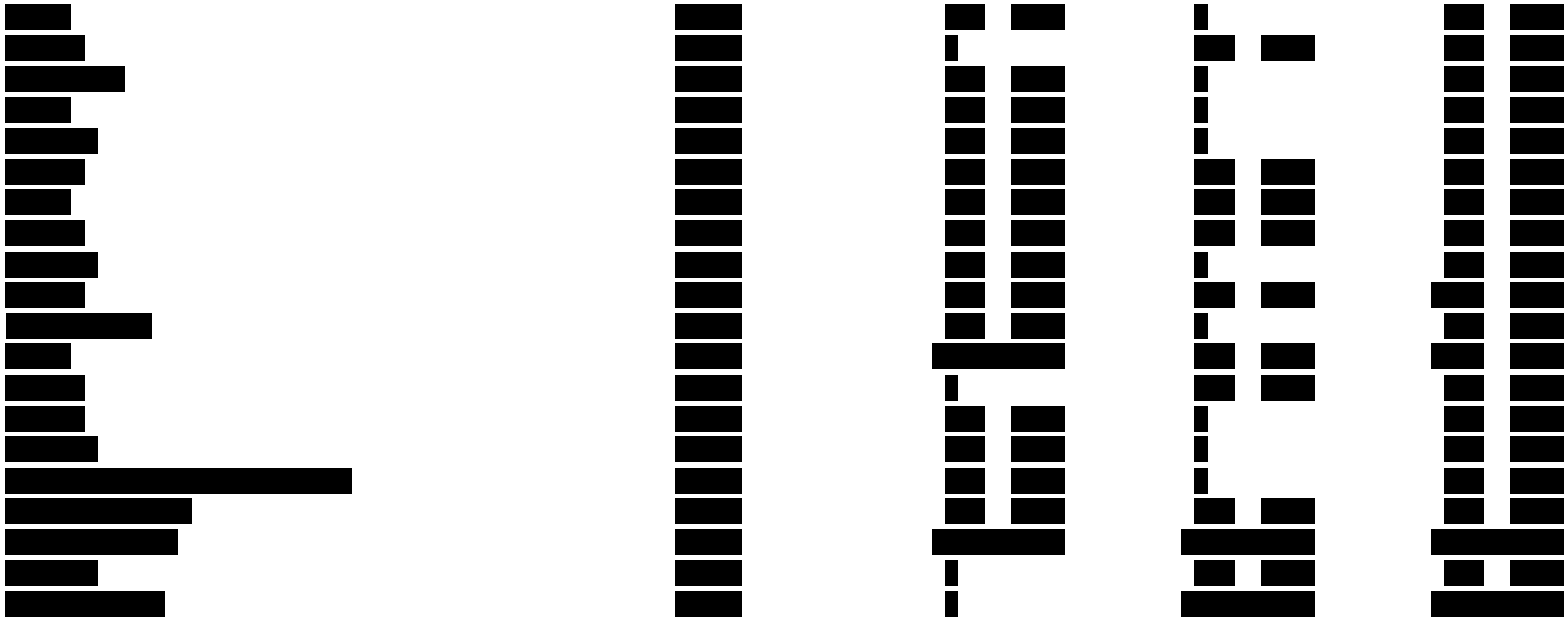
Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116	All Patients N=198
Ethnicity				
Hispanic or Latino	n (%)	30 (36.6)	12 (10.3)	42 (21.2)
Not Hispanic or Latino	n (%)	41 (50.0)	14 (12.1)	55 (27.8)
Not Reported	n (%)	11 (13.4)	90 (77.6)	101 (51.0)
Geographic region				
North America	n (%)	18 (22.0)	27 (23.3)	45 (22.7)
Europe	n (%)	27 (32.9)	20 (17.2)	47 (23.7)
Rest of World	n (%)	37 (45.1)	21 (18.1)	58 (29.3)
Unknown	n (%)	0	1 (0.9)	1 (0.5)
Not Reported	n (%)	0	47 (40.5)	47 (23.7)
Country of residence				
[redacted]				

For footnotes see Page 1

Table 5.1
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116	All Patients N=198
Country of residence (Cont'd)				



For footnotes see Page 1

Table 5.1
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116	All Patients N=198
Ambulatory [1]				
Yes	n (%)	24 (29.3)	10 (8.6)	34 (17.2)
No	n (%)	28 (34.1)	15 (12.9)	43 (21.7)
Not collected [2]	n (%)	29 (35.4)	0	29 (14.6)
Missing	n (%)	1 (1.2)	91 (78.4)	92 (46.5)
Ambulatory support [3]				
Bed Ridden	n (%)	1 (1.2)	0	1 (0.5)
Standing/Walking Support	n (%)	2 (2.4)	0	2 (1.0)
Wheeled Support	n (%)	15 (18.3)	0	15 (7.6)
Not collected [4]	n (%)	43 (52.4)	116 (100)	159 (80.3)
Missing	n (%)	21 (25.6)	0	21 (10.6)
Ventilatory support required				
Yes	n (%)	31 (37.8)	49 (42.2)	80 (40.4)
No	n (%)	22 (26.8)	23 (19.8)	45 (22.7)
Not collected [2]	n (%)	29 (35.4)	0	29 (14.6)
Missing	n (%)	0	44 (37.9)	44 (22.2)

For footnotes see Page 1

Table 5.1
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116	All Patients N=198
Mode of ventilatory support				
Invasive (tracheostomy)	n (%)	10 (12.2)	5 (4.3)	15 (7.6)
Invasive (no tracheostomy)	n (%)	0	1 (0.9)	1 (0.5)
Non-invasive (e.g. BiPAP, CPAP)	n (%)	20 (24.4)	7 (6.0)	27 (13.6)
Missing	n (%)	1 (1.2)	36 (31.0)	37 (18.7)
Not applicable	n (%)	51 (62.2)	67 (57.8)	118 (59.6)
Amount of ventilatory support required (hours/day)	n	28	8	36
	Mean (SD)	14.7 (7.1)	20.3 (6.4)	15.9 (7.2)
	Median	11.0	24.0	12.0
	Min	8	10	8
	Max	24	24	24
Feeding nasogastric/gastrostomy tube support required				
Yes	n (%)	19 (23.2)	8 (6.9)	27 (13.6)
No	n (%)	33 (40.2)	18 (15.5)	51 (25.8)
Not collected [2][5]	n (%)	30 (36.6)	90 (77.6)	120 (60.6)

For footnotes see Page 1

Table 5.1
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116	All Patients N=198
Percent of daily intake as supplemental feeding				
25	n (%)	1 (1.2)	0	1 (0.5)
50	n (%)	0	1 (0.9)	1 (0.5)
75	n (%)	3 (3.7)	1 (0.9)	4 (2.0)
100	n (%)	12 (14.6)	4 (3.4)	16 (8.1)
Missing	n (%)	3 (3.7)	2 (1.7)	5 (2.5)
Not applicable	n (%)	63 (76.8)	108 (93.1)	171 (86.4)

For footnotes see Page 1

Table 5.2
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Footnotes

BiPAP=Bilevel Positive Airway Pressure, CPAP=Continuous Positive Airway Pressure, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: n represents the number of patients contributing to the summary.

Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Note: Age at first treatment refers to treatment with any study drug (chemical grade dC/dT, dCMP/dTMP, or Doxecitine and Doxribtimine).

Note: Treatment delay is the time between TK2d symptom onset and first treatment.

[1] Ambulatory=unassisted or assisted walking based on developmental motor milestone data at baseline for treated subjects; Ambulatory=documented achievement with no record of lost or documented lost and regain of unassisted or assisted walking based on all available developmental motor milestone data for untreated subjects. [2] Not collected for subjects participated in TK0114 only. [3] Wheeled Support includes: wheelchair, motorized wheelchair, scooter and skateboard; Standing/Walking Support includes: cane, stander, stroller and walker. [4] Not collected for subjects participated in MT-1621-107 and/or TK0114 only and not collected for untreated subjects from the literature. [5] Not collected for untreated subjects from the literature and did not participate in MT-1621-107.

Note: Untreated subjects do not have a true baseline.

Note: The earliest available ventilatory support status, mode, amount, and feeding support status and % of daily intake were used for untreated subjects.

Table 5.2
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92	All Patients N=174
Age of TK2d symptom onset (years)	n	82	92	174
	Mean (SD)	2.13 (2.05)	2.11 (2.38)	2.12 (2.22)
	Median	1.50	1.33	1.50
	Min	0.0	0.0	0.0
	Max	11.7	11.0	11.7
Age of TK2d symptom onset (years)				
<=2	n (%)	56 (68.3)	69 (75.0)	125 (71.8)
>2 - <=12	n (%)	26 (31.7)	23 (25.0)	49 (28.2)
Age at first treatment (years)	n	82		82
	Mean (SD)	8.43 (8.94)		8.43 (8.94)
	Median	4.26		4.26
	Min	0.7		0.7
	Max	35.5		35.5
Age at first treatment (years)				
<=2	n (%)	19 (23.2)		19 (10.9)
>2 - <=12	n (%)	44 (53.7)		44 (25.3)
>12 - <18	n (%)	6 (7.3)		6 (3.4)
>=18	n (%)	13 (15.9)		13 (7.5)
<=18	n (%)	69 (84.1)		69 (39.7)
>18	n (%)	13 (15.9)		13 (7.5)

For footnotes see Page 1

Table 5.2
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92	All Patients N=174
Treatment delay (years)	n	82		82
	Mean (SD)	6.30 (8.22)		6.30 (8.22)
	Median	3.24		3.24
	Min	0.2		0.2
	Max	30.2		30.2
Treatment delay				
<=6 months	n (%)	11 (13.4)		11 (6.3)
>6 months to <=1 year	n (%)	13 (15.9)		13 (7.5)
>1 year to <=5 years	n (%)	29 (35.4)		29 (16.7)
>5 years to <=10 years	n (%)	13 (15.9)		13 (7.5)
>10 years	n (%)	16 (19.5)		16 (9.2)
Birth year	n	82	59	141
	Mean (SD)	2011.0 (9.5)	2001.8 (13.0)	2007.1 (11.9)
	Median	2014.0	2005.0	2011.0
	Min	1983	1965	1965
	Max	2023	2020	2023

For footnotes see Page 1

Table 5.2
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92	All Patients N=174
Birth year				
<2000	n (%)	11 (13.4)	24 (26.1)	35 (20.1)
>=2000	n (%)	71 (86.6)	35 (38.0)	106 (60.9)
Not Reported	n (%)	0	33 (35.9)	33 (19.0)
Sex				
Male	n (%)	46 (56.1)	49 (53.3)	95 (54.6)
Female	n (%)	36 (43.9)	43 (46.7)	79 (45.4)
Not Reported	n (%)	0	0	0
Race				
American Indian or Alaska Native	n (%)	1 (1.2)	0	1 (0.6)
Asian	n (%)	4 (4.9)	2 (2.2)	6 (3.4)
Black or African American	n (%)	4 (4.9)	0	4 (2.3)
Native Hawaiian or Pacific Islander	n (%)	0	0	0
White	n (%)	67 (81.7)	24 (26.1)	91 (52.3)
Other	n (%)	2 (2.4)	0	2 (1.1)
Not Reported	n (%)	4 (4.9)	66 (71.7)	70 (40.2)

For footnotes see Page 1

Table 5.2
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92	All Patients N=174
Ethnicity				
Hispanic or Latino	n (%)	30 (36.6)	12 (13.0)	42 (24.1)
Not Hispanic or Latino	n (%)	41 (50.0)	14 (15.2)	55 (31.6)
Not Reported	n (%)	11 (13.4)	66 (71.7)	77 (44.3)
Geographic region				
North America	n (%)	18 (22.0)	26 (28.3)	44 (25.3)
Europe	n (%)	27 (32.9)	20 (21.7)	47 (27.0)
Rest of World	n (%)	37 (45.1)	21 (22.8)	58 (33.3)
Unknown	n (%)	0	1 (1.1)	1 (0.6)
Not Reported	n (%)	0	24 (26.1)	24 (13.8)
Country of residence				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

For footnotes see Page 1

Table 5.2
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92	All Patients N=174
Country of residence (Cont'd)				

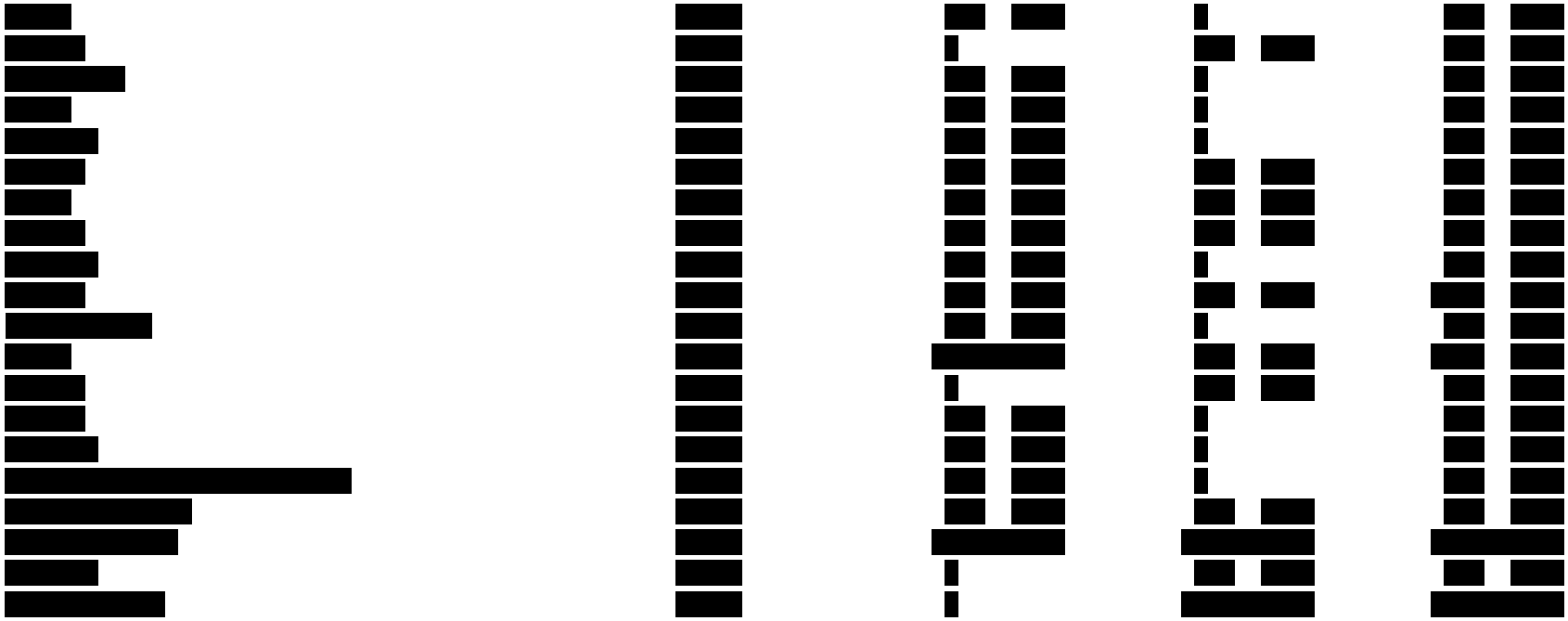


Table 5.2
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92	All Patients N=174
Ambulatory [1]				
Yes	n (%)	24 (29.3)	10 (10.9)	34 (19.5)
No	n (%)	28 (34.1)	15 (16.3)	43 (24.7)
Not collected [2]	n (%)	29 (35.4)	0	29 (16.7)
Missing	n (%)	1 (1.2)	67 (72.8)	68 (39.1)
Ambulatory support [3]				
Bed Ridden	n (%)	1 (1.2)	0	1 (0.6)
Standing/Walking Support	n (%)	2 (2.4)	0	2 (1.1)
Wheeled Support	n (%)	15 (18.3)	0	15 (8.6)
Not collected [4]	n (%)	43 (52.4)	92 (100)	135 (77.6)
Missing	n (%)	21 (25.6)	0	21 (12.1)
Ventilatory support required				
Yes	n (%)	31 (37.8)	41 (44.6)	72 (41.4)
No	n (%)	22 (26.8)	23 (25.0)	45 (25.9)
Not collected [2]	n (%)	29 (35.4)	0	29 (16.7)
Missing	n (%)	0	28 (30.4)	28 (16.1)

For footnotes see Page 1

Table 5.2
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92	All Patients N=174
Mode of ventilatory support				
Invasive (tracheostomy)	n (%)	10 (12.2)	5 (5.4)	15 (8.6)
Invasive (no tracheostomy)	n (%)	0	1 (1.1)	1 (0.6)
Non-invasive (e.g. BiPAP, CPAP)	n (%)	20 (24.4)	7 (7.6)	27 (15.5)
Missing	n (%)	1 (1.2)	28 (30.4)	29 (16.7)
Not applicable	n (%)	51 (62.2)	51 (55.4)	102 (58.6)
Amount of ventilatory support required (hours/day)	n	28	8	36
	Mean (SD)	14.7 (7.1)	20.3 (6.4)	15.9 (7.2)
	Median	11.0	24.0	12.0
	Min	8	10	8
	Max	24	24	24
Feeding nasogastric/gastrostomy tube support required				
Yes	n (%)	19 (23.2)	8 (8.7)	27 (15.5)
No	n (%)	33 (40.2)	18 (19.6)	51 (29.3)
Not collected [2][5]	n (%)	30 (36.6)	66 (71.7)	96 (55.2)

For footnotes see Page 1

Table 5.2
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92	All Patients N=174
Percent of daily intake as supplemental feeding				
25	n (%)	1 (1.2)	0	1 (0.6)
50	n (%)	0	1 (1.1)	1 (0.6)
75	n (%)	3 (3.7)	1 (1.1)	4 (2.3)
100	n (%)	12 (14.6)	4 (4.3)	16 (9.2)
Missing	n (%)	3 (3.7)	2 (2.2)	5 (2.9)
Not applicable	n (%)	63 (76.8)	84 (91.3)	147 (84.5)

For footnotes see Page 1

Table 5.3
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Footnotes

BiPAP=Bilevel Positive Airway Pressure, CPAP=Continuous Positive Airway Pressure, EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: n represents the number of patients contributing to the summary.

Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Note: Age at first treatment refers to treatment with any study drug (chemical grade dC/dT, dCMP/dTMP, or Doxecitine and Doxribtimine).

Note: Treatment delay is the time between TK2d symptom onset and first treatment.

[1] Ambulatory=unassisted or assisted walking based on developmental motor milestone data at baseline for treated subjects; Ambulatory=documented achievement with no record of lost or documented lost and regain of unassisted or assisted walking based on all available developmental motor milestone data for untreated subjects. [2] Not collected for subjects participated in TK0114 only. [3] Wheeled Support includes: wheelchair, motorized wheelchair, scooter and skateboard; Standing/Walking Support includes: cane, stander, stroller and walker. [4] Not collected for subjects participated in MT-1621-107 and/or TK0114 only and not collected for untreated subjects from the literature. [5] Not collected for untreated subjects from the literature and did not participate in MT-1621-107.

Note: Untreated subjects do not have a true baseline.

Note: The earliest available ventilatory support status, mode, amount, and feeding support status and % of daily intake were used for untreated subjects.

Table 5.3
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Age of TK2d symptom onset (years)	n	77	56	133
	Mean (SD)	2.17 (2.11)	2.45 (2.60)	2.29 (2.32)
	Median	1.50	1.47	1.50
	Min	0.0	0.0	0.0
	Max	11.7	10.2	11.7
Age of TK2d symptom onset (years)				
<=2	n (%)	51 (66.2)	38 (67.9)	89 (66.9)
>2 - <=12	n (%)	26 (33.8)	18 (32.1)	44 (33.1)
Age at first treatment (years)	n	77		77
	Mean (SD)	8.19 (8.73)		8.19 (8.73)
	Median	4.15		4.15
	Min	0.7		0.7
	Max	35.5		35.5
Age at first treatment (years)				
<=2	n (%)	18 (23.4)		18 (13.5)
>2 - <=12	n (%)	42 (54.5)		42 (31.6)
>12 - <18	n (%)	6 (7.8)		6 (4.5)
>=18	n (%)	11 (14.3)		11 (8.3)
<=18	n (%)	66 (85.7)		66 (49.6)
>18	n (%)	11 (14.3)		11 (8.3)

For footnotes see Page 1

Table 5.3
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Treatment delay (years)	n	77		77
	Mean (SD)	6.02 (7.96)		6.02 (7.96)
	Median	3.19		3.19
	Min	0.2		0.2
	Max	30.2		30.2
Treatment delay				
<=6 months	n (%)	10 (13.0)		10 (7.5)
>6 months to <=1 year	n (%)	13 (16.9)		13 (9.8)
>1 year to <=5 years	n (%)	27 (35.1)		27 (20.3)
>5 years to <=10 years	n (%)	13 (16.9)		13 (9.8)
>10 years	n (%)	14 (18.2)		14 (10.5)
Birth year	n	77	56	133
	Mean (SD)	2011.2 (9.4)	2001.5 (13.2)	2007.1 (12.1)
	Median	2014.0	2004.5	2011.0
	Min	1983	1965	1965
	Max	2023	2020	2023

For footnotes see Page 1

Table 5.3
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Birth year				
<2000	n (%)	10 (13.0)	23 (41.1)	33 (24.8)
>=2000	n (%)	67 (87.0)	33 (58.9)	100 (75.2)
Not Reported	n (%)	0	0	0
Sex				
Male	n (%)	42 (54.5)	37 (66.1)	79 (59.4)
Female	n (%)	35 (45.5)	19 (33.9)	54 (40.6)
Not Reported	n (%)	0	0	0
Race				
American Indian or Alaska Native	n (%)	1 (1.3)	0	1 (0.8)
Asian	n (%)	4 (5.2)	1 (1.8)	5 (3.8)
Black or African American	n (%)	4 (5.2)	0	4 (3.0)
Native Hawaiian or Pacific Islander	n (%)	0	0	0
White	n (%)	64 (83.1)	23 (41.1)	87 (65.4)
Other	n (%)	2 (2.6)	0	2 (1.5)
Not Reported	n (%)	2 (2.6)	32 (57.1)	34 (25.6)

For footnotes see Page 1

Table 5.3
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Ethnicity				
Hispanic or Latino	n (%)	30 (39.0)	11 (19.6)	41 (30.8)
Not Hispanic or Latino	n (%)	39 (50.6)	13 (23.2)	52 (39.1)
Not Reported	n (%)	8 (10.4)	32 (57.1)	40 (30.1)
Geographic region				
North America	n (%)	17 (22.1)	24 (42.9)	41 (30.8)
Europe	n (%)	25 (32.5)	15 (26.8)	40 (30.1)
Rest of World	n (%)	35 (45.5)	17 (30.4)	52 (39.1)
Unknown	n (%)	0	0	0
Not Reported	n (%)	0	0	0
Country of residence				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

For footnotes see Page 1

Table 5.3
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Country of residence (Cont'd)				

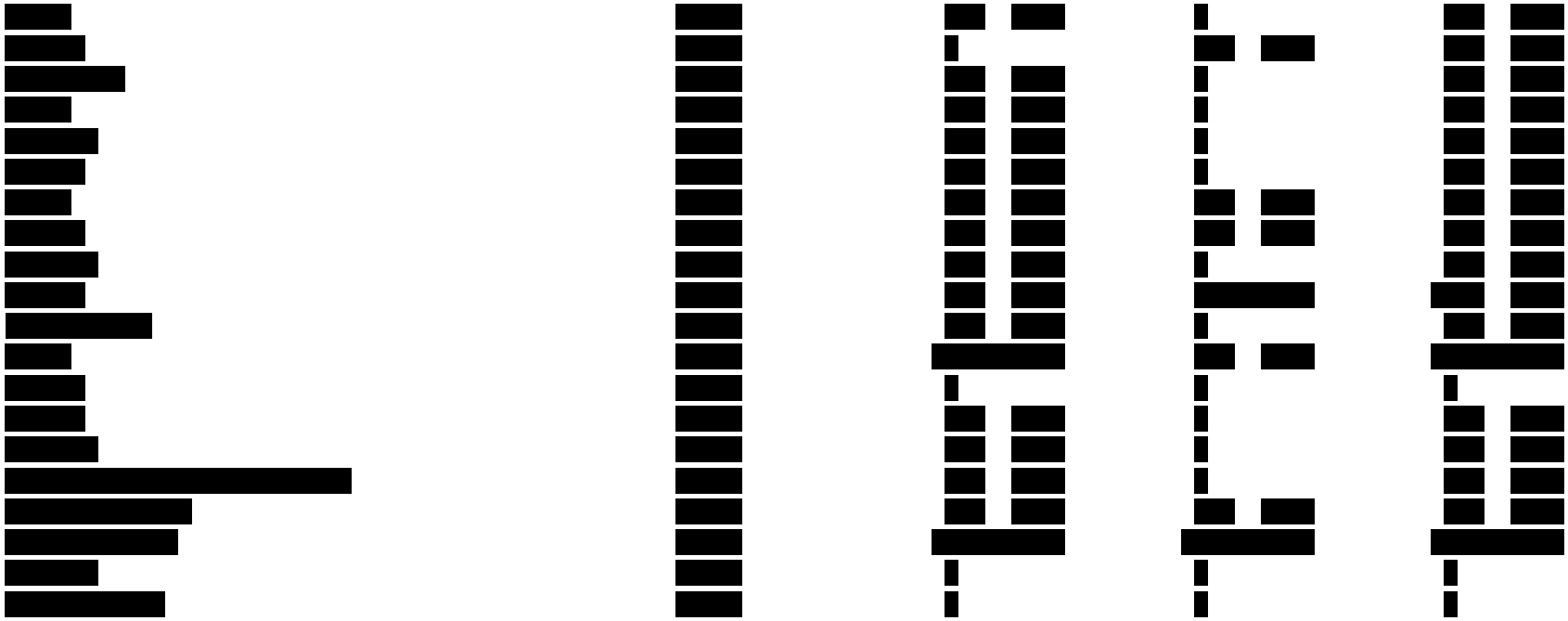


Table 5.3
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Ambulatory [1]				
Yes	n (%)	24 (31.2)	10 (17.9)	34 (25.6)
No	n (%)	25 (32.5)	13 (23.2)	38 (28.6)
Not collected [2]	n (%)	28 (36.4)	0	28 (21.1)
Missing	n (%)	0	33 (58.9)	33 (24.8)
Ambulatory support [3]				
Bed Ridden	n (%)	1 (1.3)	0	1 (0.8)
Standing/Walking Support	n (%)	2 (2.6)	0	2 (1.5)
Wheeled Support	n (%)	15 (19.5)	0	15 (11.3)
Not collected [4]	n (%)	38 (49.4)	56 (100)	94 (70.7)
Missing	n (%)	21 (27.3)	0	21 (15.8)
Ventilatory support required				
Yes	n (%)	27 (35.1)	28 (50.0)	55 (41.4)
No	n (%)	22 (28.6)	20 (35.7)	42 (31.6)
Not collected [2]	n (%)	28 (36.4)	0	28 (21.1)
Missing	n (%)	0	8 (14.3)	8 (6.0)

For footnotes see Page 1

Table 5.3
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Mode of ventilatory support				
Invasive (tracheostomy)	n (%)	8 (10.4)	5 (8.9)	13 (9.8)
Invasive (no tracheostomy)	n (%)	0	1 (1.8)	1 (0.8)
Non-invasive (e.g. BiPAP, CPAP)	n (%)	19 (24.7)	5 (8.9)	24 (18.0)
Missing	n (%)	0	17 (30.4)	17 (12.8)
Not applicable	n (%)	50 (64.9)	28 (50.0)	78 (58.6)
Amount of ventilatory support required (hours/day)	n	25	7	32
	Mean (SD)	14.2 (7.0)	19.7 (6.7)	15.4 (7.2)
	Median	10.0	24.0	12.0
	Min	8	10	8
	Max	24	24	24
Feeding nasogastric/gastrostomy tube support required				
Yes	n (%)	17 (22.1)	6 (10.7)	23 (17.3)
No	n (%)	32 (41.6)	18 (32.1)	50 (37.6)
Not collected [2][5]	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)

For footnotes see Page 1

Table 5.3
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Percent of daily intake as supplemental feeding				
25	n (%)	0	0	0
50	n (%)	0	1 (1.8)	1 (0.8)
75	n (%)	3 (3.9)	1 (1.8)	4 (3.0)
100	n (%)	11 (14.3)	3 (5.4)	14 (10.5)
Missing	n (%)	3 (3.9)	1 (1.8)	4 (3.0)
Not applicable	n (%)	60 (77.9)	50 (89.3)	110 (82.7)

For footnotes see Page 1

Table 5.4
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Footnotes

BiPAP=Bilevel Positive Airway Pressure, CPAP=Continuous Positive Airway Pressure, EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: n represents the number of patients contributing to the summary.

Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Note: Age at first treatment refers to treatment with any study drug (chemical grade dC/dT, dCMP/dTMP, or Doxecitine and Doxribtimine).

Note: Treatment delay is the time between TK2d symptom onset and first treatment.

[1] Ambulatory=unassisted or assisted walking based on developmental motor milestone data at baseline for treated subjects; Ambulatory=documented achievement with no record of lost or documented lost and regain of unassisted or assisted walking based on all available developmental motor milestone data for untreated subjects. [2] Not collected for subjects participated in TK0114 only. [3] Wheeled Support includes: wheelchair, motorized wheelchair, scooter and skateboard; Standing/Walking Support includes: cane, stander, stroller and walker. [4] Not collected for subjects participated in MT-1621-107 and/or TK0114 only and not collected for untreated subjects from the literature. [5] Not collected for untreated subjects from the literature and did not participate in MT-1621-107.

Note: Untreated subjects do not have a true baseline.

Note: The earliest available ventilatory support status, mode, amount, and feeding support status and % of daily intake were used for untreated subjects.

Table 5.4
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Age of TK2d symptom onset (years)	n	77	33	110
	Mean (SD)	2.17 (2.11)	3.11 (3.11)	2.45 (2.48)
	Median	1.50	1.66	1.50
	Min	0.0	0.0	0.0
	Max	11.7	10.2	11.7
Age of TK2d symptom onset (years)				
<=2	n (%)	51 (66.2)	21 (63.6)	72 (65.5)
>2 - <=12	n (%)	26 (33.8)	12 (36.4)	38 (34.5)
Age at first treatment (years)	n	77		77
	Mean (SD)	8.19 (8.73)		8.19 (8.73)
	Median	4.15		4.15
	Min	0.7		0.7
	Max	35.5		35.5
Age at first treatment (years)				
<=2	n (%)	18 (23.4)		18 (16.4)
>2 - <=12	n (%)	42 (54.5)		42 (38.2)
>12 - <18	n (%)	6 (7.8)		6 (5.5)
>=18	n (%)	11 (14.3)		11 (10.0)
<=18	n (%)	66 (85.7)		66 (60.0)
>18	n (%)	11 (14.3)		11 (10.0)

For footnotes see Page 1

Table 5.4
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Treatment delay (years)	n	77		77
	Mean (SD)	6.02 (7.96)		6.02 (7.96)
	Median	3.19		3.19
	Min	0.2		0.2
	Max	30.2		30.2
Treatment delay				
<=6 months	n (%)	10 (13.0)		10 (9.1)
>6 months to <=1 year	n (%)	13 (16.9)		13 (11.8)
>1 year to <=5 years	n (%)	27 (35.1)		27 (24.5)
>5 years to <=10 years	n (%)	13 (16.9)		13 (11.8)
>10 years	n (%)	14 (18.2)		14 (12.7)
Birth year	n	77	33	110
	Mean (SD)	2011.2 (9.4)	1996.4 (13.8)	2006.8 (12.8)
	Median	2014.0	1998.0	2011.0
	Min	1983	1965	1965
	Max	2023	2017	2023

For footnotes see Page 1

Table 5.4
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Birth year				
<2000	n (%)	10 (13.0)	20 (60.6)	30 (27.3)
>=2000	n (%)	67 (87.0)	13 (39.4)	80 (72.7)
Not Reported	n (%)	0	0	0
Sex				
Male	n (%)	42 (54.5)	23 (69.7)	65 (59.1)
Female	n (%)	35 (45.5)	10 (30.3)	45 (40.9)
Not Reported	n (%)	0	0	0
Race				
American Indian or Alaska Native	n (%)	1 (1.3)	0	1 (0.9)
Asian	n (%)	4 (5.2)	0	4 (3.6)
Black or African American	n (%)	4 (5.2)	0	4 (3.6)
Native Hawaiian or Pacific Islander	n (%)	0	0	0
White	n (%)	64 (83.1)	14 (42.4)	78 (70.9)
Other	n (%)	2 (2.6)	0	2 (1.8)
Not Reported	n (%)	2 (2.6)	19 (57.6)	21 (19.1)

For footnotes see Page 1

Table 5.4
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Ethnicity				
Hispanic or Latino	n (%)	30 (39.0)	10 (30.3)	40 (36.4)
Not Hispanic or Latino	n (%)	39 (50.6)	4 (12.1)	43 (39.1)
Not Reported	n (%)	8 (10.4)	19 (57.6)	27 (24.5)
Geographic region				
North America	n (%)	17 (22.1)	18 (54.5)	35 (31.8)
Europe	n (%)	25 (32.5)	8 (24.2)	33 (30.0)
Rest of World	n (%)	35 (45.5)	7 (21.2)	42 (38.2)
Unknown	n (%)	0	0	0
Not Reported	n (%)	0	0	0
Country of residence				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

For footnotes see Page 1

Table 5.4
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Country of residence (Cont'd)				

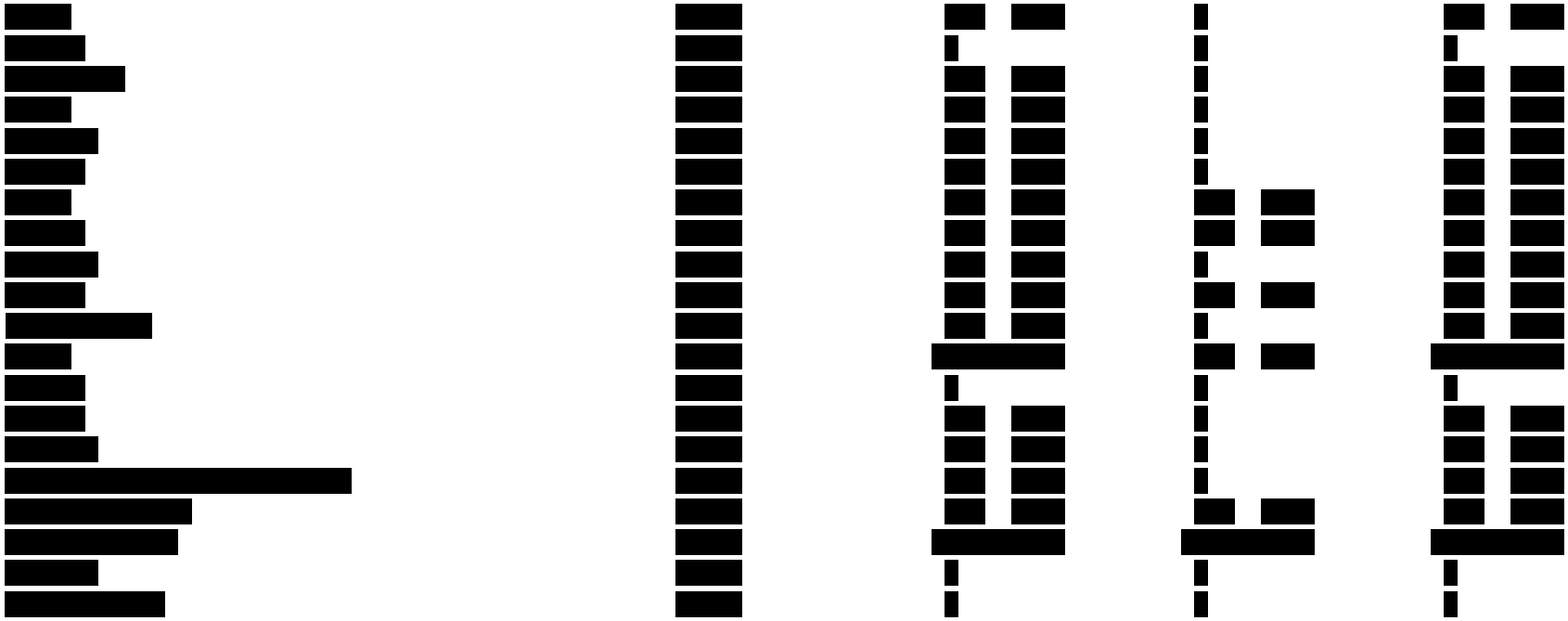


Table 5.4
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Ambulatory [1]				
Yes	n (%)	24 (31.2)	7 (21.2)	31 (28.2)
No	n (%)	25 (32.5)	6 (18.2)	31 (28.2)
Not collected [2]	n (%)	28 (36.4)	0	28 (25.5)
Missing	n (%)	0	20 (60.6)	20 (18.2)
Ambulatory support [3]				
Bed Ridden	n (%)	1 (1.3)	0	1 (0.9)
Standing/Walking Support	n (%)	2 (2.6)	0	2 (1.8)
Wheeled Support	n (%)	15 (19.5)	0	15 (13.6)
Not collected [4]	n (%)	38 (49.4)	33 (100)	71 (64.5)
Missing	n (%)	21 (27.3)	0	21 (19.1)
Ventilatory support required				
Yes	n (%)	27 (35.1)	17 (51.5)	44 (40.0)
No	n (%)	22 (28.6)	10 (30.3)	32 (29.1)
Not collected [2]	n (%)	28 (36.4)	0	28 (25.5)
Missing	n (%)	0	6 (18.2)	6 (5.5)

For footnotes see Page 1

Table 5.4
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Mode of ventilatory support				
Invasive (tracheostomy)	n (%)	8 (10.4)	4 (12.1)	12 (10.9)
Invasive (no tracheostomy)	n (%)	0	1 (3.0)	1 (0.9)
Non-invasive (e.g. BiPAP, CPAP)	n (%)	19 (24.7)	3 (9.1)	22 (20.0)
Missing	n (%)	0	9 (27.3)	9 (8.2)
Not applicable	n (%)	50 (64.9)	16 (48.5)	66 (60.0)
Amount of ventilatory support required (hours/day)	n	25	5	30
	Mean (SD)	14.2 (7.0)	20.8 (6.1)	15.3 (7.2)
	Median	10.0	24.0	12.0
	Min	8	10	8
	Max	24	24	24
Feeding nasogastric/gastrostomy tube support required				
Yes	n (%)	17 (22.1)	5 (15.2)	22 (20.0)
No	n (%)	32 (41.6)	9 (27.3)	41 (37.3)
Not collected [2][5]	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)

For footnotes see Page 1

Table 5.4
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Percent of daily intake as supplemental feeding				
25	n (%)	0	0	0
50	n (%)	0	1 (3.0)	1 (0.9)
75	n (%)	3 (3.9)	1 (3.0)	4 (3.6)
100	n (%)	11 (14.3)	2 (6.1)	13 (11.8)
Missing	n (%)	3 (3.9)	1 (3.0)	4 (3.6)
Not applicable	n (%)	60 (77.9)	28 (84.8)	88 (80.0)

For footnotes see Page 1

Table 6.1
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116	All Patients N=198
Patient initially achieved at least one motor milestone				
Yes	n (%)	49 (59.8)	26 (22.4)	75 (37.9)
No	n (%)	3 (3.7)	0	3 (1.5)
Missing	n (%)	30 (36.6)	90 (77.6)	120 (60.6)
Age at which any first milestone was initially achieved (years)	n	48	19	67
	Mean (SD)	0.38 (0.25)	0.54 (0.49)	0.42 (0.34)
	Median	0.32	0.33	0.33
	Min	0.1	0.2	0.1
	Max	1.3	1.8	1.8
Patient initially achieved >=4 motor milestones				
Yes	n (%)	44 (53.7)	16 (13.8)	60 (30.3)
No	n (%)	8 (9.8)	10 (8.6)	18 (9.1)
Missing	n (%)	30 (36.6)	90 (77.6)	120 (60.6)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.1
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116	All Patients N=198
Patient initially achieved milestone 'hold head upright, unassisted'				
Yes	n (%)	49 (59.8)	23 (19.8)	72 (36.4)
No	n (%)	3 (3.7)	3 (2.6)	6 (3.0)
Missing	n (%)	30 (36.6)	90 (77.6)	120 (60.6)
Age at which milestone 'hold head upright, unassisted' was initially achieved (years)	n	43	12	55
	Mean (SD)	0.33 (0.19)	0.36 (0.46)	0.34 (0.27)
	Median	0.28	0.21	0.25
	Min	0.1	0.2	0.1
	Max	0.9	1.8	1.8
Patient initially achieved milestone 'sit upright, unassisted'				
Yes	n (%)	47 (57.3)	20 (17.2)	67 (33.8)
No	n (%)	5 (6.1)	6 (5.2)	11 (5.6)
Missing	n (%)	30 (36.6)	90 (77.6)	120 (60.6)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.1
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116	All Patients N=198
Age at which milestone 'sit upright, unassisted' was initially achieved (years)	n	43	13	56
	Mean (SD)	0.58 (0.13)	0.55 (0.11)	0.58 (0.13)
	Median	0.58	0.50	0.58
	Min	0.2	0.4	0.2
	Max	0.9	0.8	0.9
Patient initially achieved milestone 'stand, assisted'				
Yes	n (%)	44 (53.7)	18 (15.5)	62 (31.3)
No	n (%)	8 (9.8)	8 (6.9)	16 (8.1)
Missing	n (%)	30 (36.6)	90 (77.6)	120 (60.6)
Age at which milestone 'stand, assisted' was initially achieved (years)	n	31	3	34
	Mean (SD)	0.74 (0.19)	0.81 (0.05)	0.75 (0.18)
	Median	0.70	0.83	0.72
	Min	0.5	0.8	0.5
	Max	1.3	0.8	1.3

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.1
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116	All Patients N=198
Patient initially achieved milestone 'stand, unassisted'				
Yes	n (%)	41 (50.0)	18 (15.5)	59 (29.8)
No	n (%)	11 (13.4)	8 (6.9)	19 (9.6)
Missing	n (%)	30 (36.6)	90 (77.6)	120 (60.6)
Age at which milestone 'stand, unassisted' was initially achieved (years)	n	33	7	40
	Mean (SD)	0.89 (0.22)	0.88 (0.14)	0.89 (0.21)
	Median	0.83	0.83	0.83
	Min	0.5	0.8	0.5
	Max	1.4	1.2	1.4
Patient initially achieved milestone 'walk, assisted'				
Yes	n (%)	44 (53.7)	12 (10.3)	56 (28.3)
No	n (%)	8 (9.8)	14 (12.1)	22 (11.1)
Missing	n (%)	30 (36.6)	90 (77.6)	120 (60.6)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.1
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116	All Patients N=198
Age at which milestone 'walk, assisted' was initially achieved (years)	n	35	1	36
	Mean (SD)	1.11 (1.24)	0.83 (-)	1.11 (1.23)
	Median	0.85	0.83	0.84
	Min	0.5	0.8	0.5
	Max	8.2	0.8	8.2
Patient initially achieved milestone 'walk, unassisted'				
Yes	n (%)	41 (50.0)	19 (16.4)	60 (30.3)
No	n (%)	11 (13.4)	7 (6.0)	18 (9.1)
Missing	n (%)	30 (36.6)	90 (77.6)	120 (60.6)
Age at which milestone 'walk, unassisted' was initially achieved (years)	n	39	13	52
	Mean (SD)	1.06 (0.21)	0.98 (0.13)	1.04 (0.19)
	Median	1.00	1.00	1.00
	Min	0.6	0.8	0.6
	Max	1.6	1.3	1.6

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.1
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116	All Patients N=198
Patient initially achieved milestone 'climb stairs, assisted'				
Yes	n (%)	36 (43.9)	9 (7.8)	45 (22.7)
No	n (%)	16 (19.5)	17 (14.7)	33 (16.7)
Missing	n (%)	30 (36.6)	90 (77.6)	120 (60.6)
Age at which milestone 'climb stairs, assisted' was initially achieved (years)	n	27	0	27
	Mean (SD)	1.60 (0.97)		1.60 (0.97)
	Median	1.26		1.26
	Min	0.5		0.5
	Max	4.3		4.3
Patient initially achieved milestone 'climb stairs, unassisted'				
Yes	n (%)	22 (26.8)	5 (4.3)	27 (13.6)
No	n (%)	30 (36.6)	21 (18.1)	51 (25.8)
Missing	n (%)	30 (36.6)	90 (77.6)	120 (60.6)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.1
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116	All Patients N=198
Age at which milestone 'climb stairs, unassisted' was initially achieved (years)	n	16	0	16
	Mean (SD)	1.72 (1.07)		1.72 (1.07)
	Median	1.49		1.49
	Min	0.5		0.5
	Max	4.3		4.3
Patient initially achieved milestone 'run'				
Yes	n (%)	24 (29.3)	5 (4.3)	29 (14.6)
No	n (%)	28 (34.1)	21 (18.1)	49 (24.7)
Missing	n (%)	30 (36.6)	90 (77.6)	120 (60.6)
Age at which milestone 'run' was initially achieved (years)	n	19	1	20
	Mean (SD)	1.73 (0.63)	1.50 (-)	1.71 (0.62)
	Median	1.85	1.50	1.69
	Min	0.6	1.5	0.6
	Max	3.0	1.5	3.0

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.1
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116	All Patients N=198
Patient never initially achieved any motor milestone				
Yes	n (%)	3 (3.7)	0	3 (1.5)
No	n (%)	49 (59.8)	26 (22.4)	75 (37.9)
Missing	n (%)	30 (36.6)	90 (77.6)	120 (60.6)
Patient never initially achieved milestone 'hold head upright, unassisted'				
Yes	n (%)	3 (3.7)	3 (2.6)	6 (3.0)
No	n (%)	49 (59.8)	23 (19.8)	72 (36.4)
Missing	n (%)	30 (36.6)	90 (77.6)	120 (60.6)
Patient never initially achieved milestone 'sit upright, unassisted'				
Yes	n (%)	5 (6.1)	6 (5.2)	11 (5.6)
No	n (%)	47 (57.3)	20 (17.2)	67 (33.8)
Missing	n (%)	30 (36.6)	90 (77.6)	120 (60.6)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.1
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116	All Patients N=198
Patient never initially achieved milestone 'stand, assisted'				
Yes	n (%)	8 (9.8)	8 (6.9)	16 (8.1)
No	n (%)	44 (53.7)	18 (15.5)	62 (31.3)
Missing	n (%)	30 (36.6)	90 (77.6)	120 (60.6)
Patient never initially achieved milestone 'stand, unassisted'				
Yes	n (%)	11 (13.4)	8 (6.9)	19 (9.6)
No	n (%)	41 (50.0)	18 (15.5)	59 (29.8)
Missing	n (%)	30 (36.6)	90 (77.6)	120 (60.6)
Patient never initially achieved milestone 'walk, assisted'				
Yes	n (%)	8 (9.8)	14 (12.1)	22 (11.1)
No	n (%)	44 (53.7)	12 (10.3)	56 (28.3)
Missing	n (%)	30 (36.6)	90 (77.6)	120 (60.6)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.1
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116	All Patients N=198
Patient never initially achieved milestone 'walk, unassisted'				
Yes	n (%)	11 (13.4)	7 (6.0)	18 (9.1)
No	n (%)	41 (50.0)	19 (16.4)	60 (30.3)
Missing	n (%)	30 (36.6)	90 (77.6)	120 (60.6)
Patient never initially achieved milestone 'climb stairs, assisted'				
Yes	n (%)	16 (19.5)	17 (14.7)	33 (16.7)
No	n (%)	36 (43.9)	9 (7.8)	45 (22.7)
Missing	n (%)	30 (36.6)	90 (77.6)	120 (60.6)
Patient never initially achieved milestone 'climb stairs, unassisted'				
Yes	n (%)	30 (36.6)	21 (18.1)	51 (25.8)
No	n (%)	22 (26.8)	5 (4.3)	27 (13.6)
Missing	n (%)	30 (36.6)	90 (77.6)	120 (60.6)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.1
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116	All Patients N=198
Patient never initially achieved milestone 'run'				
Yes	n (%)	28 (34.1)	21 (18.1)	49 (24.7)
No	n (%)	24 (29.3)	5 (4.3)	29 (14.6)
Missing	n (%)	30 (36.6)	90 (77.6)	120 (60.6)
Patient lost ability of any milestone				
Yes	n (%)	41 (50.0)	20 (17.2)	61 (30.8)
No	n (%)	11 (13.4)	6 (5.2)	17 (8.6)
Missing	n (%)	30 (36.6)	90 (77.6)	120 (60.6)
Age at which any first milestone was lost (years)	n	40	13	53
	Mean (SD)	4.31 (6.09)	4.25 (3.91)	4.29 (5.60)
	Median	1.88	3.00	2.00
	Min	0.5	0.5	0.5
	Max	27.3	13.0	27.3

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.1
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116	All Patients N=198
Patient lost ability of milestone 'hold head upright, unassisted'				
Yes	n (%)	23 (28.0)	11 (9.5)	34 (17.2)
No	n (%)	29 (35.4)	15 (12.9)	44 (22.2)
Missing	n (%)	30 (36.6)	90 (77.6)	120 (60.6)
Age at which milestone 'hold head upright, unassisted' was lost (years)	n	23	6	29
	Mean (SD)	2.01 (2.09)	5.22 (6.03)	2.67 (3.42)
	Median	1.30	2.13	1.30
	Min	0.5	0.5	0.5
	Max	10.5	15.0	15.0
Patient lost ability of milestone 'sit upright, unassisted'				
Yes	n (%)	19 (23.2)	8 (6.9)	27 (13.6)
No	n (%)	33 (40.2)	18 (15.5)	51 (25.8)
Missing	n (%)	30 (36.6)	90 (77.6)	120 (60.6)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.1
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116	All Patients N=198
Age at which milestone 'sit upright, unassisted' was lost (years)	n	19	4	23
	Mean (SD)	2.77 (2.76)	4.50 (7.06)	3.07 (3.67)
	Median	1.56	1.21	1.45
	Min	0.8	0.5	0.5
	Max	10.5	15.1	15.1
Patient lost ability of milestone 'stand, assisted'				
Yes	n (%)	18 (22.0)	10 (8.6)	28 (14.1)
No	n (%)	34 (41.5)	16 (13.8)	50 (25.3)
Missing	n (%)	30 (36.6)	90 (77.6)	120 (60.6)
Age at which milestone 'stand, assisted' was lost (years)	n	15	4	19
	Mean (SD)	3.62 (3.64)	6.71 (5.38)	4.27 (4.10)
	Median	1.49	6.50	1.83
	Min	0.8	0.8	0.8
	Max	10.8	13.0	13.0

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.1
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116	All Patients N=198
Patient lost ability of milestone 'stand, unassisted'				
Yes	n (%)	18 (22.0)	10 (8.6)	28 (14.1)
No	n (%)	34 (41.5)	16 (13.8)	50 (25.3)
Missing	n (%)	30 (36.6)	90 (77.6)	120 (60.6)
Age at which milestone 'stand, unassisted' was lost (years)	n	17	3	20
	Mean (SD)	4.01 (3.46)	3.97 (3.04)	4.00 (3.32)
	Median	1.83	4.00	1.96
	Min	1.0	0.9	0.9
	Max	10.8	7.0	10.8
Patient lost ability of milestone 'walk, assisted'				
Yes	n (%)	20 (24.4)	7 (6.0)	27 (13.6)
No	n (%)	32 (39.0)	19 (16.4)	51 (25.8)
Missing	n (%)	30 (36.6)	90 (77.6)	120 (60.6)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.1
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116	All Patients N=198
Age at which milestone 'walk, assisted' was lost (years)	n	20	3	23
	Mean (SD)	4.95 (6.50)	8.06 (6.15)	5.36 (6.41)
	Median	1.75	10.00	1.83
	Min	0.8	1.2	0.8
	Max	28.7	13.0	28.7
Patient lost ability of milestone 'walk, unassisted'				
Yes	n (%)	20 (24.4)	11 (9.5)	31 (15.7)
No	n (%)	32 (39.0)	15 (12.9)	47 (23.7)
Missing	n (%)	30 (36.6)	90 (77.6)	120 (60.6)
Age at which milestone 'walk, unassisted' was lost (years)	n	20	7	27
	Mean (SD)	5.26 (6.06)	5.17 (3.84)	5.23 (5.50)
	Median	2.92	4.00	4.00
	Min	1.0	0.9	0.9
	Max	27.3	10.0	27.3

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.1
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116	All Patients N=198
Patient lost ability of milestone 'climb stairs, assisted'				
Yes	n (%)	22 (26.8)	5 (4.3)	27 (13.6)
No	n (%)	30 (36.6)	21 (18.1)	51 (25.8)
Missing	n (%)	30 (36.6)	90 (77.6)	120 (60.6)
Age at which milestone 'climb stairs, assisted' was lost (years)	n	20	2	22
	Mean (SD)	5.95 (6.30)	8.25 (6.72)	6.16 (6.21)
	Median	3.75	8.25	3.84
	Min	1.1	3.5	1.1
	Max	24.2	13.0	24.2
Patient lost ability of milestone 'climb stairs, unassisted'				
Yes	n (%)	18 (22.0)	4 (3.4)	22 (11.1)
No	n (%)	34 (41.5)	22 (19.0)	56 (28.3)
Missing	n (%)	30 (36.6)	90 (77.6)	120 (60.6)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.1
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116	All Patients N=198
Age at which milestone 'climb stairs, unassisted' was lost (years)	n	15	2	17
	Mean (SD)	6.69 (6.27)	10.50 (3.54)	7.14 (6.06)
	Median	4.53	10.50	4.85
	Min	1.5	8.0	1.5
	Max	24.2	13.0	24.2
Patient lost ability of milestone 'run'				
Yes	n (%)	19 (23.2)	3 (2.6)	22 (11.1)
No	n (%)	33 (40.2)	23 (19.8)	56 (28.3)
Missing	n (%)	30 (36.6)	90 (77.6)	120 (60.6)
Age at which milestone 'run' was lost (years)	n	13	1	14
	Mean (SD)	5.40 (4.08)	13.00 (-)	5.95 (4.42)
	Median	4.18	13.00	4.51
	Min	1.3	13.0	1.3
	Max	15.0	13.0	15.0

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.1
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116	All Patients N=198
Patient regained ability of any milestone				
Yes	n (%)	2 (2.4)	1 (0.9)	3 (1.5)
No	n (%)	50 (61.0)	25 (21.6)	75 (37.9)
Missing	n (%)	30 (36.6)	90 (77.6)	120 (60.6)
Age at which any milestone was regained (years)	n	2	1	3
	Mean (SD)	2.98 (1.86)	2.18 (-)	2.72 (1.40)
	Median	2.98	2.18	2.18
	Min	1.7	2.2	1.7
	Max	4.3	2.2	4.3
Patient regained ability of milestone 'hold head upright, unassisted'				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	52 (63.4)	26 (22.4)	78 (39.4)
Missing	n (%)	30 (36.6)	90 (77.6)	120 (60.6)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.1
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116	All Patients N=198
Age at which milestone 'hold head upright, unassisted' was regained (years)	n	0	0	0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			
Patient regained ability of milestone 'sit upright, unassisted'				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	52 (63.4)	26 (22.4)	78 (39.4)
Missing	n (%)	30 (36.6)	90 (77.6)	120 (60.6)
Age at which milestone 'sit upright, unassisted' was regained (years)	n	0	0	0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.1
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116	All Patients N=198
Patient regained ability of milestone 'stand, assisted'				
Yes	n (%)	1 (1.2)	0	1 (0.5)
No	n (%)	51 (62.2)	26 (22.4)	77 (38.9)
Missing	n (%)	30 (36.6)	90 (77.6)	120 (60.6)
Age at which milestone 'stand, assisted' was regained (years)	n	1	0	1
	Mean (SD)	1.67 (-)		1.67 (-)
	Median	1.67		1.67
	Min	1.7		1.7
	Max	1.7		1.7
Patient regained ability of milestone 'stand, unassisted'				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	52 (63.4)	26 (22.4)	78 (39.4)
Missing	n (%)	30 (36.6)	90 (77.6)	120 (60.6)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.1
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116	All Patients N=198
Age at which milestone 'stand, unassisted' was regained (years)	n	0	0	0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			
Patient regained ability of milestone 'walk, assisted'				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	52 (63.4)	26 (22.4)	78 (39.4)
Missing	n (%)	30 (36.6)	90 (77.6)	120 (60.6)
Age at which milestone 'walk, assisted' was regained (years)	n	0	0	0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.1
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116	All Patients N=198
Patient regained ability of milestone 'walk, unassisted'				
Yes	n (%)	0	1 (0.9)	1 (0.5)
No	n (%)	52 (63.4)	25 (21.6)	77 (38.9)
Missing	n (%)	30 (36.6)	90 (77.6)	120 (60.6)
Age at which milestone 'walk, unassisted' was regained (years)	n	0	1	1
	Mean (SD)		2.18 (-)	2.18 (-)
	Median		2.18	2.18
	Min		2.2	2.2
	Max		2.2	2.2
Patient regained ability of milestone 'climb stairs, assisted'				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	52 (63.4)	26 (22.4)	78 (39.4)
Missing	n (%)	30 (36.6)	90 (77.6)	120 (60.6)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.1
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116	All Patients N=198
Age at which milestone 'climb stairs, assisted' was regained (years)	n	0	0	0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			
Patient regained ability of milestone 'climb stairs, unassisted'				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	52 (63.4)	26 (22.4)	78 (39.4)
Missing	n (%)	30 (36.6)	90 (77.6)	120 (60.6)
Age at which milestone 'climb stairs, unassisted' was regained (years)	n	0	0	0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.1
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116	All Patients N=198
Patient regained ability of milestone 'run'				
Yes	n (%)	1 (1.2)	0	1 (0.5)
No	n (%)	51 (62.2)	26 (22.4)	77 (38.9)
Missing	n (%)	30 (36.6)	90 (77.6)	120 (60.6)
Age at which milestone 'run' was regained (years)	n	1	0	1
	Mean (SD)	4.30 (-)		4.30 (-)
	Median	4.30		4.30
	Min	4.3		4.3
	Max	4.3		4.3

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.2
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92	All Patients N=174
Patient initially achieved at least one motor milestone				
Yes	n (%)	49 (59.8)	26 (28.3)	75 (43.1)
No	n (%)	3 (3.7)	0	3 (1.7)
Missing	n (%)	30 (36.6)	66 (71.7)	96 (55.2)
Age at which any first milestone was initially achieved (years)	n	48	19	67
	Mean (SD)	0.38 (0.25)	0.54 (0.49)	0.42 (0.34)
	Median	0.32	0.33	0.33
	Min	0.1	0.2	0.1
	Max	1.3	1.8	1.8
Patient initially achieved >=4 motor milestones				
Yes	n (%)	44 (53.7)	16 (17.4)	60 (34.5)
No	n (%)	8 (9.8)	10 (10.9)	18 (10.3)
Missing	n (%)	30 (36.6)	66 (71.7)	96 (55.2)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.2
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92	All Patients N=174
Patient initially achieved milestone 'hold head upright, unassisted'				
Yes	n (%)	49 (59.8)	23 (25.0)	72 (41.4)
No	n (%)	3 (3.7)	3 (3.3)	6 (3.4)
Missing	n (%)	30 (36.6)	66 (71.7)	96 (55.2)
Age at which milestone 'hold head upright, unassisted' was initially achieved (years)	n	43	12	55
	Mean (SD)	0.33 (0.19)	0.36 (0.46)	0.34 (0.27)
	Median	0.28	0.21	0.25
	Min	0.1	0.2	0.1
	Max	0.9	1.8	1.8
Patient initially achieved milestone 'sit upright, unassisted'				
Yes	n (%)	47 (57.3)	20 (21.7)	67 (38.5)
No	n (%)	5 (6.1)	6 (6.5)	11 (6.3)
Missing	n (%)	30 (36.6)	66 (71.7)	96 (55.2)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.2
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92	All Patients N=174
Age at which milestone 'sit upright, unassisted' was initially achieved (years)	n	43	13	56
	Mean (SD)	0.58 (0.13)	0.55 (0.11)	0.58 (0.13)
	Median	0.58	0.50	0.58
	Min	0.2	0.4	0.2
	Max	0.9	0.8	0.9
Patient initially achieved milestone 'stand, assisted'				
Yes	n (%)	44 (53.7)	18 (19.6)	62 (35.6)
No	n (%)	8 (9.8)	8 (8.7)	16 (9.2)
Missing	n (%)	30 (36.6)	66 (71.7)	96 (55.2)
Age at which milestone 'stand, assisted' was initially achieved (years)	n	31	3	34
	Mean (SD)	0.74 (0.19)	0.81 (0.05)	0.75 (0.18)
	Median	0.70	0.83	0.72
	Min	0.5	0.8	0.5
	Max	1.3	0.8	1.3

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.2
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92	All Patients N=174
Patient initially achieved milestone 'stand, unassisted'				
Yes	n (%)	41 (50.0)	18 (19.6)	59 (33.9)
No	n (%)	11 (13.4)	8 (8.7)	19 (10.9)
Missing	n (%)	30 (36.6)	66 (71.7)	96 (55.2)
Age at which milestone 'stand, unassisted' was initially achieved (years)	n	33	7	40
	Mean (SD)	0.89 (0.22)	0.88 (0.14)	0.89 (0.21)
	Median	0.83	0.83	0.83
	Min	0.5	0.8	0.5
	Max	1.4	1.2	1.4
Patient initially achieved milestone 'walk, assisted'				
Yes	n (%)	44 (53.7)	12 (13.0)	56 (32.2)
No	n (%)	8 (9.8)	14 (15.2)	22 (12.6)
Missing	n (%)	30 (36.6)	66 (71.7)	96 (55.2)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.2
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92	All Patients N=174
Age at which milestone 'walk, assisted' was initially achieved (years)	n	35	1	36
	Mean (SD)	1.11 (1.24)	0.83 (-)	1.11 (1.23)
	Median	0.85	0.83	0.84
	Min	0.5	0.8	0.5
	Max	8.2	0.8	8.2
Patient initially achieved milestone 'walk, unassisted'				
Yes	n (%)	41 (50.0)	19 (20.7)	60 (34.5)
No	n (%)	11 (13.4)	7 (7.6)	18 (10.3)
Missing	n (%)	30 (36.6)	66 (71.7)	96 (55.2)
Age at which milestone 'walk, unassisted' was initially achieved (years)	n	39	13	52
	Mean (SD)	1.06 (0.21)	0.98 (0.13)	1.04 (0.19)
	Median	1.00	1.00	1.00
	Min	0.6	0.8	0.6
	Max	1.6	1.3	1.6

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.2
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92	All Patients N=174
Patient initially achieved milestone 'climb stairs, assisted'				
Yes	n (%)	36 (43.9)	9 (9.8)	45 (25.9)
No	n (%)	16 (19.5)	17 (18.5)	33 (19.0)
Missing	n (%)	30 (36.6)	66 (71.7)	96 (55.2)
Age at which milestone 'climb stairs, assisted' was initially achieved (years)	n	27	0	27
	Mean (SD)	1.60 (0.97)		1.60 (0.97)
	Median	1.26		1.26
	Min	0.5		0.5
	Max	4.3		4.3
Patient initially achieved milestone 'climb stairs, unassisted'				
Yes	n (%)	22 (26.8)	5 (5.4)	27 (15.5)
No	n (%)	30 (36.6)	21 (22.8)	51 (29.3)
Missing	n (%)	30 (36.6)	66 (71.7)	96 (55.2)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.2
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92	All Patients N=174
Age at which milestone 'climb stairs, unassisted' was initially achieved (years)	n	16	0	16
	Mean (SD)	1.72 (1.07)		1.72 (1.07)
	Median	1.49		1.49
	Min	0.5		0.5
	Max	4.3		4.3
Patient initially achieved milestone 'run'				
Yes	n (%)	24 (29.3)	5 (5.4)	29 (16.7)
No	n (%)	28 (34.1)	21 (22.8)	49 (28.2)
Missing	n (%)	30 (36.6)	66 (71.7)	96 (55.2)
Age at which milestone 'run' was initially achieved (years)	n	19	1	20
	Mean (SD)	1.73 (0.63)	1.50 (-)	1.71 (0.62)
	Median	1.85	1.50	1.69
	Min	0.6	1.5	0.6
	Max	3.0	1.5	3.0

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.2
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92	All Patients N=174
Patient never initially achieved any motor milestone				
Yes	n (%)	3 (3.7)	0	3 (1.7)
No	n (%)	49 (59.8)	26 (28.3)	75 (43.1)
Missing	n (%)	30 (36.6)	66 (71.7)	96 (55.2)
Patient never initially achieved milestone 'hold head upright, unassisted'				
Yes	n (%)	3 (3.7)	3 (3.3)	6 (3.4)
No	n (%)	49 (59.8)	23 (25.0)	72 (41.4)
Missing	n (%)	30 (36.6)	66 (71.7)	96 (55.2)
Patient never initially achieved milestone 'sit upright, unassisted'				
Yes	n (%)	5 (6.1)	6 (6.5)	11 (6.3)
No	n (%)	47 (57.3)	20 (21.7)	67 (38.5)
Missing	n (%)	30 (36.6)	66 (71.7)	96 (55.2)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.2
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92	All Patients N=174
Patient never initially achieved milestone 'stand, assisted'				
Yes	n (%)	8 (9.8)	8 (8.7)	16 (9.2)
No	n (%)	44 (53.7)	18 (19.6)	62 (35.6)
Missing	n (%)	30 (36.6)	66 (71.7)	96 (55.2)
Patient never initially achieved milestone 'stand, unassisted'				
Yes	n (%)	11 (13.4)	8 (8.7)	19 (10.9)
No	n (%)	41 (50.0)	18 (19.6)	59 (33.9)
Missing	n (%)	30 (36.6)	66 (71.7)	96 (55.2)
Patient never initially achieved milestone 'walk, assisted'				
Yes	n (%)	8 (9.8)	14 (15.2)	22 (12.6)
No	n (%)	44 (53.7)	12 (13.0)	56 (32.2)
Missing	n (%)	30 (36.6)	66 (71.7)	96 (55.2)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.2
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92	All Patients N=174
Patient never initially achieved milestone 'walk, unassisted'				
Yes	n (%)	11 (13.4)	7 (7.6)	18 (10.3)
No	n (%)	41 (50.0)	19 (20.7)	60 (34.5)
Missing	n (%)	30 (36.6)	66 (71.7)	96 (55.2)
Patient never initially achieved milestone 'climb stairs, assisted'				
Yes	n (%)	16 (19.5)	17 (18.5)	33 (19.0)
No	n (%)	36 (43.9)	9 (9.8)	45 (25.9)
Missing	n (%)	30 (36.6)	66 (71.7)	96 (55.2)
Patient never initially achieved milestone 'climb stairs, unassisted'				
Yes	n (%)	30 (36.6)	21 (22.8)	51 (29.3)
No	n (%)	22 (26.8)	5 (5.4)	27 (15.5)
Missing	n (%)	30 (36.6)	66 (71.7)	96 (55.2)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.2
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92	All Patients N=174
Patient never initially achieved milestone 'run'				
Yes	n (%)	28 (34.1)	21 (22.8)	49 (28.2)
No	n (%)	24 (29.3)	5 (5.4)	29 (16.7)
Missing	n (%)	30 (36.6)	66 (71.7)	96 (55.2)
Patient lost ability of any milestone				
Yes	n (%)	41 (50.0)	20 (21.7)	61 (35.1)
No	n (%)	11 (13.4)	6 (6.5)	17 (9.8)
Missing	n (%)	30 (36.6)	66 (71.7)	96 (55.2)
Age at which any first milestone was lost (years)	n	40	13	53
	Mean (SD)	4.31 (6.09)	4.25 (3.91)	4.29 (5.60)
	Median	1.88	3.00	2.00
	Min	0.5	0.5	0.5
	Max	27.3	13.0	27.3

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.2
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92	All Patients N=174
Patient lost ability of milestone 'hold head upright, unassisted'				
Yes	n (%)	23 (28.0)	11 (12.0)	34 (19.5)
No	n (%)	29 (35.4)	15 (16.3)	44 (25.3)
Missing	n (%)	30 (36.6)	66 (71.7)	96 (55.2)
Age at which milestone 'hold head upright, unassisted' was lost (years)	n	23	6	29
	Mean (SD)	2.01 (2.09)	5.22 (6.03)	2.67 (3.42)
	Median	1.30	2.13	1.30
	Min	0.5	0.5	0.5
	Max	10.5	15.0	15.0
Patient lost ability of milestone 'sit upright, unassisted'				
Yes	n (%)	19 (23.2)	8 (8.7)	27 (15.5)
No	n (%)	33 (40.2)	18 (19.6)	51 (29.3)
Missing	n (%)	30 (36.6)	66 (71.7)	96 (55.2)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.2
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92	All Patients N=174
Age at which milestone 'sit upright, unassisted' was lost (years)	n	19	4	23
	Mean (SD)	2.77 (2.76)	4.50 (7.06)	3.07 (3.67)
	Median	1.56	1.21	1.45
	Min	0.8	0.5	0.5
	Max	10.5	15.1	15.1
Patient lost ability of milestone 'stand, assisted'				
Yes	n (%)	18 (22.0)	10 (10.9)	28 (16.1)
No	n (%)	34 (41.5)	16 (17.4)	50 (28.7)
Missing	n (%)	30 (36.6)	66 (71.7)	96 (55.2)
Age at which milestone 'stand, assisted' was lost (years)	n	15	4	19
	Mean (SD)	3.62 (3.64)	6.71 (5.38)	4.27 (4.10)
	Median	1.49	6.50	1.83
	Min	0.8	0.8	0.8
	Max	10.8	13.0	13.0

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.2
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92	All Patients N=174
Patient lost ability of milestone 'stand, unassisted'				
Yes	n (%)	18 (22.0)	10 (10.9)	28 (16.1)
No	n (%)	34 (41.5)	16 (17.4)	50 (28.7)
Missing	n (%)	30 (36.6)	66 (71.7)	96 (55.2)
Age at which milestone 'stand, unassisted' was lost (years)	n	17	3	20
	Mean (SD)	4.01 (3.46)	3.97 (3.04)	4.00 (3.32)
	Median	1.83	4.00	1.96
	Min	1.0	0.9	0.9
	Max	10.8	7.0	10.8
Patient lost ability of milestone 'walk, assisted'				
Yes	n (%)	20 (24.4)	7 (7.6)	27 (15.5)
No	n (%)	32 (39.0)	19 (20.7)	51 (29.3)
Missing	n (%)	30 (36.6)	66 (71.7)	96 (55.2)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.2
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92	All Patients N=174
Age at which milestone 'walk, assisted' was lost (years)	n	20	3	23
	Mean (SD)	4.95 (6.50)	8.06 (6.15)	5.36 (6.41)
	Median	1.75	10.00	1.83
	Min	0.8	1.2	0.8
	Max	28.7	13.0	28.7
Patient lost ability of milestone 'walk, unassisted'				
Yes	n (%)	20 (24.4)	11 (12.0)	31 (17.8)
No	n (%)	32 (39.0)	15 (16.3)	47 (27.0)
Missing	n (%)	30 (36.6)	66 (71.7)	96 (55.2)
Age at which milestone 'walk, unassisted' was lost (years)	n	20	7	27
	Mean (SD)	5.26 (6.06)	5.17 (3.84)	5.23 (5.50)
	Median	2.92	4.00	4.00
	Min	1.0	0.9	0.9
	Max	27.3	10.0	27.3

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.2
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92	All Patients N=174
Patient lost ability of milestone 'climb stairs, assisted'				
Yes	n (%)	22 (26.8)	5 (5.4)	27 (15.5)
No	n (%)	30 (36.6)	21 (22.8)	51 (29.3)
Missing	n (%)	30 (36.6)	66 (71.7)	96 (55.2)
Age at which milestone 'climb stairs, assisted' was lost (years)	n	20	2	22
	Mean (SD)	5.95 (6.30)	8.25 (6.72)	6.16 (6.21)
	Median	3.75	8.25	3.84
	Min	1.1	3.5	1.1
	Max	24.2	13.0	24.2
Patient lost ability of milestone 'climb stairs, unassisted'				
Yes	n (%)	18 (22.0)	4 (4.3)	22 (12.6)
No	n (%)	34 (41.5)	22 (23.9)	56 (32.2)
Missing	n (%)	30 (36.6)	66 (71.7)	96 (55.2)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.2
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92	All Patients N=174
Age at which milestone 'climb stairs, unassisted' was lost (years)	n	15	2	17
	Mean (SD)	6.69 (6.27)	10.50 (3.54)	7.14 (6.06)
	Median	4.53	10.50	4.85
	Min	1.5	8.0	1.5
	Max	24.2	13.0	24.2
Patient lost ability of milestone 'run'				
Yes	n (%)	19 (23.2)	3 (3.3)	22 (12.6)
No	n (%)	33 (40.2)	23 (25.0)	56 (32.2)
Missing	n (%)	30 (36.6)	66 (71.7)	96 (55.2)
Age at which milestone 'run' was lost (years)	n	13	1	14
	Mean (SD)	5.40 (4.08)	13.00 (-)	5.95 (4.42)
	Median	4.18	13.00	4.51
	Min	1.3	13.0	1.3
	Max	15.0	13.0	15.0

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.2
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92	All Patients N=174
Patient regained ability of any milestone				
Yes	n (%)	2 (2.4)	1 (1.1)	3 (1.7)
No	n (%)	50 (61.0)	25 (27.2)	75 (43.1)
Missing	n (%)	30 (36.6)	66 (71.7)	96 (55.2)
Age at which any milestone was regained (years)	n	2	1	3
	Mean (SD)	2.98 (1.86)	2.18 (-)	2.72 (1.40)
	Median	2.98	2.18	2.18
	Min	1.7	2.2	1.7
	Max	4.3	2.2	4.3
Patient regained ability of milestone 'hold head upright, unassisted'				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	52 (63.4)	26 (28.3)	78 (44.8)
Missing	n (%)	30 (36.6)	66 (71.7)	96 (55.2)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.2
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92	All Patients N=174
Age at which milestone 'hold head upright, unassisted' was regained (years)	n	0	0	0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			
Patient regained ability of milestone 'sit upright, unassisted'				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	52 (63.4)	26 (28.3)	78 (44.8)
Missing	n (%)	30 (36.6)	66 (71.7)	96 (55.2)
Age at which milestone 'sit upright, unassisted' was regained (years)	n	0	0	0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.2
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92	All Patients N=174
Patient regained ability of milestone 'stand, assisted'				
Yes	n (%)	1 (1.2)	0	1 (0.6)
No	n (%)	51 (62.2)	26 (28.3)	77 (44.3)
Missing	n (%)	30 (36.6)	66 (71.7)	96 (55.2)
Age at which milestone 'stand, assisted' was regained (years)	n	1	0	1
	Mean (SD)	1.67 (-)		1.67 (-)
	Median	1.67		1.67
	Min	1.7		1.7
	Max	1.7		1.7
Patient regained ability of milestone 'stand, unassisted'				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	52 (63.4)	26 (28.3)	78 (44.8)
Missing	n (%)	30 (36.6)	66 (71.7)	96 (55.2)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.2
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92	All Patients N=174
Age at which milestone 'stand, unassisted' was regained (years)	n	0	0	0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			
Patient regained ability of milestone 'walk, assisted'				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	52 (63.4)	26 (28.3)	78 (44.8)
Missing	n (%)	30 (36.6)	66 (71.7)	96 (55.2)
Age at which milestone 'walk, assisted' was regained (years)	n	0	0	0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.2
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92	All Patients N=174
Patient regained ability of milestone 'walk, unassisted'				
Yes	n (%)	0	1 (1.1)	1 (0.6)
No	n (%)	52 (63.4)	25 (27.2)	77 (44.3)
Missing	n (%)	30 (36.6)	66 (71.7)	96 (55.2)
Age at which milestone 'walk, unassisted' was regained (years)	n	0	1	1
	Mean (SD)		2.18 (-)	2.18 (-)
	Median		2.18	2.18
	Min		2.2	2.2
	Max		2.2	2.2
Patient regained ability of milestone 'climb stairs, assisted'				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	52 (63.4)	26 (28.3)	78 (44.8)
Missing	n (%)	30 (36.6)	66 (71.7)	96 (55.2)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.2
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92	All Patients N=174
Age at which milestone 'climb stairs, assisted' was regained (years)	n	0	0	0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			
Patient regained ability of milestone 'climb stairs, unassisted'				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	52 (63.4)	26 (28.3)	78 (44.8)
Missing	n (%)	30 (36.6)	66 (71.7)	96 (55.2)
Age at which milestone 'climb stairs, unassisted' was regained (years)	n	0	0	0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.2
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92	All Patients N=174
Patient regained ability of milestone 'run'				
Yes	n (%)	1 (1.2)	0	1 (0.6)
No	n (%)	51 (62.2)	26 (28.3)	77 (44.3)
Missing	n (%)	30 (36.6)	66 (71.7)	96 (55.2)
Age at which milestone 'run' was regained (years)	n	1	0	1
	Mean (SD)	4.30 (-)		4.30 (-)
	Median	4.30		4.30
	Min	4.3		4.3
	Max	4.3		4.3

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.3
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Patient initially achieved at least one motor milestone				
Yes	n (%)	46 (59.7)	24 (42.9)	70 (52.6)
No	n (%)	3 (3.9)	0	3 (2.3)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Age at which any first milestone was initially achieved (years)	n	45	17	62
	Mean (SD)	0.37 (0.25)	0.41 (0.30)	0.38 (0.27)
	Median	0.32	0.25	0.30
	Min	0.1	0.2	0.1
	Max	1.3	1.1	1.3
Patient initially achieved >=4 motor milestones				
Yes	n (%)	42 (54.5)	15 (26.8)	57 (42.9)
No	n (%)	7 (9.1)	9 (16.1)	16 (12.0)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.3
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Patient initially achieved milestone 'hold head upright, unassisted'				
Yes	n (%)	46 (59.7)	21 (37.5)	67 (50.4)
No	n (%)	3 (3.9)	3 (5.4)	6 (4.5)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Age at which milestone 'hold head upright, unassisted' was initially achieved (years)	n	41	11	52
	Mean (SD)	0.33 (0.19)	0.23 (0.10)	0.31 (0.18)
	Median	0.28	0.17	0.25
	Min	0.1	0.2	0.1
	Max	0.9	0.5	0.9
Patient initially achieved milestone 'sit upright, unassisted'				
Yes	n (%)	45 (58.4)	19 (33.9)	64 (48.1)
No	n (%)	4 (5.2)	5 (8.9)	9 (6.8)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.3
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Age at which milestone 'sit upright, unassisted' was initially achieved (years)	n	41	13	54
	Mean (SD)	0.58 (0.14)	0.55 (0.11)	0.57 (0.13)
	Median	0.58	0.50	0.57
	Min	0.2	0.4	0.2
	Max	0.9	0.8	0.9
Patient initially achieved milestone 'stand, assisted'				
Yes	n (%)	42 (54.5)	17 (30.4)	59 (44.4)
No	n (%)	7 (9.1)	7 (12.5)	14 (10.5)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Age at which milestone 'stand, assisted' was initially achieved (years)	n	31	3	34
	Mean (SD)	0.74 (0.19)	0.81 (0.05)	0.75 (0.18)
	Median	0.70	0.83	0.72
	Min	0.5	0.8	0.5
	Max	1.3	0.8	1.3

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.3
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Patient initially achieved milestone 'stand, unassisted'				
Yes	n (%)	39 (50.6)	17 (30.4)	56 (42.1)
No	n (%)	10 (13.0)	7 (12.5)	17 (12.8)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Age at which milestone 'stand, unassisted' was initially achieved (years)	n	33	7	40
	Mean (SD)	0.89 (0.22)	0.88 (0.14)	0.89 (0.21)
	Median	0.83	0.83	0.83
	Min	0.5	0.8	0.5
	Max	1.4	1.2	1.4
Patient initially achieved milestone 'walk, assisted'				
Yes	n (%)	41 (53.2)	11 (19.6)	52 (39.1)
No	n (%)	8 (10.4)	13 (23.2)	21 (15.8)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.3
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Age at which milestone 'walk, assisted' was initially achieved (years)	n	34	1	35
	Mean (SD)	1.12 (1.26)	0.83 (-)	1.12 (1.24)
	Median	0.85	0.83	0.85
	Min	0.5	0.8	0.5
	Max	8.2	0.8	8.2
Patient initially achieved milestone 'walk, unassisted'				
Yes	n (%)	40 (51.9)	18 (32.1)	58 (43.6)
No	n (%)	9 (11.7)	6 (10.7)	15 (11.3)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Age at which milestone 'walk, unassisted' was initially achieved (years)	n	38	13	51
	Mean (SD)	1.06 (0.21)	0.98 (0.13)	1.04 (0.19)
	Median	1.00	1.00	1.00
	Min	0.6	0.8	0.6
	Max	1.6	1.3	1.6

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.3
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Patient initially achieved milestone 'climb stairs, assisted'				
Yes	n (%)	35 (45.5)	8 (14.3)	43 (32.3)
No	n (%)	14 (18.2)	16 (28.6)	30 (22.6)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Age at which milestone 'climb stairs, assisted' was initially achieved (years)	n	27	0	27
	Mean (SD)	1.60 (0.97)		1.60 (0.97)
	Median	1.26		1.26
	Min	0.5		0.5
	Max	4.3		4.3
Patient initially achieved milestone 'climb stairs, unassisted'				
Yes	n (%)	22 (28.6)	4 (7.1)	26 (19.5)
No	n (%)	27 (35.1)	20 (35.7)	47 (35.3)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.3
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Age at which milestone 'climb stairs, unassisted' was initially achieved (years)	n	16	0	16
	Mean (SD)	1.72 (1.07)		1.72 (1.07)
	Median	1.49		1.49
	Min	0.5		0.5
	Max	4.3		4.3
Patient initially achieved milestone 'run'				
Yes	n (%)	24 (31.2)	4 (7.1)	28 (21.1)
No	n (%)	25 (32.5)	20 (35.7)	45 (33.8)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Age at which milestone 'run' was initially achieved (years)	n	19	0	19
	Mean (SD)	1.73 (0.63)		1.73 (0.63)
	Median	1.85		1.85
	Min	0.6		0.6
	Max	3.0		3.0

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.3
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Patient never initially achieved any motor milestone				
Yes	n (%)	3 (3.9)	0	3 (2.3)
No	n (%)	46 (59.7)	24 (42.9)	70 (52.6)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Patient never initially achieved milestone 'hold head upright, unassisted'				
Yes	n (%)	3 (3.9)	3 (5.4)	6 (4.5)
No	n (%)	46 (59.7)	21 (37.5)	67 (50.4)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Patient never initially achieved milestone 'sit upright, unassisted'				
Yes	n (%)	4 (5.2)	5 (8.9)	9 (6.8)
No	n (%)	45 (58.4)	19 (33.9)	64 (48.1)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.3
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Patient never initially achieved milestone 'stand, assisted'				
Yes	n (%)	7 (9.1)	7 (12.5)	14 (10.5)
No	n (%)	42 (54.5)	17 (30.4)	59 (44.4)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Patient never initially achieved milestone 'stand, unassisted'				
Yes	n (%)	10 (13.0)	7 (12.5)	17 (12.8)
No	n (%)	39 (50.6)	17 (30.4)	56 (42.1)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Patient never initially achieved milestone 'walk, assisted'				
Yes	n (%)	8 (10.4)	13 (23.2)	21 (15.8)
No	n (%)	41 (53.2)	11 (19.6)	52 (39.1)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.3
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Patient never initially achieved milestone 'walk, unassisted'				
Yes	n (%)	9 (11.7)	6 (10.7)	15 (11.3)
No	n (%)	40 (51.9)	18 (32.1)	58 (43.6)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Patient never initially achieved milestone 'climb stairs, assisted'				
Yes	n (%)	14 (18.2)	16 (28.6)	30 (22.6)
No	n (%)	35 (45.5)	8 (14.3)	43 (32.3)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Patient never initially achieved milestone 'climb stairs, unassisted'				
Yes	n (%)	27 (35.1)	20 (35.7)	47 (35.3)
No	n (%)	22 (28.6)	4 (7.1)	26 (19.5)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.3
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Patient never initially achieved milestone 'run'				
Yes	n (%)	25 (32.5)	20 (35.7)	45 (33.8)
No	n (%)	24 (31.2)	4 (7.1)	28 (21.1)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Patient lost ability of any milestone				
Yes	n (%)	38 (49.4)	18 (32.1)	56 (42.1)
No	n (%)	11 (14.3)	6 (10.7)	17 (12.8)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Age at which any first milestone was lost (years)	n	37	12	49
	Mean (SD)	4.56 (6.27)	3.77 (3.67)	4.37 (5.71)
	Median	2.00	2.59	2.01
	Min	0.5	0.5	0.5
	Max	27.3	13.0	27.3

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.3
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Patient lost ability of milestone 'hold head upright, unassisted'				
Yes	n (%)	20 (26.0)	10 (17.9)	30 (22.6)
No	n (%)	29 (37.7)	14 (25.0)	43 (32.3)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Age at which milestone 'hold head upright, unassisted' was lost (years)	n	20	6	26
	Mean (SD)	2.12 (2.22)	5.22 (6.03)	2.84 (3.58)
	Median	1.32	2.13	1.32
	Min	0.5	0.5	0.5
	Max	10.5	15.0	15.0
Patient lost ability of milestone 'sit upright, unassisted'				
Yes	n (%)	17 (22.1)	8 (14.3)	25 (18.8)
No	n (%)	32 (41.6)	16 (28.6)	48 (36.1)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.3
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Age at which milestone 'sit upright, unassisted' was lost (years)	n	17	4	21
	Mean (SD)	2.94 (2.87)	4.50 (7.06)	3.23 (3.80)
	Median	1.56	1.21	1.45
	Min	0.8	0.5	0.5
	Max	10.5	15.1	15.1
Patient lost ability of milestone 'stand, assisted'				
Yes	n (%)	16 (20.8)	9 (16.1)	25 (18.8)
No	n (%)	33 (42.9)	15 (26.8)	48 (36.1)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Age at which milestone 'stand, assisted' was lost (years)	n	13	4	17
	Mean (SD)	3.97 (3.80)	6.71 (5.38)	4.61 (4.20)
	Median	1.49	6.50	2.25
	Min	0.8	0.8	0.8
	Max	10.8	13.0	13.0

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.3
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Patient lost ability of milestone 'stand, unassisted'				
Yes	n (%)	16 (20.8)	9 (16.1)	25 (18.8)
No	n (%)	33 (42.9)	15 (26.8)	48 (36.1)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Age at which milestone 'stand, unassisted' was lost (years)	n	15	3	18
	Mean (SD)	4.35 (3.54)	3.97 (3.04)	4.29 (3.38)
	Median	2.08	4.00	3.04
	Min	1.1	0.9	0.9
	Max	10.8	7.0	10.8
Patient lost ability of milestone 'walk, assisted'				
Yes	n (%)	17 (22.1)	6 (10.7)	23 (17.3)
No	n (%)	32 (41.6)	18 (32.1)	50 (37.6)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.3
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Age at which milestone 'walk, assisted' was lost (years)	n	17	2	19
	Mean (SD)	5.62 (6.86)	7.08 (8.37)	5.77 (6.78)
	Median	2.00	7.08	2.00
	Min	1.1	1.2	1.1
	Max	28.7	13.0	28.7
Patient lost ability of milestone 'walk, unassisted'				
Yes	n (%)	19 (24.7)	10 (17.9)	29 (21.8)
No	n (%)	30 (39.0)	14 (25.0)	44 (33.1)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Age at which milestone 'walk, unassisted' was lost (years)	n	19	6	25
	Mean (SD)	5.44 (6.17)	4.36 (3.50)	5.18 (5.60)
	Median	4.00	3.09	4.00
	Min	1.0	0.9	0.9
	Max	27.3	9.9	27.3

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.3
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Patient lost ability of milestone 'climb stairs, assisted'				
Yes	n (%)	21 (27.3)	4 (7.1)	25 (18.8)
No	n (%)	28 (36.4)	20 (35.7)	48 (36.1)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Age at which milestone 'climb stairs, assisted' was lost (years)	n	19	2	21
	Mean (SD)	6.17 (6.40)	8.25 (6.72)	6.37 (6.28)
	Median	4.18	8.25	4.18
	Min	1.1	3.5	1.1
	Max	24.2	13.0	24.2
Patient lost ability of milestone 'climb stairs, unassisted'				
Yes	n (%)	18 (23.4)	3 (5.4)	21 (15.8)
No	n (%)	31 (40.3)	21 (37.5)	52 (39.1)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.3
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Age at which milestone 'climb stairs, unassisted' was lost (years)	n	15	2	17
	Mean (SD)	6.69 (6.27)	10.50 (3.54)	7.14 (6.06)
	Median	4.53	10.50	4.85
	Min	1.5	8.0	1.5
	Max	24.2	13.0	24.2
Patient lost ability of milestone 'run'				
Yes	n (%)	19 (24.7)	2 (3.6)	21 (15.8)
No	n (%)	30 (39.0)	22 (39.3)	52 (39.1)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Age at which milestone 'run' was lost (years)	n	13	1	14
	Mean (SD)	5.40 (4.08)	13.00 (-)	5.95 (4.42)
	Median	4.18	13.00	4.51
	Min	1.3	13.0	1.3
	Max	15.0	13.0	15.0

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.3
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Patient regained ability of any milestone				
Yes	n (%)	2 (2.6)	1 (1.8)	3 (2.3)
No	n (%)	47 (61.0)	23 (41.1)	70 (52.6)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Age at which any milestone was regained (years)	n	2	1	3
	Mean (SD)	2.98 (1.86)	2.18 (-)	2.72 (1.40)
	Median	2.98	2.18	2.18
	Min	1.7	2.2	1.7
	Max	4.3	2.2	4.3
Patient regained ability of milestone 'hold head upright, unassisted'				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	49 (63.6)	24 (42.9)	73 (54.9)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.3
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Age at which milestone 'hold head upright, unassisted' was regained (years)	n	0	0	0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			
Patient regained ability of milestone 'sit upright, unassisted'				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	49 (63.6)	24 (42.9)	73 (54.9)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Age at which milestone 'sit upright, unassisted' was regained (years)	n	0	0	0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.3
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Patient regained ability of milestone 'stand, assisted'				
Yes	n (%)	1 (1.3)	0	1 (0.8)
No	n (%)	48 (62.3)	24 (42.9)	72 (54.1)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Age at which milestone 'stand, assisted' was regained (years)	n	1	0	1
	Mean (SD)	1.67 (-)		1.67 (-)
	Median	1.67		1.67
	Min	1.7		1.7
	Max	1.7		1.7
Patient regained ability of milestone 'stand, unassisted'				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	49 (63.6)	24 (42.9)	73 (54.9)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.3
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Age at which milestone 'stand, unassisted' was regained (years)	n	0	0	0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			
Patient regained ability of milestone 'walk, assisted'				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	49 (63.6)	24 (42.9)	73 (54.9)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Age at which milestone 'walk, assisted' was regained (years)	n	0	0	0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.3
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Patient regained ability of milestone 'walk, unassisted'				
Yes	n (%)	0	1 (1.8)	1 (0.8)
No	n (%)	49 (63.6)	23 (41.1)	72 (54.1)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Age at which milestone 'walk, unassisted' was regained (years)	n	0	1	1
	Mean (SD)		2.18 (-)	2.18 (-)
	Median		2.18	2.18
	Min		2.2	2.2
	Max		2.2	2.2
Patient regained ability of milestone 'climb stairs, assisted'				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	49 (63.6)	24 (42.9)	73 (54.9)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.3
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Age at which milestone 'climb stairs, assisted' was regained (years)	n	0	0	0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			
Patient regained ability of milestone 'climb stairs, unassisted'				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	49 (63.6)	24 (42.9)	73 (54.9)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Age at which milestone 'climb stairs, unassisted' was regained (years)	n	0	0	0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.3
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Patient regained ability of milestone 'run'				
Yes	n (%)	1 (1.3)	0	1 (0.8)
No	n (%)	48 (62.3)	24 (42.9)	72 (54.1)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Age at which milestone 'run' was regained (years)	n	1	0	1
	Mean (SD)	4.30 (-)		4.30 (-)
	Median	4.30		4.30
	Min	4.3		4.3
	Max	4.3		4.3

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.4
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Patient initially achieved at least one motor milestone				
Yes	n (%)	46 (59.7)	14 (42.4)	60 (54.5)
No	n (%)	3 (3.9)	0	3 (2.7)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Age at which any first milestone was initially achieved (years)	n	45	8	53
	Mean (SD)	0.37 (0.25)	0.60 (0.33)	0.41 (0.28)
	Median	0.32	0.50	0.33
	Min	0.1	0.2	0.1
	Max	1.3	1.1	1.3
Patient initially achieved >=4 motor milestones				
Yes	n (%)	42 (54.5)	10 (30.3)	52 (47.3)
No	n (%)	7 (9.1)	4 (12.1)	11 (10.0)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.4
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Patient initially achieved milestone 'hold head upright, unassisted'				
Yes	n (%)	46 (59.7)	11 (33.3)	57 (51.8)
No	n (%)	3 (3.9)	3 (9.1)	6 (5.5)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Age at which milestone 'hold head upright, unassisted' was initially achieved (years)	n	41	3	44
	Mean (SD)	0.33 (0.19)	0.33 (0.17)	0.33 (0.19)
	Median	0.28	0.33	0.28
	Min	0.1	0.2	0.1
	Max	0.9	0.5	0.9
Patient initially achieved milestone 'sit upright, unassisted'				
Yes	n (%)	45 (58.4)	10 (30.3)	55 (50.0)
No	n (%)	4 (5.2)	4 (12.1)	8 (7.3)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.4
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Age at which milestone 'sit upright, unassisted' was initially achieved (years)	n	41	4	45
	Mean (SD)	0.58 (0.14)	0.52 (0.10)	0.58 (0.13)
	Median	0.58	0.50	0.57
	Min	0.2	0.4	0.2
	Max	0.9	0.7	0.9
Patient initially achieved milestone 'stand, assisted'				
Yes	n (%)	42 (54.5)	10 (30.3)	52 (47.3)
No	n (%)	7 (9.1)	4 (12.1)	11 (10.0)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Age at which milestone 'stand, assisted' was initially achieved (years)	n	31	2	33
	Mean (SD)	0.74 (0.19)	0.79 (0.06)	0.74 (0.19)
	Median	0.70	0.79	0.70
	Min	0.5	0.8	0.5
	Max	1.3	0.8	1.3

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.4
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Patient initially achieved milestone 'stand, unassisted'				
Yes	n (%)	39 (50.6)	11 (33.3)	50 (45.5)
No	n (%)	10 (13.0)	3 (9.1)	13 (11.8)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Age at which milestone 'stand, unassisted' was initially achieved (years)	n	33	4	37
	Mean (SD)	0.89 (0.22)	0.79 (0.05)	0.88 (0.21)
	Median	0.83	0.79	0.83
	Min	0.5	0.8	0.5
	Max	1.4	0.8	1.4
Patient initially achieved milestone 'walk, assisted'				
Yes	n (%)	41 (53.2)	7 (21.2)	48 (43.6)
No	n (%)	8 (10.4)	7 (21.2)	15 (13.6)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.4
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Age at which milestone 'walk, assisted' was initially achieved (years)	n	34	0	34
	Mean (SD)	1.12 (1.26)		1.12 (1.26)
	Median	0.85		0.85
	Min	0.5		0.5
	Max	8.2		8.2
Patient initially achieved milestone 'walk, unassisted'				
Yes	n (%)	40 (51.9)	12 (36.4)	52 (47.3)
No	n (%)	9 (11.7)	2 (6.1)	11 (10.0)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Age at which milestone 'walk, unassisted' was initially achieved (years)	n	38	7	45
	Mean (SD)	1.06 (0.21)	0.96 (0.08)	1.05 (0.20)
	Median	1.00	1.00	1.00
	Min	0.6	0.8	0.6
	Max	1.6	1.1	1.6

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.4
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Patient initially achieved milestone 'climb stairs, assisted'				
Yes	n (%)	35 (45.5)	6 (18.2)	41 (37.3)
No	n (%)	14 (18.2)	8 (24.2)	22 (20.0)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Age at which milestone 'climb stairs, assisted' was initially achieved (years)	n	27	0	27
	Mean (SD)	1.60 (0.97)		1.60 (0.97)
	Median	1.26		1.26
	Min	0.5		0.5
	Max	4.3		4.3
Patient initially achieved milestone 'climb stairs, unassisted'				
Yes	n (%)	22 (28.6)	3 (9.1)	25 (22.7)
No	n (%)	27 (35.1)	11 (33.3)	38 (34.5)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.4
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Age at which milestone 'climb stairs, unassisted' was initially achieved (years)	n	16	0	16
	Mean (SD)	1.72 (1.07)		1.72 (1.07)
	Median	1.49		1.49
	Min	0.5		0.5
	Max	4.3		4.3
Patient initially achieved milestone 'run'				
Yes	n (%)	24 (31.2)	3 (9.1)	27 (24.5)
No	n (%)	25 (32.5)	11 (33.3)	36 (32.7)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Age at which milestone 'run' was initially achieved (years)	n	19	0	19
	Mean (SD)	1.73 (0.63)		1.73 (0.63)
	Median	1.85		1.85
	Min	0.6		0.6
	Max	3.0		3.0

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.4
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Patient never initially achieved any motor milestone				
Yes	n (%)	3 (3.9)	0	3 (2.7)
No	n (%)	46 (59.7)	14 (42.4)	60 (54.5)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Patient never initially achieved milestone 'hold head upright, unassisted'				
Yes	n (%)	3 (3.9)	3 (9.1)	6 (5.5)
No	n (%)	46 (59.7)	11 (33.3)	57 (51.8)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Patient never initially achieved milestone 'sit upright, unassisted'				
Yes	n (%)	4 (5.2)	4 (12.1)	8 (7.3)
No	n (%)	45 (58.4)	10 (30.3)	55 (50.0)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.4
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Patient never initially achieved milestone 'stand, assisted'				
Yes	n (%)	7 (9.1)	4 (12.1)	11 (10.0)
No	n (%)	42 (54.5)	10 (30.3)	52 (47.3)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Patient never initially achieved milestone 'stand, unassisted'				
Yes	n (%)	10 (13.0)	3 (9.1)	13 (11.8)
No	n (%)	39 (50.6)	11 (33.3)	50 (45.5)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Patient never initially achieved milestone 'walk, assisted'				
Yes	n (%)	8 (10.4)	7 (21.2)	15 (13.6)
No	n (%)	41 (53.2)	7 (21.2)	48 (43.6)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.4
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Patient never initially achieved milestone 'walk, unassisted'				
Yes	n (%)	9 (11.7)	2 (6.1)	11 (10.0)
No	n (%)	40 (51.9)	12 (36.4)	52 (47.3)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Patient never initially achieved milestone 'climb stairs, assisted'				
Yes	n (%)	14 (18.2)	8 (24.2)	22 (20.0)
No	n (%)	35 (45.5)	6 (18.2)	41 (37.3)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Patient never initially achieved milestone 'climb stairs, unassisted'				
Yes	n (%)	27 (35.1)	11 (33.3)	38 (34.5)
No	n (%)	22 (28.6)	3 (9.1)	25 (22.7)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.4
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Patient never initially achieved milestone 'run'				
Yes	n (%)	25 (32.5)	11 (33.3)	36 (32.7)
No	n (%)	24 (31.2)	3 (9.1)	27 (24.5)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Patient lost ability of any milestone				
Yes	n (%)	38 (49.4)	9 (27.3)	47 (42.7)
No	n (%)	11 (14.3)	5 (15.2)	16 (14.5)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Age at which any first milestone was lost (years)	n	37	4	41
	Mean (SD)	4.56 (6.27)	6.59 (4.75)	4.76 (6.12)
	Median	2.00	5.59	2.03
	Min	0.5	2.2	0.5
	Max	27.3	13.0	27.3

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.4
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Patient lost ability of milestone 'hold head upright, unassisted'				
Yes	n (%)	20 (26.0)	3 (9.1)	23 (20.9)
No	n (%)	29 (37.7)	11 (33.3)	40 (36.4)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Age at which milestone 'hold head upright, unassisted' was lost (years)	n	20	1	21
	Mean (SD)	2.12 (2.22)	15.00 (-)	2.74 (3.55)
	Median	1.32	15.00	1.35
	Min	0.5	15.0	0.5
	Max	10.5	15.0	15.0
Patient lost ability of milestone 'sit upright, unassisted'				
Yes	n (%)	17 (22.1)	4 (12.1)	21 (19.1)
No	n (%)	32 (41.6)	10 (30.3)	42 (38.2)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.4
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Age at which milestone 'sit upright, unassisted' was lost (years)	n	17	1	18
	Mean (SD)	2.94 (2.87)	15.08 (-)	3.61 (3.99)
	Median	1.56	15.08	1.60
	Min	0.8	15.1	0.8
	Max	10.5	15.1	15.1
Patient lost ability of milestone 'stand, assisted'				
Yes	n (%)	16 (20.8)	5 (15.2)	21 (19.1)
No	n (%)	33 (42.9)	9 (27.3)	42 (38.2)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Age at which milestone 'stand, assisted' was lost (years)	n	13	2	15
	Mean (SD)	3.97 (3.80)	8.50 (6.36)	4.57 (4.22)
	Median	1.49	8.50	2.25
	Min	0.8	4.0	0.8
	Max	10.8	13.0	13.0

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.4
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Patient lost ability of milestone 'stand, unassisted'				
Yes	n (%)	16 (20.8)	5 (15.2)	21 (19.1)
No	n (%)	33 (42.9)	9 (27.3)	42 (38.2)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Age at which milestone 'stand, unassisted' was lost (years)	n	15	1	16
	Mean (SD)	4.35 (3.54)	4.00 (-)	4.33 (3.42)
	Median	2.08	4.00	3.04
	Min	1.1	4.0	1.1
	Max	10.8	4.0	10.8
Patient lost ability of milestone 'walk, assisted'				
Yes	n (%)	17 (22.1)	3 (9.1)	20 (18.2)
No	n (%)	32 (41.6)	11 (33.3)	43 (39.1)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.4
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Age at which milestone 'walk, assisted' was lost (years)	n	17	1	18
	Mean (SD)	5.62 (6.86)	13.00 (-)	6.03 (6.88)
	Median	2.00	13.00	3.63
	Min	1.1	13.0	1.1
	Max	28.7	13.0	28.7
Patient lost ability of milestone 'walk, unassisted'				
Yes	n (%)	19 (24.7)	7 (21.2)	26 (23.6)
No	n (%)	30 (39.0)	7 (21.2)	37 (33.6)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Age at which milestone 'walk, unassisted' was lost (years)	n	19	3	22
	Mean (SD)	5.44 (6.17)	4.45 (2.53)	5.30 (5.78)
	Median	4.00	4.00	4.00
	Min	1.0	2.2	1.0
	Max	27.3	7.2	27.3

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.4
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Patient lost ability of milestone 'climb stairs, assisted'				
Yes	n (%)	21 (27.3)	2 (6.1)	23 (20.9)
No	n (%)	28 (36.4)	12 (36.4)	40 (36.4)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Age at which milestone 'climb stairs, assisted' was lost (years)	n	19	1	20
	Mean (SD)	6.17 (6.40)	13.00 (-)	6.51 (6.41)
	Median	4.18	13.00	4.51
	Min	1.1	13.0	1.1
	Max	24.2	13.0	24.2
Patient lost ability of milestone 'climb stairs, unassisted'				
Yes	n (%)	18 (23.4)	2 (6.1)	20 (18.2)
No	n (%)	31 (40.3)	12 (36.4)	43 (39.1)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.4
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Age at which milestone 'climb stairs, unassisted' was lost (years)	n	15	1	16
	Mean (SD)	6.69 (6.27)	13.00 (-)	7.09 (6.26)
	Median	4.53	13.00	4.69
	Min	1.5	13.0	1.5
	Max	24.2	13.0	24.2
Patient lost ability of milestone 'run'				
Yes	n (%)	19 (24.7)	1 (3.0)	20 (18.2)
No	n (%)	30 (39.0)	13 (39.4)	43 (39.1)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Age at which milestone 'run' was lost (years)	n	13	1	14
	Mean (SD)	5.40 (4.08)	13.00 (-)	5.95 (4.42)
	Median	4.18	13.00	4.51
	Min	1.3	13.0	1.3
	Max	15.0	13.0	15.0

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.4
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Patient regained ability of any milestone				
Yes	n (%)	2 (2.6)	1 (3.0)	3 (2.7)
No	n (%)	47 (61.0)	13 (39.4)	60 (54.5)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Age at which any milestone was regained (years)	n	2	1	3
	Mean (SD)	2.98 (1.86)	2.18 (-)	2.72 (1.40)
	Median	2.98	2.18	2.18
	Min	1.7	2.2	1.7
	Max	4.3	2.2	4.3
Patient regained ability of milestone 'hold head upright, unassisted'				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	49 (63.6)	14 (42.4)	63 (57.3)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.4
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Age at which milestone 'hold head upright, unassisted' was regained (years)	n	0	0	0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			
Patient regained ability of milestone 'sit upright, unassisted'				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	49 (63.6)	14 (42.4)	63 (57.3)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Age at which milestone 'sit upright, unassisted' was regained (years)	n	0	0	0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.4
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Patient regained ability of milestone 'stand, assisted'				
Yes	n (%)	1 (1.3)	0	1 (0.9)
No	n (%)	48 (62.3)	14 (42.4)	62 (56.4)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Age at which milestone 'stand, assisted' was regained (years)	n	1	0	1
	Mean (SD)	1.67 (-)		1.67 (-)
	Median	1.67		1.67
	Min	1.7		1.7
	Max	1.7		1.7
Patient regained ability of milestone 'stand, unassisted'				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	49 (63.6)	14 (42.4)	63 (57.3)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.4
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Age at which milestone 'stand, unassisted' was regained (years)	n	0	0	0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			
Patient regained ability of milestone 'walk, assisted'				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	49 (63.6)	14 (42.4)	63 (57.3)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Age at which milestone 'walk, assisted' was regained (years)	n	0	0	0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.4
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Patient regained ability of milestone 'walk, unassisted'				
Yes	n (%)	0	1 (3.0)	1 (0.9)
No	n (%)	49 (63.6)	13 (39.4)	62 (56.4)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Age at which milestone 'walk, unassisted' was regained (years)	n	0	1	1
	Mean (SD)		2.18 (-)	2.18 (-)
	Median		2.18	2.18
	Min		2.2	2.2
	Max		2.2	2.2
Patient regained ability of milestone 'climb stairs, assisted'				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	49 (63.6)	14 (42.4)	63 (57.3)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.4
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Age at which milestone 'climb stairs, assisted' was regained (years)	n	0	0	0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			
Patient regained ability of milestone 'climb stairs, unassisted'				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	49 (63.6)	14 (42.4)	63 (57.3)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Age at which milestone 'climb stairs, unassisted' was regained (years)	n	0	0	0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.4
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Patient regained ability of milestone 'run'				
Yes	n (%)	1 (1.3)	0	1 (0.9)
No	n (%)	48 (62.3)	14 (42.4)	62 (56.4)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Age at which milestone 'run' was regained (years)	n	1	0	1
	Mean (SD)	4.30 (-)		4.30 (-)
	Median	4.30		4.30
	Min	4.3		4.3
	Max	4.3		4.3

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 8.1
Analysis of Regain of Motor Milestone
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116
N0- Number of patients with data for status lost MM	n (%)	49 (59.8)	26 (22.4)
Number of patients who lost at least one MM (FAS restriction)[a]	n (%)	40 (81.6)	20 (76.9)
Regain at least one MM after lost at least one MM	n (%)	29 (72.5)	1 (5.0)
Treated vs. untreated patients	OR [95% CI] (p-value)	33.35 [5.54, 200.75] (<0.001)	
	RR [95% CI] (p-value)	10.07 [2.13, 47.64] (0.004)	
	ARD [95% CI] (p-value)	1.91 [1.60, 2.28] (<0.001)	

ARD=Absolute Risk Difference, CI=Confidence Interval, MM=Motor Milestone, NC=Not Computable, OR=Odds Ratio, RR=Relative Risk (Risk Ratio), TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

[a] Percentages are based on N0.

Note: A logistic regression with covariate treatment (treated/untreated) was applied.

Note: The FAS was restricted to treated patients who lost at least one/the specific motor milestone before treatment and did not regain it before treatment. For untreated patients the FAS was restricted to patients who lost at least one/the specific motor milestone.

Table 8.1
Analysis of Regain of Motor Milestone
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116
N0- Number of patients with data for status lost ability to hold head upright, unassisted (FAS restriction)	n (%)	49 (59.8)	26 (22.4)
Number of patients who lost ability to hold head upright, unassisted (FAS restriction)[a]	n (%)	23 (46.9)	11 (42.3)
Regain ability to hold head upright, unassisted, after lost this ability	n (%)	19 (82.6)	0
Treated vs. untreated patients	OR [95% CI] (p-value)	99.67 [4.91, 2024.50] (0.003)	
	RR [95% CI] (p-value)	19.50 [1.28, 296.09] (0.032)	
	ARD [95% CI] (p-value)	2.16 [1.78, 2.62] (<0.001)	

ARD=Absolute Risk Difference, CI=Confidence Interval, MM=Motor Milestone, NC=Not Computable, OR=Odds Ratio, RR=Relative Risk (Risk Ratio), TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

[a] Percentages are based on N0.

Note: A logistic regression with covariate treatment (treated/untreated) was applied.

Note: The FAS was restricted to treated patients who lost at least one/the specific motor milestone before treatment and did not regain it before treatment. For untreated patients the FAS was restricted to patients who lost at least one/the specific motor milestone.

Table 8.1
Analysis of Regain of Motor Milestone
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116
N0- Number of patients with data for status lost ability to sit upright, unassisted (FAS restriction)	n (%)	47 (57.3)	26 (22.4)
Number of patients who lost ability to sit upright, unassisted (FAS restriction)[a]	n (%)	19 (40.4)	8 (30.8)
Regain ability to sit upright, unassisted, after lost this ability	n (%)	12 (63.2)	0
Treated vs. untreated patients	OR [95% CI] (p-value)	28.33 [1.42, 564.77] (0.029)	
	RR [95% CI] (p-value)	11.25 [0.74, 169.93] (0.081)	
	ARD [95% CI] (p-value)	1.77 [1.36, 2.29] (<0.001)	

ARD=Absolute Risk Difference, CI=Confidence Interval, MM=Motor Milestone, NC=Not Computable, OR=Odds Ratio, RR=Relative Risk (Risk Ratio), TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

[a] Percentages are based on N0.

Note: A logistic regression with covariate treatment (treated/untreated) was applied.

Note: The FAS was restricted to treated patients who lost at least one/the specific motor milestone before treatment and did not regain it before treatment. For untreated patients the FAS was restricted to patients who lost at least one/the specific motor milestone.

Table 8.1
Analysis of Regain of Motor Milestone
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116
N0- Number of patients with data for status lost ability to stand, assisted (FAS restriction)	n (%)	44 (53.7)	26 (22.4)
Number of patients who lost ability to stand, assisted (FAS restriction)[a]	n (%)	17 (38.6)	10 (38.5)
Regain ability to stand, assisted, after lost this ability	n (%)	8 (47.1)	0
Treated vs. untreated patients	OR [95% CI] (p-value)	18.79 [0.95, 371.46] (0.054)	
	RR [95% CI] (p-value)	10.39 [0.66, 162.80] (0.095)	
	ARD [95% CI] (p-value)	1.53 [1.18, 1.99] (0.001)	

ARD=Absolute Risk Difference, CI=Confidence Interval, MM=Motor Milestone, NC=Not Computable, OR=Odds Ratio, RR=Relative Risk (Risk Ratio), TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

[a] Percentages are based on N0.

Note: A logistic regression with covariate treatment (treated/untreated) was applied.

Note: The FAS was restricted to treated patients who lost at least one/the specific motor milestone before treatment and did not regain it before treatment. For untreated patients the FAS was restricted to patients who lost at least one/the specific motor milestone.

Table 8.1
Analysis of Regain of Motor Milestone
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116
N0- Number of patients with data for status lost ability to stand, unassisted (FAS restriction)	n (%)	41 (50.0)	26 (22.4)
Number of patients who lost ability to stand, unassisted (FAS restriction)[a]	n (%)	18 (43.9)	10 (38.5)
Regain ability to stand, unassisted, after lost this ability	n (%)	9 (50.0)	0
Treated vs. untreated patients	OR [95% CI] (p-value)	21.00 [1.07, 411.86] (0.045)	
	RR [95% CI] (p-value)	11.00 [0.71, 171.24] (0.087)	
	ARD [95% CI] (p-value)	1.58 [1.22, 2.04] (<0.001)	

ARD=Absolute Risk Difference, CI=Confidence Interval, MM=Motor Milestone, NC=Not Computable, OR=Odds Ratio, RR=Relative Risk (Risk Ratio), TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

[a] Percentages are based on N0.

Note: A logistic regression with covariate treatment (treated/untreated) was applied.

Note: The FAS was restricted to treated patients who lost at least one/the specific motor milestone before treatment and did not regain it before treatment. For untreated patients the FAS was restricted to patients who lost at least one/the specific motor milestone.

Table 8.1
Analysis of Regain of Motor Milestone
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116
N0- Number of patients with data for status lost ability to walk, assisted (FAS restriction)	n (%)	44 (53.7)	26 (22.4)
Number of patients who lost ability to walk, assisted (FAS restriction)[a]	n (%)	20 (45.5)	7 (26.9)
Regain ability to walk, assisted, after lost this ability	n (%)	11 (55.0)	0
Treated vs. untreated patients	OR [95% CI] (p-value)	18.16 [0.91, 360.68] (0.057)	
	RR [95% CI] (p-value)	8.76 [0.58, 131.92] (0.117)	
	ARD [95% CI] (p-value)	1.62 [1.24, 2.13] (<0.001)	

ARD=Absolute Risk Difference, CI=Confidence Interval, MM=Motor Milestone, NC=Not Computable, OR=Odds Ratio, RR=Relative Risk (Risk Ratio), TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

[a] Percentages are based on N0.

Note: A logistic regression with covariate treatment (treated/untreated) was applied.

Note: The FAS was restricted to treated patients who lost at least one/the specific motor milestone before treatment and did not regain it before treatment. For untreated patients the FAS was restricted to patients who lost at least one/the specific motor milestone.

Table 8.1
Analysis of Regain of Motor Milestone
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116
N0- Number of patients with data for status lost ability to walk, unassisted (FAS restriction)	n (%)	41 (50.0)	26 (22.4)
Number of patients who lost ability to walk, unassisted (FAS restriction)[a]	n (%)	20 (48.8)	11 (42.3)
Regain ability to walk, unassisted, after lost this ability	n (%)	7 (35.0)	1 (9.1)
Treated vs. untreated patients	OR [95% CI] (p-value)	3.89 [0.56, 26.78] (0.168)	
	RR [95% CI] (p-value)	2.86 [0.58, 14.20] (0.199)	
	ARD [95% CI] (p-value)	1.26 [0.96, 1.66] (0.101)	

ARD=Absolute Risk Difference, CI=Confidence Interval, MM=Motor Milestone, NC=Not Computable, OR=Odds Ratio, RR=Relative Risk (Risk Ratio), TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

[a] Percentages are based on N0.

Note: A logistic regression with covariate treatment (treated/untreated) was applied.

Note: The FAS was restricted to treated patients who lost at least one/the specific motor milestone before treatment and did not regain it before treatment. For untreated patients the FAS was restricted to patients who lost at least one/the specific motor milestone.

Table 8.1
Analysis of Regain of Motor Milestone
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116
N0- Number of patients with data for status lost ability to climb stairs, assisted (FAS restriction)	n (%)	36 (43.9)	26 (22.4)
Number of patients who lost ability to climb stairs, assisted (FAS restriction)[a]	n (%)	22 (61.1)	5 (19.2)
Regain ability to climb stairs, assisted, after lost this ability	n (%)	10 (45.5)	0
Treated vs. untreated patients	OR [95% CI] (p-value)	9.24 [0.46, 187.28] (0.148)	
	RR [95% CI] (p-value)	5.48 [0.37, 80.79] (0.215)	
	ARD [95% CI] (p-value)	1.45 [1.08, 1.96] (0.015)	

ARD=Absolute Risk Difference, CI=Confidence Interval, MM=Motor Milestone, NC=Not Computable, OR=Odds Ratio, RR=Relative Risk (Risk Ratio), TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

[a] Percentages are based on N0.

Note: A logistic regression with covariate treatment (treated/untreated) was applied.

Note: The FAS was restricted to treated patients who lost at least one/the specific motor milestone before treatment and did not regain it before treatment. For untreated patients the FAS was restricted to patients who lost at least one/the specific motor milestone.

Table 8.1
Analysis of Regain of Motor Milestone
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116
N0- Number of patients with data for status lost ability to climb stairs, unassisted (FAS restriction)	n (%)	22 (26.8)	26 (22.4)
Number of patients who lost ability to climb stairs, unassisted (FAS restriction)[a]	n (%)	18 (81.8)	4 (15.4)
Regain ability to climb stairs, unassisted, after lost this ability	n (%)	6 (33.3)	0
Treated vs. untreated patients	OR [95% CI] (p-value)	4.68 [0.22, 100.98] (0.325)	
	RR [95% CI] (p-value)	3.42 [0.23, 51.03] (0.372)	
	ARD [95% CI] (p-value)	1.27 [0.91, 1.79] (0.161)	

ARD=Absolute Risk Difference, CI=Confidence Interval, MM=Motor Milestone, NC=Not Computable, OR=Odds Ratio, RR=Relative Risk (Risk Ratio), TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

[a] Percentages are based on N0.

Note: A logistic regression with covariate treatment (treated/untreated) was applied.

Note: The FAS was restricted to treated patients who lost at least one/the specific motor milestone before treatment and did not regain it before treatment. For untreated patients the FAS was restricted to patients who lost at least one/the specific motor milestone.

Table 8.1
Analysis of Regain of Motor Milestone
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116
N0- Number of patients with data for status lost ability to run (FAS restriction)	n (%)	24 (29.3)	26 (22.4)
Number of patients who lost ability to run (FAS restriction)[a]	n (%)	18 (75.0)	3 (11.5)
Regain ability to run, after lost this ability	n (%)	7 (38.9)	0
Treated vs. untreated patients	OR [95% CI] (p-value)	4.57 [0.21, 101.61] (0.337)	
	RR [95% CI] (p-value)	3.16 [0.22, 44.78] (0.395)	
	ARD [95% CI] (p-value)	1.31 [0.89, 1.94] (0.177)	

ARD=Absolute Risk Difference, CI=Confidence Interval, MM=Motor Milestone, NC=Not Computable, OR=Odds Ratio, RR=Relative Risk (Risk Ratio), TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

[a] Percentages are based on N0.

Note: A logistic regression with covariate treatment (treated/untreated) was applied.

Note: The FAS was restricted to treated patients who lost at least one/the specific motor milestone before treatment and did not regain it before treatment. For untreated patients the FAS was restricted to patients who lost at least one/the specific motor milestone.

Table 8.2
Analysis of Regain of Motor Milestone
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92
N0- Number of patients with data for status lost MM	n (%)	49 (59.8)	26 (28.3)
Number of patients who lost at least one MM (EP restriction)[a]	n (%)	40 (81.6)	20 (76.9)
Regain at least one MM after lost at least one MM	n (%)	29 (72.5)	1 (5.0)
Treated vs. untreated patients	OR [95% CI] (p-value)	33.35 [5.54, 200.75] (<0.001)	
	RR [95% CI] (p-value)	10.07 [2.13, 47.64] (0.004)	
	ARD [95% CI] (p-value)	1.91 [1.60, 2.28] (<0.001)	

ARD=Absolute Risk Difference, CI=Confidence Interval, MM=Motor Milestone, NC=Not Computable, OR=Odds Ratio, RR=Relative Risk (Risk Ratio), TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

[a] Percentages are based on N0.

Note: A logistic regression with covariate treatment (treated/untreated) was applied.

Note: The EP was restricted to treated patients who lost at least one/the specific motor milestone before treatment and did not regain it before treatment. For untreated patients the EP was restricted to patients who lost at least one/the specific motor milestone.

Table 8.2
Analysis of Regain of Motor Milestone
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92
N0- Number of patients with data for status lost ability to hold head upright, unassisted (EP restriction)	n (%)	49 (59.8)	26 (28.3)
Number of patients who lost ability to hold head upright, unassisted (EP restriction)[a]	n (%)	23 (46.9)	11 (42.3)
Regain ability to hold head upright, unassisted, after lost this ability	n (%)	19 (82.6)	0
Treated vs. untreated patients	OR [95% CI] (p-value)	99.67 [4.91, 2024.50] (0.003)	
	RR [95% CI] (p-value)	19.50 [1.28, 296.09] (0.032)	
	ARD [95% CI] (p-value)	2.16 [1.78, 2.62] (<0.001)	

ARD=Absolute Risk Difference, CI=Confidence Interval, MM=Motor Milestone, NC=Not Computable, OR=Odds Ratio, RR=Relative Risk (Risk Ratio), TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

[a] Percentages are based on N0.

Note: A logistic regression with covariate treatment (treated/untreated) was applied.

Note: The EP was restricted to treated patients who lost at least one/the specific motor milestone before treatment and did not regain it before treatment. For untreated patients the EP was restricted to patients who lost at least one/the specific motor milestone.

Table 8.2
Analysis of Regain of Motor Milestone
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92
N0- Number of patients with data for status lost ability to sit upright, unassisted (EP restriction)	n (%)	47 (57.3)	26 (28.3)
Number of patients who lost ability to sit upright, unassisted (EP restriction)[a]	n (%)	19 (40.4)	8 (30.8)
Regain ability to sit upright, unassisted, after lost this ability	n (%)	12 (63.2)	0
Treated vs. untreated patients	OR [95% CI] (p-value)	28.33 [1.42, 564.77] (0.029)	
	RR [95% CI] (p-value)	11.25 [0.74, 169.93] (0.081)	
	ARD [95% CI] (p-value)	1.77 [1.36, 2.29] (<0.001)	

ARD=Absolute Risk Difference, CI=Confidence Interval, MM=Motor Milestone, NC=Not Computable, OR=Odds Ratio, RR=Relative Risk (Risk Ratio), TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

[a] Percentages are based on N0.

Note: A logistic regression with covariate treatment (treated/untreated) was applied.

Note: The EP was restricted to treated patients who lost at least one/the specific motor milestone before treatment and did not regain it before treatment. For untreated patients the EP was restricted to patients who lost at least one/the specific motor milestone.

Table 8.2
Analysis of Regain of Motor Milestone
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92
N0- Number of patients with data for status lost ability to stand, assisted (EP restriction)	n (%)	44 (53.7)	26 (28.3)
Number of patients who lost ability to stand, assisted (EP restriction)[a]	n (%)	17 (38.6)	10 (38.5)
Regain ability to stand, assisted, after lost this ability	n (%)	8 (47.1)	0
Treated vs. untreated patients	OR [95% CI] (p-value)	18.79 [0.95, 371.46] (0.054)	
	RR [95% CI] (p-value)	10.39 [0.66, 162.80] (0.095)	
	ARD [95% CI] (p-value)	1.53 [1.18, 1.99] (0.001)	

ARD=Absolute Risk Difference, CI=Confidence Interval, MM=Motor Milestone, NC=Not Computable, OR=Odds Ratio, RR=Relative Risk (Risk Ratio), TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

[a] Percentages are based on N0.

Note: A logistic regression with covariate treatment (treated/untreated) was applied.

Note: The EP was restricted to treated patients who lost at least one/the specific motor milestone before treatment and did not regain it before treatment. For untreated patients the EP was restricted to patients who lost at least one/the specific motor milestone.

Table 8.2
Analysis of Regain of Motor Milestone
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92
N0- Number of patients with data for status lost ability to stand, unassisted (EP restriction)	n (%)	41 (50.0)	26 (28.3)
Number of patients who lost ability to stand, unassisted (EP restriction)[a]	n (%)	18 (43.9)	10 (38.5)
Regain ability to stand, unassisted, after lost this ability	n (%)	9 (50.0)	0
Treated vs. untreated patients	OR [95% CI] (p-value)	21.00 [1.07, 411.86] (0.045)	
	RR [95% CI] (p-value)	11.00 [0.71, 171.24] (0.087)	
	ARD [95% CI] (p-value)	1.58 [1.22, 2.04] (<0.001)	

ARD=Absolute Risk Difference, CI=Confidence Interval, MM=Motor Milestone, NC=Not Computable, OR=Odds Ratio, RR=Relative Risk (Risk Ratio), TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

[a] Percentages are based on N0.

Note: A logistic regression with covariate treatment (treated/untreated) was applied.

Note: The EP was restricted to treated patients who lost at least one/the specific motor milestone before treatment and did not regain it before treatment. For untreated patients the EP was restricted to patients who lost at least one/the specific motor milestone.

Table 8.2
Analysis of Regain of Motor Milestone
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92
N0- Number of patients with data for status lost ability to walk, assisted (EP restriction)	n (%)	44 (53.7)	26 (28.3)
Number of patients who lost ability to walk, assisted (EP restriction)[a]	n (%)	20 (45.5)	7 (26.9)
Regain ability to walk, assisted, after lost this ability	n (%)	11 (55.0)	0
Treated vs. untreated patients	OR [95% CI] (p-value)	18.16 [0.91, 360.68] (0.057)	
	RR [95% CI] (p-value)	8.76 [0.58, 131.92] (0.117)	
	ARD [95% CI] (p-value)	1.62 [1.24, 2.13] (<0.001)	

ARD=Absolute Risk Difference, CI=Confidence Interval, MM=Motor Milestone, NC=Not Computable, OR=Odds Ratio, RR=Relative Risk (Risk Ratio), TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

[a] Percentages are based on N0.

Note: A logistic regression with covariate treatment (treated/untreated) was applied.

Note: The EP was restricted to treated patients who lost at least one/the specific motor milestone before treatment and did not regain it before treatment. For untreated patients the EP was restricted to patients who lost at least one/the specific motor milestone.

Table 8.2
Analysis of Regain of Motor Milestone
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92
N0- Number of patients with data for status lost ability to walk, unassisted (EP restriction)	n (%)	41 (50.0)	26 (28.3)
Number of patients who lost ability to walk, unassisted (EP restriction)[a]	n (%)	20 (48.8)	11 (42.3)
Regain ability to walk, unassisted, after lost this ability	n (%)	7 (35.0)	1 (9.1)
Treated vs. untreated patients	OR [95% CI] (p-value)	3.89 [0.56, 26.78] (0.168)	
	RR [95% CI] (p-value)	2.86 [0.58, 14.20] (0.199)	
	ARD [95% CI] (p-value)	1.26 [0.96, 1.66] (0.101)	

ARD=Absolute Risk Difference, CI=Confidence Interval, MM=Motor Milestone, NC=Not Computable, OR=Odds Ratio, RR=Relative Risk (Risk Ratio), TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

[a] Percentages are based on N0.

Note: A logistic regression with covariate treatment (treated/untreated) was applied.

Note: The EP was restricted to treated patients who lost at least one/the specific motor milestone before treatment and did not regain it before treatment. For untreated patients the EP was restricted to patients who lost at least one/the specific motor milestone.

Table 8.2
Analysis of Regain of Motor Milestone
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92
N0- Number of patients with data for status lost ability to climb stairs, assisted (EP restriction)	n (%)	36 (43.9)	26 (28.3)
Number of patients who lost ability to climb stairs, assisted (EP restriction)[a]	n (%)	22 (61.1)	5 (19.2)
Regain ability to climb stairs, assisted, after lost this ability	n (%)	10 (45.5)	0
Treated vs. untreated patients	OR [95% CI] (p-value)	9.24 [0.46, 187.28] (0.148)	
	RR [95% CI] (p-value)	5.48 [0.37, 80.79] (0.215)	
	ARD [95% CI] (p-value)	1.45 [1.08, 1.96] (0.015)	

ARD=Absolute Risk Difference, CI=Confidence Interval, MM=Motor Milestone, NC=Not Computable, OR=Odds Ratio, RR=Relative Risk (Risk Ratio), TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

[a] Percentages are based on N0.

Note: A logistic regression with covariate treatment (treated/untreated) was applied.

Note: The EP was restricted to treated patients who lost at least one/the specific motor milestone before treatment and did not regain it before treatment. For untreated patients the EP was restricted to patients who lost at least one/the specific motor milestone.

Table 8.2
Analysis of Regain of Motor Milestone
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92
N0- Number of patients with data for status lost ability to climb stairs, unassisted (EP restriction)	n (%)	22 (26.8)	26 (28.3)
Number of patients who lost ability to climb stairs, unassisted (EP restriction)[a]	n (%)	18 (81.8)	4 (15.4)
Regain ability to climb stairs, unassisted, after lost this ability	n (%)	6 (33.3)	0
Treated vs. untreated patients	OR [95% CI] (p-value)	4.68 [0.22, 100.98] (0.325)	
	RR [95% CI] (p-value)	3.42 [0.23, 51.03] (0.372)	
	ARD [95% CI] (p-value)	1.27 [0.91, 1.79] (0.161)	

ARD=Absolute Risk Difference, CI=Confidence Interval, MM=Motor Milestone, NC=Not Computable, OR=Odds Ratio, RR=Relative Risk (Risk Ratio), TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

[a] Percentages are based on N0.

Note: A logistic regression with covariate treatment (treated/untreated) was applied.

Note: The EP was restricted to treated patients who lost at least one/the specific motor milestone before treatment and did not regain it before treatment. For untreated patients the EP was restricted to patients who lost at least one/the specific motor milestone.

Table 8.2
Analysis of Regain of Motor Milestone
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92
N0- Number of patients with data for status lost ability to run (EP restriction)	n (%)	24 (29.3)	26 (28.3)
Number of patients who lost ability to run (EP restriction)[a]	n (%)	18 (75.0)	3 (11.5)
Regain ability to run, after lost this ability	n (%)	7 (38.9)	0
Treated vs. untreated patients	OR [95% CI] (p-value)	4.57 [0.21, 101.61] (0.337)	
	RR [95% CI] (p-value)	3.16 [0.22, 44.78] (0.395)	
	ARD [95% CI] (p-value)	1.31 [0.89, 1.94] (0.177)	

ARD=Absolute Risk Difference, CI=Confidence Interval, MM=Motor Milestone, NC=Not Computable, OR=Odds Ratio, RR=Relative Risk (Risk Ratio), TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

[a] Percentages are based on N0.

Note: A logistic regression with covariate treatment (treated/untreated) was applied.

Note: The EP was restricted to treated patients who lost at least one/the specific motor milestone before treatment and did not regain it before treatment. For untreated patients the EP was restricted to patients who lost at least one/the specific motor milestone.

Table 9
Time to Death since TK2d Symptom Onset
Using Propensity Score IPTW Weighting
Analysis Set: EP - using IPTW

Footnotes

CI=confidence interval, EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability Treatment Weighting, LR=Likelihood Ratio, NC=Not Computable, SMD=Standardized Mean Differences, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: A Cox Proportional Hazards Regression model with treatment(treated/untreated) as independent variable was applied, using stabilized inverse probability of treatment weighting (IPTW).

N0=number of patients eligible for Time to Death since TK2d Symptom Onset analysis.

Note: Covariates (based on SMD criterion) used in the model were: No covariates.

Table 9
Time to Death since TK2d Symptom Onset
Using Propensity Score IPTW Weighting
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56
N0	77	56
Number of patients censored n (%)	74 (96.1)	27 (48.2)
Number of patients who died n (%)	3 (3.9)	29 (51.8)
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	<0.001	
Wald test p-value	<0.001	
Hazard ratio [95% CI]	0.07 [0.02 , 0.16]	
Without Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	<0.001	
Wald test p-value	<0.001	
Hazard ratio [95% CI]	0.06 [0.02 , 0.15]	

For footnotes see Page 1

Table 10
Time to Death since Treatment Start
Using Propensity Score IPTW Weighting
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Footnotes

CI=confidence interval, EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability Treatment Weighting, LR=Likelihood Ratio, NC=Not Computable, SMD=Standardized Mean Differences, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: A Cox Proportional Hazards Regression model with treatment(treated/untreated) as independent variable was applied, using stabilized inverse probability of treatment weighting (IPTW).

N0=number of patients eligible for Time to Death since Treatment Start analysis.

Note: Covariates (based on SMD criterion) used in the model were: First TK2d diagnosed in family and Geographic Region.

Note: Due to repeated selection of some untreated patients resulting from the imputation of treatment start dates, the Cox model without Firth correction incorporated clustering on patients and used the sandwich (Huber-White) covariance estimator, yielding robust Wald tests. The Firth-corrected model does not support the sandwich estimator; therefore, clustering and robust covariance estimation were not applied.

Table 10
Time to Death since Treatment Start
Using Propensity Score IPTW Weighting
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33
N0	77	33
Number of patients censored n (%)	74 (96.1)	20 (60.6)
Number of patients who died n (%)	3 (3.9)	13 (39.4)
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	<0.001	
Wald test p-value	<0.001	
Hazard ratio [95% CI]	0.08 [0.02 , 0.23]	
Without Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	<0.001	
Wald test (Sandwich) p-value	0.025	
Hazard ratio [95% CI]	0.07 [0.02 , 0.22]	

For footnotes see Page 1

Table 11
Kaplan-Meier Analyses for Time to Death since TK2d Symptom Onset
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56
Patients at risk at point in time zero, n (%)*	75.0 (97.4)	55.4 (98.9)
Reported Deaths, n (%)	3 (3.9)	29 (51.8)
Censored, n (%)	74 (96.1)	27 (48.2)
Patients censored at point in time zero, n (%)*	0	0
Kaplan-Meier Survival Rate (%) (95% CI)	82.0 (55.2, 100.0)	26.9 (10.9, 43.0)
Kaplan-Meier Estimates (years)		
25th Percentile (95% CI)	NE (30.3, NE)	1.0 (0.7, 1.6)
50th Percentile (95% CI)	NE	3.0 (1.1, 23.3)
75th Percentile (95% CI)	NE	NE (13.5, NE)

CI=Confidence Interval, EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, NE=Not Estimable, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
*Percentages are based on IPTW-weighted counts. Because weights create a pseudo-population that may be larger than the actual sample, percentages can exceed 100%.

Table 12
Kaplan-Meier Analyses for Time to Death since Treatment Start
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33
Patients at risk at point in time zero, n (%)*	71.5 (92.9)	47.7 (144.6)
Reported Deaths, n (%)	3 (3.9)	12 (36.4)
Censored, n (%)	74 (96.1)	21 (63.6)
Patients censored at point in time zero, n (%)*	1 (1.3)	0
Kaplan-Meier Survival Rate (%) (95% CI)	95.0 (89.7, 100.0)	47.9 (29.9, 65.8)
Kaplan-Meier Estimates (years)		
25th Percentile (95% CI)	NE	0.9 (0.3, 5.8)
50th Percentile (95% CI)	NE	8.6 (3.4, NE)
75th Percentile (95% CI)	NE	NE

CI=Confidence Interval, EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, NE=Not Estimable, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
*Percentages are based on IPTW-weighted counts. Because weights create a pseudo-population that may be larger than the actual sample, percentages can exceed 100%.
Note: The latest possible censoring for untreated patients considers the longest survival time of treated patients. One untreated patient died after the maximal time to event of the treated population and was analysed as censored patient.

Table 13
Summary of Subjects Who Died
Analysis Set: FAS and EP
Part 1 of 2: FAS

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Statistics	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=116	All Patients N=198
Reported Death, n (%)	3 (3.7)	66 (56.9)	69 (34.8)
Age at death (years)			
n	3	66	69
Number missing	0	0	0
Mean	11.27	3.75	4.08
SD	17.75	5.84	6.65
Median	1.11	1.91	1.91
Q1, Q3	0.94, 31.77	1.00, 3.50	1.00, 3.50
Min, Max	0.9, 31.8	<0.1, 33.5	<0.1, 33.5
No Reported Death, n (%)	79 (96.3)	50 (43.1)	129 (65.2)
Age last known alive (years)			
n	79	40	119
Number missing	0	10	10
Mean	12.96	14.69	13.54
SD	9.54	13.02	10.81
Median	10.85	10.25	10.82
Q1, Q3	6.14, 16.05	4.65, 20.46	5.35, 18.03
Min, Max	1.1, 42.0	0.7, 53.0	0.7, 53.0

EP=Evaluable Population, FAS=Full Analysis Set, Q1=First Quartile, Q3=Third Quartile, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of subjects contributing to the summary. Percentages are based on N.

Table 13
Summary of Subjects Who Died
Analysis Set: FAS and EP
Part 2 of 2: EP

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Statistics	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=92	All Patients N=174
Reported Death, n (%)	3 (3.7)	53 (57.6)	56 (32.2)
Age at death (years)			
n	3	53	56
Number missing	0	0	0
Mean	11.27	4.55	4.91
SD	17.75	6.27	7.14
Median	1.11	2.64	2.48
Q1, Q3	0.94, 31.77	1.58, 4.00	1.56, 4.23
Min, Max	0.9, 31.8	0.8, 33.5	0.8, 33.5
No Reported Death, n (%)	79 (96.3)	39 (42.4)	118 (67.8)
Age last known alive (years)			
n	79	39	118
Number missing	0	0	0
Mean	12.96	15.05	13.65
SD	9.54	12.99	10.79
Median	10.85	10.50	10.84
Q1, Q3	6.14, 16.05	5.00, 20.85	5.36, 18.03
Min, Max	1.1, 42.0	0.8, 53.0	0.8, 53.0

EP=Evaluable Population, FAS=Full Analysis Set, Q1=First Quartile, Q3=Third Quartile, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of subjects contributing to the summary. Percentages are based on N.

Table 40.1
Diagnostics for Weighting Method (Balance)
Analysis Set: EP vs. EP using IPTW

Footnotes

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability Treatment Weighting, NA=Not Applicable, SD=Standard deviation, SMD=Standardized Mean Differences, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: N=number of participants in the subgroup and treatment group

Note: *[ntot] Mean (SD)=statistics reported for continuous variables where [ntot] represents number of participants with non-missing data.

Note: *n/ntot (%)=statistics reported for categorical variables where n represents number of participants in the given category and ntot represents number of participants with non-missing data.

Note: Values for n and ntot in the 'After Weighting' columns are reported to one decimal place, as they are weighted using IPTW.

Note: Due to rounding the percentages do not sum-up to 100% in all cases.

Table 40.1
Diagnostics for Weighting Method (Balance)
Analysis Set: EP vs. EP using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

	Before Weighting			After Weighting		
Variable	Treated Patients N=82 [ntot] Mean (SD) (or) n/ntot(%)*	Untreated Patients N=92 [ntot] Mean (SD) (or) n/ntot(%)*	SMD	Treated Patients N=77 [ntot] Mean (SD) (or) n/ntot(%)*	Untreated Patients N=56 [ntot] Mean (SD) (or) n/ntot(%)*	SMD
Age of TK2d symptom onset (years)						
	[82] 2.13(2.05)	[92] 2.11(2.38)	0.0005	[77.0] 2.20(1.99)	[56.0] 2.16(2.20)	0.0016
Birth Year						
	[82] 2010.95(9.46)	[59] 2001.80(13.01)	0.0128	[77.0] 2007.69(11.47)	[56.0] 2006.78(11.56)	0.0012
Sex						
Female	36/82(43.9)	43/92(46.7)	-0.0570	32.1/75.0(42.7)	23.8/55.4(42.9)	-0.0034
Male	46/82(56.1)	49/92(53.3)	0.0570	43.0/75.0(57.3)	31.6/55.4(57.1)	0.0034
Geographic region						
North America	18/82(22.0)	26/67(38.8)	-0.3728	17.7/75.0(23.6)	15.6/55.4(28.2)	-0.1041
Rest of World	37/82(45.1)	21/67(31.3)	0.2864	34.0/75.0(45.3)	24.5/55.4(44.3)	0.0188
Europe	27/82(32.9)	20/67(29.9)	0.0663	23.3/75.0(31.1)	15.2/55.4(27.5)	0.0795
First TK2d diagnosed in family						
Yes	65/77(84.4)	54/66(81.8)	0.0694	65.3/75.0(87.0)	48.9/55.4(88.3)	-0.0406
No	12/77(15.6)	12/66(18.2)	-0.0694	9.8/75.0(13.0)	6.5/55.4(11.7)	0.0406

For footnotes see Page 1

Table 40.2
Diagnostics for Weighting Method (Balance)
Analysis Set: EP vs. EP using IPTW after imputation

Footnotes

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability Treatment Weighting, NA=Not Applicable, SD=Standard deviation, SMD=Standardized Mean Differences, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: N=number of participants in the subgroup and treatment group

Note: *[ntot] Mean (SD)=statistics reported for continuous variables where [ntot] represents number of participants with non-missing data.

Note: *n/ntot (%)=statistics reported for categorical variables where n represents number of participants in the given category and ntot represents number of participants with non-missing data.

Note: Values for n and ntot in the 'After Weighting' columns are reported to one decimal place, as they are weighted using IPTW.

Note: Due to rounding the percentages do not sum-up to 100% in all cases.

Table 40.2
Diagnostics for Weighting Method (Balance)
Analysis Set: EP vs. EP using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

	Before Weighting			After Weighting		
Variable	Treated Patients N=82 [ntot] Mean (SD) (or) n/ntot(%)*	Untreated Patients N=92 [ntot] Mean (SD) (or) n/ntot(%)*	SMD	Treated Patients N=77 [ntot] Mean (SD) (or) n/ntot(%)*	Untreated Patients N=33 [ntot] Mean (SD) (or) n/ntot(%)*	SMD
Age of TK2d symptom onset (years)						
	[82] 2.13(2.05)	[92] 2.11(2.38)	0.0005	[77.0] 2.30(2.14)	[33.0] 2.16(2.19)	0.0063
Birth Year						
	[82] 2010.95(9.46)	[59] 2001.80(13.01)	0.0128	[77.0] 2008.55(11.00)	[33.0] 2007.00(12.10)	0.0025
Sex						
Female	36/82(43.9)	43/92(46.7)	-0.0570	30.4/71.5(42.6)	16.3/34.7(47.0)	-0.0886
Male	46/82(56.1)	49/92(53.3)	0.0570	41.1/71.5(57.4)	18.4/34.7(53.0)	0.0886
Geographic region						
North America	18/82(22.0)	26/67(38.8)	-0.3728	18.3/71.5(25.5)	9.6/34.7(27.5)	-0.0449
Rest of World	37/82(45.1)	21/67(31.3)	0.2864	31.4/71.5(43.9)	18.8/34.7(54.1)	-0.2058
Europe	27/82(32.9)	20/67(29.9)	0.0663	21.9/71.5(30.6)	6.4/34.7(18.3)	0.2870
First TK2d diagnosed in family						
Yes	65/77(84.4)	54/66(81.8)	0.0694	60.9/71.5(85.1)	31.8/34.7(91.6)	-0.2029
No	12/77(15.6)	12/66(18.2)	-0.0694	10.6/71.5(14.9)	2.9/34.7(8.4)	0.2029

For footnotes see Page 1

Table 50
Time to death since TK2d symptom onset by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW

Footnotes

CI=confidence interval, EP=Evaluable Population, LR=Likelihood Ratio, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

NR = Not Reportable; result not shown as the treatment-related subgroup has zero patients in untreated group.

NA = Not Applicable, as subgroup results are reported only if the total number of treated and untreated patients in each category is >=10, and for subgroups with categories, at least one category has >=10 events.

NC = Not computable due to insufficient number of patients or events, resulting in the procedure being unable to produce a valid estimate.

Note: A Cox Proportional Hazards Regression model with treatment(treated/untreated) and interaction treatment/subgroup as independent variables was applied.

Note: For the interaction p-value a model with factors for treatment, subgroup and interaction treatment*subgroup was applied. For the hazard ratios within each category a model with factor for treatment was applied.

Note: Since the models for the interaction p-value and the hazard ratios within each subgroup analysis are different the number of patients can differ.

N0= number of patients eligible for Time to Death since TK2d Symptom Onset analysis.

Table 50
Time to death since TK2d symptom onset by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56
Age of TK2d symptom onset		
Test for interaction p-value	0.698	
<=2 years of age		
N0	51	38
Number of patients censored n (%)	48 (94.1)	15 (39.5)
Number of patients who died n (%)	3 (5.9)	23 (60.5)
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	<0.001	
Wald test p-value	<0.001	
Hazard ratio [95% CI]	0.08 [0.03 , 0.19]	
>2 and <=12 years of age		
N0	26	18
Number of patients censored n (%)	26 (100)	12 (66.7)
Number of patients who died n (%)	0	6 (33.3)
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	0.002	
Wald test p-value	0.049	
Hazard ratio [95% CI]	0.04 [0.00 , 0.36]	

For footnotes see Page 1

Table 50
Time to death since TK2d symptom onset by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56
Age at first treatment (any treatment) Category 1		
Test for interaction p-value	NR	
<=2 years of age		
N0	18	0
Number of patients censored n (%)	16 (88.9)	0
Number of patients who died n (%)	2 (11.1)	0
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	
>2 and <=12 years of age		
N0	42	0
Number of patients censored n (%)	42 (100)	0
Number of patients who died n (%)	0	0
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	

For footnotes see Page 1

Table 50
Time to death since TK2d symptom onset by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56
>12 and <18 years of age		
N0	6	0
Number of patients censored n (%)	6 (100)	0
Number of patients who died n (%)	0	0
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	
>=18 years of age		
N0	11	0
Number of patients censored n (%)	10 (90.9)	0
Number of patients who died n (%)	1 (9.1)	0
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	

For footnotes see Page 1

Table 50
Time to death since TK2d symptom onset by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56
Age at first treatment (any treatment) Category 2		
Test for interaction p-value	NR	
<=18 years of age		
N0	66	0
Number of patients censored n (%)	64 (97.0)	0
Number of patients who died n (%)	2 (3.0)	0
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	
>18 years of age		
N0	11	0
Number of patients censored n (%)	10 (90.9)	0
Number of patients who died n (%)	1 (9.1)	0
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	

For footnotes see Page 1

Table 50
Time to death since TK2d symptom onset by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56
Treatment Delay		
Test for interaction p-value	NR	
<=6 months		
N0	10	0
Number of patients censored n (%)	10 (100)	0
Number of patients who died n (%)	0	0
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	
>6 months to <=1 year		
N0	13	0
Number of patients censored n (%)	11 (84.6)	0
Number of patients who died n (%)	2 (15.4)	0
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	

For footnotes see Page 1

Table 50
Time to death since TK2d symptom onset by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56
>1 year to <=5 years		
N0	27	0
Number of patients censored n (%)	27 (100)	0
Number of patients who died n (%)	0	0
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	
>5 years to <=10 years		
N0	13	0
Number of patients censored n (%)	13 (100)	0
Number of patients who died n (%)	0	0
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	

For footnotes see Page 1

Table 50
Time to death since TK2d symptom onset by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56
>10 years		
N0	14	0
Number of patients censored n (%)	13 (92.9)	0
Number of patients who died n (%)	1 (7.1)	0
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	

Table 50
Time to death since TK2d symptom onset by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56
Duration of treatment		
Test for interaction p-value	NR	
<=1 year		
N0	19	0
Number of patients censored n (%)	16 (84.2)	0
Number of patients who died n (%)	3 (15.8)	0
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	
>1 year and <=3 years		
N0	17	0
Number of patients censored n (%)	17 (100)	0
Number of patients who died n (%)	0	0
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	

For footnotes see Page 1

Table 50
Time to death since TK2d symptom onset by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56
>3 years and <=5 years		
N0	2	0
Number of patients censored n (%)	2 (100)	0
Number of patients who died n (%)	0	0
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	
>5 years		
N0	39	0
Number of patients censored n (%)	39 (100)	0
Number of patients who died n (%)	0	0
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	

For footnotes see Page 1

Table 50
Time to death since TK2d symptom onset by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56
Sex		
Test for interaction p-value	0.274	
Male		
N0	42	37
Number of patients censored n (%)	41 (97.6)	16 (43.2)
Number of patients who died n (%)	1 (2.4)	21 (56.8)
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	<0.001	
Wald test p-value	<0.001	
Hazard ratio [95% CI]	0.04 [0.00 , 0.15]	
Female		
N0	35	19
Number of patients censored n (%)	33 (94.3)	11 (57.9)
Number of patients who died n (%)	2 (5.7)	8 (42.1)
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	<0.001	
Wald test p-value	<0.001	
Hazard ratio [95% CI]	0.12 [0.03 , 0.36]	

For footnotes see Page 1

Table 50
Time to death since TK2d symptom onset by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56
Geographic region of residence		
Test for interaction p-value	0.026	
North America		
N0	17	24
Number of patients censored n (%)	15 (88.2)	17 (70.8)
Number of patients who died n (%)	2 (11.8)	7 (29.2)
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	0.369	
Wald test p-value	0.523	
Hazard ratio [95% CI]	0.57 [0.10 , 2.74]	
Europe		
N0	25	15
Number of patients censored n (%)	25 (100)	5 (33.3)
Number of patients who died n (%)	0	10 (66.7)
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	<0.001	
Wald test p-value	0.008	
Hazard ratio [95% CI]	0.02 [0.00 , 0.14]	

For footnotes see Page 1

Table 50
Time to death since TK2d symptom onset by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56
Rest of World		
N0	35	17
Number of patients censored n (%)	34 (97.1)	5 (29.4)
Number of patients who died n (%)	1 (2.9)	12 (70.6)
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	<0.001	
Wald test p-value	0.003	
Hazard ratio [95% CI]	0.01 [0.00 , 0.09]	

For footnotes see Page 1

Table 50
Time to death since TK2d symptom onset by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56
Ambulatory Status at Baseline		
Test for interaction p-value	0.847	
Yes		
N0	24	10
Number of patients censored n (%)	24 (100)	7 (70.0)
Number of patients who died n (%)	0	3 (30.0)
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	0.005	
Wald test p-value	0.052	
Hazard ratio [95% CI]	0.03 [0.00 , 0.33]	
No		
N0	25	13
Number of patients censored n (%)	23 (92.0)	5 (38.5)
Number of patients who died n (%)	2 (8.0)	8 (61.5)
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	<0.001	
Wald test p-value	<0.001	
Hazard ratio [95% CI]	0.08 [0.02 , 0.29]	

For footnotes see Page 1

Table 50
Time to death since TK2d symptom onset by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56
Birth Year		
Test for interaction p-value	0.305	
<2000		
N0	10	23
Number of patients censored n (%)	9 (90.0)	12 (52.2)
Number of patients who died n (%)	1 (10.0)	11 (47.8)
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	0.002	
Wald test p-value	0.007	
Hazard ratio [95% CI]	0.12 [0.02 , 0.49]	
>=2000		
N0	67	33
Number of patients censored n (%)	65 (97.0)	15 (45.5)
Number of patients who died n (%)	2 (3.0)	18 (54.5)
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	<0.001	
Wald test p-value	<0.001	
Hazard ratio [95% CI]	0.05 [0.01 , 0.16]	

For footnotes see Page 1

Table 50
Time to death since TK2d symptom onset by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56
First TK2d Diagnosed in Family		
Test for interaction p-value	0.897	
Yes		
N0	65	46
Number of patients censored n (%)	62 (95.4)	23 (50.0)
Number of patients who died n (%)	3 (4.6)	23 (50.0)
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	<0.001	
Wald test p-value	<0.001	
Hazard ratio [95% CI]	0.08 [0.03 , 0.19]	
No		
N0	12	10
Number of patients censored n (%)	12 (100)	4 (40.0)
Number of patients who died n (%)	0	6 (60.0)
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	0.028	
Wald test p-value	0.132	
Hazard ratio [95% CI]	0.08 [0.00 , 0.75]	

For footnotes see Page 1

Table 51
Time to death since Treatment Start by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW after imputation

Footnotes

CI=confidence interval, EP=Evaluable Population, LR=Likelihood Ratio, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

NR = Not Reportable; result not shown as the treatment-related subgroup has zero patients in untreated group.

NA = Not Applicable, as subgroup results are reported only if the total number of treated and untreated patients in each category is >=10, and for subgroups with categories, at least one category has >=10 events.

NC = Not computable due to insufficient number of patients or events, resulting in the procedure being unable to produce a valid estimate.

Note: A Cox Proportional Hazards Regression model with treatment(treated/untreated) and interaction treatment/subgroup as independent variables was applied.

Note: For the interaction p-value a model with factors for treatment, subgroup and interaction treatment*subgroup was applied. For the hazard ratios within each category a model with factor for treatment was applied.

Note: Since the models for the interaction p-value and the hazard ratios within each subgroup analysis are different the number of patients can differ.

N0= number of patients eligible for Time to Death since Treatment start analysis.

Table 51
Time to death since Treatment Start by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW after imputation

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33
Age of TK2d symptom onset		
Test for interaction p-value	0.297	
<=2 years of age		
N0	51	21
Number of patients censored n (%)	48 (94.1)	12 (57.1)
Number of patients who died n (%)	3 (5.9)	9 (42.9)
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	0.001	
Wald test p-value	0.009	
Hazard ratio [95% CI]	0.22 [0.06 , 0.61]	
>2 and <=12 years of age		
N0	26	12
Number of patients censored n (%)	26 (100)	8 (66.7)
Number of patients who died n (%)	0	4 (33.3)
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	0.001	
Wald test p-value	0.049	
Hazard ratio [95% CI]	0.04 [0.00 , 0.37]	

For footnotes see Page 1

Table 51
Time to death since Treatment Start by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW after imputation

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33
Age at first treatment (any treatment) Category 1		
Test for interaction p-value	NR	
<=2 years of age		
N0	18	0
Number of patients censored n (%)	16 (88.9)	0
Number of patients who died n (%)	2 (11.1)	0
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	
>2 and <=12 years of age		
N0	42	0
Number of patients censored n (%)	42 (100)	0
Number of patients who died n (%)	0	0
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	

For footnotes see Page 1

Table 51
Time to death since Treatment Start by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW after imputation

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33
>12 and <18 years of age		
N0	6	0
Number of patients censored n (%)	6 (100)	0
Number of patients who died n (%)	0	0
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	
>=18 years of age		
N0	11	0
Number of patients censored n (%)	10 (90.9)	0
Number of patients who died n (%)	1 (9.1)	0
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	

For footnotes see Page 1

Table 51
Time to death since Treatment Start by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW after imputation

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33
Age at first treatment (any treatment) Category 2		
Test for interaction p-value	NR	
<=18 years of age		
N0	66	0
Number of patients censored n (%)	64 (97.0)	0
Number of patients who died n (%)	2 (3.0)	0
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	
>18 years of age		
N0	11	0
Number of patients censored n (%)	10 (90.9)	0
Number of patients who died n (%)	1 (9.1)	0
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	

For footnotes see Page 1

Table 51
Time to death since Treatment Start by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW after imputation

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33
Treatment Delay		
Test for interaction p-value	NR	
<=6 months		
N0	10	0
Number of patients censored n (%)	10 (100)	0
Number of patients who died n (%)	0	0
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	
>6 months to <=1 year		
N0	13	0
Number of patients censored n (%)	11 (84.6)	0
Number of patients who died n (%)	2 (15.4)	0
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	

For footnotes see Page 1

Table 51
Time to death since Treatment Start by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW after imputation

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33
>1 year to <=5 years		
N0	27	0
Number of patients censored n (%)	27 (100)	0
Number of patients who died n (%)	0	0
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	
>5 years to <=10 years		
N0	13	0
Number of patients censored n (%)	13 (100)	0
Number of patients who died n (%)	0	0
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	

For footnotes see Page 1

Table 51
Time to death since Treatment Start by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW after imputation

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33
>10 years		
N0	14	0
Number of patients censored n (%)	13 (92.9)	0
Number of patients who died n (%)	1 (7.1)	0
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	

Table 51
Time to death since Treatment Start by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW after imputation

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33
Duration of treatment		
Test for interaction p-value	NR	
<=1 year		
N0	19	0
Number of patients censored n (%)	16 (84.2)	0
Number of patients who died n (%)	3 (15.8)	0
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	
>1 year and <=3 years		
N0	17	0
Number of patients censored n (%)	17 (100)	0
Number of patients who died n (%)	0	0
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	

For footnotes see Page 1

Table 51
Time to death since Treatment Start by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW after imputation

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33
>3 years and <=5 years		
N0	2	0
Number of patients censored n (%)	2 (100)	0
Number of patients who died n (%)	0	0
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	
>5 years		
N0	39	0
Number of patients censored n (%)	39 (100)	0
Number of patients who died n (%)	0	0
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	

For footnotes see Page 1

Table 51
Time to death since Treatment Start by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW after imputation

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33
Sex		
Test for interaction p-value	0.160	
Male		
N0	42	23
Number of patients censored n (%)	41 (97.6)	12 (52.2)
Number of patients who died n (%)	1 (2.4)	11 (47.8)
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	<0.001	
Wald test p-value	0.002	
Hazard ratio [95% CI]	0.06 [0.01 , 0.27]	
Female		
N0	35	10
Number of patients censored n (%)	33 (94.3)	8 (80.0)
Number of patients who died n (%)	2 (5.7)	2 (20.0)
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	0.052	
Wald test p-value	0.104	
Hazard ratio [95% CI]	0.30 [0.06 , 1.13]	

For footnotes see Page 1

Table 51
Time to death since Treatment Start by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW after imputation

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33
Geographic region of residence		
Test for interaction p-value	0.066	
North America		
N0	17	18
Number of patients censored n (%)	15 (88.2)	13 (72.2)
Number of patients who died n (%)	2 (11.8)	5 (27.8)
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NC	
Wald test p-value	0.965	
Hazard ratio [95% CI]	1.05 [0.14 , 8.66]	
Europe		
N0	25	8
Number of patients censored n (%)	25 (100)	4 (50.0)
Number of patients who died n (%)	0	4 (50.0)
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	0.002	
Wald test p-value	0.056	
Hazard ratio [95% CI]	0.05 [0.00 , 0.41]	

For footnotes see Page 1

Table 51
Time to death since Treatment Start by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW after imputation

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33
Rest of World		
N0	35	7
Number of patients censored n (%)	34 (97.1)	3 (42.9)
Number of patients who died n (%)	1 (2.9)	4 (57.1)
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	<0.001	
Wald test p-value	0.002	
Hazard ratio [95% CI]	0.10 [0.02 , 0.33]	

Table 51
Time to death since Treatment Start by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW after imputation

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33
Ambulatory Status at Baseline		
Test for interaction p-value	NA	
Yes		
N0	24	7
Number of patients censored n (%)	24 (100)	5 (71.4)
Number of patients who died n (%)	0	2 (28.6)
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NA	
Wald test p-value	NA	
Hazard ratio [95% CI]	NA	
No		
N0	25	6
Number of patients censored n (%)	23 (92.0)	4 (66.7)
Number of patients who died n (%)	2 (8.0)	2 (33.3)
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NA	
Wald test p-value	NA	
Hazard ratio [95% CI]	NA	

For footnotes see Page 1

Table 51
Time to death since Treatment Start by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW after imputation

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33
Birth Year		
Test for interaction p-value	0.176	
<2000		
N0	10	20
Number of patients censored n (%)	9 (90.0)	11 (55.0)
Number of patients who died n (%)	1 (10.0)	9 (45.0)
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	0.071	
Wald test p-value	0.176	
Hazard ratio [95% CI]	0.34 [0.06 , 1.30]	
>=2000		
N0	67	13
Number of patients censored n (%)	65 (97.0)	9 (69.2)
Number of patients who died n (%)	2 (3.0)	4 (30.8)
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	<0.001	
Wald test p-value	0.002	
Hazard ratio [95% CI]	0.10 [0.02 , 0.33]	

For footnotes see Page 1

Table 51
Time to death since Treatment Start by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW after imputation

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33
First TK2d Diagnosed in Family		
Test for interaction p-value	0.478	
Yes		
N0	65	26
Number of patients censored n (%)	62 (95.4)	17 (65.4)
Number of patients who died n (%)	3 (4.6)	9 (34.6)
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	<0.001	
Wald test p-value	0.001	
Hazard ratio [95% CI]	0.16 [0.05 , 0.44]	
No		
N0	12	7
Number of patients censored n (%)	12 (100)	3 (42.9)
Number of patients who died n (%)	0	4 (57.1)
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	0.028	
Wald test p-value	0.115	
Hazard ratio [95% CI]	0.06 [0.00 , 0.65]	

For footnotes see Page 1

Table 52
Kaplan-Meier Analyses for Time to Death since TK2d Symptom Onset by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56
Geographic region of residence		
North America	17	24
Patients at risk at point in time zero, n (%)*	17.7 (104.2)	15.6 (65.0)
Reported Deaths, n (%)	2 (11.8)	7 (29.2)
Censored, n (%)	15 (88.2)	17 (70.8)
Patients censored at point in time zero, n (%)*	0	0
Kaplan-Meier Survival Rate (%) (95% CI)	88.6 (73.2, 100.0)	47.0 (6.0, 88.0)
Kaplan-Meier Estimates (years)		
25th Percentile (95% CI)	NE (0.9, NE)	13.5 (2.1, NE)
50th Percentile (95% CI)	NE	28.0 (13.5, NE)
75th Percentile (95% CI)	NE	NE (28.0, NE)
Europe	25	15
Patients at risk at point in time zero, n (%)*	23.3 (93.4)	15.2 (101.5)
Reported Deaths, n (%)	0	10 (66.7)
Censored, n (%)	25 (100)	5 (33.3)
Patients censored at point in time zero, n (%)*	0	0
Kaplan-Meier Survival Rate (%) (95% CI)	100.0 (100.0, 100.0)	18.4 (0.0, 38.2)

CI=Confidence Interval, EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, NE=Not Estimable, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
*Percentages are based on IPTW-weighted counts. Because weights create a pseudo-population that may be larger than the actual sample, percentages can exceed 100%.

Table 52
Kaplan-Meier Analyses for Time to Death since TK2d Symptom Onset by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56
Kaplan-Meier Estimates (years)		
25th Percentile (95% CI)	NE	0.7 (0.4, 5.1)
50th Percentile (95% CI)	NE	5.1 (0.7, 9.0)
75th Percentile (95% CI)	NE	23.3 (5.1, NE)
Rest of World	35	17
Patients at risk at point in time zero, n (%)*	34.0 (97.0)	24.5 (144.4)
Reported Deaths, n (%)	1 (2.9)	12 (70.6)
Censored, n (%)	34 (97.1)	5 (29.4)
Patients censored at point in time zero, n (%)*	0	0
Kaplan-Meier Survival Rate (%) (95% CI)	68.2 (14.8, 100.0)	25.0 (0.0, 50.5)
Kaplan-Meier Estimates (years)		
25th Percentile (95% CI)	30.3 (30.3, NE)	0.8 (0.5, 1.1)
50th Percentile (95% CI)	NE (30.3, NE)	1.1 (1.0, NE)
75th Percentile (95% CI)	NE (30.3, NE)	3.0 (1.1, NE)

CI=Confidence Interval, EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, NE=Not Estimable, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
*Percentages are based on IPTW-weighted counts. Because weights create a pseudo-population that may be larger than the actual sample, percentages can exceed 100%.

Table 53
Kaplan-Meier Analyses for Time to Death since Treatment Start by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW after imputation

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33

Not generated due to subgroups with a p-value
>0.05 for the interaction subgroup/treatment.

CI=confidence interval, EP=Evaluable Population, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

TABLE OF CONTENTS

F 2.3 Distribution of Weights for IPTW before and after Overlap Weighting - Sensitivity-EP IPTW vs EP IPTW with Overlap Weighting 2

F 2.4 Distribution of Weights for IPTW after imputation before and after Overlap Weighting - Sensitivity-EP IPTW AI vs EP IPTW AI OW 3

T 40.3 Diagnostics for Weighting Method (Balance) - Sensitivity Analysis Using Propensity Score IPTW (overlap weighting)-EP vs EP IPTW 4

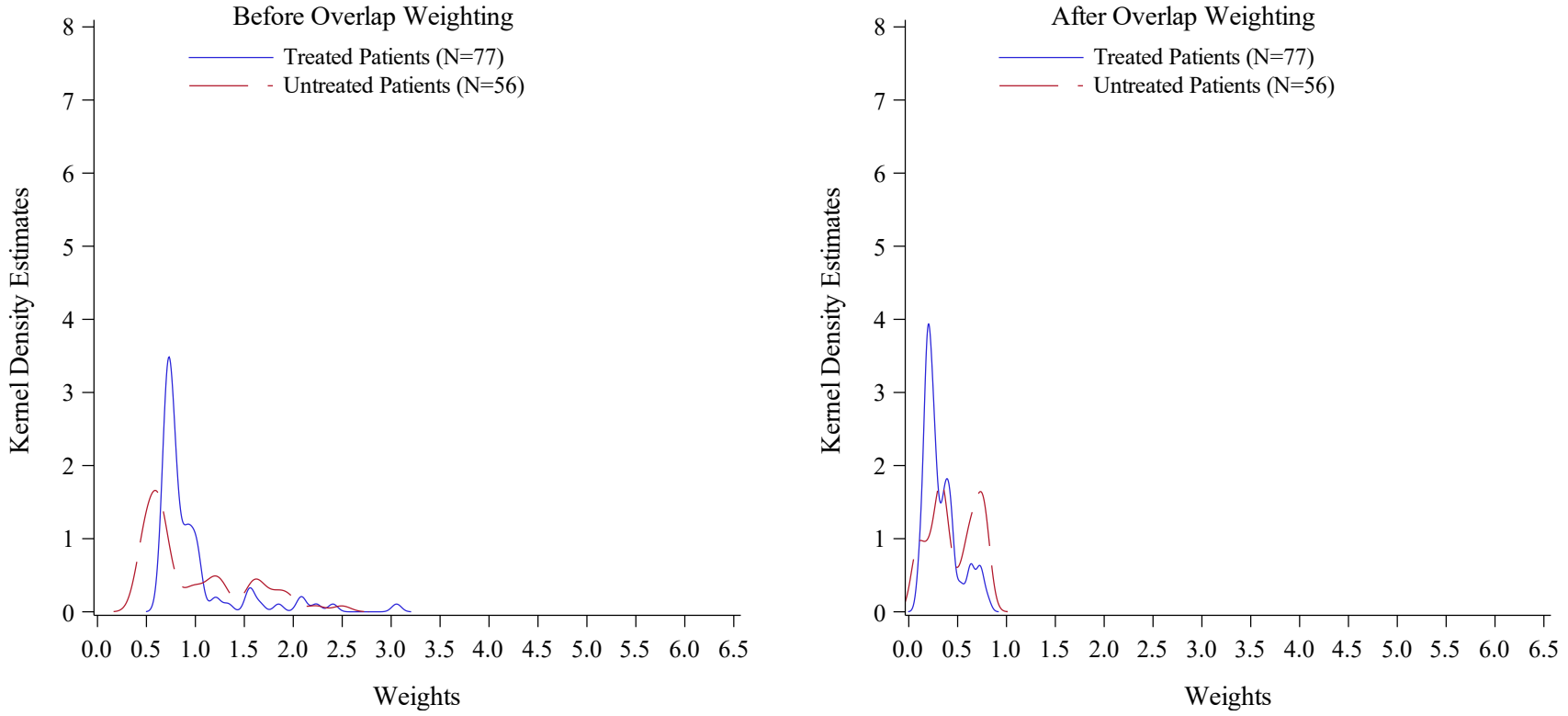
T 40.4 Diagnostics for Weighting Method (Balance) - Sensitivity Analysis Using Propensity Score IPTW (overlap weighting)-EP vs EP IPTW after imputation 6

T 54 Time to Death since TK2d Symptom Onset - Sensitivity Analysis Using Propensity Score IPTW (overlap weighting)-EP IPTW 8

T 55 Time to Death since Treatment Start - Sensitivity Analysis Using Propensity Score IPTW (overlap weighting)-EP IPTW after imputation 10

Figure 2.3
Distribution of Weights for IPTW before and after Overlap Weighting - Sensitivity
Analysis Set: EP using IPTW vs EP using IPTW with Overlap Weighting

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

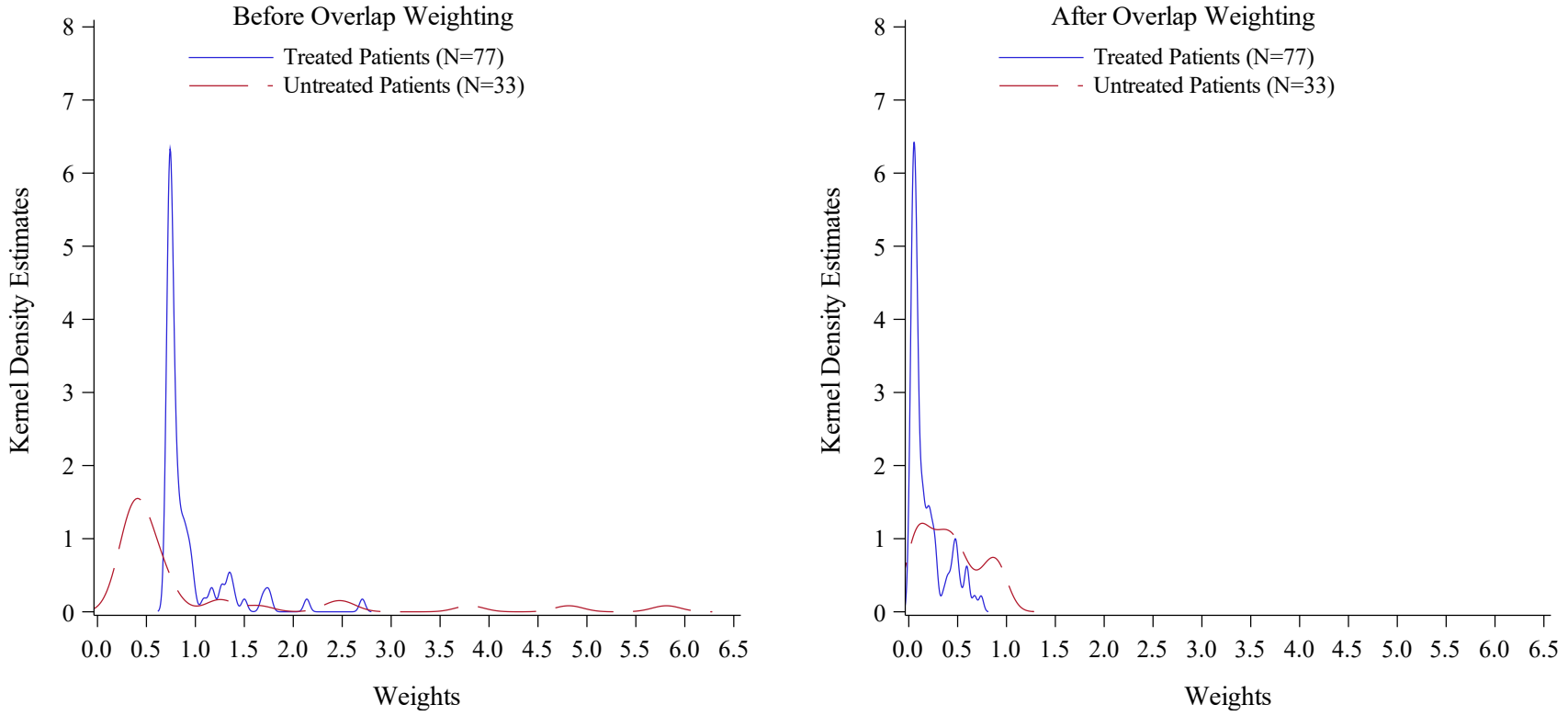


EP=Evaluable Population, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Program: f_diagprsens, 2026-03-23 at 18:10

Figure 2.4
Distribution of Weights for IPTW after imputation before and after Overlap Weighting - Sensitivity
Analysis Set: EP using IPTW after imputation vs EP using IPTW after imputation with Overlap Weighting

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)



EP=Evaluable Population, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Program: f_diagprsens, 2026-03-23 at 18:11

Page 1 of 1

Table 40.3
Diagnostics for Weighting Method (Balance) - Sensitivity Analysis
Using Propensity Score IPTW (overlap weighting)
Analysis Set: EP vs. EP using IPTW

Footnotes

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability Treatment Weighting, NA=Not Applicable, SD=Standard deviation, SMD=Standardized Mean Differences, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: N=number of participants in the subgroup and treatment group

Note: *[ntot] Mean (SD)=statistics reported for continuous variables where [ntot] represents number of participants with non-missing data.

Note: *n/ntot (%)=statistics reported for categorical variables where n represents number of participants in the given category and ntot represents number of participants with non-missing data.

Note: Values for n and ntot in the 'After Weighting' columns are reported to one decimal place, as they are weighted using IPTW.

Note: Due to rounding the percentages do not sum-up to 100% in all cases.

Table 40.3
Diagnostics for Weighting Method (Balance) - Sensitivity Analysis
Using Propensity Score IPTW (overlap weighting)
Analysis Set: EP vs. EP using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

	Before Weighting			After Weighting		
Variable	Treated Patients N=82 [ntot] Mean (SD) (or) n/ntot(%)*	Untreated Patients N=92 [ntot] Mean (SD) (or) n/ntot(%)*	SMD	Treated Patients N=77 [ntot] Mean (SD) (or) n/ntot(%)*	Untreated Patients N=56 [ntot] Mean (SD) (or) n/ntot(%)*	SMD
Age of TK2d symptom onset (years)						
	[82] 2.13(2.05)	[92] 2.11(2.38)	0.000465	[77.0] 2.24(2.02)	[56.0] 2.24(2.27)	0.000001
Birth Year						
	[82] 2010.95(9.46)	[59] 2001.80(13.01)	0.012794	[77.0] 2007.25(11.29)	[56.0] 2007.25(10.46)	0.000001
Sex						
Female	36/82(43.9)	43/92(46.7)	-0.057007	10.5/25.5(41.1)	10.5/25.5(41.1)	0.000011
Male	46/82(56.1)	49/92(53.3)	0.057007	15.0/25.5(58.9)	15.0/25.5(58.9)	-0.000011
Geographic region						
North America	18/82(22.0)	26/67(38.8)	-0.372807	7.3/25.5(28.6)	7.3/25.5(28.6)	-0.000026
Rest of World	37/82(45.1)	21/67(31.3)	0.286431	11.0/25.5(43.1)	11.0/25.5(43.1)	0.000014
Europe	27/82(32.9)	20/67(29.9)	0.066321	7.2/25.5(28.3)	7.2/25.5(28.3)	0.000011
First TK2d diagnosed in family						
Yes	65/77(84.4)	54/66(81.8)	0.069379	22.4/25.5(88.0)	22.4/25.5(88.0)	0.000000
No	12/77(15.6)	12/66(18.2)	-0.069379	3.1/25.5(12.0)	3.1/25.5(12.0)	0.000000

For footnotes see Page 1

Table 40.4
Diagnostics for Weighting Method (Balance) - Sensitivity Analysis
Using Propensity Score IPTW (overlap weighting)
Analysis Set: EP vs. EP using IPTW after imputation

Footnotes

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability Treatment Weighting, NA=Not Applicable, SD=Standard deviation, SMD=Standardized Mean Differences, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: N=number of participants in the subgroup and treatment group

Note: *[ntot] Mean (SD)=statistics reported for continuous variables where [ntot] represents number of participants with non-missing data.

Note: *n/ntot (%)=statistics reported for categorical variables where n represents number of participants in the given category and ntot represents number of participants with non-missing data.

Note: Values for n and ntot in the 'After Weighting' columns are reported to one decimal place, as they are weighted using IPTW.

Note: Due to rounding the percentages do not sum-up to 100% in all cases.

Table 40.4
Diagnostics for Weighting Method (Balance) - Sensitivity Analysis
Using Propensity Score IPTW (overlap weighting)
Analysis Set: EP vs. EP using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

	Before Weighting			After Weighting		
Variable	Treated Patients N=82 [ntot] Mean (SD) (or) n/ntot(%)*	Untreated Patients N=92 [ntot] Mean (SD) (or) n/ntot(%)*	SMD	Treated Patients N=77 [ntot] Mean (SD) (or) n/ntot(%)*	Untreated Patients N=33 [ntot] Mean (SD) (or) n/ntot(%)*	SMD
Age of TK2d symptom onset (years)						
	[82] 2.13(2.05)	[92] 2.11(2.38)	0.000465	[77.0] 2.67(2.39)	[33.0] 2.67(2.66)	0.000000
Birth Year						
	[82] 2010.95(9.46)	[59] 2001.80(13.01)	0.012794	[77.0] 2003.76(11.72)	[33.0] 2003.76(11.82)	0.000000
Sex						
Female	36/82(43.9)	43/92(46.7)	-0.057007	5.2/14.0(37.1)	5.2/14.0(37.1)	0.000005
Male	46/82(56.1)	49/92(53.3)	0.057007	8.8/14.0(62.9)	8.8/14.0(62.9)	-0.000005
Geographic region						
North America	18/82(22.0)	26/67(38.8)	-0.372807	5.3/14.0(38.0)	5.3/14.0(38.0)	-0.000011
Rest of World	37/82(45.1)	21/67(31.3)	0.286431	5.2/14.0(37.5)	5.2/14.0(37.5)	0.000002
Europe	27/82(32.9)	20/67(29.9)	0.066321	3.4/14.0(24.5)	3.4/14.0(24.5)	0.000009
First TK2d diagnosed in family						
Yes	65/77(84.4)	54/66(81.8)	0.069379	12.3/14.0(87.8)	12.3/14.0(87.8)	-0.000004
No	12/77(15.6)	12/66(18.2)	-0.069379	1.7/14.0(12.2)	1.7/14.0(12.2)	0.000004

For footnotes see Page 1

Table 54
Time to Death since TK2d Symptom Onset - Sensitivity Analysis
Using Propensity Score IPTW (overlap weighting)
Analysis Set: EP - using IPTW

Footnotes

CI=confidence interval, EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability Treatment Weighting, LR=Likelihood Ratio, NC=Not Computable, SMD=Standardized Mean Differences, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: A Cox Proportional Hazards Regression model with treatment(treated/untreated) as independent variable was applied, using stabilized inverse probability of treatment weighting (IPTW).

N0=number of patients eligible for Time to Death since TK2d Symptom Onset analysis.

Note: Covariates (based on SMD criterion) used in the model were: No covariates.

Table 54
Time to Death since TK2d Symptom Onset - Sensitivity Analysis
Using Propensity Score IPTW (overlap weighting)
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56
N0	77	56
Number of patients censored n (%)	74 (96.1)	27 (48.2)
Number of patients who died n (%)	3 (3.9)	29 (51.8)
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	<0.001	
Wald test p-value	<0.001	
Hazard ratio [95% CI]	0.07 [0.02 , 0.16]	
Without Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	<0.001	
Wald test p-value	<0.001	
Hazard ratio [95% CI]	0.06 [0.02 , 0.15]	

For footnotes see Page 1

Table 55
Time to Death since Treatment Start - Sensitivity Analysis
Using Propensity Score IPTW (overlap weighting)
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Footnotes

CI=confidence interval, EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability Treatment Weighting, LR=Likelihood Ratio, NC=Not Computable, SMD=Standardized Mean Differences, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: A Cox Proportional Hazards Regression model with treatment(treated/untreated) as independent variable was applied, using stabilized inverse probability of treatment weighting (IPTW).

N0=number of patients eligible for Time to Death since Treatment Start analysis.

Note: Covariates (based on SMD criterion) used in the model were: No covariates.

Note: Due to repeated selection of some untreated patients resulting from the imputation of treatment start dates, the Cox model without Firth correction incorporated clustering on patients and used the sandwich (Huber-White) covariance estimator, yielding robust Wald tests. The Firth-corrected model does not support the sandwich estimator; therefore, clustering and robust covariance estimation were not applied.

Table 55
Time to Death since Treatment Start - Sensitivity Analysis
Using Propensity Score IPTW (overlap weighting)
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33
N0	77	33
Number of patients censored n (%)	74 (96.1)	20 (60.6)
Number of patients who died n (%)	3 (3.9)	13 (39.4)
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	<0.001	
Wald test p-value	<0.001	
Hazard ratio [95% CI]	0.13 [0.04 , 0.34]	
Without Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	<0.001	
Wald test (Sandwich) p-value	0.002	
Hazard ratio [95% CI]	0.12 [0.03 , 0.32]	

For footnotes see Page 1

Table 100
Missing data of Potential Confounders
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Age of onset of TK2d symptom <=12 years

Variable	Stat	Treated N=82	Untreated N=92	All subjects N=174
Age of TK2d symptom onset (Years)	Missing n(%)	0	0	0
	Non-missing n(%)	82 (100)	92 (100)	174 (100)
Mode of ventilatory support	Missing n(%)	52 (63.4)	79 (85.9)	131 (75.3)
	Non-missing n(%)	30 (36.6)	13 (14.1)	43 (24.7)
Ventilatory support required	Missing n(%)	29 (35.4)	28 (30.4)	57 (32.8)
	Non-missing n(%)	53 (64.6)	64 (69.6)	117 (67.2)
Amount of ventilatory support (hours/day)	Missing n(%)	54 (65.9)	84 (91.3)	138 (79.3)
	Non-missing n(%)	28 (34.1)	8 (8.7)	36 (20.7)
Feeding tube status at Baseline	Missing n(%)	30 (36.6)	66 (71.7)	96 (55.2)
	Non-missing n(%)	52 (63.4)	26 (28.3)	78 (44.8)
Approx. % of daily intake as supplemental feeding	Missing n(%)	66 (80.5)	86 (93.5)	152 (87.4)
	Non-missing n(%)	16 (19.5)	6 (6.5)	22 (12.6)
Ambulatory at Baseline	Missing n(%)	30 (36.6)	67 (72.8)	97 (55.7)
	Non-missing n(%)	52 (63.4)	25 (27.2)	77 (44.3)
Ambulatory support required	Missing n(%)	64 (78.0)	92 (100)	156 (89.7)
	Non-missing n(%)	18 (22.0)	0	18 (10.3)
Age at Diagnosis (Years)	Missing n(%)	0	34 (37.0)	34 (19.5)
	Non-missing n(%)	82 (100)	58 (63.0)	140 (80.5)
Muscle Biopsy findings	Missing n(%)	58 (70.7)	92 (100)	150 (86.2)
	Non-missing n(%)	24 (29.3)	0	24 (13.8)
Mitochondrial DNA findings	Missing n(%)	64 (78.0)	92 (100)	156 (89.7)
	Non-missing n(%)	18 (22.0)	0	18 (10.3)
Respiratory Chain Enzyme Act Decreased	Missing n(%)	63 (76.8)	92 (100)	155 (89.1)
	Non-missing n(%)	19 (23.2)	0	19 (10.9)

Table 100
Missing data of Potential Confounders
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Age of onset of TK2d symptom <=12 years

Variable	Stat	Treated N=82	Untreated N=92	All subjects N=174
6-Minute Walk Test (6MWT)	Missing n(%)	57 (69.5)	92 (100)	149 (85.6)
	Non-missing n(%)	25 (30.5)	0	25 (14.4)
North Star Ambulatory Assessment (NSAA)	Missing n(%)	72 (87.8)	92 (100)	164 (94.3)
	Non-missing n(%)	10 (12.2)	0	10 (5.7)
Body Mass Index (BMI)	Missing n(%)	44 (53.7)	92 (100)	136 (78.2)
	Non-missing n(%)	38 (46.3)	0	38 (21.8)
Birth year (Continuous)	Missing n(%)	0	33 (35.9)	33 (19.0)
	Non-missing n(%)	82 (100)	59 (64.1)	141 (81.0)
Birth year (<2000, >=2000)	Missing n(%)	0	33 (35.9)	33 (19.0)
	Non-missing n(%)	82 (100)	59 (64.1)	141 (81.0)
Sex	Missing n(%)	0	0	0
	Non-missing n(%)	82 (100)	92 (100)	174 (100)
Race	Missing n(%)	4 (4.9)	66 (71.7)	70 (40.2)
	Non-missing n(%)	78 (95.1)	26 (28.3)	104 (59.8)
Ethnicity	Missing n(%)	11 (13.4)	66 (71.7)	77 (44.3)
	Non-missing n(%)	71 (86.6)	26 (28.3)	97 (55.7)
Region	Missing n(%)	0	25 (27.2)	25 (14.4)
	Non-missing n(%)	82 (100)	67 (72.8)	149 (85.6)
Country	Missing n(%)	0	25 (27.2)	25 (14.4)
	Non-missing n(%)	82 (100)	67 (72.8)	149 (85.6)
First TK2d diagnosed in family	Missing n(%)	5 (6.1)	26 (28.3)	31 (17.8)
	Non-missing n(%)	77 (93.9)	66 (71.7)	143 (82.2)
Forced Vital Capacity	No data recorded			

Table 2.1.7.2
Summary of Developmental Motor Milestones - Lost by Age of TK2d Symptom Onset - Post-treatment
FAS and EP

Part 1 of 2: FAS
Age of TK2d Symptom Onset: <=12 years of age

Category Item	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects All Treatment Durations (N=82) n %	TK2d Subjects All Formulations Treated Subjects (>=30 days treatment duration) (N=80) n %	TK2d Subjects All Formulations Clinical Trial Subjects (101 and 102) All Treatment Durations (N=39) n %
Not at risk for milestone (No milestones initially achieved and not lost pre-treatment/achieved post-treatment) [1]	36 (43.9)	34 (42.5)	1 (2.6)
At risk for milestone (At least one milestone achieved and not lost pre-treatment/initially achieved post-treatment) - N1 [1]	46 (56.1)	46 (57.5)	38 (97.4)
Number of milestone abilities lost [2]			
>= 1	10 (21.7)	10 (21.7)	10 (26.3)
1 [3]	6 (13.0)	6 (13.0)	6 (15.8)
2 [3]	3 (6.5)	3 (6.5)	3 (7.9)
3 [3]	0	0	0
>= 4 [3]	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.6)
Milestones lost [4] [5]			
Ability to hold head upright, unassisted	1/46 (2.2)	1/46 (2.2)	1/38 (2.6)
Ability to sit upright, unassisted	1/41 (2.4)	1/41 (2.4)	1/36 (2.8)
Ability to stand, assisted	3/36 (8.3)	3/36 (8.3)	3/31 (9.7)
Ability to stand, unassisted	4/34 (11.8)	4/34 (11.8)	4/29 (13.8)
Ability to walk, assisted	3/36 (8.3)	3/36 (8.3)	3/30 (10.0)
Ability to walk, unassisted	1/30 (3.3)	1/30 (3.3)	1/27 (3.7)
Ability to climb stairs, assisted	2/28 (7.1)	2/28 (7.1)	2/26 (7.7)
Ability to climb stairs, unassisted	0/21	0/21	0/20
Ability to run	2/21 (9.5)	2/21 (9.5)	2/20 (10.0)

EP=Evaluable Population, FAS=Full Analysis Set.
[1] Percentages are calculated using the number of subjects in each subject group as the denominator (N).
[2] Percentages are calculated using the number of subjects in each subject group at risk for milestone (N1).
[3] Specific number of developmental motor milestones initially achieved are mutually exclusive.
[4] A subject may be counted in more than one motor milestone item, but only once within each line of the table.
[5] Percentages are based on the number of subjects at risk for the specific developmental motor milestone with a maximum of N1.
Imputation rules used for this table are described in the Statistical Analysis Plan.
The last assessment post-treatment will be utilized to assign a subject.
Generated from t_motor_milessub_m.sas on 24APR2025 23:55:02. Source Dataset(s): ADFA

Table 2.1.7.2
Summary of Developmental Motor Milestones - Lost by Age of TK2d Symptom Onset - Post-treatment
FAS and EP

Part 2 of 2: EP
Age of TK2d Symptom Onset: <=12 years of age

Category Item	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects All Treatment Durations (N=82) n %	TK2d Subjects All Formulations Treated Subjects (>=30 days treatment duration) (N=80) n %	TK2d Subjects All Formulations Clinical Trial Subjects (101 and 102) All Treatment Durations (N=39) n %
Not at risk for milestone (No milestones initially achieved and not lost pre-treatment/achieved post-treatment) [1]	36 (43.9)	34 (42.5)	1 (2.6)
At risk for milestone (At least one milestone achieved and not lost pre-treatment/initially achieved post-treatment) - N1 [1]	46 (56.1)	46 (57.5)	38 (97.4)
Number of milestone abilities lost [2]			
>= 1	10 (21.7)	10 (21.7)	10 (26.3)
1 [3]	6 (13.0)	6 (13.0)	6 (15.8)
2 [3]	3 (6.5)	3 (6.5)	3 (7.9)
3 [3]	0	0	0
>= 4 [3]	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.6)
Milestones lost [4] [5]			
Ability to hold head upright, unassisted	1/46 (2.2)	1/46 (2.2)	1/38 (2.6)
Ability to sit upright, unassisted	1/41 (2.4)	1/41 (2.4)	1/36 (2.8)
Ability to stand, assisted	3/36 (8.3)	3/36 (8.3)	3/31 (9.7)
Ability to stand, unassisted	4/34 (11.8)	4/34 (11.8)	4/29 (13.8)
Ability to walk, assisted	3/36 (8.3)	3/36 (8.3)	3/30 (10.0)
Ability to walk, unassisted	1/30 (3.3)	1/30 (3.3)	1/27 (3.7)
Ability to climb stairs, assisted	2/28 (7.1)	2/28 (7.1)	2/26 (7.7)
Ability to climb stairs, unassisted	0/21	0/21	0/20
Ability to run	2/21 (9.5)	2/21 (9.5)	2/20 (10.0)

EP=Evaluable Population, FAS=Full Analysis Set.
[1] Percentages are calculated using the number of subjects in each subject group as the denominator (N).
[2] Percentages are calculated using the number of subjects in each subject group at risk for milestone (N1).
[3] Specific number of developmental motor milestones initially achieved are mutually exclusive.
[4] A subject may be counted in more than one motor milestone item, but only once within each line of the table.
[5] Percentages are based on the number of subjects at risk for the specific developmental motor milestone with a maximum of N1.
Imputation rules used for this table are described in the Statistical Analysis Plan.
The last assessment post-treatment will be utilized to assign a subject.
Generated from t_motor_milessub_m.sas on 24APR2025 23:55:02. Source Dataset(s): ADFA

Table 2.1.8.2
Summary of Developmental Motor Milestones - Regained by Age of TK2d Symptom Onset - Post-treatment
FAS and EP

Part 1 of 2: FAS
Age of TK2d Symptom Onset: <=12 years of age

Category Item	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects All Treatment Durations (N=82) n %	TK2d Subjects All Formulations Treated Subjects (>=30 days treatment duration) (N=80) n %	TK2d Subjects All Formulations Clinical Trial Subjects (101 and 102) All Treatment Durations (N=39) n %
Not at risk for milestone (No milestones lost and not regained pre-treatment/lost post-treatment) [1]	42 (51.2)	40 (50.0)	8 (20.5)
At risk for milestone (At least one milestone lost and not regained pre-treatment/lost post-treatment) - N1 [1]	40 (48.8)	40 (50.0)	31 (79.5)
Number of milestone abilities regained [2]			
>= 1	30 (75.0)	30 (75.0)	26 (83.9)
1 [3]	3 (7.5)	3 (7.5)	3 (9.7)
2 [3]	13 (32.5)	13 (32.5)	13 (41.9)
3 [3]	5 (12.5)	5 (12.5)	3 (9.7)
>= 4 [3]	9 (22.5)	9 (22.5)	7 (22.6)
Milestones regained [4] [5]			
Ability to hold head upright, unassisted	19/24 (79.2)	19/24 (79.2)	15/17 (88.2)
Ability to sit upright, unassisted	12/20 (60.0)	12/20 (60.0)	10/14 (71.4)
Ability to stand, assisted	9/19 (47.4)	9/19 (47.4)	8/15 (53.3)
Ability to stand, unassisted	9/19 (47.4)	9/19 (47.4)	7/15 (46.7)
Ability to walk, assisted	12/21 (57.1)	12/21 (57.1)	9/16 (56.3)
Ability to walk, unassisted	7/21 (33.3)	7/21 (33.3)	6/16 (37.5)
Ability to climb stairs, assisted	10/23 (43.5)	10/23 (43.5)	9/19 (47.4)
Ability to climb stairs, unassisted	6/18 (33.3)	6/18 (33.3)	6/16 (37.5)
Ability to run	7/19 (36.8)	7/19 (36.8)	7/17 (41.2)

EP=Evaluable Population, FAS=Full Analysis Set.
[1] Percentages are calculated using the number of subjects in each subject group as the denominator (N).
[2] Percentages are calculated using the number of subjects in each subject group at risk for milestone (N1).
[3] Specific number of developmental motor milestones initially achieved are mutually exclusive.
[4] A subject may be counted in more than one motor milestone item, but only once within each line of the table.
[5] Percentages are based on the number of subjects at risk for the specific developmental motor milestone with a maximum of N1.
Imputation rules used for this table are described in the Statistical Analysis Plan.
The last assessment post-treatment will be utilized to assign a subject.
Generated from t_motor_milessub_m.sas on 24APR2025 23:55:05. Source Dataset(s): ADFA

Table 2.1.8.2
Summary of Developmental Motor Milestones - Regained by Age of TK2d Symptom Onset - Post-treatment
FAS and EP

Part 2 of 2: EP
Age of TK2d Symptom Onset: <=12 years of age

Category Item	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects All Treatment Durations (N=82) n %	TK2d Subjects All Formulations Treated Subjects (>=30 days treatment duration) (N=80) n %	TK2d Subjects All Formulations Clinical Trial Subjects (101 and 102) All Treatment Durations (N=39) n %
Not at risk for milestone (No milestones lost and not regained pre-treatment/lost post-treatment) [1]	42 (51.2)	40 (50.0)	8 (20.5)
At risk for milestone (At least one milestone lost and not regained pre-treatment/lost post-treatment) - N1 [1]	40 (48.8)	40 (50.0)	31 (79.5)
Number of milestone abilities regained [2]			
>= 1	30 (75.0)	30 (75.0)	26 (83.9)
1 [3]	3 (7.5)	3 (7.5)	3 (9.7)
2 [3]	13 (32.5)	13 (32.5)	13 (41.9)
3 [3]	5 (12.5)	5 (12.5)	3 (9.7)
>= 4 [3]	9 (22.5)	9 (22.5)	7 (22.6)
Milestones regained [4] [5]			
Ability to hold head upright, unassisted	19/24 (79.2)	19/24 (79.2)	15/17 (88.2)
Ability to sit upright, unassisted	12/20 (60.0)	12/20 (60.0)	10/14 (71.4)
Ability to stand, assisted	9/19 (47.4)	9/19 (47.4)	8/15 (53.3)
Ability to stand, unassisted	9/19 (47.4)	9/19 (47.4)	7/15 (46.7)
Ability to walk, assisted	12/21 (57.1)	12/21 (57.1)	9/16 (56.3)
Ability to walk, unassisted	7/21 (33.3)	7/21 (33.3)	6/16 (37.5)
Ability to climb stairs, assisted	10/23 (43.5)	10/23 (43.5)	9/19 (47.4)
Ability to climb stairs, unassisted	6/18 (33.3)	6/18 (33.3)	6/16 (37.5)
Ability to run	7/19 (36.8)	7/19 (36.8)	7/17 (41.2)

EP=Evaluable Population, FAS=Full Analysis Set.
[1] Percentages are calculated using the number of subjects in each subject group as the denominator (N).
[2] Percentages are calculated using the number of subjects in each subject group at risk for milestone (N1).
[3] Specific number of developmental motor milestones initially achieved are mutually exclusive.
[4] A subject may be counted in more than one motor milestone item, but only once within each line of the table.
[5] Percentages are based on the number of subjects at risk for the specific developmental motor milestone with a maximum of N1.
Imputation rules used for this table are described in the Statistical Analysis Plan.
The last assessment post-treatment will be utilized to assign a subject.
Generated from t_motor_milessub_m.sas on 24APR2025 23:55:05. Source Dataset(s): ADFA

Table 3.1.1.2
Summary of Feeding Domain by Age of TK2d Symptom Onset
FAS and EP
Part 1 of 2: FAS
Age of TK2d Symptom Onset: <=12 Years of Age

Category Item	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects All Treatment Durations ((N=82)	TK2d Subjects All Formulations Treated Subjects (>=30 days treatment duration) (N=80)	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects Clinical Trial Subjects (101 and 102) All Treatment Durations (N=39)
Not collected - n(%) [1]	29 (35.4)	28 (35.0)	0
No feeding support record - n(%) [1]	1 (1.2)	1 (1.3)	0
Subjects with feeding tube (gastrostomy/nasogastric) pre-treatment - N1(%) [1]	20 (24.4)	19 (23.8)	12 (30.8)
Tube insertion reason pre-treatment - n(%) [2]			
Supplemental oral intake	8 (40.0)	8 (42.1)	7 (58.3)
Dysphagia	17 (85.0)	16 (84.2)	12 (100)
Other	3 (15.0)	3 (15.8)	1 (8.3)
Not reported	0	0	0
Feeding tube removed pre-treatment - N2(%) [2]	1 (5.0)	1 (5.3)	1 (8.3)
Tube removal reason pre-treatment - n(%) [3]			
Improvement not otherwise specified	0	0	0
Improved dysphagia AND improved oral feeding	0	0	0
Improved dysphagia	0	0	0
Improved oral feeding	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Other	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Adverse device event	0	0	0
Subjects using a feeding tube at any time during post-treatment - N3(%) [1]	23 (28.0)	22 (27.5)	15 (38.5)
Feeding tube removed post-treatment - N4(%) [4]	5 (21.7)	5 (22.7)	5 (33.3)
Tube removal reason post-treatment - n(%) [5]			
Improvement not otherwise specified	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (20.0)
Improved dysphagia AND improved oral feeding	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (20.0)

[1]Percentages are calculated using the number of subjects in each subject group as the denominator. [2]Percentages are calculated using N1 as the denominator. [3]Percentages are calculated using N2 as the denominator. [4]Percentages are calculated using N3 as the denominator. [5]Percentages are calculated using N4 as the denominator. [6]Percentages are calculated using N5 as the denominator. [7]Percentages are calculated using N6 as the denominator. [8]Percentages are calculated using N7 as the denominator. [9]Percentages are calculated using N8 as the denominator. [10]Percentages are calculated using N9 as the denominator.For calculating duration of feeding support,Study Day 1 is considered the last day of the pre-treatment period. Post-treatment begins the day after Study Day 1. Duration of ongoing feeding support will be broken up into pre-treatment and post-treatment periods if the feeding support starts before treatment and ends or continues after Study Day 1. As subjects may feature in more than one item per category, percentages may add up to more than 100%.

Table 3.1.1.2
Summary of Feeding Domain by Age of TK2d Symptom Onset
FAS and EP
Part 1 of 2: FAS
Age of TK2d Symptom Onset: <=12 Years of Age

Category Item	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects All Treatment Durations ((N=82)	TK2d Subjects All Formulations Treated Subjects (>=30 days treatment duration) (N=80)	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects Clinical Trial Subjects (101 and 102) All Treatment Durations (N=39)
Improved dysphagia	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (20.0)
Improved oral feeding	0	0	0
Other	0	0	0
Adverse device event	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (20.0)
Subjects with feeding tube present at treatment start - N5(%) [1]	19 (23.2)	18 (22.5)	11 (28.2)
Feeding tube removed post-treatment - N6(%) [6]	3 (15.8)	3 (16.7)	3 (27.3)
Tube removal reason post-treatment - n(%) [7]			
Improvement not otherwise specified	0	0	0
Improved dysphagia AND improved oral feeding	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)
Improved dysphagia	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)
Improved oral feeding	0	0	0
Other	0	0	0
Adverse device event	0	0	0
Feeding tube ongoing at post-treatment observation end - n(%) [6]	16 (84.2)	15 (83.3)	8 (72.7)
Subjects with feeding tube not present at treatment start - N7(%) [1]	33 (40.2)	33 (41.3)	28 (71.8)
Feeding tube inserted post-treatment - N8(%) [8]	4 (12.1)	4 (12.1)	4 (14.3)
Tube Insertion Reason post-treatment - n(%) [9]			
Supplemental oral intake	3 (75.0)	3 (75.0)	3 (75.0)
Dysphagia	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
Other	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
Not reported	0	0	0
Feeding tube removed post-treatment - N9(%) [9]	2 (50.0)	2 (50.0)	2 (50.0)

[1]Percentages are calculated using the number of subjects in each subject group as the denominator. [2]Percentages are calculated using N1 as the denominator. [3]Percentages are calculated using N2 as the denominator. [4]Percentages are calculated using N3 as the denominator. [5]Percentages are calculated using N4 as the denominator. [6]Percentages are calculated using N5 as the denominator. [7]Percentages are calculated using N6 as the denominator. [8]Percentages are calculated using N7 as the denominator. [9]Percentages are calculated using N8 as the denominator. [10]Percentages are calculated using N9 as the denominator.For calculating duration of feeding support,Study Day 1 is considered the last day of the pre-treatment period. Post-treatment begins the day after Study Day 1. Duration of ongoing feeding support will be broken up into pre-treatment and post-treatment periods if the feeding support starts before treatment and ends or continues after Study Day 1. As subjects may feature in more than one item per category, percentages may add up to more than 100%.

Table 3.1.1.2
Summary of Feeding Domain by Age of TK2d Symptom Onset
FAS and EP
Part 1 of 2: FAS
Age of TK2d Symptom Onset: <=12 Years of Age

Category Item	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects All Treatment Durations ((N=82)	TK2d Subjects All Formulations Treated Subjects (>=30 days treatment duration) (N=80)	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects Clinical Trial Subjects (101 and 102) All Treatment Durations (N=39)
Tube removal reason post-treatment - n(%) [10]			
Improvement not otherwise specified	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
Improved dysphagia AND improved oral feeding	0	0	0
Improved dysphagia	0	0	0
Improved oral feeding	0	0	0
Other	0	0	0
Adverse device event	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
Approximate percentage daily intake as supplement pre-treatment - n(%) [2]			
0%	0	0	0
>0 to <=25%	1 (5.0)	1 (5.3)	0
>25% to <=50%	0	0	0
>50% to <=75%	3 (15.0)	3 (15.8)	3 (25.0)
>75% to <100%	0	0	0
100%	13 (65.0)	12 (63.2)	6 (50.0)
Other	0	0	0
Missing	3 (15.0)	3 (15.8)	3 (25.0)

[1]Percentages are calculated using the number of subjects in each subject group as the denominator. [2]Percentages are calculated using N1 as the denominator. [3]Percentages are calculated using N2 as the denominator. [4]Percentages are calculated using N3 as the denominator. [5]Percentages are calculated using N4 as the denominator. [6]Percentages are calculated using N5 as the denominator. [7]Percentages are calculated using N6 as the denominator. [8]Percentages are calculated using N7 as the denominator. [9]Percentages are calculated using N8 as the denominator. [10]Percentages are calculated using N9 as the denominator.For calculating duration of feeding support,Study Day 1 is considered the last day of the pre-treatment period. Post-treatment begins the day after Study Day 1. Duration of ongoing feeding support will be broken up into pre-treatment and post-treatment periods if the feeding support starts before treatment and ends or continues after Study Day 1. As subjects may feature in more than one item per category, percentages may add up to more than 100%.

Table 3.1.1.2
Summary of Feeding Domain by Age of TK2d Symptom Onset
FAS and EP
Part 1 of 2: FAS
Age of TK2d Symptom Onset: <=12 Years of Age

Category Item	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects All Treatment Durations ((N=82)	TK2d Subjects All Formulations Treated Subjects (>=30 days treatment duration) (N=80)	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects Clinical Trial Subjects (101 and 102) All Treatment Durations (N=39)
Approximate percentage daily intake as supplement at last post-treatment visit among subjects with feeding tube at treatment start - n(%) [6]			
0%	4 (21.1)	4 (22.2)	4 (36.4)
>0 to <=25%	3 (15.8)	3 (16.7)	2 (18.2)
>25% to <=50%	0	0	0
>50% to <=75%	1 (5.3)	1 (5.6)	1 (9.1)
>75% to <100%	0	0	0
100%	9 (47.4)	8 (44.4)	2 (18.2)
Other	0	0	0
Missing	2 (10.5)	2 (11.1)	2 (18.2)
Approximate percentage daily intake as supplement post-treatment among subjects with feeding tube at any time during post-treatment - n(%) [4]			
0%	5 (21.7)	5 (22.7)	5 (33.3)
>0 to <=25%	5 (21.7)	5 (22.7)	4 (26.7)
>25% to <=50%	0	0	0
>50% to <=75%	6 (26.1)	6 (27.3)	6 (40.0)
>75% to <100%	2 (8.7)	2 (9.1)	2 (13.3)
100%	13 (56.5)	12 (54.5)	6 (40.0)
Other	1 (4.3)	1 (4.5)	1 (6.7)
Missing	3 (13.0)	3 (13.6)	3 (20.0)

[1]Percentages are calculated using the number of subjects in each subject group as the denominator. [2]Percentages are calculated using N1 as the denominator. [3]Percentages are calculated using N2 as the denominator. [4]Percentages are calculated using N3 as the denominator. [5]Percentages are calculated using N4 as the denominator. [6]Percentages are calculated using N5 as the denominator. [7]Percentages are calculated using N6 as the denominator. [8]Percentages are calculated using N7 as the denominator. [9]Percentages are calculated using N8 as the denominator. [10]Percentages are calculated using N9 as the denominator.For calculating duration of feeding support,Study Day 1 is considered the last day of the pre-treatment period. Post-treatment begins the day after Study Day 1. Duration of ongoing feeding support will be broken up into pre-treatment and post-treatment periods if the feeding support starts before treatment and ends or continues after Study Day 1. As subjects may feature in more than one item per category, percentages may add up to more than 100%.

Table 3.1.1.2
Summary of Feeding Domain by Age of TK2d Symptom Onset
FAS and EP
Part 1 of 2: FAS
Age of TK2d Symptom Onset: <=12 Years of Age

Category Item	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects All Treatment Durations ((N=82)	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects (>=30 days treatment duration) (N=80)	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects Clinical Trial Subjects (101 and 102) All Treatment Durations (N=39)
Total subject duration on feeding support pre-treatment (days)			
n	20	19	12
Mean	516.7	536.5	378.4
SD	1021.41	1045.46	797.48
Median	140.5	140.0	78.5
Q1, Q3	44.0, 219.0	43.0, 248.0	41.5, 202.0
Min, Max	6, 3855	6, 3855	6, 2798
Total subject duration on feeding support post-treatment (days)			
n	23	22	15
Mean	1525.4	1593.7	1799.3
SD	982.32	947.91	895.87
Median	1877.0	1902.0	1939.0
Q1, Q3	557.0, 2192.0	793.0, 2192.0	1461.0, 2254.0
Min, Max	23, 3310	44, 3310	76, 3310

[1]Percentages are calculated using the number of subjects in each subject group as the denominator. [2]Percentages are calculated using N1 as the denominator. [3]Percentages are calculated using N2 as the denominator. [4]Percentages are calculated using N3 as the denominator. [5]Percentages are calculated using N4 as the denominator. [6]Percentages are calculated using N5 as the denominator. [7]Percentages are calculated using N6 as the denominator. [8]Percentages are calculated using N7 as the denominator. [9]Percentages are calculated using N8 as the denominator. [10]Percentages are calculated using N9 as the denominator.For calculating duration of feeding support,Study Day 1 is considered the last day of the pre-treatment period. Post-treatment begins the day after Study Day 1. Duration of ongoing feeding support will be broken up into pre-treatment and post-treatment periods if the feeding support starts before treatment and ends or continues after Study Day 1. As subjects may feature in more than one item per category, percentages may add up to more than 100%.

Table 3.1.1.2
Summary of Feeding Domain by Age of TK2d Symptom Onset
FAS and EP
Part 2 of 2: EP
Age of TK2d Symptom Onset: <=12 Years of Age

Category Item	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects All Treatment Durations ((N=82)	TK2d Subjects All Formulations Treated Subjects (>=30 days treatment duration) (N=80)	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects Clinical Trial Subjects (101 and 102) All Treatment Durations (N=39)
Not collected - n(%) [1]	29 (35.4)	28 (35.0)	0
No feeding support record - n(%) [1]	1 (1.2)	1 (1.3)	0
Subjects with feeding tube (gastrostomy/nasogastric) pre-treatment - N1(%) [1]	20 (24.4)	19 (23.8)	12 (30.8)
Tube insertion reason pre-treatment - n(%) [2]			
Supplemental oral intake	8 (40.0)	8 (42.1)	7 (58.3)
Dysphagia	17 (85.0)	16 (84.2)	12 (100)
Other	3 (15.0)	3 (15.8)	1 (8.3)
Not reported	0	0	0
Feeding tube removed pre-treatment - N2(%) [2]	1 (5.0)	1 (5.3)	1 (8.3)
Tube removal reason pre-treatment - n(%) [3]			
Improvement not otherwise specified	0	0	0
Improved dysphagia AND improved oral feeding	0	0	0
Improved dysphagia	0	0	0
Improved oral feeding	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Other	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Adverse device event	0	0	0
Subjects using a feeding tube at any time during post-treatment - N3(%) [1]	23 (28.0)	22 (27.5)	15 (38.5)
Feeding tube removed post-treatment - N4(%) [4]	5 (21.7)	5 (22.7)	5 (33.3)
Tube removal reason post-treatment - n(%) [5]			
Improvement not otherwise specified	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (20.0)
Improved dysphagia AND improved oral feeding	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (20.0)

[1]Percentages are calculated using the number of subjects in each subject group as the denominator. [2]Percentages are calculated using N1 as the denominator. [3]Percentages are calculated using N2 as the denominator. [4]Percentages are calculated using N3 as the denominator. [5]Percentages are calculated using N4 as the denominator. [6]Percentages are calculated using N5 as the denominator. [7]Percentages are calculated using N6 as the denominator. [8]Percentages are calculated using N7 as the denominator. [9]Percentages are calculated using N8 as the denominator. [10]Percentages are calculated using N9 as the denominator.For calculating duration of feeding support,Study Day 1 is considered the last day of the pre-treatment period. Post-treatment begins the day after Study Day 1. Duration of ongoing feeding support will be broken up into pre-treatment and post-treatment periods if the feeding support starts before treatment and ends or continues after Study Day 1. As subjects may feature in more than one item per category, percentages may add up to more than 100%.

Table 3.1.1.2
Summary of Feeding Domain by Age of TK2d Symptom Onset
FAS and EP
Part 2 of 2: EP
Age of TK2d Symptom Onset: <=12 Years of Age

Category Item	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects All Treatment Durations ((N=82)	TK2d Subjects All Formulations Treated Subjects (>=30 days treatment duration) (N=80)	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects Clinical Trial Subjects (101 and 102) All Treatment Durations (N=39)
Improved dysphagia	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (20.0)
Improved oral feeding	0	0	0
Other	0	0	0
Adverse device event	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (20.0)
Subjects with feeding tube present at treatment start - N5(%) [1]	19 (23.2)	18 (22.5)	11 (28.2)
Feeding tube removed post-treatment - N6(%) [6]	3 (15.8)	3 (16.7)	3 (27.3)
Tube removal reason post-treatment - n(%) [7]			
Improvement not otherwise specified	0	0	0
Improved dysphagia AND improved oral feeding	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)
Improved dysphagia	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)
Improved oral feeding	0	0	0
Other	0	0	0
Adverse device event	0	0	0
Feeding tube ongoing at post-treatment observation end - n(%) [6]	16 (84.2)	15 (83.3)	8 (72.7)
Subjects with feeding tube not present at treatment start - N7(%) [1]	33 (40.2)	33 (41.3)	28 (71.8)
Feeding tube inserted post-treatment - N8(%) [8]	4 (12.1)	4 (12.1)	4 (14.3)
Tube Insertion Reason post-treatment - n(%) [9]			
Supplemental oral intake	3 (75.0)	3 (75.0)	3 (75.0)
Dysphagia	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
Other	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
Not reported	0	0	0
Feeding tube removed post-treatment - N9(%) [9]	2 (50.0)	2 (50.0)	2 (50.0)

[1]Percentages are calculated using the number of subjects in each subject group as the denominator. [2]Percentages are calculated using N1 as the denominator. [3]Percentages are calculated using N2 as the denominator. [4]Percentages are calculated using N3 as the denominator. [5]Percentages are calculated using N4 as the denominator. [6]Percentages are calculated using N5 as the denominator. [7]Percentages are calculated using N6 as the denominator. [8]Percentages are calculated using N7 as the denominator. [9]Percentages are calculated using N8 as the denominator. [10]Percentages are calculated using N9 as the denominator.For calculating duration of feeding support,Study Day 1 is considered the last day of the pre-treatment period. Post-treatment begins the day after Study Day 1. Duration of ongoing feeding support will be broken up into pre-treatment and post-treatment periods if the feeding support starts before treatment and ends or continues after Study Day 1. As subjects may feature in more than one item per category, percentages may add up to more than 100%.

Table 3.1.1.2
Summary of Feeding Domain by Age of TK2d Symptom Onset
FAS and EP
Part 2 of 2: EP
Age of TK2d Symptom Onset: <=12 Years of Age

Category Item	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects All Treatment Durations ((N=82)	TK2d Subjects All Formulations Treated Subjects (>=30 days treatment duration) (N=80)	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects Clinical Trial Subjects (101 and 102) All Treatment Durations (N=39)
Tube removal reason post-treatment - n(%) [10]			
Improvement not otherwise specified	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
Improved dysphagia AND improved oral feeding	0	0	0
Improved dysphagia	0	0	0
Improved oral feeding	0	0	0
Other	0	0	0
Adverse device event	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
Approximate percentage daily intake as supplement pre-treatment - n(%) [2]			
0%	0	0	0
>0 to <=25%	1 (5.0)	1 (5.3)	0
>25% to <=50%	0	0	0
>50% to <=75%	3 (15.0)	3 (15.8)	3 (25.0)
>75% to <100%	0	0	0
100%	13 (65.0)	12 (63.2)	6 (50.0)
Other	0	0	0
Missing	3 (15.0)	3 (15.8)	3 (25.0)

[1]Percentages are calculated using the number of subjects in each subject group as the denominator. [2]Percentages are calculated using N1 as the denominator. [3]Percentages are calculated using N2 as the denominator. [4]Percentages are calculated using N3 as the denominator. [5]Percentages are calculated using N4 as the denominator. [6]Percentages are calculated using N5 as the denominator. [7]Percentages are calculated using N6 as the denominator. [8]Percentages are calculated using N7 as the denominator. [9]Percentages are calculated using N8 as the denominator. [10]Percentages are calculated using N9 as the denominator.For calculating duration of feeding support,Study Day 1 is considered the last day of the pre-treatment period. Post-treatment begins the day after Study Day 1. Duration of ongoing feeding support will be broken up into pre-treatment and post-treatment periods if the feeding support starts before treatment and ends or continues after Study Day 1. As subjects may feature in more than one item per category, percentages may add up to more than 100%.

Table 3.1.1.2
Summary of Feeding Domain by Age of TK2d Symptom Onset
FAS and EP
Part 2 of 2: EP
Age of TK2d Symptom Onset: <=12 Years of Age

Category Item	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects All Treatment Durations ((N=82)	TK2d Subjects All Formulations Treated Subjects (>=30 days treatment duration) (N=80)	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects Clinical Trial Subjects (101 and 102) All Treatment Durations (N=39)
Approximate percentage daily intake as supplement at last post-treatment visit among subjects with feeding tube at treatment start - n(%) [6]			
0%	4 (21.1)	4 (22.2)	4 (36.4)
>0 to <=25%	3 (15.8)	3 (16.7)	2 (18.2)
>25% to <=50%	0	0	0
>50% to <=75%	1 (5.3)	1 (5.6)	1 (9.1)
>75% to <100%	0	0	0
100%	9 (47.4)	8 (44.4)	2 (18.2)
Other	0	0	0
Missing	2 (10.5)	2 (11.1)	2 (18.2)
Approximate percentage daily intake as supplement post-treatment among subjects with feeding tube at any time during post-treatment - n(%) [4]			
0%	5 (21.7)	5 (22.7)	5 (33.3)
>0 to <=25%	5 (21.7)	5 (22.7)	4 (26.7)
>25% to <=50%	0	0	0
>50% to <=75%	6 (26.1)	6 (27.3)	6 (40.0)
>75% to <100%	2 (8.7)	2 (9.1)	2 (13.3)
100%	13 (56.5)	12 (54.5)	6 (40.0)
Other	1 (4.3)	1 (4.5)	1 (6.7)
Missing	3 (13.0)	3 (13.6)	3 (20.0)

[1]Percentages are calculated using the number of subjects in each subject group as the denominator. [2]Percentages are calculated using N1 as the denominator. [3]Percentages are calculated using N2 as the denominator. [4]Percentages are calculated using N3 as the denominator. [5]Percentages are calculated using N4 as the denominator. [6]Percentages are calculated using N5 as the denominator. [7]Percentages are calculated using N6 as the denominator. [8]Percentages are calculated using N7 as the denominator. [9]Percentages are calculated using N8 as the denominator. [10]Percentages are calculated using N9 as the denominator.For calculating duration of feeding support,Study Day 1 is considered the last day of the pre-treatment period. Post-treatment begins the day after Study Day 1. Duration of ongoing feeding support will be broken up into pre-treatment and post-treatment periods if the feeding support starts before treatment and ends or continues after Study Day 1. As subjects may feature in more than one item per category, percentages may add up to more than 100%.

Table 3.1.1.2
Summary of Feeding Domain by Age of TK2d Symptom Onset
FAS and EP
Part 2 of 2: EP
Age of TK2d Symptom Onset: <=12 Years of Age

Category Item	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects All Treatment Durations ((N=82)	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects (>=30 days treatment duration) (N=80)	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects Clinical Trial Subjects (101 and 102) All Treatment Durations (N=39)
Total subject duration on feeding support pre-treatment (days)			
n	20	19	12
Mean	516.7	536.5	378.4
SD	1021.41	1045.46	797.48
Median	140.5	140.0	78.5
Q1, Q3	44.0, 219.0	43.0, 248.0	41.5, 202.0
Min, Max	6, 3855	6, 3855	6, 2798
Total subject duration on feeding support post-treatment (days)			
n	23	22	15
Mean	1525.4	1593.7	1799.3
SD	982.32	947.91	895.87
Median	1877.0	1902.0	1939.0
Q1, Q3	557.0, 2192.0	793.0, 2192.0	1461.0, 2254.0
Min, Max	23, 3310	44, 3310	76, 3310

[1]Percentages are calculated using the number of subjects in each subject group as the denominator. [2]Percentages are calculated using N1 as the denominator. [3]Percentages are calculated using N2 as the denominator. [4]Percentages are calculated using N3 as the denominator. [5]Percentages are calculated using N4 as the denominator. [6]Percentages are calculated using N5 as the denominator. [7]Percentages are calculated using N6 as the denominator. [8]Percentages are calculated using N7 as the denominator. [9]Percentages are calculated using N8 as the denominator. [10]Percentages are calculated using N9 as the denominator.For calculating duration of feeding support,Study Day 1 is considered the last day of the pre-treatment period. Post-treatment begins the day after Study Day 1. Duration of ongoing feeding support will be broken up into pre-treatment and post-treatment periods if the feeding support starts before treatment and ends or continues after Study Day 1. As subjects may feature in more than one item per category, percentages may add up to more than 100%.

Table 4.1.1.2
Summary of Ventilatory Support by Age of TK2d Symptom Onset
FAS and EP
Part 1 of 2: FAS
Age of TK2d Symptom Onset: <=12 Years of Age

Category Item	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects All Treatment Durations (N=82)	TK2d Subjects All Formulations Treated Subjects (>=30 days treatment duration) (N=80)	TK2d Subjects All Formulations Clinical Trial Subjects (101 and 102) All Treatment Durations (N=39)
Not collected - n(%) [1]	29 (35.4)	28 (35.0)	0
No ventilatory support record - n(%) [1]	0	0	0
Subjects on ventilatory support pre-treatment - n(%) N1 [1]	31 (37.8)	30 (37.5)	18 (46.2)
Discontinued ventilatory support pre-treatment [2]	0	0	0
Subjects on ventilatory support at any time during post-treatment - N2(%) [1]	36 (43.9)	35 (43.8)	23 (59.0)
Decreased number of hours for ventilatory support post-treatment - n(%) [3]	6 (16.7)	6 (17.1)	6 (26.1)
Decreased number of hours for ventilatory support by >= 4 hours post-treatment - n(%) [3]	6 (16.7)	6 (17.1)	6 (26.1)
Increased number of hours for ventilatory support post-treatment - n(%) [3]	7 (19.4)	7 (20.0)	7 (30.4)
Increased number of hours for ventilatory support by >= 4 hours post-treatment - n(%) [3]	5 (13.9)	5 (14.3)	5 (21.7)
Discontinued ventilatory support post-treatment [3]	6 (16.7)	6 (17.1)	5 (21.7)
Subjects on ventilatory support at treatment start - N3(%) [1]	31 (37.8)	30 (37.5)	18 (46.2)
Ventilatory support mode at treatment start			
Non-invasive (e.g. BiPAP, CPAP) - N4(%) [4]	20 (64.5)	20 (66.7)	14 (77.8)
Transitioned to Invasive (no tracheostomy/tracheostomy) post-treatment [5]	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (7.1)
Invasive (no tracheostomy/tracheostomy) - N5(%) [4]	10 (32.3)	9 (30.0)	4 (22.2)
Transitioned to non-invasive (e.g. BiPAP, CPAP) post-treatment [6]	0	0	0
Missing	1 (3.2)	1 (3.3)	0

BiPAP: bilevel positive airway pressure, CPAP: continuous positive airway pressure. Note: Reason for change in ventilatory support was not collected. [1] Percentages are calculated using N as denominator. [2] Percentages are calculated using N1 as denominator. [3] Percentages are calculated using N2 as denominator. [4] Percentages are calculated using N3 as denominator. [5] Percentages are calculated using N4 as denominator. 6] Percentages are calculated using N5 as denominator. [7] Percentages are calculated using N6 as denominator. [8] Percentages are calculated using N7 as denominator. For calculating duration of ventilatory support, Study Day 1 is considered the last day of the pre-treatment period. Post-treatment begins the day after Study Day 1. Duration of ongoing ventilatory support will be broken up into pre-treatment and post-treatment periods if the ventilatory support starts before treatment and ends or continues after Study Day 1. Decrease/Increase in number of hours of ventilatory support is based on last available post-treatment record - last available pre-treatment record.
Generated from t_sum_ventsub_m.sas on 24APR2025 23:56:51. Source Dataset(s): ADXS

Table 4.1.1.2
Summary of Ventilatory Support by Age of TK2d Symptom Onset
FAS and EP
Part 1 of 2: FAS
Age of TK2d Symptom Onset: <=12 Years of Age

Category Item	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects All Treatment Durations (N=82)	TK2d Subjects All Formulations Treated Subjects (>=30 days treatment duration) (N=80)	TK2d Subjects All Formulations Clinical Trial Subjects (101 and 102) All Treatment Durations (N=39)
Discontinued ventilatory support or decreased number of hours for ventilatory support post-treatment - n(%) [4]	10 (32.3)	10 (33.3)	9 (50.0)
Discontinued ventilatory support post-treatment - n(%) [4]	5 (16.1)	5 (16.7)	4 (22.2)
Ventilatory support ongoing at post-treatment observation end - n(%) [4]	26 (83.9)	25 (83.3)	14 (77.8)
Decreased number of hours for ventilatory support post-treatment - n(%) [4]	5 (16.1)	5 (16.7)	5 (27.8)
Decreased number of hours for ventilatory support by >= 4 hours post-treatment - n(%) [4]	5 (16.1)	5 (16.7)	5 (27.8)
Increased number of hours for ventilatory support post-treatment - n(%) [4]	2 (6.5)	2 (6.7)	2 (11.1)
Increased number of hours for ventilatory support by >= 4 hours post-treatment - n(%) [4]	1 (3.2)	1 (3.3)	1 (5.6)
Subjects not on ventilatory support at treatment start - N6(%) [1]	22 (26.8)	22 (27.5)	21 (53.8)
Initiated ventilatory support post-treatment - N7(%) [7]	5 (22.7)	5 (22.7)	5 (23.8)
Ventilatory support mode post-treatment - n(%) [8]			
Non-invasive (e.g. BiPAP, CPAP)	4 (80.0)	4 (80.0)	4 (80.0)
Invasive (no tracheostomy/tracheostomy)	2 (40.0)	2 (40.0)	2 (40.0)
Missing	0	0	0
Discontinued ventilatory support post-treatment [8]	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (20.0)

BiPAP: bilevel positive airway pressure, CPAP: continuous positive airway pressure. Note: Reason for change in ventilatory support was not collected. [1] Percentages are calculated using N as denominator. [2] Percentages are calculated using N1 as denominator. [3] Percentages are calculated using N2 as denominator. [4] Percentages are calculated using N3 as denominator. [5] Percentages are calculated using N4 as denominator. 6] Percentages are calculated using N5 as denominator. [7] Percentages are calculated using N6 as denominator. [8] Percentages are calculated using N7 as denominator. For calculating duration of ventilatory support, Study Day 1 is considered the last day of the pre-treatment period. Post-treatment begins the day after Study Day 1. Duration of ongoing ventilatory support will be broken up into pre-treatment and post-treatment periods if the ventilatory support starts before treatment and ends or continues after Study Day 1. Decrease/Increase in number of hours of ventilatory support is based on last available post-treatment record - last available pre-treatment record.
Generated from t_sum_ventsub_m.sas on 24APR2025 23:56:51. Source Dataset(s): ADXS

Table 4.1.1.2
Summary of Ventilatory Support by Age of TK2d Symptom Onset
FAS and EP
Part 1 of 2: FAS
Age of TK2d Symptom Onset: <=12 Years of Age

Category Item	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects All Treatment Durations (N=82)	TK2d Subjects All Formulations Treated Subjects (>=30 days treatment duration) (N=80)	TK2d Subjects All Formulations Clinical Trial Subjects (101 and 102) All Treatment Durations (N=39)
Duration of ventilatory support pre-treatment (days)			
n	31	30	18
Mean	1185.0	1219.9	1204.2
SD	1978.25	2002.36	1398.31
Median	218.0	223.5	679.1
Q1, Q3	61.0, 1215.6	61.0, 1215.6	105.0, 2633.0
Min, Max	14, 9490	14, 9490	27, 3719
Duration of ventilatory support post-treatment (days)			
n	36	35	23
Mean	1626.7	1672.5	2063.2
SD	1284.25	1272.79	1321.10
Median	1492.0	1562.0	2374.0
Q1, Q3	492.5, 2648.5	493.0, 2703.0	560.0, 3210.0
Min, Max	11, 3962	11, 3962	11, 3962
Hours per day of ventilatory support started pre-treatment (last observed)			
n	28	27	17
Mean	14.7	14.4	13.6
SD	7.11	7.00	6.95
Median	11.0	10.0	10.0
Q1, Q3	8.0, 24.0	8.0, 24.0	8.0, 23.0
Min, Max	8, 24	8, 24	8, 24

BiPAP: bilevel positive airway pressure, CPAP: continuous positive airway pressure. Note: Reason for change in ventilatory support was not collected. [1] Percentages are calculated using N as denominator. [2] Percentages are calculated using N1 as denominator. [3] Percentages are calculated using N2 as denominator. [4] Percentages are calculated using N3 as denominator. [5] Percentages are calculated using N4 as denominator. 6] Percentages are calculated using N5 as denominator. [7] Percentages are calculated using N6 as denominator. [8] Percentages are calculated using N7 as denominator. For calculating duration of ventilatory support, Study Day 1 is considered the last day of the pre-treatment period. Post-treatment begins the day after Study Day 1. Duration of ongoing ventilatory support will be broken up into pre-treatment and post-treatment periods if the ventilatory support starts before treatment and ends or continues after Study Day 1. Decrease/Increase in number of hours of ventilatory support is based on last available post-treatment record - last available pre-treatment record.
Generated from t_sum_ventsub_m.sas on 24APR2025 23:56:51. Source Dataset(s): ADXS

Table 4.1.1.2
Summary of Ventilatory Support by Age of TK2d Symptom Onset
FAS and EP
Part 1 of 2: FAS
Age of TK2d Symptom Onset: <=12 Years of Age

Category Item	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects All Treatment Durations (N=82)	TK2d Subjects All Formulations Treated Subjects (>=30 days treatment duration) (N=80)	TK2d Subjects All Formulations Clinical Trial Subjects (101 and 102) All Treatment Durations (N=39)
Hours per day of ventilatory support started post-treatment (last observed)			
n	19	19	18
Mean	9.0	9.0	9.5
SD	8.58	8.58	8.54
Median	8.0	8.0	8.5
Q1, Q3	0.0, 13.0	0.0, 13.0	0.0, 13.0
Min, Max	0, 24	0, 24	0, 24

BiPAP: bilevel positive airway pressure, CPAP: continuous positive airway pressure. Note: Reason for change in ventilatory support was not collected. [1] Percentages are calculated using N as denominator. [2] Percentages are calculated using N1 as denominator. [3] Percentages are calculated using N2 as denominator. [4] Percentages are calculated using N3 as denominator. [5] Percentages are calculated using N4 as denominator. 6] Percentages are calculated using N5 as denominator. [7] Percentages are calculated using N6 as denominator. [8] Percentages are calculated using N7 as denominator. For calculating duration of ventilatory support, Study Day 1 is considered the last day of the pre-treatment period. Post-treatment begins the day after Study Day 1. Duration of ongoing ventilatory support will be broken up into pre-treatment and post-treatment periods if the ventilatory support starts before treatment and ends or continues after Study Day 1. Decrease/Increase in number of hours of ventilatory support is based on last available post-treatment record - last available pre-treatment record.

Table 4.1.1.2
Summary of Ventilatory Support by Age of TK2d Symptom Onset
FAS and EP
Part 2 of 2: EP
Age of TK2d Symptom Onset: <=12 Years of Age

Category Item	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects All Treatment Durations (N=82)	TK2d Subjects All Formulations Treated Subjects (>=30 days treatment duration) (N=80)	TK2d Subjects All Formulations Clinical Trial Subjects (101 and 102) All Treatment Durations (N=39)
Not collected - n(%) [1]	29 (35.4)	28 (35.0)	0
No ventilatory support record - n(%) [1]	0	0	0
Subjects on ventilatory support pre-treatment - n(%) N1 [1]	31 (37.8)	30 (37.5)	18 (46.2)
Discontinued ventilatory support pre-treatment [2]	0	0	0
Subjects on ventilatory support at any time during post-treatment - N2(%) [1]	36 (43.9)	35 (43.8)	23 (59.0)
Decreased number of hours for ventilatory support post-treatment - n(%) [3]	6 (16.7)	6 (17.1)	6 (26.1)
Decreased number of hours for ventilatory support by >= 4 hours post-treatment - n(%) [3]	6 (16.7)	6 (17.1)	6 (26.1)
Increased number of hours for ventilatory support post-treatment - n(%) [3]	7 (19.4)	7 (20.0)	7 (30.4)
Increased number of hours for ventilatory support by >= 4 hours post-treatment - n(%) [3]	5 (13.9)	5 (14.3)	5 (21.7)
Discontinued ventilatory support post-treatment [3]	6 (16.7)	6 (17.1)	5 (21.7)
Subjects on ventilatory support at treatment start - N3(%) [1]	31 (37.8)	30 (37.5)	18 (46.2)
Ventilatory support mode at treatment start			
Non-invasive (e.g. BiPAP, CPAP) - N4(%) [4]	20 (64.5)	20 (66.7)	14 (77.8)
Transitioned to Invasive (no tracheostomy/tracheostomy) post-treatment [5]	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (7.1)
Invasive (no tracheostomy/tracheostomy) - N5(%) [4]	10 (32.3)	9 (30.0)	4 (22.2)
Transitioned to non-invasive (e.g. BiPAP, CPAP) post-treatment [6]	0	0	0
Missing	1 (3.2)	1 (3.3)	0

BiPAP: bilevel positive airway pressure, CPAP: continuous positive airway pressure. Note: Reason for change in ventilatory support was not collected. [1] Percentages are calculated using N as denominator. [2] Percentages are calculated using N1 as denominator. [3] Percentages are calculated using N2 as denominator. [4] Percentages are calculated using N3 as denominator. [5] Percentages are calculated using N4 as denominator. 6] Percentages are calculated using N5 as denominator. [7] Percentages are calculated using N6 as denominator. [8] Percentages are calculated using N7 as denominator. For calculating duration of ventilatory support, Study Day 1 is considered the last day of the pre-treatment period. Post-treatment begins the day after Study Day 1. Duration of ongoing ventilatory support will be broken up into pre-treatment and post-treatment periods if the ventilatory support starts before treatment and ends or continues after Study Day 1. Decrease/Increase in number of hours of ventilatory support is based on last available post-treatment record - last available pre-treatment record.

Table 4.1.1.2
Summary of Ventilatory Support by Age of TK2d Symptom Onset
FAS and EP
Part 2 of 2: EP
Age of TK2d Symptom Onset: <=12 Years of Age

Category Item	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects All Treatment Durations (N=82)	TK2d Subjects All Formulations Treated Subjects (>=30 days treatment duration) (N=80)	TK2d Subjects All Formulations Clinical Trial Subjects (101 and 102) All Treatment Durations (N=39)
Discontinued ventilatory support or decreased number of hours for ventilatory support post-treatment - n(%) [4]	10 (32.3)	10 (33.3)	9 (50.0)
Discontinued ventilatory support post-treatment - n(%) [4]	5 (16.1)	5 (16.7)	4 (22.2)
Ventilatory support ongoing at post-treatment observation end - n(%) [4]	26 (83.9)	25 (83.3)	14 (77.8)
Decreased number of hours for ventilatory support post-treatment - n(%) [4]	5 (16.1)	5 (16.7)	5 (27.8)
Decreased number of hours for ventilatory support by >= 4 hours post-treatment - n(%) [4]	5 (16.1)	5 (16.7)	5 (27.8)
Increased number of hours for ventilatory support post-treatment - n(%) [4]	2 (6.5)	2 (6.7)	2 (11.1)
Increased number of hours for ventilatory support by >= 4 hours post-treatment - n(%) [4]	1 (3.2)	1 (3.3)	1 (5.6)
Subjects not on ventilatory support at treatment start - N6(%) [1]	22 (26.8)	22 (27.5)	21 (53.8)
Initiated ventilatory support post-treatment - N7(%) [7]	5 (22.7)	5 (22.7)	5 (23.8)
Ventilatory support mode post-treatment - n(%) [8]			
Non-invasive (e.g. BiPAP, CPAP)	4 (80.0)	4 (80.0)	4 (80.0)
Invasive (no tracheostomy/tracheostomy)	2 (40.0)	2 (40.0)	2 (40.0)
Missing	0	0	0
Discontinued ventilatory support post-treatment [8]	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (20.0)

BiPAP: bilevel positive airway pressure, CPAP: continuous positive airway pressure. Note: Reason for change in ventilatory support was not collected. [1] Percentages are calculated using N as denominator. [2] Percentages are calculated using N1 as denominator. [3] Percentages are calculated using N2 as denominator. [4] Percentages are calculated using N3 as denominator. [5] Percentages are calculated using N4 as denominator. 6] Percentages are calculated using N5 as denominator. [7] Percentages are calculated using N6 as denominator. [8] Percentages are calculated using N7 as denominator. For calculating duration of ventilatory support, Study Day 1 is considered the last day of the pre-treatment period. Post-treatment begins the day after Study Day 1. Duration of ongoing ventilatory support will be broken up into pre-treatment and post-treatment periods if the ventilatory support starts before treatment and ends or continues after Study Day 1. Decrease/Increase in number of hours of ventilatory support is based on last available post-treatment record - last available pre-treatment record.
Generated from t_sum_ventsub_m.sas on 24APR2025 23:56:51. Source Dataset(s): ADXS

Table 4.1.1.2
Summary of Ventilatory Support by Age of TK2d Symptom Onset
FAS and EP
Part 2 of 2: EP
Age of TK2d Symptom Onset: <=12 Years of Age

Category Item	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects All Treatment Durations (N=82)	TK2d Subjects All Formulations Treated Subjects (>=30 days treatment duration) (N=80)	TK2d Subjects All Formulations Clinical Trial Subjects (101 and 102) All Treatment Durations (N=39)
Duration of ventilatory support pre-treatment (days)			
n	31	30	18
Mean	1185.0	1219.9	1204.2
SD	1978.25	2002.36	1398.31
Median	218.0	223.5	679.1
Q1, Q3	61.0, 1215.6	61.0, 1215.6	105.0, 2633.0
Min, Max	14, 9490	14, 9490	27, 3719
Duration of ventilatory support post-treatment (days)			
n	36	35	23
Mean	1626.7	1672.5	2063.2
SD	1284.25	1272.79	1321.10
Median	1492.0	1562.0	2374.0
Q1, Q3	492.5, 2648.5	493.0, 2703.0	560.0, 3210.0
Min, Max	11, 3962	11, 3962	11, 3962
Hours per day of ventilatory support started pre-treatment (last observed)			
n	28	27	17
Mean	14.7	14.4	13.6
SD	7.11	7.00	6.95
Median	11.0	10.0	10.0
Q1, Q3	8.0, 24.0	8.0, 24.0	8.0, 23.0
Min, Max	8, 24	8, 24	8, 24

BiPAP: bilevel positive airway pressure, CPAP: continuous positive airway pressure. Note: Reason for change in ventilatory support was not collected. [1] Percentages are calculated using N as denominator. [2] Percentages are calculated using N1 as denominator. [3] Percentages are calculated using N2 as denominator. [4] Percentages are calculated using N3 as denominator. [5] Percentages are calculated using N4 as denominator. 6] Percentages are calculated using N5 as denominator. [7] Percentages are calculated using N6 as denominator. [8] Percentages are calculated using N7 as denominator. For calculating duration of ventilatory support, Study Day 1 is considered the last day of the pre-treatment period. Post-treatment begins the day after Study Day 1. Duration of ongoing ventilatory support will be broken up into pre-treatment and post-treatment periods if the ventilatory support starts before treatment and ends or continues after Study Day 1. Decrease/Increase in number of hours of ventilatory support is based on last available post-treatment record - last available pre-treatment record.

Table 4.1.1.2
Summary of Ventilatory Support by Age of TK2d Symptom Onset
FAS and EP
Part 2 of 2: EP
Age of TK2d Symptom Onset: <=12 Years of Age

Category Item	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects All Treatment Durations (N=82)	TK2d Subjects All Formulations Treated Subjects (>=30 days treatment duration) (N=80)	TK2d Subjects All Formulations Clinical Trial Subjects (101 and 102) All Treatment Durations (N=39)
Hours per day of ventilatory support started post-treatment (last observed)			
n	19	19	18
Mean	9.0	9.0	9.5
SD	8.58	8.58	8.54
Median	8.0	8.0	8.5
Q1, Q3	0.0, 13.0	0.0, 13.0	0.0, 13.0
Min, Max	0, 24	0, 24	0, 24

BiPAP: bilevel positive airway pressure, CPAP: continuous positive airway pressure. Note: Reason for change in ventilatory support was not collected. [1] Percentages are calculated using N as denominator. [2] Percentages are calculated using N1 as denominator. [3] Percentages are calculated using N2 as denominator. [4] Percentages are calculated using N3 as denominator. [5] Percentages are calculated using N4 as denominator. 6] Percentages are calculated using N5 as denominator. [7] Percentages are calculated using N6 as denominator. [8] Percentages are calculated using N7 as denominator. For calculating duration of ventilatory support, Study Day 1 is considered the last day of the pre-treatment period. Post-treatment begins the day after Study Day 1. Duration of ongoing ventilatory support will be broken up into pre-treatment and post-treatment periods if the ventilatory support starts before treatment and ends or continues after Study Day 1. Decrease/Increase in number of hours of ventilatory support is based on last available post-treatment record - last available pre-treatment record.

TABLE OF CONTENTS

F 1.1 Diagnostics for Weighting Method (Balance)-EP vs EP IPTW 6

F 1.2 Diagnostics for Weighting Method (Balance)-EP vs EP IPTW after imputation 7

F 2.1 Diagnostics for Weighted Method and Distribution of Propensity Scores (Overlap) After Weighting-EP IPTW 8

F 2.2 Diagnostics for Weighted Method and Distribution of Propensity Scores (Overlap) After Weighting-EP IPTW after imputation 9

F 3.1 Kaplan-Meier Curves for Time to Death since TK2d Symptom Onset-EP IPTW 10

F 4.1 Kaplan-Meier Curves for Time to Death since Treatment Start-EP IPTW after imputation 11

F 5.1 Kaplan Meier curves for Time to Death since TK2d symptom onset by subgroup-EP IPTW 12

T 1 Disposition of Analysis Sets-All Patients 15

T 1.1 Disposition of Analysis Sets (EP-complete cases and FAS-complete cases)-FAS 16

T 2.1 Study Participation Duration, Treat Dur, Average Daily Dose and Duration of Observation-FAS 17

T 2.2 Study Participation Duration, Treat Dur, Average Daily Dose and Duration of Observation-EP (EP) 20

T 2.3 Study Participation Duration, Treat Dur, Average Daily Dose and Duration of Observation-EP IPTW 23

T 2.4 Study Participation Duration, Treat Dur, Average Daily Dose and Duration of Observation-EP IPTW after imputation 26

T 2.5 Study Participation Duration, Treat Dur, Average Daily Dose and Duration of Observation-SS 29

T 2.6 Study Participation Duration, Treat Dur, Average Daily Dose and Duration of Observation-ES (ES) - Only Study TK0114 (unique patients) 32

T 3.1 Summary of Discontinuation by Reason until last Visit-FAS 35

T 3.2 Summary of Discontinuation by Reason until last Visit-EP (EP) 37

T 3.3 Summary of Discontinuation by Reason until last Visit-EP IPTW 39

T 3.4 Summary of Discontinuation by Reason until last Visit-EP IPTW after imputation 41

T 3.5 Summary of Discontinuation by Reason until last Visit-SS 43

T 3.6 Summary of Discontinuation by Reason until last Visit-ES (ES) - Only study TK0114 (unique patients) 45

T 4.1 Summary of Diagnosis Information-FAS 47

T 4.2 Summary of Diagnosis Information-EP (EP) 53

T 4.3 Summary of Diagnosis Information-EP IPTW 59

T 4.4 Summary of Diagnosis Information-EP IPTW after imputation 65

T 4.5 Summary of Diagnosis Information-SS 71

T 4.6 Summary of Diagnosis Information-ES (ES) - Only study TK0114 (unique patients) 77

T 5.1 Demographics and BL Characteristics-FAS 83

T 5.2 Demographics and BL Characteristics-EP (EP) 92

T 5.3 Demographics and BL Characteristics-EP IPTW 101

T 5.4 Demographics and BL Characteristics-EP IPTW after imputation 110

T 5.5 Demographics and BL Characteristics-SS 119

T 5.6 Demographics and BL Characteristics-ES (ES) - Only study TK0114 (unique patients) 128

T 6.1 Disease-specific BL Characteristics-FAS 137

T 6.2 Disease-specific BL Characteristics-EP (EP) 161

T 6.3 Disease-specific BL Characteristics-EP IPTW 185

T 6.4 Disease-specific BL Characteristics-EP IPTW after imputation 209

T 6.5 Disease-specific BL Characteristics-SS 233

T 8.1 Analysis of Regain of Motor Milestone-FAS 257

T 8.2 Analysis of Regain of Motor Milestone-EP (EP) 267

T 9 Time to Death since TK2d Symptom Onset Using Propensity Score IPTW Weighting-EP IPTW 277

T 10 Time to Death since Treatment Start Using Propensity Score IPTW Weighting-EP IPTW after imputation 279

T 11 Kaplan-Meier Analyses for Time to Death since TK2d Symptom Onset-EP IPTW 281

T 12 Kaplan-Meier Analyses for Time to Death since Treatment Start-EP IPTW after imputation 282

T 13 Summary of Subjects Who Died-FAS and EP 283

T 20.1 Overall Summary of TEAEs-SS 285

T 20.2 Overall Summary of Drug Related TEAEs-SS 287

T 21.1 Summary of TEAEs in at least 10% of Patients by SOC and PT-SS 289

T 21.2 Summary of Drug Related Treatment-emergent AEs in at least 10% of Patients by SOC and PT-SS 293

T 22.1 Summary of Serious TEAEs in at least 5% of Patients by SOC and PT-SS 294

T 22.2 Summary of Serious Drug Related Treatment-emergent AEs in at least 5% of Patients by SOC and PT-SS 295

T 23.1 Summary of Severe (CTCAE Grade >=3) TEAEs in at least 5% of Patients by SOC and PT-SS 296

T 23.2 Summary of Severe (CTCAE Grade >=3) Drug Related Treatment-emergent AEs in at least 5% of Patients by SOC and PT-SS 298

T 24.1 Summary of TEAEs in at least 10 Patients and at least 1% of Patients by SOC and PT-SS 299

T 24.2 Summary of Drug Related Treatment-emergent AEs in at least 10 Patients and at least 1% of Patients by SOC and PT-SS 301

T 25.1 Summary of TEAEs leading to Study Discontinuation by SOC and PT-SS 302

T 25.2 Summary of Drug Related Treatment-emergent AEs leading to Study Discontinuation by SOC and PT-SS 303

T 26.1 Summary of TEAEs leading to Study Drug Discontinuation by SOC and PT-SS 304

T 26.2 Summary of Drug Related Treatment-emergent AEs leading to Study Drug Discontinuation by SOC and PT-SS 305

T 27.1 Overall Summary of Treatment-emergent AEs-ES (ES) - Only Study TK0114 (unique patients) 306

T 27.2 Overall Summary of Drug Related Treatment-emergent AEs-ES (ES) - Only Study TK0114 (unique patients) 308

T 40.1 Diagnostics for Weighting Method (Balance)-EP vs EP IPTW 310

T 40.2 Diagnostics for Weighting Method (Balance)-EP vs EP IPTW after imputation 312

T 50 Time to death since TK2d symptom onset by subgroup-EP IPTW 314

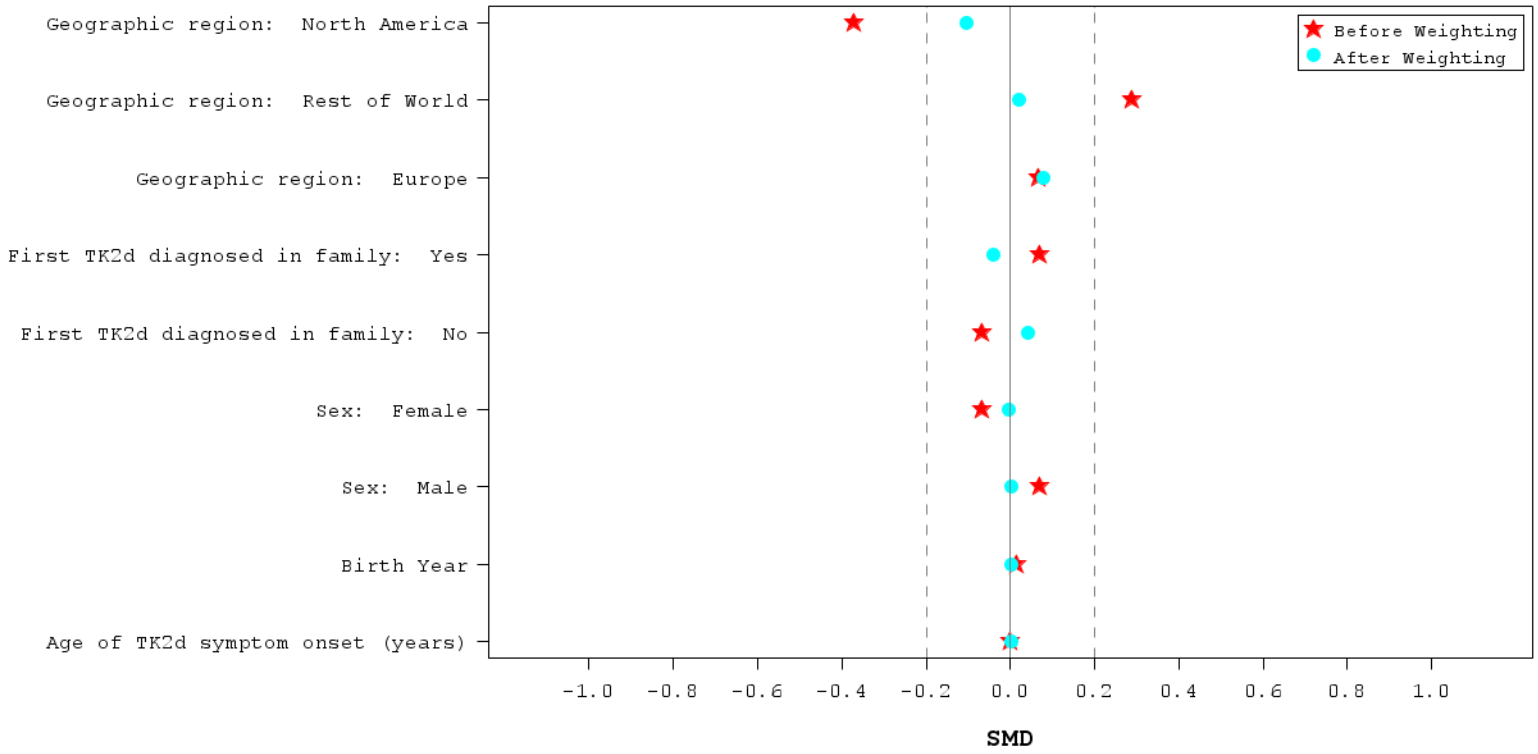
T 51 Time to death since Treatment Start by subgroup-EP IPTW after imputation 330

T 52 Kaplan-Meier Analyses for Time to Death since TK2d Symptom Onset by subgroup-EP IPTW 346

T 53 Kaplan-Meier Analyses for Time to Death since Treatment Start by subgroup-EP IPTW after imputation 348

Figure 1.1
Diagnostics for Weighting Method (Balance)
Analysis Set: EP vs. EP using IPTW

Overall (Age of onset of TK2d symptom <=12 years)



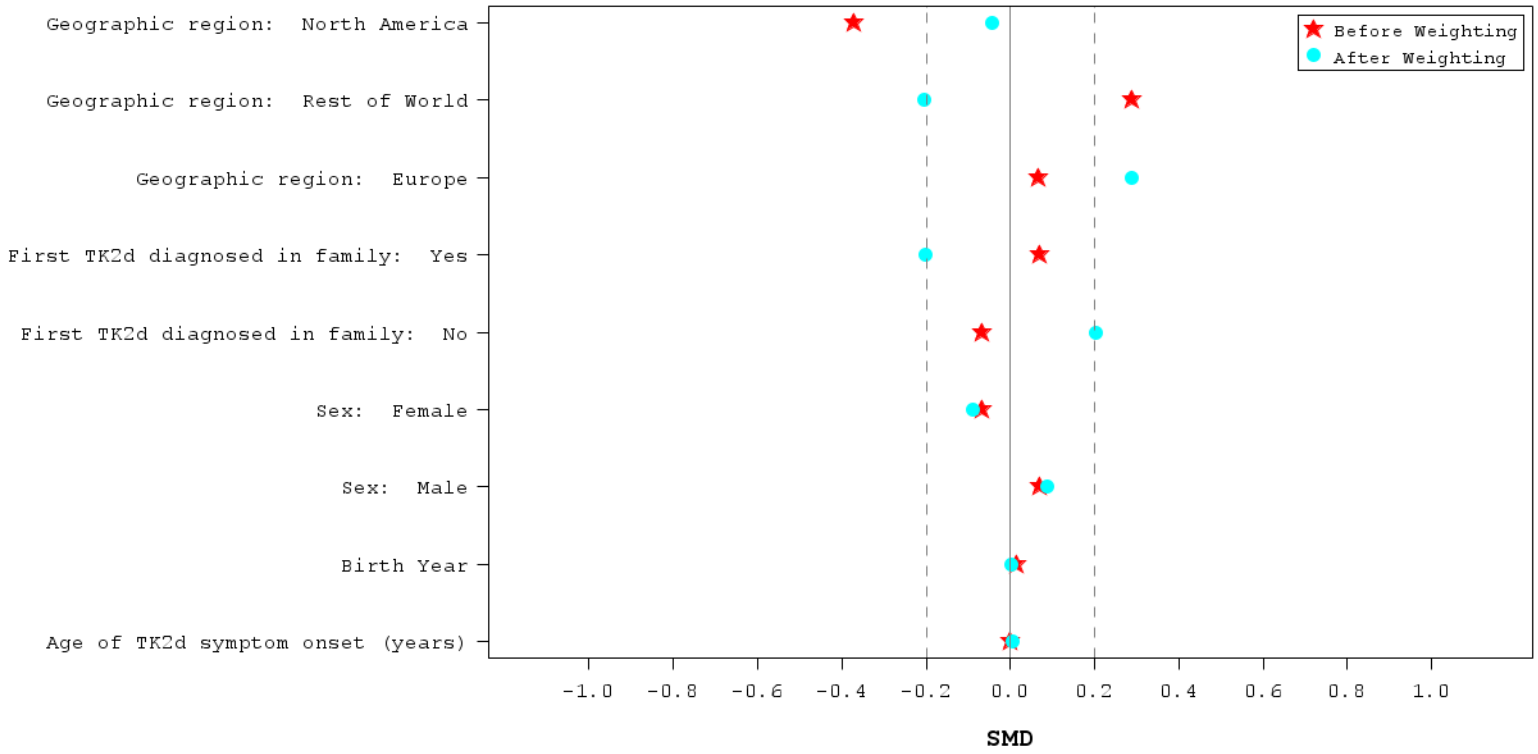
EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability Treatment Weighting, SMD=Standardized Mean Differences,
TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: Covariates and their categories are presented in order of absolute SMD before weighting from highest to lowest, highlighting the imbalance before applying weighting.

Program: f_diagno, 2026-03-20 at 14:28

Page 1 of 1

Figure 1.2
Diagnostics for Weighting Method (Balance)
Analysis Set: EP vs. EP using IPTW after imputation

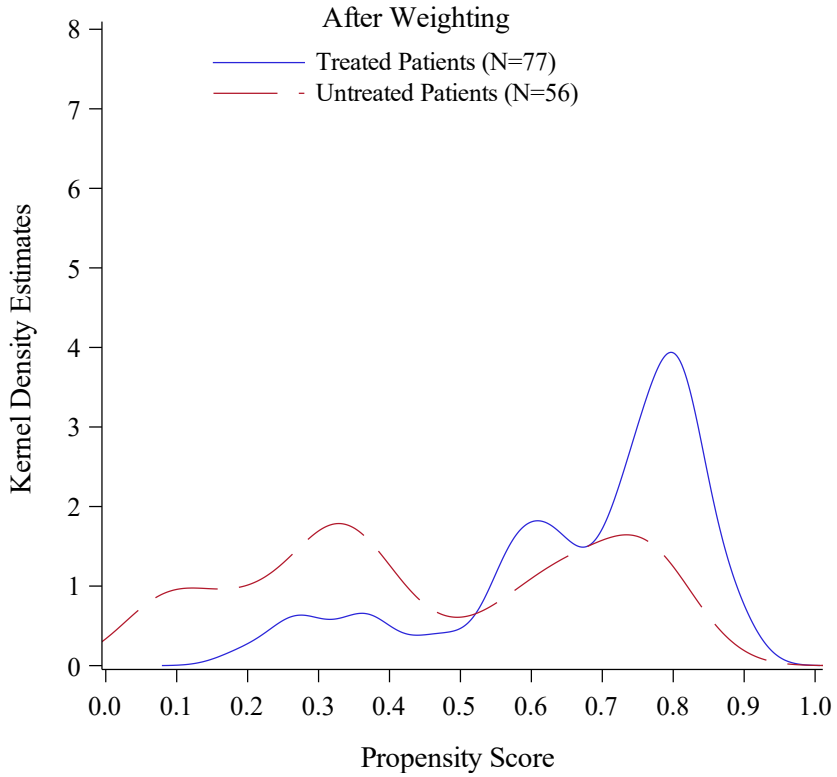
Overall (Age of onset of TK2d symptom <=12 years)



EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability Treatment Weighting, SMD=Standardized Mean Differences, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: Covariates and their categories are presented in order of absolute SMD before weighting from highest to lowest, highlighting the imbalance before applying weighting.

Figure 2.1
Diagnostics for Weighted Method and Distribution of Propensity Scores (Overlap) After Weighting
Analysis Set: EP using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

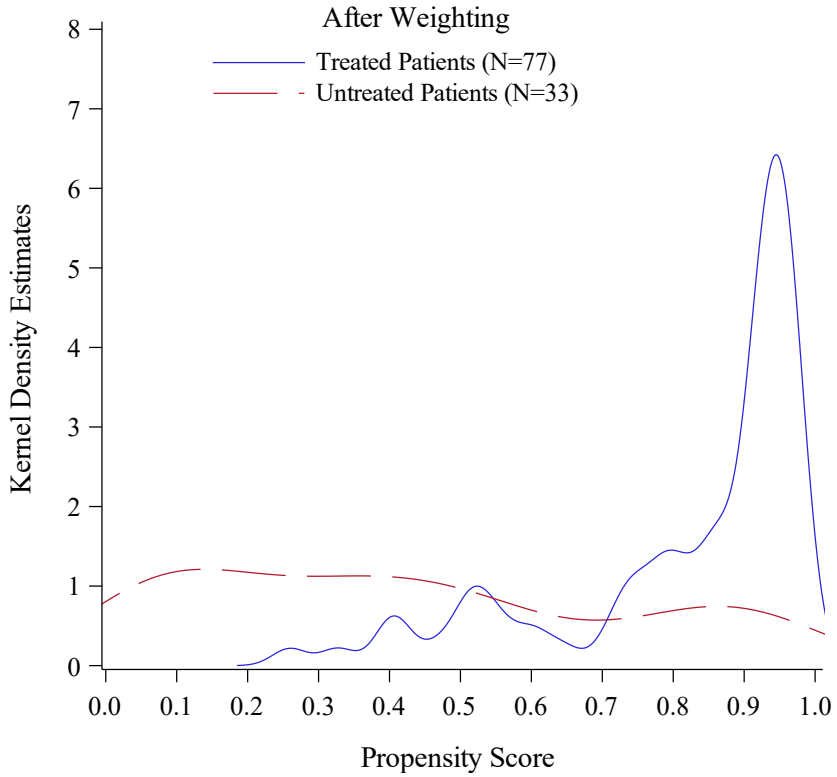


EP=Evaluable Population, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: N = number of participants in the subgroup and treatment group

Program: f_diagpr, 2026-03-20 at 14:42 Page 1 of 1

Figure 2.2
Diagnostics for Weighted Method and Distribution of Propensity Scores (Overlap) After Weighting
Analysis Set: EP using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

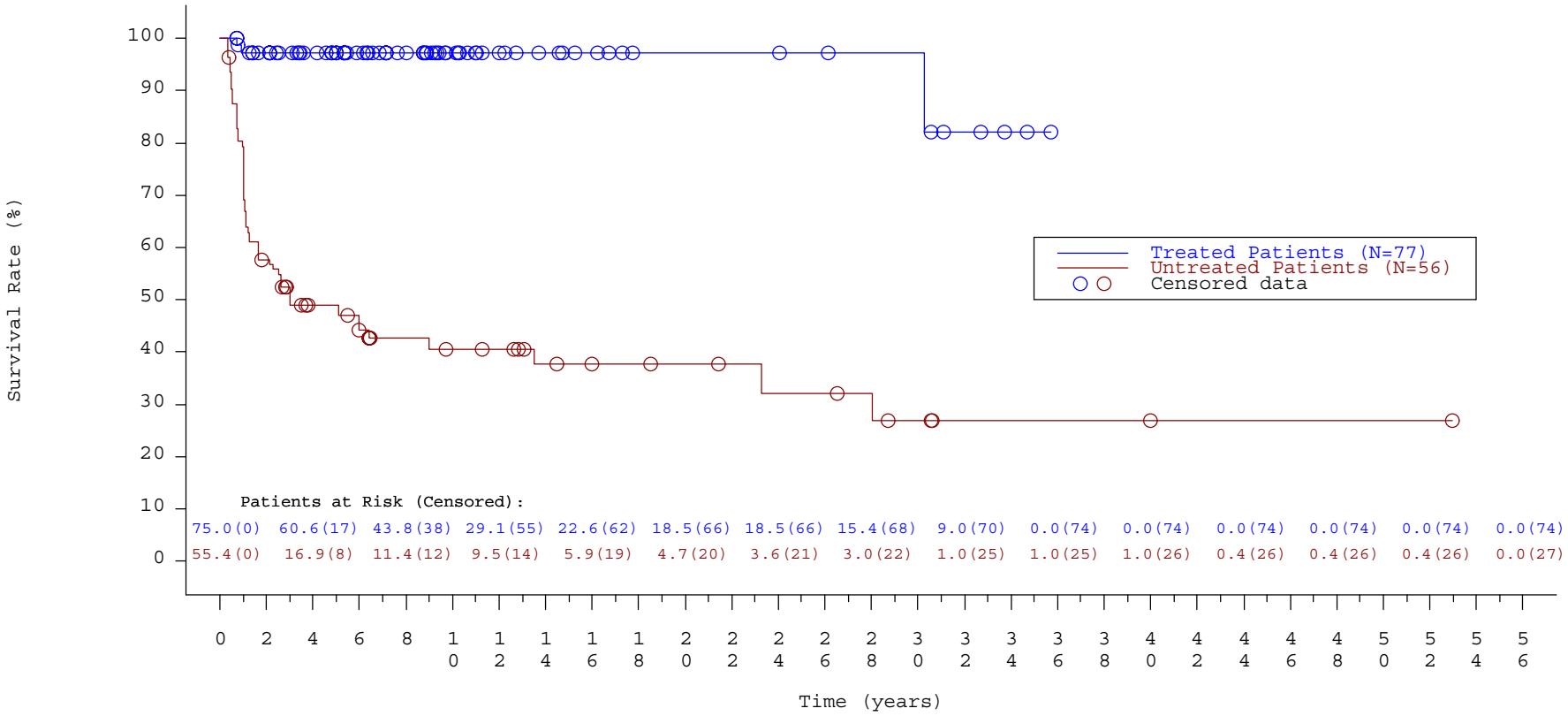


EP=Evaluable Population, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: N = number of participants in the subgroup and treatment group

Program: f_diagpr, 2026-03-20 at 14:43 Page 1 of 1

Figure 3.1
Kaplan-Meier Curves for Time to Death since TK2d Symptom Onset
Analysis Set: EP - using IPTW

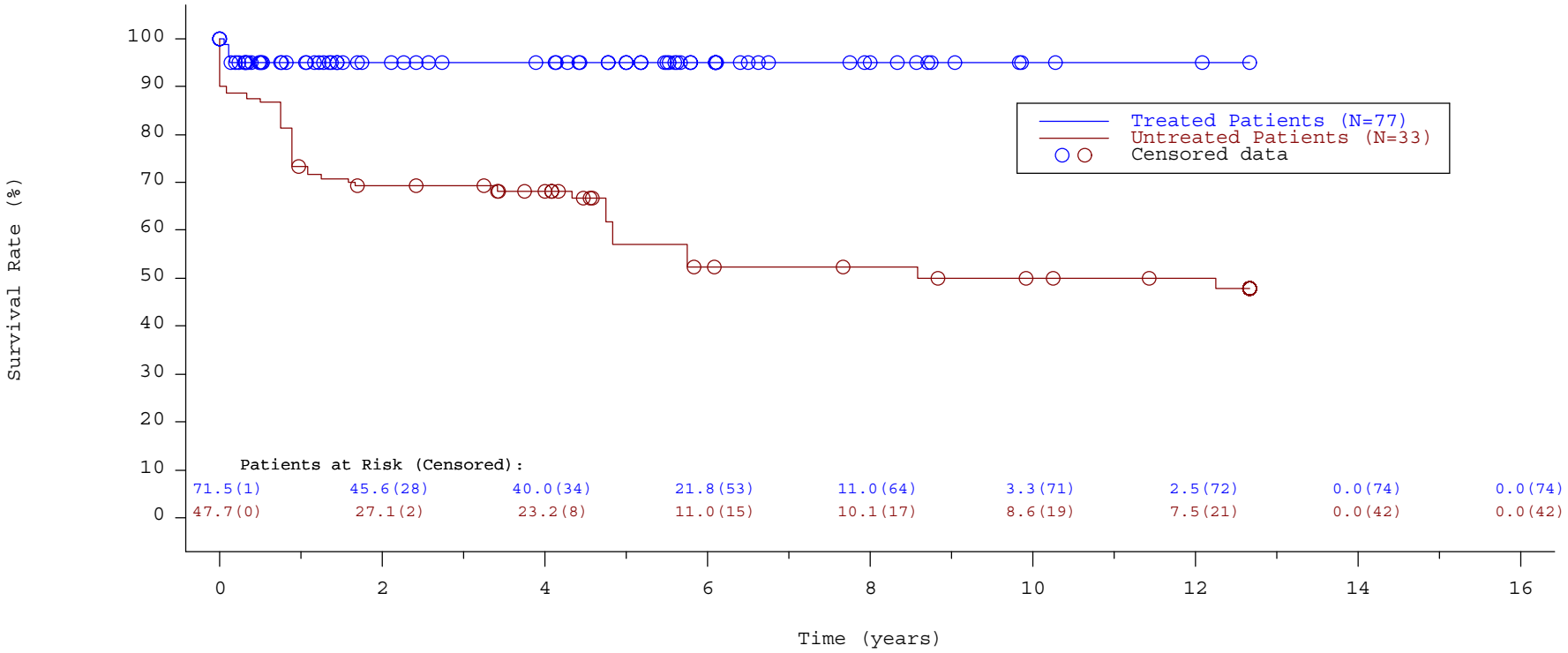
Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)



EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: The number inside the plot represents the number of patients at risk at the given timepoint.
Note: The IPTW method assigns weights to individual patients. Consequently, the number of patients at risk is presented as weighted values, which may include decimal places.

Figure 4.1
Kaplan-Meier Curves for Time to Death since Treatment Start
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

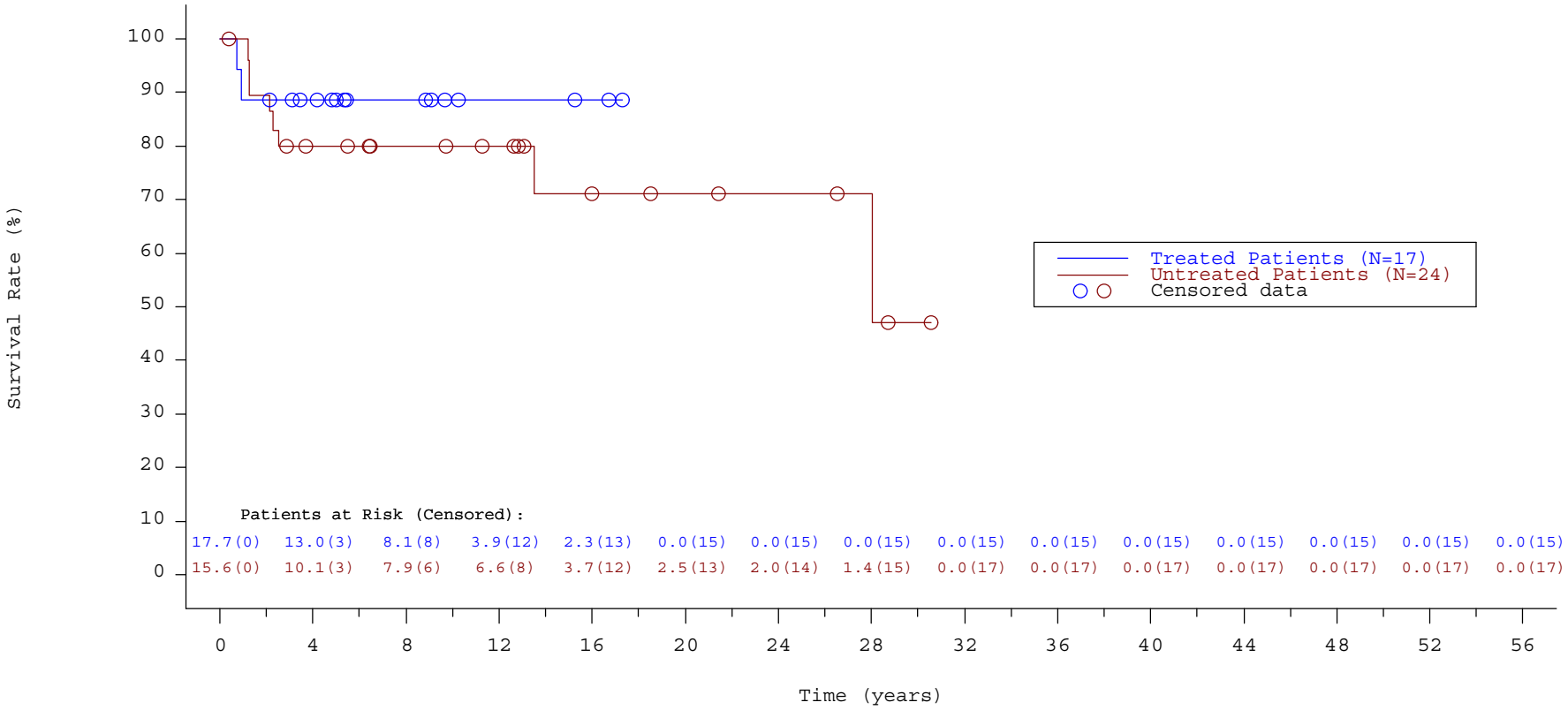
Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)



EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: The number inside the plot represents the number of patients at risk at the given timepoint.
Note: The IPTW method assigns weights to individual patients. Consequently, the number of patients at risk is presented as weighted values, which may include decimal places.
Note: The latest possible censoring for untreated patients considers the longest survival time of treated patients. One untreated patient died after the maximal time to event of the treated population and was analysed as censored patient.

Figure 5.1
Kaplan Meier curves for Time to Death since TK2d symptom onset by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW

Geographic Region: North America

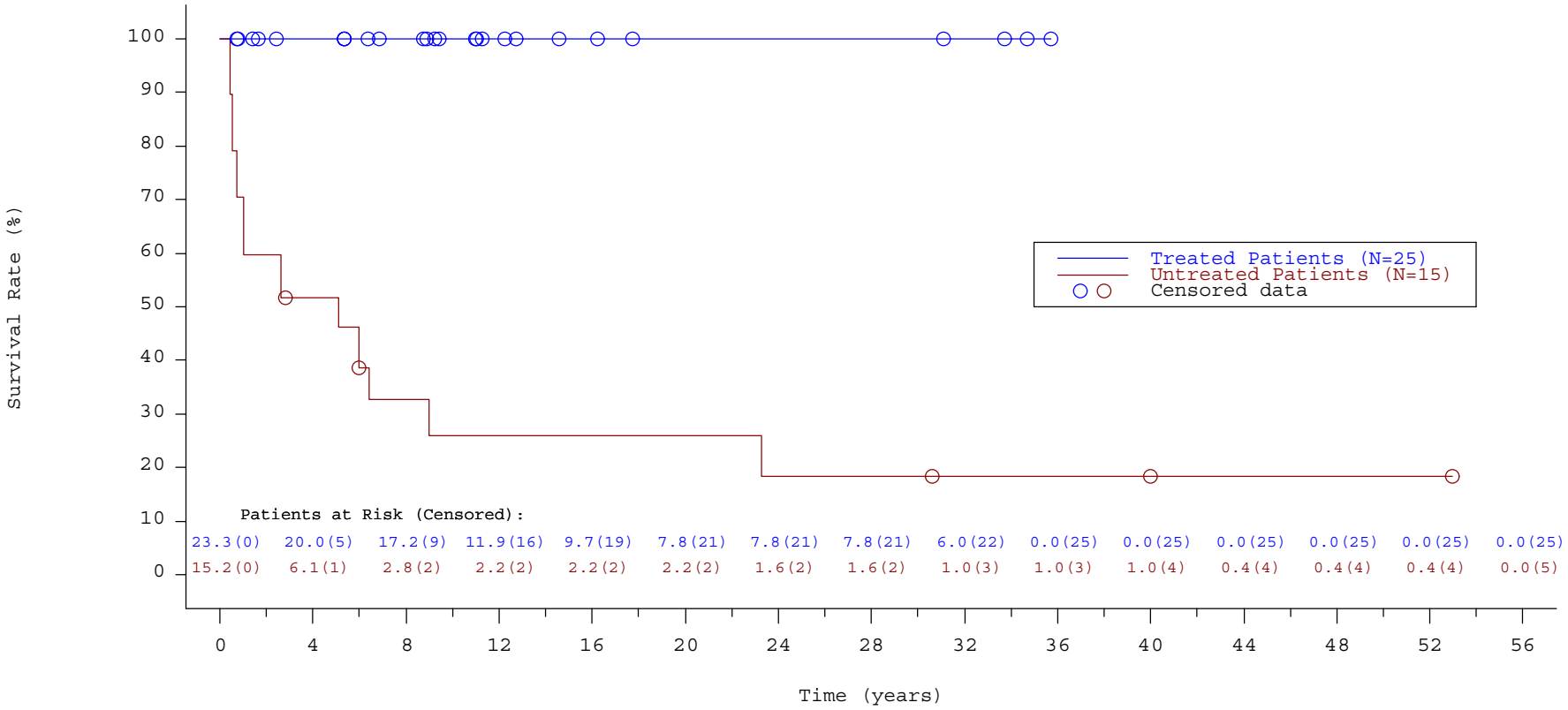


EP=Evaluable Population, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: The number inside the plot represents the number of patients at risk at the given timepoint.
Note: The IPTW method assigns weights to individual patients. Consequently, the number of patients at risk is presented as weighted values, which may include decimal places.

Program: f_kmsub, 2026-03-20 at 14:42

Figure 5.1
Kaplan Meier curves for Time to Death since TK2d symptom onset by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW

Geographic Region: Europe

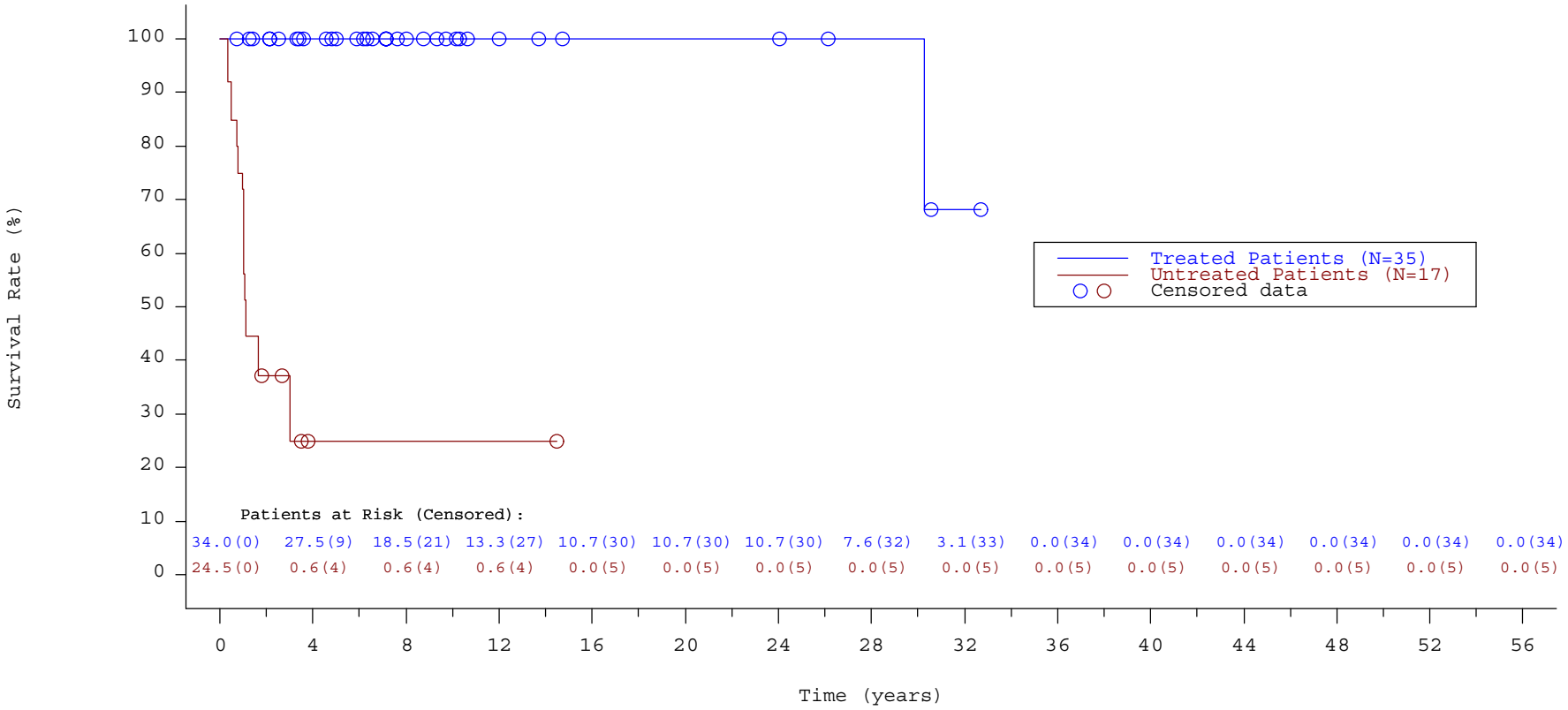


EP=Evaluable Population, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: The number inside the plot represents the number of patients at risk at the given timepoint.
Note: The IPTW method assigns weights to individual patients. Consequently, the number of patients at risk is presented as weighted values, which may include decimal places.

Program: f_kmsub, 2026-03-20 at 14:42

Figure 5.1
Kaplan Meier curves for Time to Death since TK2d symptom onset by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW

Geographic Region: Rest of World



EP=Evaluable Population, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: The number inside the plot represents the number of patients at risk at the given timepoint.
Note: The IPTW method assigns weights to individual patients. Consequently, the number of patients at risk is presented as weighted values, which may include decimal places.

Program: f_kmsub, 2026-03-20 at 14:42

Table 1
Disposition of Analysis Sets
Analysis Set: All Patients

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Analysis Set	Treated Patients n (%)	Untreated Patients n (%)	All Patients n (%)
	N=82	N=117	N=199
Full Analysis Set (FAS)	82 (100)	117 (100)	199 (100)
Evaluable Population (EP)*	82 (100)	93 (79.5)	175 (87.9)
EP - using IPTW*	77 (93.9)	56 (47.9)	133 (66.8)
EP - using IPTW after imputation*	77 (93.9)	33 (28.2)	110 (55.3)
EP - after matching (primary [ISE - report])*	78 (95.1)	78 (66.7)	156 (78.4)
	N=50		
Safety Set (SS)	50 (100)	NA	NA
	N=29		
Enrolled Set (ES) - Only Study TK0114 (unique patients)	29 (100)	NA	NA

* Percentages are based on FAS.
NA=Not applicable, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, ISE=Integrated Summary of Efficacy, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: One patient was excluded from the FAS due to missing genetic confirmation of TK2d.
Note: The different Ns indicate the different denominators that are used in the calculation of percentages within each block.

Table 1.1
Disposition of Analysis Sets (EP-complete cases and FAS-complete cases)
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Analysis Set	Treated Patients N=82 n (%)	Untreated Patients N=117 n (%)	All Patients N=199 n (%)
Full Analysis Set (FAS)-complete cases	77 (93.9)	57 (48.7)	134 (67.3)
Evaluable Population (EP)-complete cases	77 (93.9)	56 (47.9)	133 (66.8)

Full Analysis Set (FAS)-complete cases = FAS based on complete cases, Evaluable Population (EP)-complete cases = EP based on complete cases, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: Participants are considered complete cases if they have non-missing values for all variables used in estimating the propensity scores. These variables include: age of onset of TK2D symptoms, gender (Female, Male), birth year group (<2000, >=2000), geographic region of residence (Europe, North America, Rest of World), and whether the participant was the first in their family diagnosed with TK2d (Yes, No).

Table 2.1
Study Participation Duration, Treatment Duration, Average Daily Dose and Duration of Observation
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117
Study participation duration (months)	n	82	NA
	Mean (SD)	53.10 (41.44)	
	Median	54.78	
	Min	0.0	
	Max	164.7	
Treatment duration (months)	n	82	NA
	Mean (SD)	51.50 (41.64)	
	Median	54.76	
	Min	0.0	
	Max	157.1	

Max=Maximum, Min=Minimum, NA=Not Applicable, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary. Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
Note: Treatment duration (months) will be calculated as (last treatment date minus first treatment date plus one)/28. In case of breaks between treatment days the sum of days with treatment only will be considered.
Note: Study participation duration is defined as last contact date - informed consent date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - informed consent date +1 for ongoing patients.
Note: Only patients who reached maintenance phase are considered for the average daily dose during maintenance.
Note: Duration of observation is defined as last contact date - symptom onset date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - symptom onset date +1 for ongoing patients.

Table 2.1
Study Participation Duration, Treatment Duration, Average Daily Dose and Duration of Observation
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117
Treatment duration (categories)			
1 day	n (%)	1 (1.2)	NA
2 days to <1 month	n (%)	1 (1.2)	NA
1 month to <3 months	n (%)	3 (3.7)	NA
3 months to <6 months	n (%)	7 (8.5)	NA
6 months to <9 months	n (%)	5 (6.1)	NA
9 months to <12 months	n (%)	2 (2.4)	NA
12 months to <15 months	n (%)	1 (1.2)	NA
15 months to <18 months	n (%)	6 (7.3)	NA
18 months to <2 years	n (%)	7 (8.5)	NA
2 years to <5 years	n (%)	16 (19.5)	NA
5 years or more	n (%)	33 (40.2)	NA

Max=Maximum, Min=Minimum, NA=Not Applicable, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary. Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
Note: Treatment duration (months) will be calculated as (last treatment date minus first treatment date plus one)/28. In case of breaks between treatment days the sum of days with treatment only will be considered.
Note: Study participation duration is defined as last contact date - informed consent date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - informed consent date +1 for ongoing patients.
Note: Only patients who reached maintenance phase are considered for the average daily dose during maintenance.
Note: Duration of observation is defined as last contact date - symptom onset date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - symptom onset date +1 for ongoing patients.

Table 2.1
Study Participation Duration, Treatment Duration, Average Daily Dose and Duration of Observation
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117
Average daily dose during Maintenance Phase (from Day 28 relative to first treatment date) (mg/kg/day)	n	80	NA
	Mean (SD)	365.61 (58.02)	
	Median	394.26	
	Min	154.5	
	Max	403.5	
Duration of Observation (months)	n	82	59
	Mean (SD)	134.19 (116.17)	117.31 (148.53)
	Median	102.01	49.44
	Min	9.7	4.3
	Max	464.2	688.5

Max=Maximum, Min=Minimum, NA=Not Applicable, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary. Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
Note: Treatment duration (months) will be calculated as (last treatment date minus first treatment date plus one)/28. In case of breaks between treatment days the sum of days with treatment only will be considered.
Note: Study participation duration is defined as last contact date - informed consent date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - informed consent date +1 for ongoing patients.
Note: Only patients who reached maintenance phase are considered for the average daily dose during maintenance.
Note: Duration of observation is defined as last contact date - symptom onset date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - symptom onset date +1 for ongoing patients.

Table 2.2
Study Participation Duration, Treatment Duration, Average Daily Dose and Duration of Observation
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93
Study participation duration (months)	n	82	NA
	Mean (SD)	53.10 (41.44)	
	Median	54.78	
	Min	0.0	
	Max	164.7	
Treatment duration (months)	n	82	NA
	Mean (SD)	51.50 (41.64)	
	Median	54.76	
	Min	0.0	
	Max	157.1	

Max=Maximum, Min=Minimum, NA=Not Applicable, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary. Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
Note: Treatment duration (months) will be calculated as (last treatment date minus first treatment date plus one)/28. In case of breaks between treatment days the sum of days with treatment only will be considered.
Note: Study participation duration is defined as last contact date - informed consent date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - informed consent date +1 for ongoing patients.
Note: Only patients who reached maintenance phase are considered for the average daily dose during maintenance.
Note: Duration of observation is defined as last contact date - symptom onset date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - symptom onset date +1 for ongoing patients.

Table 2.2
Study Participation Duration, Treatment Duration, Average Daily Dose and Duration of Observation
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93
Treatment duration (categories)			
1 day	n (%)	1 (1.2)	NA
2 days to <1 month	n (%)	1 (1.2)	NA
1 month to <3 months	n (%)	3 (3.7)	NA
3 months to <6 months	n (%)	7 (8.5)	NA
6 months to <9 months	n (%)	5 (6.1)	NA
9 months to <12 months	n (%)	2 (2.4)	NA
12 months to <15 months	n (%)	1 (1.2)	NA
15 months to <18 months	n (%)	6 (7.3)	NA
18 months to <2 years	n (%)	7 (8.5)	NA
2 years to <5 years	n (%)	16 (19.5)	NA
5 years or more	n (%)	33 (40.2)	NA

Max=Maximum, Min=Minimum, NA=Not Applicable, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary. Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
Note: Treatment duration (months) will be calculated as (last treatment date minus first treatment date plus one)/28. In case of breaks between treatment days the sum of days with treatment only will be considered.
Note: Study participation duration is defined as last contact date - informed consent date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - informed consent date +1 for ongoing patients.
Note: Only patients who reached maintenance phase are considered for the average daily dose during maintenance.
Note: Duration of observation is defined as last contact date - symptom onset date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - symptom onset date +1 for ongoing patients.

Table 2.2
Study Participation Duration, Treatment Duration, Average Daily Dose and Duration of Observation
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93
Average daily dose during Maintenance Phase (from Day 28 relative to first treatment date) (mg/kg/day)	n	80	NA
	Mean (SD)	365.61 (58.02)	
	Median	394.26	
	Min	154.5	
	Max	403.5	
Duration of Observation (months)	n	82	59
	Mean (SD)	134.19 (116.17)	117.31 (148.53)
	Median	102.01	49.44
	Min	9.7	4.3
	Max	464.2	688.5

Max=Maximum, Min=Minimum, NA=Not Applicable, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary. Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
Note: Treatment duration (months) will be calculated as (last treatment date minus first treatment date plus one)/28. In case of breaks between treatment days the sum of days with treatment only will be considered.
Note: Study participation duration is defined as last contact date - informed consent date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - informed consent date +1 for ongoing patients.
Note: Only patients who reached maintenance phase are considered for the average daily dose during maintenance.
Note: Duration of observation is defined as last contact date - symptom onset date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - symptom onset date +1 for ongoing patients.

Table 2.3
Study Participation Duration, Treatment Duration, Average Daily Dose and Duration of Observation
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56
Study participation duration (months)	n	77	NA
	Mean (SD)	52.98 (42.02)	
	Median	53.89	
	Min	0.0	
	Max	164.7	
Treatment duration (months)	n	77	NA
	Mean (SD)	51.46 (42.28)	
	Median	53.89	
	Min	0.0	
	Max	157.1	

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, NA=Not Applicable, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: n represents the number of patients contributing to the summary. Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Note: Treatment duration (months) will be calculated as (last treatment date minus first treatment date plus one)/28. In case of breaks between treatment days the sum of days with treatment only will be considered.

Note: Study participation duration is defined as last contact date - informed consent date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - informed consent date +1 for ongoing patients.

Note: Only patients who reached maintenance phase are considered for the average daily dose during maintenance.

Note: Duration of observation is defined as last contact date - symptom onset date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - symptom onset date +1 for ongoing patients.

Table 2.3
Study Participation Duration, Treatment Duration, Average Daily Dose and Duration of Observation
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56
Treatment duration (categories)			
1 day	n (%)	1 (1.3)	NA
2 days to <1 month	n (%)	1 (1.3)	NA
1 month to <3 months	n (%)	3 (3.9)	NA
3 months to <6 months	n (%)	7 (9.1)	NA
6 months to <9 months	n (%)	5 (6.5)	NA
9 months to <12 months	n (%)	2 (2.6)	NA
12 months to <15 months	n (%)	1 (1.3)	NA
15 months to <18 months	n (%)	5 (6.5)	NA
18 months to <2 years	n (%)	6 (7.8)	NA
2 years to <5 years	n (%)	15 (19.5)	NA
5 years or more	n (%)	31 (40.3)	NA

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, NA=Not Applicable, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: n represents the number of patients contributing to the summary. Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Note: Treatment duration (months) will be calculated as (last treatment date minus first treatment date plus one)/28. In case of breaks between treatment days the sum of days with treatment only will be considered.

Note: Study participation duration is defined as last contact date - informed consent date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - informed consent date +1 for ongoing patients.

Note: Only patients who reached maintenance phase are considered for the average daily dose during maintenance.

Note: Duration of observation is defined as last contact date - symptom onset date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - symptom onset date +1 for ongoing patients.

Table 2.3
Study Participation Duration, Treatment Duration, Average Daily Dose and Duration of Observation
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56
Average daily dose during Maintenance Phase (from Day 28 relative to first treatment date) (mg/kg/day)	n	75	NA
	Mean (SD)	366.82 (55.92)	
	Median	393.67	
	Min	154.5	
	Max	401.7	
Duration of Observation (months)	n	77	56
	Mean (SD)	130.51 (115.43)	117.36 (152.27)
	Median	99.73	46.77
	Min	9.7	4.3
	Max	464.2	688.5

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, NA=Not Applicable, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: n represents the number of patients contributing to the summary. Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Note: Treatment duration (months) will be calculated as (last treatment date minus first treatment date plus one)/28. In case of breaks between treatment days the sum of days with treatment only will be considered.

Note: Study participation duration is defined as last contact date - informed consent date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - informed consent date +1 for ongoing patients.

Note: Only patients who reached maintenance phase are considered for the average daily dose during maintenance.

Note: Duration of observation is defined as last contact date - symptom onset date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - symptom onset date +1 for ongoing patients.

Table 2.4
Study Participation Duration, Treatment Duration, Average Daily Dose and Duration of Observation
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33
Study participation duration (months)	n	77	NA
	Mean (SD)	52.98 (42.02)	
	Median	53.89	
	Min	0.0	
	Max	164.7	
Treatment duration (months)	n	77	NA
	Mean (SD)	51.46 (42.28)	
	Median	53.89	
	Min	0.0	
	Max	157.1	

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, NA=Not Applicable, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: n represents the number of patients contributing to the summary. Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Note: Treatment duration (months) will be calculated as (last treatment date minus first treatment date plus one)/28. In case of breaks between treatment days the sum of days with treatment only will be considered.

Note: Study participation duration is defined as last contact date - informed consent date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - informed consent date +1 for ongoing patients.

Note: Only patients who reached maintenance phase are considered for the average daily dose during maintenance.

Note: Duration of observation is defined as last contact date - symptom onset date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - symptom onset date +1 for ongoing patients.

Table 2.4
Study Participation Duration, Treatment Duration, Average Daily Dose and Duration of Observation
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33
Treatment duration (categories)			
1 day	n (%)	1 (1.3)	NA
2 days to <1 month	n (%)	1 (1.3)	NA
1 month to <3 months	n (%)	3 (3.9)	NA
3 months to <6 months	n (%)	7 (9.1)	NA
6 months to <9 months	n (%)	5 (6.5)	NA
9 months to <12 months	n (%)	2 (2.6)	NA
12 months to <15 months	n (%)	1 (1.3)	NA
15 months to <18 months	n (%)	5 (6.5)	NA
18 months to <2 years	n (%)	6 (7.8)	NA
2 years to <5 years	n (%)	15 (19.5)	NA
5 years or more	n (%)	31 (40.3)	NA

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, NA=Not Applicable, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: n represents the number of patients contributing to the summary. Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Note: Treatment duration (months) will be calculated as (last treatment date minus first treatment date plus one)/28. In case of breaks between treatment days the sum of days with treatment only will be considered.

Note: Study participation duration is defined as last contact date - informed consent date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - informed consent date +1 for ongoing patients.

Note: Only patients who reached maintenance phase are considered for the average daily dose during maintenance.

Note: Duration of observation is defined as last contact date - symptom onset date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - symptom onset date +1 for ongoing patients.

Table 2.4
Study Participation Duration, Treatment Duration, Average Daily Dose and Duration of Observation
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33
Average daily dose during Maintenance Phase (from Day 28 relative to first treatment date) (mg/kg/day)	n	75	NA
	Mean (SD)	366.82 (55.92)	
	Median	393.67	
	Min	154.5	
	Max	401.7	
Duration of Observation (months)	n	77	33
	Mean (SD)	130.51 (115.43)	177.79 (172.54)
	Median	99.73	126.39
	Min	9.7	6.7
	Max	464.2	688.5

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, NA=Not Applicable, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: n represents the number of patients contributing to the summary. Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Note: Treatment duration (months) will be calculated as (last treatment date minus first treatment date plus one)/28. In case of breaks between treatment days the sum of days with treatment only will be considered.

Note: Study participation duration is defined as last contact date - informed consent date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - informed consent date +1 for ongoing patients.

Note: Only patients who reached maintenance phase are considered for the average daily dose during maintenance.

Note: Duration of observation is defined as last contact date - symptom onset date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - symptom onset date +1 for ongoing patients.

Table 2.5
Study Participation Duration, Treatment Duration, Average Daily Dose and Duration of Observation
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=50
Study participation duration (months)	n	50
	Mean (SD)	76.73 (35.80)
	Median	73.37
	Min	0.9
	Max	164.7
Treatment duration (months)	n	50
	Mean (SD)	73.57 (37.26)
	Median	71.79
	Min	0.7
	Max	157.1

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary. Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
Note: Treatment duration (months) will be calculated as (last treatment date minus first treatment date plus one)/28. In case of breaks between treatment days the sum of days with treatment only will be considered.
Note: Study participation duration is defined as last contact date - informed consent date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - informed consent date +1 for ongoing patients.
Note: Only patients who reached maintenance phase are considered for the average daily dose during maintenance.
Note: Duration of observation is defined as last contact date - symptom onset date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - symptom onset date +1 for ongoing patients.

Table 2.5
Study Participation Duration, Treatment Duration, Average Daily Dose and Duration of Observation
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=50
Treatment duration (categories)		
1 day	n (%)	0
2 days to <1 month	n (%)	2 (4.0)
1 month to <3 months	n (%)	1 (2.0)
3 months to <6 months	n (%)	2 (4.0)
6 months to <9 months	n (%)	0
9 months to <12 months	n (%)	0
12 months to <15 months	n (%)	0
15 months to <18 months	n (%)	1 (2.0)
18 months to <2 years	n (%)	0
2 years to <5 years	n (%)	12 (24.0)
5 years or more	n (%)	32 (64.0)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary. Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
Note: Treatment duration (months) will be calculated as (last treatment date minus first treatment date plus one)/28. In case of breaks between treatment days the sum of days with treatment only will be considered.
Note: Study participation duration is defined as last contact date - informed consent date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - informed consent date +1 for ongoing patients.
Note: Only patients who reached maintenance phase are considered for the average daily dose during maintenance.
Note: Duration of observation is defined as last contact date - symptom onset date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - symptom onset date +1 for ongoing patients.

Table 2.5
Study Participation Duration, Treatment Duration, Average Daily Dose and Duration of Observation
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=50
Average daily dose during Maintenance Phase (from Day 28 relative to first treatment date) (mg/kg/day)	n	48
	Mean (SD)	365.05 (67.19)
	Median	399.13
	Min	170.6
	Max	536.5
Duration of Observation (months)	n	50
	Mean (SD)	142.96 (116.49)
	Median	118.50
	Min	9.7
	Max	464.2

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary. Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
Note: Treatment duration (months) will be calculated as (last treatment date minus first treatment date plus one)/28. In case of breaks between treatment days the sum of days with treatment only will be considered.
Note: Study participation duration is defined as last contact date - informed consent date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - informed consent date +1 for ongoing patients.
Note: Only patients who reached maintenance phase are considered for the average daily dose during maintenance.
Note: Duration of observation is defined as last contact date - symptom onset date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - symptom onset date +1 for ongoing patients.

Table 2.6
Study Participation Duration, Treatment Duration, Average Daily Dose and Duration of Observation
Analysis Set: Enrolled Set (ES) - Only Study TK0114 (unique patients)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=29
Study participation duration (months)	n	29
	Mean (SD)	14.97 (12.32)
	Median	12.39
	Min	0.0
	Max	58.2
Treatment duration (months)	n	29
	Mean (SD)	13.05 (11.94)
	Median	9.86
	Min	0.0
	Max	57.5

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary. Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
Note: Treatment duration (months) will be calculated as (last treatment date minus first treatment date plus one)/28. In case of breaks between treatment days the sum of days with treatment only will be considered.
Note: Study participation duration is defined as last contact date - informed consent date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - informed consent date +1 for ongoing patients.
Note: Only patients who reached maintenance phase are considered for the average daily dose during maintenance.
Note: Duration of observation is defined as last contact date - symptom onset date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - symptom onset date +1 for ongoing patients.

Table 2.6
Study Participation Duration, Treatment Duration, Average Daily Dose and Duration of Observation
Analysis Set: Enrolled Set (ES) - Only Study TK0114 (unique patients)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=29
Treatment duration (categories)		
1 day	n (%)	1 (3.4)
2 days to <1 month	n (%)	0
1 month to <3 months	n (%)	2 (6.9)
3 months to <6 months	n (%)	6 (20.7)
6 months to <9 months	n (%)	5 (17.2)
9 months to <12 months	n (%)	2 (6.9)
12 months to <15 months	n (%)	1 (3.4)
15 months to <18 months	n (%)	4 (13.8)
18 months to <2 years	n (%)	5 (17.2)
2 years to <5 years	n (%)	3 (10.3)
5 years or more	n (%)	0

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary. Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
Note: Treatment duration (months) will be calculated as (last treatment date minus first treatment date plus one)/28. In case of breaks between treatment days the sum of days with treatment only will be considered.
Note: Study participation duration is defined as last contact date - informed consent date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - informed consent date +1 for ongoing patients.
Note: Only patients who reached maintenance phase are considered for the average daily dose during maintenance.
Note: Duration of observation is defined as last contact date - symptom onset date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - symptom onset date +1 for ongoing patients.

Table 2.6
Study Participation Duration, Treatment Duration, Average Daily Dose and Duration of Observation
Analysis Set: Enrolled Set (ES) - Only Study TK0114 (unique patients)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=29
Average daily dose during Maintenance Phase (from Day 28 relative to first treatment date) (mg/kg/day)	n	28
	Mean (SD)	362.60 (61.02)
	Median	386.47
	Min	154.5
	Max	401.7
Duration of Observation (months)	n	29
	Mean (SD)	98.83 (103.54)
	Median	62.82
	Min	9.7
	Max	397.6

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary. Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
Note: Treatment duration (months) will be calculated as (last treatment date minus first treatment date plus one)/28. In case of breaks between treatment days the sum of days with treatment only will be considered.
Note: Study participation duration is defined as last contact date - informed consent date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - informed consent date +1 for ongoing patients.
Note: Only patients who reached maintenance phase are considered for the average daily dose during maintenance.
Note: Duration of observation is defined as last contact date - symptom onset date +1 for discontinued /completed patients and most recent treatment date - symptom onset date +1 for ongoing patients.

Table 3.1
Summary of Discontinuation by Reason until last Visit
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Reason	Treated Patients N=82 n (%)
Study discontinuation	Any	2 (2.4)
	Adverse event	1 (1.2)
	Death	1 (1.2)
	Lack of efficacy	0
	Lost to follow-up	0
	Non-compliance with study drug	0
	Physician decision	0
	Pregnancy	0
	Progressive disease	0
	Protocol deviation	0
	Site terminated by sponsor	0
	Study terminated by sponsor	0
	Withdrawal by parent or guardian	0
	Withdrawal by patient	0
	Other	0

TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: Two patients in study TK0107 who had a fatal outcome of an AE were not counted as patients who discontinued the study due to the retrospective character of the study. In this study all patients have been counted as 'completed the study' when data for historical disease characteristics and treatment have been collected regardless of the status alive (yes/no).

Table 3.1
Summary of Discontinuation by Reason until last Visit
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Reason	Treated Patients N=82 n (%)
Study drug discontinuation	Any	4 (4.9)
	Adverse event	3 (3.7)
	Death	1 (1.2)
	Lack of efficacy	0
	Lost to follow-up	0
	Non-compliance with study drug	0
	Physician decision	0
	Pregnancy	0
	Progressive disease	0
	Protocol deviation	0
	Site terminated by sponsor	0
	Study terminated by sponsor	0
	Withdrawal by parent or guardian	0
	Withdrawal by patient	0
	Other	0

TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: Two patients in study TK0107 who had a fatal outcome of an AE were not counted as patients who discontinued the study due to the retrospective character of the study. In this study all patients have been counted as 'completed the study' when data for historical disease characteristics and treatment have been collected regardless of the status alive (yes/no).

Table 3.2
Summary of Discontinuation by Reason until last Visit
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Reason	Treated Patients N=82 n (%)
Study discontinuation	Any	2 (2.4)
	Adverse event	1 (1.2)
	Death	1 (1.2)
	Lack of efficacy	0
	Lost to follow-up	0
	Non-compliance with study drug	0
	Physician decision	0
	Pregnancy	0
	Progressive disease	0
	Protocol deviation	0
	Site terminated by sponsor	0
	Study terminated by sponsor	0
	Withdrawal by parent or guardian	0
	Withdrawal by patient	0
	Other	0

TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: Two patients in study TK0107 who had a fatal outcome of an AE were not counted as patients who discontinued the study due to the retrospective character of the study. In this study all patients have been counted as 'completed the study' when data for historical disease characteristics and treatment have been collected regardless of the status alive (yes/no).

Table 3.2
Summary of Discontinuation by Reason until last Visit
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Reason	Treated Patients N=82 n (%)
Study drug discontinuation	Any	4 (4.9)
	Adverse event	3 (3.7)
	Death	1 (1.2)
	Lack of efficacy	0
	Lost to follow-up	0
	Non-compliance with study drug	0
	Physician decision	0
	Pregnancy	0
	Progressive disease	0
	Protocol deviation	0
	Site terminated by sponsor	0
	Study terminated by sponsor	0
	Withdrawal by parent or guardian	0
	Withdrawal by patient	0
	Other	0

TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: Two patients in study TK0107 who had a fatal outcome of an AE were not counted as patients who discontinued the study due to the retrospective character of the study. In this study all patients have been counted as 'completed the study' when data for historical disease characteristics and treatment have been collected regardless of the status alive (yes/no).

Table 3.3
Summary of Discontinuation by Reason until last Visit
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Reason	Treated Patients N=77 n (%)
Study discontinuation	Any	2 (2.6)
	Adverse event	1 (1.3)
	Death	1 (1.3)
	Lack of efficacy	0
	Lost to follow-up	0
	Non-compliance with study drug	0
	Physician decision	0
	Pregnancy	0
	Progressive disease	0
	Protocol deviation	0
	Site terminated by sponsor	0
	Study terminated by sponsor	0
	Withdrawal by parent or guardian	0
	Withdrawal by patient	0
	Other	0

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: Two patients in study TK0107 who had a fatal outcome of an AE were not counted as patients who discontinued the study due to the retrospective character of the study. In this study all patients have been counted as 'completed the study' when data for historical disease characteristics and treatment have been collected regardless of the status alive (yes/no).

Table 3.3
Summary of Discontinuation by Reason until last Visit
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Reason	Treated Patients N=77 n (%)
Study drug discontinuation	Any	4 (5.2)
	Adverse event	3 (3.9)
	Death	1 (1.3)
	Lack of efficacy	0
	Lost to follow-up	0
	Non-compliance with study drug	0
	Physician decision	0
	Pregnancy	0
	Progressive disease	0
	Protocol deviation	0
	Site terminated by sponsor	0
	Study terminated by sponsor	0
	Withdrawal by parent or guardian	0
	Withdrawal by patient	0
	Other	0

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: Two patients in study TK0107 who had a fatal outcome of an AE were not counted as patients who discontinued the study due to the retrospective character of the study. In this study all patients have been counted as 'completed the study' when data for historical disease characteristics and treatment have been collected regardless of the status alive (yes/no).

Table 3.4
Summary of Discontinuation by Reason until last Visit
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Reason	Treated Patients N=77 n (%)
Study discontinuation	Any	2 (2.6)
	Adverse event	1 (1.3)
	Death	1 (1.3)
	Lack of efficacy	0
	Lost to follow-up	0
	Non-compliance with study drug	0
	Physician decision	0
	Pregnancy	0
	Progressive disease	0
	Protocol deviation	0
	Site terminated by sponsor	0
	Study terminated by sponsor	0
	Withdrawal by parent or guardian	0
	Withdrawal by patient	0
	Other	0

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: Two patients in study TK0107 who had a fatal outcome of an AE were not counted as patients who discontinued the study due to the retrospective character of the study. In this study all patients have been counted as 'completed the study' when data for historical disease characteristics and treatment have been collected regardless of the status alive (yes/no).

Table 3.4
Summary of Discontinuation by Reason until last Visit
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Reason	Treated Patients N=77 n (%)
Study drug discontinuation	Any	4 (5.2)
	Adverse event	3 (3.9)
	Death	1 (1.3)
	Lack of efficacy	0
	Lost to follow-up	0
	Non-compliance with study drug	0
	Physician decision	0
	Pregnancy	0
	Progressive disease	0
	Protocol deviation	0
	Site terminated by sponsor	0
	Study terminated by sponsor	0
	Withdrawal by parent or guardian	0
	Withdrawal by patient	0
	Other	0

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: Two patients in study TK0107 who had a fatal outcome of an AE were not counted as patients who discontinued the study due to the retrospective character of the study. In this study all patients have been counted as 'completed the study' when data for historical disease characteristics and treatment have been collected regardless of the status alive (yes/no).

Table 3.5
Summary of Discontinuation by Reason until last Visit
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Reason	Treated Patients N=50 n (%)
Study discontinuation	Any	0
	Adverse event	0
	Death	0
	Lack of efficacy	0
	Lost to follow-up	0
	Non-compliance with study drug	0
	Physician decision	0
	Pregnancy	0
	Progressive disease	0
	Protocol deviation	0
	Site terminated by sponsor	0
	Study terminated by sponsor	0
	Withdrawal by parent or guardian	0
	Withdrawal by patient	0
	Other	0

TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: Two patients in study TK0107 who had a fatal outcome of an AE were not counted as patients who discontinued the study due to the retrospective character of the study. In this study all patients have been counted as 'completed the study' when data for historical disease characteristics and treatment have been collected regardless of the status alive (yes/no).

Table 3.5
Summary of Discontinuation by Reason until last Visit
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Reason	Treated Patients N=50 n (%)
Study drug discontinuation	Any	2 (4.0)
	Adverse event	2 (4.0)
	Death	0
	Lack of efficacy	0
	Lost to follow-up	0
	Non-compliance with study drug	0
	Physician decision	0
	Pregnancy	0
	Progressive disease	0
	Protocol deviation	0
	Site terminated by sponsor	0
	Study terminated by sponsor	0
	Withdrawal by parent or guardian	0
	Withdrawal by patient	0
	Other	0

TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: Two patients in study TK0107 who had a fatal outcome of an AE were not counted as patients who discontinued the study due to the retrospective character of the study. In this study all patients have been counted as 'completed the study' when data for historical disease characteristics and treatment have been collected regardless of the status alive (yes/no).

Table 3.6
Summary of Discontinuation by Reason until last Visit
Analysis Set: Enrolled Set (ES) - Only study TK0114 (unique patients)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Reason	Treated Patients N=29 n (%)
Study discontinuation	Any	2 (6.9)
	Adverse event	1 (3.4)
	Death	1 (3.4)
	Lack of efficacy	0
	Lost to follow-up	0
	Non-compliance with study drug	0
	Physician decision	0
	Pregnancy	0
	Progressive disease	0
	Protocol deviation	0
	Site terminated by sponsor	0
	Study terminated by sponsor	0
	Withdrawal by parent or guardian	0
	Withdrawal by patient	0
	Other	0

TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Table 3.6
Summary of Discontinuation by Reason until last Visit
Analysis Set: Enrolled Set (ES) - Only study TK0114 (unique patients)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Reason	Treated Patients N=29 n (%)
Study drug discontinuation	Any	2 (6.9)
	Adverse event	1 (3.4)
	Death	1 (3.4)
	Lack of efficacy	0
	Lost to follow-up	0
	Non-compliance with study drug	0
	Physician decision	0
	Pregnancy	0
	Progressive disease	0
	Protocol deviation	0
	Site terminated by sponsor	0
	Study terminated by sponsor	0
	Withdrawal by parent or guardian	0
	Withdrawal by patient	0
	Other	0

TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Table 4.1
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117	All Patients N=199
Muscle biopsy findings				
Cox deficiency	n (%)	6 (7.3)	0	6 (3.0)
Ragged red fibers	n (%)	5 (6.1)	0	5 (2.5)
Cox deficiency and Ragged red fibers	n (%)	11 (13.4)	0	11 (5.5)
Necrotizing myopathy with dystrophic features	n (%)	1 (1.2)	0	1 (0.5)
Other	n (%)	1 (1.2)	0	1 (0.5)
Missing	n (%)	58 (70.7)	117 (100)	175 (87.9)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.
[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.1
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117	All Patients N=199
Mitochondrial DNA (%)	n	15	0	15
	Mean (SD)	38.9 (42.0)		38.9 (42.0)
	Median	18.0		18.0
	Min	8		8
	Max	158		158
TK2 activity (%)	n	3	0	3
	Mean (SD)	27.7 (14.0)		27.7 (14.0)
	Median	32.0		32.0
	Min	12		12
	Max	39		39

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.
[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.1
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117	All Patients N=199
Deletion of mitochondrial DNA				
Yes	n (%)	6 (7.3)	0	6 (3.0)
No	n (%)	12 (14.6)	0	12 (6.0)
Not Tested	n (%)	21 (25.6)	0	21 (10.6)
Missing	n (%)	43 (52.4)	117 (100)	160 (80.4)
Family members diagnosed [1]				
BROTHER	n (%)	10 (12.2)	11 (9.4)	21 (10.6)
COUSIN	n (%)	0	3 (2.6)	3 (1.5)
OTHER	n (%)	13 (15.9)	11 (9.4)	24 (12.1)
SISTER	n (%)	10 (12.2)	9 (7.7)	19 (9.5)
None	n (%)	56 (68.3)	44 (37.6)	100 (50.3)
Missing	n (%)	6 (7.3)	53 (45.3)	59 (29.6)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.
[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.1
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117	All Patients N=199
Time from TK2d symptom onset to diagnosis (months)	n	82	59	141
	Mean (SD)	49.67 (79.90)	88.63 (117.79)	65.98 (99.07)
	Median	11.86	38.10	24.38
	Min	-59.9	-5.9	-59.9
	Max	359.9	556.4	556.4
Time from birth to diagnosis (months)	n	82	59	141
	Mean (SD)	75.20 (88.33)	117.51 (134.22)	92.91 (111.43)
	Median	37.73	62.03	48.00
	Min	1.5	0.0	0.0
	Max	423.4	676.4	676.4

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.
[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.1
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117	All Patients N=199
Index case participant [2]				
Yes	n (%)	65 (79.3)	55 (47.0)	120 (60.3)
No	n (%)	12 (14.6)	12 (10.3)	24 (12.1)
Unknown	n (%)	5 (6.1)	50 (42.7)	55 (27.6)
Respiratory chain enzyme decreased				
Yes	n (%)	10 (12.2)	0	10 (5.0)
No	n (%)	9 (11.0)	0	9 (4.5)
Unknown	n (%)	15 (18.3)	0	15 (7.5)
Missing	n (%)	48 (58.5)	117 (100)	165 (82.9)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.
[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.1
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117	All Patients N=199
Respiratory chain complexes				
Complex I	n (%)	1 (1.2)	0	1 (0.5)
Complex I+III,Complex II+III	n (%)	2 (2.4)	0	2 (1.0)
Complex I,Complex III,Complex IV	n (%)	1 (1.2)	0	1 (0.5)
Complex I,Complex III,Complex IV,Complex I+III, Complex II+III	n (%)	3 (3.7)	0	3 (1.5)
Complex I,Complex III,Complex IV,Complex II+III	n (%)	1 (1.2)	0	1 (0.5)
Complex IV	n (%)	1 (1.2)	0	1 (0.5)
Complex IV,Complex I+III,Complex II+III	n (%)	1 (1.2)	0	1 (0.5)
Missing	n (%)	72 (87.8)	117 (100)	189 (95.0)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.
[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.2
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93	All Patients N=175
Muscle biopsy findings				
Cox deficiency	n (%)	6 (7.3)	0	6 (3.4)
Ragged red fibers	n (%)	5 (6.1)	0	5 (2.9)
Cox deficiency and Ragged red fibers	n (%)	11 (13.4)	0	11 (6.3)
Necrotizing myopathy with dystrophic features	n (%)	1 (1.2)	0	1 (0.6)
Other	n (%)	1 (1.2)	0	1 (0.6)
Missing	n (%)	58 (70.7)	93 (100)	151 (86.3)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.
[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.2
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93	All Patients N=175
Mitochondrial DNA (%)	n	15	0	15
	Mean (SD)	38.9 (42.0)		38.9 (42.0)
	Median	18.0		18.0
	Min	8		8
	Max	158		158
TK2 activity (%)	n	3	0	3
	Mean (SD)	27.7 (14.0)		27.7 (14.0)
	Median	32.0		32.0
	Min	12		12
	Max	39		39

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.
[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.2
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93	All Patients N=175
Deletion of mitochondrial DNA				
Yes	n (%)	6 (7.3)	0	6 (3.4)
No	n (%)	12 (14.6)	0	12 (6.9)
Not Tested	n (%)	21 (25.6)	0	21 (12.0)
Missing	n (%)	43 (52.4)	93 (100)	136 (77.7)
Family members diagnosed [1]				
BROTHER	n (%)	10 (12.2)	11 (11.8)	21 (12.0)
COUSIN	n (%)	0	3 (3.2)	3 (1.7)
OTHER	n (%)	13 (15.9)	11 (11.8)	24 (13.7)
SISTER	n (%)	10 (12.2)	9 (9.7)	19 (10.9)
None	n (%)	56 (68.3)	43 (46.2)	99 (56.6)
Missing	n (%)	6 (7.3)	30 (32.3)	36 (20.6)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.
[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.2
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93	All Patients N=175
Time from TK2d symptom onset to diagnosis (months)	n	82	58	140
	Mean (SD)	49.67 (79.90)	90.26 (118.15)	66.49 (99.23)
	Median	11.86	45.22	24.46
	Min	-59.9	-5.9	-59.9
	Max	359.9	556.4	556.4
Time from birth to diagnosis (months)	n	82	58	140
	Mean (SD)	75.20 (88.33)	119.33 (134.65)	93.49 (111.61)
	Median	37.73	62.70	48.15
	Min	1.5	0.0	0.0
	Max	423.4	676.4	676.4

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.
[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.2
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93	All Patients N=175
Index case participant [2]				
Yes	n (%)	65 (79.3)	54 (58.1)	119 (68.0)
No	n (%)	12 (14.6)	12 (12.9)	24 (13.7)
Unknown	n (%)	5 (6.1)	27 (29.0)	32 (18.3)
Respiratory chain enzyme decreased				
Yes	n (%)	10 (12.2)	0	10 (5.7)
No	n (%)	9 (11.0)	0	9 (5.1)
Unknown	n (%)	15 (18.3)	0	15 (8.6)
Missing	n (%)	48 (58.5)	93 (100)	141 (80.6)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.
[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.2
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93	All Patients N=175
Respiratory chain complexes				
Complex I	n (%)	1 (1.2)	0	1 (0.6)
Complex I+III,Complex II+III	n (%)	2 (2.4)	0	2 (1.1)
Complex I,Complex III,Complex IV	n (%)	1 (1.2)	0	1 (0.6)
Complex I,Complex III,Complex IV,Complex I+III, Complex II+III	n (%)	3 (3.7)	0	3 (1.7)
Complex I,Complex III,Complex IV,Complex II+III	n (%)	1 (1.2)	0	1 (0.6)
Complex IV	n (%)	1 (1.2)	0	1 (0.6)
Complex IV,Complex I+III,Complex II+III	n (%)	1 (1.2)	0	1 (0.6)
Missing	n (%)	72 (87.8)	93 (100)	165 (94.3)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.
[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.3
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Muscle biopsy findings				
Cox deficiency	n (%)	6 (7.8)	0	6 (4.5)
Ragged red fibers	n (%)	5 (6.5)	0	5 (3.8)
Cox deficiency and Ragged red fibers	n (%)	11 (14.3)	0	11 (8.3)
Necrotizing myopathy with dystrophic features	n (%)	1 (1.3)	0	1 (0.8)
Other	n (%)	1 (1.3)	0	1 (0.8)
Missing	n (%)	53 (68.8)	56 (100)	109 (82.0)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: n represents the number of patients contributing to the summary.

Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.

[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.3
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Mitochondrial DNA (%)	n	15	0	15
	Mean (SD)	38.9 (42.0)		38.9 (42.0)
	Median	18.0		18.0
	Min	8		8
	Max	158		158
TK2 activity (%)	n	3	0	3
	Mean (SD)	27.7 (14.0)		27.7 (14.0)
	Median	32.0		32.0
	Min	12		12
	Max	39		39

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: n represents the number of patients contributing to the summary.

Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.

[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.3
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Deletion of mitochondrial DNA				
Yes	n (%)	6 (7.8)	0	6 (4.5)
No	n (%)	12 (15.6)	0	12 (9.0)
Not Tested	n (%)	21 (27.3)	0	21 (15.8)
Missing	n (%)	38 (49.4)	56 (100)	94 (70.7)
Family members diagnosed [1]				
BROTHER	n (%)	10 (13.0)	10 (17.9)	20 (15.0)
COUSIN	n (%)	0	3 (5.4)	3 (2.3)
OTHER	n (%)	13 (16.9)	10 (17.9)	23 (17.3)
SISTER	n (%)	10 (13.0)	6 (10.7)	16 (12.0)
None	n (%)	55 (71.4)	39 (69.6)	94 (70.7)
Missing	n (%)	2 (2.6)	1 (1.8)	3 (2.3)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: n represents the number of patients contributing to the summary.

Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.

[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.3
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Time from TK2d symptom onset to diagnosis (months)	n	77	55	132
	Mean (SD)	49.05 (81.05)	90.75 (120.72)	66.43 (101.21)
	Median	11.40	38.10	22.96
	Min	-59.9	-5.9	-59.9
	Max	359.9	556.4	556.4
Time from birth to diagnosis (months)	n	77	55	132
	Mean (SD)	75.03 (89.69)	119.63 (137.30)	93.62 (113.69)
	Median	37.65	62.03	46.51
	Min	1.5	0.0	0.0
	Max	423.4	676.4	676.4

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.
[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.3
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Index case participant [2]				
Yes	n (%)	65 (84.4)	46 (82.1)	111 (83.5)
No	n (%)	12 (15.6)	10 (17.9)	22 (16.5)
Unknown	n (%)	0	0	0
Respiratory chain enzyme decreased				
Yes	n (%)	10 (13.0)	0	10 (7.5)
No	n (%)	9 (11.7)	0	9 (6.8)
Unknown	n (%)	15 (19.5)	0	15 (11.3)
Missing	n (%)	43 (55.8)	56 (100)	99 (74.4)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.
[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.3
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Respiratory chain complexes				
Complex I	n (%)	1 (1.3)	0	1 (0.8)
Complex I+III,Complex II+III	n (%)	2 (2.6)	0	2 (1.5)
Complex I,Complex III,Complex IV	n (%)	1 (1.3)	0	1 (0.8)
Complex I,Complex III,Complex IV,Complex I+III, Complex II+III	n (%)	3 (3.9)	0	3 (2.3)
Complex I,Complex III,Complex IV,Complex II+III	n (%)	1 (1.3)	0	1 (0.8)
Complex IV	n (%)	1 (1.3)	0	1 (0.8)
Complex IV,Complex I+III,Complex II+III	n (%)	1 (1.3)	0	1 (0.8)
Missing	n (%)	67 (87.0)	56 (100)	123 (92.5)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: n represents the number of patients contributing to the summary.

Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.

[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.4
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Muscle biopsy findings				
Cox deficiency	n (%)	6 (7.8)	0	6 (5.5)
Ragged red fibers	n (%)	5 (6.5)	0	5 (4.5)
Cox deficiency and Ragged red fibers	n (%)	11 (14.3)	0	11 (10.0)
Necrotizing myopathy with dystrophic features	n (%)	1 (1.3)	0	1 (0.9)
Other	n (%)	1 (1.3)	0	1 (0.9)
Missing	n (%)	53 (68.8)	33 (100)	86 (78.2)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: n represents the number of patients contributing to the summary.

Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.

[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.4
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Mitochondrial DNA (%)	n	15	0	15
	Mean (SD)	38.9 (42.0)		38.9 (42.0)
	Median	18.0		18.0
	Min	8		8
	Max	158		158
TK2 activity (%)	n	3	0	3
	Mean (SD)	27.7 (14.0)		27.7 (14.0)
	Median	32.0		32.0
	Min	12		12
	Max	39		39

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: n represents the number of patients contributing to the summary.

Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.

[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.4
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Deletion of mitochondrial DNA				
Yes	n (%)	6 (7.8)	0	6 (5.5)
No	n (%)	12 (15.6)	0	12 (10.9)
Not Tested	n (%)	21 (27.3)	0	21 (19.1)
Missing	n (%)	38 (49.4)	33 (100)	71 (64.5)
Family members diagnosed [1]				
BROTHER	n (%)	10 (13.0)	8 (24.2)	18 (16.4)
COUSIN	n (%)	0	1 (3.0)	1 (0.9)
OTHER	n (%)	13 (16.9)	8 (24.2)	21 (19.1)
SISTER	n (%)	10 (13.0)	3 (9.1)	13 (11.8)
None	n (%)	55 (71.4)	21 (63.6)	76 (69.1)
Missing	n (%)	2 (2.6)	1 (3.0)	3 (2.7)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.
[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.4
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Time from TK2d symptom onset to diagnosis (months)	n	77	32	109
	Mean (SD)	49.05 (81.05)	134.25 (140.10)	74.06 (108.52)
	Median	11.40	95.90	24.93
	Min	-59.9	-0.5	-59.9
	Max	359.9	556.4	556.4
Time from birth to diagnosis (months)	n	77	32	109
	Mean (SD)	75.03 (89.69)	170.80 (158.81)	103.15 (121.74)
	Median	37.65	138.00	48.30
	Min	1.5	5.0	1.5
	Max	423.4	676.4	676.4

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.
[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.4
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Index case participant [2]				
Yes	n (%)	65 (84.4)	26 (78.8)	91 (82.7)
No	n (%)	12 (15.6)	7 (21.2)	19 (17.3)
Unknown	n (%)	0	0	0
Respiratory chain enzyme decreased				
Yes	n (%)	10 (13.0)	0	10 (9.1)
No	n (%)	9 (11.7)	0	9 (8.2)
Unknown	n (%)	15 (19.5)	0	15 (13.6)
Missing	n (%)	43 (55.8)	33 (100)	76 (69.1)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.
[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.4
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Respiratory chain complexes				
Complex I	n (%)	1 (1.3)	0	1 (0.9)
Complex I+III,Complex II+III	n (%)	2 (2.6)	0	2 (1.8)
Complex I,Complex III,Complex IV	n (%)	1 (1.3)	0	1 (0.9)
Complex I,Complex III,Complex IV,Complex I+III, Complex II+III	n (%)	3 (3.9)	0	3 (2.7)
Complex I,Complex III,Complex IV,Complex II+III	n (%)	1 (1.3)	0	1 (0.9)
Complex IV	n (%)	1 (1.3)	0	1 (0.9)
Complex IV,Complex I+III,Complex II+III	n (%)	1 (1.3)	0	1 (0.9)
Missing	n (%)	67 (87.0)	33 (100)	100 (90.9)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: n represents the number of patients contributing to the summary.

Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.

[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.5
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=50	Untreated Patients N=0	All Patients N=50
Muscle biopsy findings				
Cox deficiency	n (%)	6 (12.0)		6 (12.0)
Ragged red fibers	n (%)	5 (10.0)		5 (10.0)
Cox deficiency and Ragged red fibers	n (%)	11 (22.0)		11 (22.0)
Necrotizing myopathy with dystrophic features	n (%)	1 (2.0)		1 (2.0)
Other	n (%)	1 (2.0)		1 (2.0)
Missing	n (%)	26 (52.0)		26 (52.0)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.
[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.5
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=50	Untreated Patients N=0	All Patients N=50
Mitochondrial DNA (%)	n	15		15
	Mean (SD)	38.9 (42.0)		38.9 (42.0)
	Median	18.0		18.0
	Min	8		8
	Max	158		158
TK2 activity (%)	n	3		3
	Mean (SD)	27.7 (14.0)		27.7 (14.0)
	Median	32.0		32.0
	Min	12		12
	Max	39		39

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.
[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.5
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=50	Untreated Patients N=0	All Patients N=50
Deletion of mitochondrial DNA				
Yes	n (%)	6 (12.0)		6 (12.0)
No	n (%)	12 (24.0)		12 (24.0)
Not Tested	n (%)	21 (42.0)		21 (42.0)
Missing	n (%)	11 (22.0)		11 (22.0)
Family members diagnosed [1]				
BROTHER	n (%)	9 (18.0)		9 (18.0)
COUSIN	n (%)	0		0
OTHER	n (%)	12 (24.0)		12 (24.0)
SISTER	n (%)	7 (14.0)		7 (14.0)
None	n (%)	30 (60.0)		30 (60.0)
Missing	n (%)	4 (8.0)		4 (8.0)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.
[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.5
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=50	Untreated Patients N=0	All Patients N=50
Time from TK2d symptom onset to diagnosis (months)	n	50		50
	Mean (SD)	40.04 (73.47)		40.04 (73.47)
	Median	8.70		8.70
	Min	-60.0		-60.0
	Max	359.9		359.9
Time from birth to diagnosis (months)	n	50		50
	Mean (SD)	64.84 (80.92)		64.84 (80.92)
	Median	32.00		32.00
	Min	1.5		1.5
	Max	423.4		423.4

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.
[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.5
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=50	Untreated Patients N=0	All Patients N=50
Index case participant [2]				
Yes	n (%)	37 (74.0)		37 (74.0)
No	n (%)	10 (20.0)		10 (20.0)
Unknown	n (%)	3 (6.0)		3 (6.0)
Respiratory chain enzyme decreased				
Yes	n (%)	10 (20.0)		10 (20.0)
No	n (%)	9 (18.0)		9 (18.0)
Unknown	n (%)	15 (30.0)		15 (30.0)
Missing	n (%)	16 (32.0)		16 (32.0)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.
[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.5
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=50	Untreated Patients N=0	All Patients N=50
Respiratory chain complexes				
Complex I	n (%)	1 (2.0)		1 (2.0)
Complex I+III,Complex II+III	n (%)	2 (4.0)		2 (4.0)
Complex I,Complex III,Complex IV	n (%)	1 (2.0)		1 (2.0)
Complex I,Complex III,Complex IV,Complex I+III, Complex II+III	n (%)	3 (6.0)		3 (6.0)
Complex I,Complex III,Complex IV,Complex II+III	n (%)	1 (2.0)		1 (2.0)
Complex IV	n (%)	1 (2.0)		1 (2.0)
Complex IV,Complex I+III,Complex II+III	n (%)	1 (2.0)		1 (2.0)
Missing	n (%)	40 (80.0)		40 (80.0)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.
[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.6
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: Enrolled Set (ES) - Only study TK0114 (unique patients)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=29	Untreated Patients N=0	All Patients N=29
Muscle biopsy findings				
Cox deficiency	n (%)	0		0
Ragged red fibers	n (%)	0		0
Cox deficiency and Ragged red fibers	n (%)	0		0
Necrotizing myopathy with dystrophic features	n (%)	0		0
Other	n (%)	0		0
Missing	n (%)	29 (100)		29 (100)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.
[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.6
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: Enrolled Set (ES) - Only study TK0114 (unique patients)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=29	Untreated Patients N=0	All Patients N=29
Mitochondrial DNA (%)	n	0		0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			
TK2 activity (%)	n	0		0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.
[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.6
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: Enrolled Set (ES) - Only study TK0114 (unique patients)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=29	Untreated Patients N=0	All Patients N=29
Deletion of mitochondrial DNA				
Yes	n (%)	0		0
No	n (%)	0		0
Not Tested	n (%)	0		0
Missing	n (%)	29 (100)		29 (100)
Family members diagnosed [1]				
BROTHER	n (%)	1 (3.4)		1 (3.4)
COUSIN	n (%)	0		0
OTHER	n (%)	1 (3.4)		1 (3.4)
SISTER	n (%)	2 (6.9)		2 (6.9)
None	n (%)	24 (82.8)		24 (82.8)
Missing	n (%)	2 (6.9)		2 (6.9)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.
[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.6
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: Enrolled Set (ES) - Only study TK0114 (unique patients)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=29	Untreated Patients N=0	All Patients N=29
Time from TK2d symptom onset to diagnosis (months)	n	29		29
	Mean (SD)	54.17 (83.53)		54.17 (83.53)
	Median	24.38		24.38
	Min	1.3		1.3
	Max	327.3		327.3
Time from birth to diagnosis (months)	n	29		29
	Mean (SD)	77.82 (91.79)		77.82 (91.79)
	Median	42.38		42.38
	Min	7.0		7.0
	Max	345.3		345.3

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.
[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.6
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: Enrolled Set (ES) - Only study TK0114 (unique patients)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=29	Untreated Patients N=0	All Patients N=29
Index case participant [2]				
Yes	n (%)	27 (93.1)		27 (93.1)
No	n (%)	1 (3.4)		1 (3.4)
Unknown	n (%)	1 (3.4)		1 (3.4)
Respiratory chain enzyme decreased				
Yes	n (%)	0		0
No	n (%)	0		0
Unknown	n (%)	0		0
Missing	n (%)	29 (100)		29 (100)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.
[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 4.6
Summary of Diagnosis Information
Analysis Set: Enrolled Set (ES) - Only study TK0114 (unique patients)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=29	Untreated Patients N=0	All Patients N=29
Respiratory chain complexes				
Complex I	n (%)	0		0
Complex I+III,Complex II+III	n (%)	0		0
Complex I,Complex III,Complex IV	n (%)	0		0
Complex I,Complex III,Complex IV,Complex I+III, Complex II+III	n (%)	0		0
Complex I,Complex III,Complex IV,Complex II+III	n (%)	0		0
Complex IV	n (%)	0		0
Complex IV,Complex I+III,Complex II+III	n (%)	0		0
Missing	n (%)	29 (100)		29 (100)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.
[1] Percentages may sum up to more than 100% as a participant could have multiple family members diagnosed with TK2d. Note that specific family relationship was only collected and summarized for participants with at least one family member diagnosed with TK2d who was also included in the clinical development program; none represents participants without any family member diagnosed with TK2d; missing includes participants for whom information is not available as well as participants whose family member(s) diagnosed with TK2d were not included in the clinical development program.
[2] Index case participant is defined as the first participant diagnosed with TK2d in a family.

Table 5.1
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Footnotes

BiPAP=Bilevel Positive Airway Pressure, CPAP=Continuous Positive Airway Pressure, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: n represents the number of patients contributing to the summary.

Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Note: Age at first treatment refers to treatment with any study drug (chemical grade dC/dT, dCMP/dTMP, or Doxecitine and Doxribtimine).

Note: Treatment delay is the time between TK2d symptom onset and first treatment.

[1] Ambulatory=unassisted or assisted walking based on developmental motor milestone data at baseline for treated subjects; Ambulatory=documented achievement with no record of lost or documented lost and regain of unassisted or assisted walking based on all available developmental motor milestone data for untreated subjects. [2] Not collected for subjects participated in TK0114 only. [3] Wheeled Support includes: wheelchair, motorized wheelchair, scooter and skateboard; Standing/Walking Support includes: cane, stander, stroller and walker. [4] Not collected for subjects participated in MT-1621-107 and/or TK0114 only and not collected for untreated subjects from the literature. [5] Not collected for untreated subjects from the literature and did not participate in MT-1621-107.

Note: Untreated subjects do not have a true baseline.

Note: The earliest available ventilatory support status, mode, amount, and feeding support status and % of daily intake were used for untreated subjects.

Table 5.1
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117	All Patients N=199
Age of TK2d symptom onset (years)	n	82	117	199
	Mean (SD)	2.13 (2.05)	1.89 (2.23)	1.99 (2.16)
	Median	1.50	1.17	1.37
	Min	0.0	0.0	0.0
	Max	11.7	11.0	11.7
Age of TK2d symptom onset (years)				
<=2	n (%)	56 (68.3)	90 (76.9)	146 (73.4)
>2 - <=12	n (%)	26 (31.7)	27 (23.1)	53 (26.6)
Age at first treatment (years)	n	82		82
	Mean (SD)	8.43 (8.94)		8.43 (8.94)
	Median	4.26		4.26
	Min	0.7		0.7
	Max	35.5		35.5
Age at first treatment (years)				
<=2	n (%)	19 (23.2)		19 (9.5)
>2 - <=12	n (%)	44 (53.7)		44 (22.1)
>12 - <18	n (%)	6 (7.3)		6 (3.0)
>=18	n (%)	13 (15.9)		13 (6.5)
<=18	n (%)	69 (84.1)		69 (34.7)
>18	n (%)	13 (15.9)		13 (6.5)

For footnotes see Page 1

Table 5.1
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117	All Patients N=199
Treatment delay (years)	n	82		82
	Mean (SD)	6.30 (8.22)		6.30 (8.22)
	Median	3.24		3.24
	Min	0.2		0.2
	Max	30.2		30.2
Treatment delay				
<=6 months	n (%)	11 (13.4)		11 (5.5)
>6 months to <=1 year	n (%)	13 (15.9)		13 (6.5)
>1 year to <=5 years	n (%)	29 (35.4)		29 (14.6)
>5 years to <=10 years	n (%)	13 (15.9)		13 (6.5)
>10 years	n (%)	16 (19.5)		16 (8.0)
Birth year	n	82	60	142
	Mean (SD)	2011.0 (9.5)	2002.0 (13.0)	2007.2 (11.9)
	Median	2014.0	2005.5	2011.0
	Min	1983	1965	1965
	Max	2023	2020	2023

For footnotes see Page 1

Table 5.1
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117	All Patients N=199
Birth year				
<2000	n (%)	11 (13.4)	24 (20.5)	35 (17.6)
>=2000	n (%)	71 (86.6)	36 (30.8)	107 (53.8)
Not Reported	n (%)	0	57 (48.7)	57 (28.6)
Sex				
Male	n (%)	46 (56.1)	62 (53.0)	108 (54.3)
Female	n (%)	36 (43.9)	53 (45.3)	89 (44.7)
Not Reported	n (%)	0	2 (1.7)	2 (1.0)
Race				
American Indian or Alaska Native	n (%)	1 (1.2)	0	1 (0.5)
Asian	n (%)	4 (4.9)	2 (1.7)	6 (3.0)
Black or African American	n (%)	4 (4.9)	0	4 (2.0)
Native Hawaiian or Pacific Islander	n (%)	0	0	0
White	n (%)	67 (81.7)	24 (20.5)	91 (45.7)
Other	n (%)	2 (2.4)	0	2 (1.0)
Not Reported	n (%)	4 (4.9)	91 (77.8)	95 (47.7)

For footnotes see Page 1

Table 5.1
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117	All Patients N=199
Ethnicity				
Hispanic or Latino	n (%)	30 (36.6)	12 (10.3)	42 (21.1)
Not Hispanic or Latino	n (%)	41 (50.0)	14 (12.0)	55 (27.6)
Not Reported	n (%)	11 (13.4)	91 (77.8)	102 (51.3)
Geographic region				
North America	n (%)	18 (22.0)	27 (23.1)	45 (22.6)
Europe	n (%)	27 (32.9)	20 (17.1)	47 (23.6)
Rest of World	n (%)	37 (45.1)	21 (17.9)	58 (29.1)
Unknown	n (%)	0	1 (0.9)	1 (0.5)
Not Reported	n (%)	0	48 (41.0)	48 (24.1)
Country of residence				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

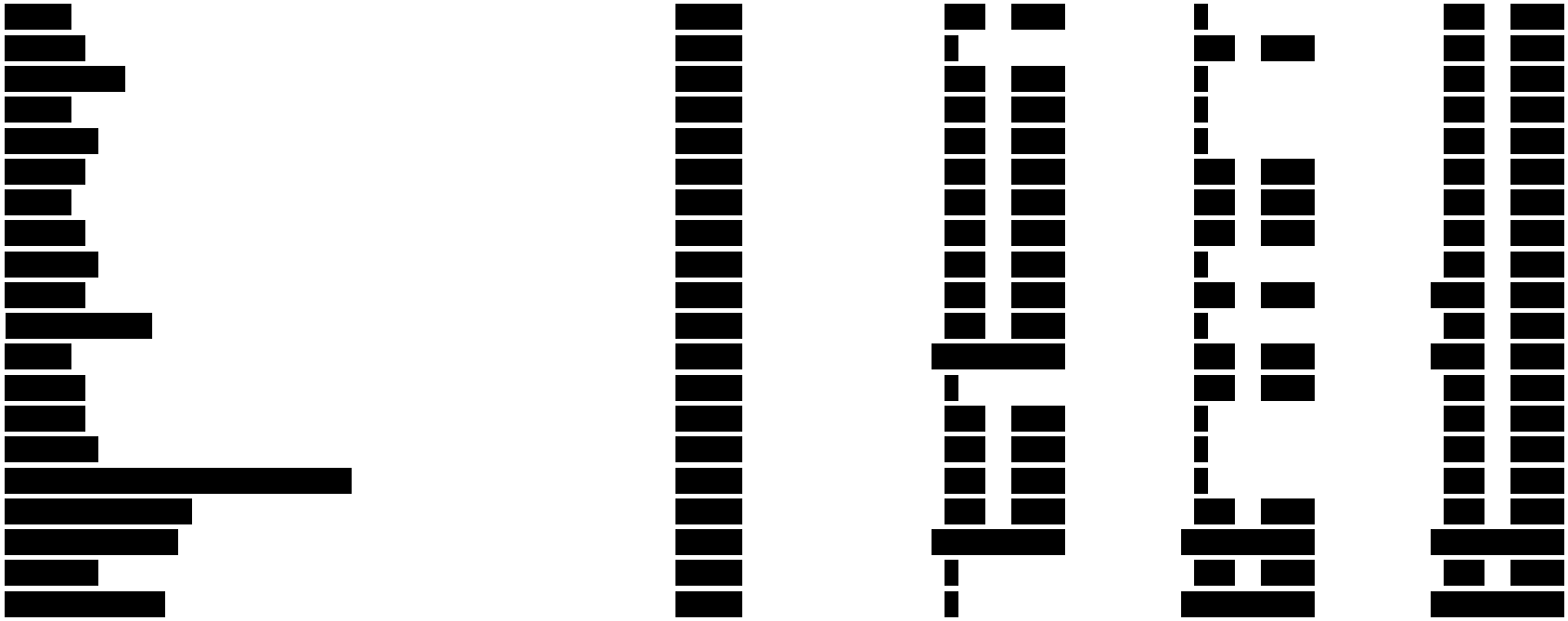
For footnotes see Page 1

Table 5.1
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117	All Patients N=199

Country of residence (Cont'd)



For footnotes see Page 1

Table 5.1
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117	All Patients N=199
Ambulatory [1]				
Yes	n (%)	24 (29.3)	10 (8.5)	34 (17.1)
No	n (%)	28 (34.1)	15 (12.8)	43 (21.6)
Not collected [2]	n (%)	29 (35.4)	0	29 (14.6)
Missing	n (%)	1 (1.2)	92 (78.6)	93 (46.7)
Ambulatory support [3]				
Bed Ridden	n (%)	1 (1.2)	0	1 (0.5)
Standing/Walking Support	n (%)	2 (2.4)	0	2 (1.0)
Wheeled Support	n (%)	15 (18.3)	0	15 (7.5)
Not collected [4]	n (%)	43 (52.4)	117 (100)	160 (80.4)
Missing	n (%)	21 (25.6)	0	21 (10.6)
Ventilatory support required				
Yes	n (%)	31 (37.8)	50 (42.7)	81 (40.7)
No	n (%)	22 (26.8)	23 (19.7)	45 (22.6)
Not collected [2]	n (%)	29 (35.4)	0	29 (14.6)
Missing	n (%)	0	44 (37.6)	44 (22.1)

For footnotes see Page 1

Table 5.1
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117	All Patients N=199
Mode of ventilatory support				
Invasive (tracheostomy)	n (%)	10 (12.2)	5 (4.3)	15 (7.5)
Invasive (no tracheostomy)	n (%)	0	1 (0.9)	1 (0.5)
Non-invasive (e.g. BiPAP, CPAP)	n (%)	20 (24.4)	7 (6.0)	27 (13.6)
Missing	n (%)	1 (1.2)	37 (31.6)	38 (19.1)
Not applicable	n (%)	51 (62.2)	67 (57.3)	118 (59.3)
Amount of ventilatory support required (hours/day)	n	28	8	36
	Mean (SD)	14.7 (7.1)	20.3 (6.4)	15.9 (7.2)
	Median	11.0	24.0	12.0
	Min	8	10	8
	Max	24	24	24
Feeding nasogastric/gastrostomy tube support required				
Yes	n (%)	19 (23.2)	8 (6.8)	27 (13.6)
No	n (%)	33 (40.2)	18 (15.4)	51 (25.6)
Not collected [2][5]	n (%)	30 (36.6)	91 (77.8)	121 (60.8)

For footnotes see Page 1

Table 5.1
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117	All Patients N=199
Percent of daily intake as supplemental feeding				
25	n (%)	1 (1.2)	0	1 (0.5)
50	n (%)	0	1 (0.9)	1 (0.5)
75	n (%)	3 (3.7)	1 (0.9)	4 (2.0)
100	n (%)	12 (14.6)	4 (3.4)	16 (8.0)
Missing	n (%)	3 (3.7)	2 (1.7)	5 (2.5)
Not applicable	n (%)	63 (76.8)	109 (93.2)	172 (86.4)

For footnotes see Page 1

Table 5.2
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Footnotes

BiPAP=Bilevel Positive Airway Pressure, CPAP=Continuous Positive Airway Pressure, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: n represents the number of patients contributing to the summary.

Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Note: Age at first treatment refers to treatment with any study drug (chemical grade dC/dT, dCMP/dTMP, or Doxecitine and Doxribtimine).

Note: Treatment delay is the time between TK2d symptom onset and first treatment.

[1] Ambulatory=unassisted or assisted walking based on developmental motor milestone data at baseline for treated subjects; Ambulatory=documented achievement with no record of lost or documented lost and regain of unassisted or assisted walking based on all available developmental motor milestone data for untreated subjects. [2] Not collected for subjects participated in TK0114 only. [3] Wheeled Support includes: wheelchair, motorized wheelchair, scooter and skateboard; Standing/Walking Support includes: cane, stander, stroller and walker. [4] Not collected for subjects participated in MT-1621-107 and/or TK0114 only and not collected for untreated subjects from the literature. [5] Not collected for untreated subjects from the literature and did not participate in MT-1621-107.

Note: Untreated subjects do not have a true baseline.

Note: The earliest available ventilatory support status, mode, amount, and feeding support status and % of daily intake were used for untreated subjects.

Table 5.2
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93	All Patients N=175
Age of TK2d symptom onset (years)	n	82	93	175
	Mean (SD)	2.13 (2.05)	2.13 (2.37)	2.13 (2.22)
	Median	1.50	1.33	1.50
	Min	0.0	0.0	0.0
	Max	11.7	11.0	11.7
Age of TK2d symptom onset (years)				
<=2	n (%)	56 (68.3)	69 (74.2)	125 (71.4)
>2 - <=12	n (%)	26 (31.7)	24 (25.8)	50 (28.6)
Age at first treatment (years)	n	82		82
	Mean (SD)	8.43 (8.94)		8.43 (8.94)
	Median	4.26		4.26
	Min	0.7		0.7
	Max	35.5		35.5
Age at first treatment (years)				
<=2	n (%)	19 (23.2)		19 (10.9)
>2 - <=12	n (%)	44 (53.7)		44 (25.1)
>12 - <18	n (%)	6 (7.3)		6 (3.4)
>=18	n (%)	13 (15.9)		13 (7.4)
<=18	n (%)	69 (84.1)		69 (39.4)
>18	n (%)	13 (15.9)		13 (7.4)

For footnotes see Page 1

Table 5.2
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93	All Patients N=175
Treatment delay (years)	n	82		82
	Mean (SD)	6.30 (8.22)		6.30 (8.22)
	Median	3.24		3.24
	Min	0.2		0.2
	Max	30.2		30.2
Treatment delay				
<=6 months	n (%)	11 (13.4)		11 (6.3)
>6 months to <=1 year	n (%)	13 (15.9)		13 (7.4)
>1 year to <=5 years	n (%)	29 (35.4)		29 (16.6)
>5 years to <=10 years	n (%)	13 (15.9)		13 (7.4)
>10 years	n (%)	16 (19.5)		16 (9.1)
Birth year	n	82	59	141
	Mean (SD)	2011.0 (9.5)	2001.8 (13.0)	2007.1 (11.9)
	Median	2014.0	2005.0	2011.0
	Min	1983	1965	1965
	Max	2023	2020	2023

For footnotes see Page 1

Table 5.2
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93	All Patients N=175
Birth year				
<2000	n (%)	11 (13.4)	24 (25.8)	35 (20.0)
>=2000	n (%)	71 (86.6)	35 (37.6)	106 (60.6)
Not Reported	n (%)	0	34 (36.6)	34 (19.4)
Sex				
Male	n (%)	46 (56.1)	49 (52.7)	95 (54.3)
Female	n (%)	36 (43.9)	44 (47.3)	80 (45.7)
Not Reported	n (%)	0	0	0
Race				
American Indian or Alaska Native	n (%)	1 (1.2)	0	1 (0.6)
Asian	n (%)	4 (4.9)	2 (2.2)	6 (3.4)
Black or African American	n (%)	4 (4.9)	0	4 (2.3)
Native Hawaiian or Pacific Islander	n (%)	0	0	0
White	n (%)	67 (81.7)	24 (25.8)	91 (52.0)
Other	n (%)	2 (2.4)	0	2 (1.1)
Not Reported	n (%)	4 (4.9)	67 (72.0)	71 (40.6)

For footnotes see Page 1

Table 5.2
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93	All Patients N=175
Ethnicity				
Hispanic or Latino	n (%)	30 (36.6)	12 (12.9)	42 (24.0)
Not Hispanic or Latino	n (%)	41 (50.0)	14 (15.1)	55 (31.4)
Not Reported	n (%)	11 (13.4)	67 (72.0)	78 (44.6)
Geographic region				
North America	n (%)	18 (22.0)	26 (28.0)	44 (25.1)
Europe	n (%)	27 (32.9)	20 (21.5)	47 (26.9)
Rest of World	n (%)	37 (45.1)	21 (22.6)	58 (33.1)
Unknown	n (%)	0	1 (1.1)	1 (0.6)
Not Reported	n (%)	0	25 (26.9)	25 (14.3)
Country of residence				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

For footnotes see Page 1

Table 5.2
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93	All Patients N=175
Country of residence (Cont'd)				

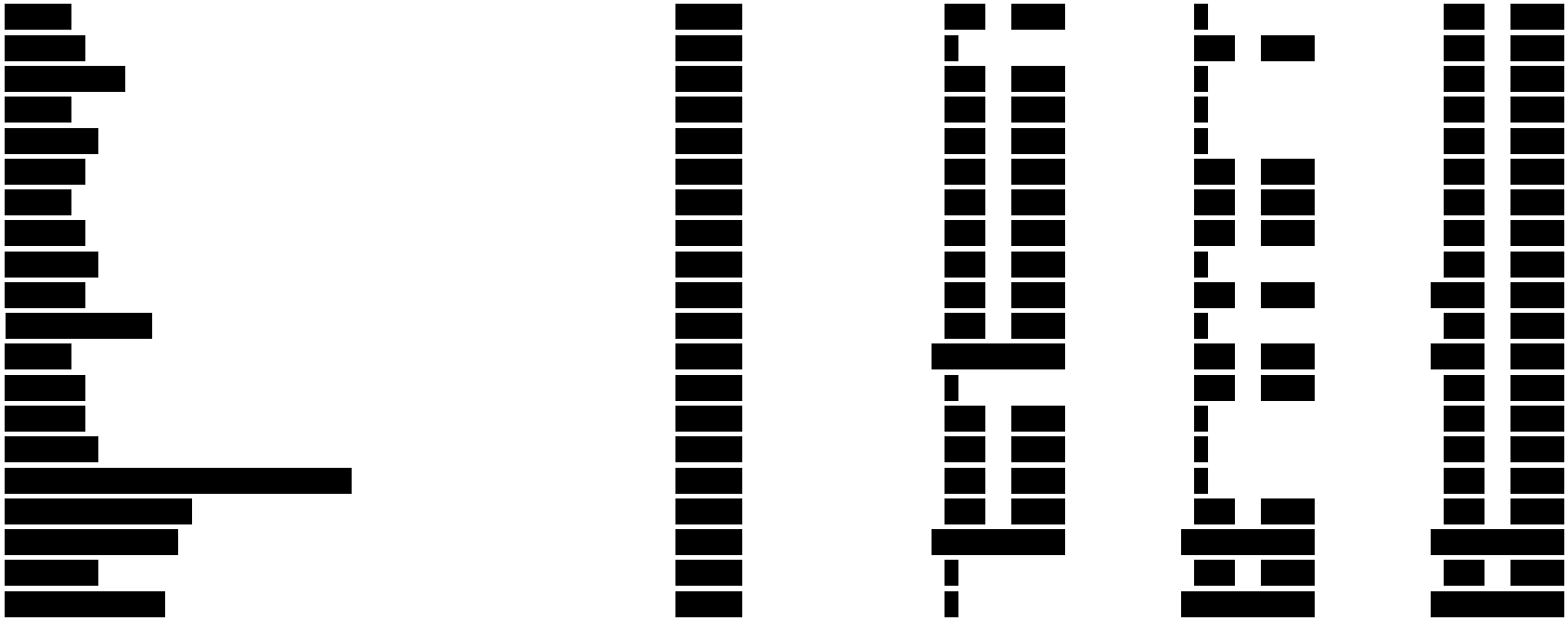


Table 5.2
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93	All Patients N=175
Ambulatory [1]				
Yes	n (%)	24 (29.3)	10 (10.8)	34 (19.4)
No	n (%)	28 (34.1)	15 (16.1)	43 (24.6)
Not collected [2]	n (%)	29 (35.4)	0	29 (16.6)
Missing	n (%)	1 (1.2)	68 (73.1)	69 (39.4)
Ambulatory support [3]				
Bed Ridden	n (%)	1 (1.2)	0	1 (0.6)
Standing/Walking Support	n (%)	2 (2.4)	0	2 (1.1)
Wheeled Support	n (%)	15 (18.3)	0	15 (8.6)
Not collected [4]	n (%)	43 (52.4)	93 (100)	136 (77.7)
Missing	n (%)	21 (25.6)	0	21 (12.0)
Ventilatory support required				
Yes	n (%)	31 (37.8)	42 (45.2)	73 (41.7)
No	n (%)	22 (26.8)	23 (24.7)	45 (25.7)
Not collected [2]	n (%)	29 (35.4)	0	29 (16.6)
Missing	n (%)	0	28 (30.1)	28 (16.0)

For footnotes see Page 1

Table 5.2
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93	All Patients N=175
Mode of ventilatory support				
Invasive (tracheostomy)	n (%)	10 (12.2)	5 (5.4)	15 (8.6)
Invasive (no tracheostomy)	n (%)	0	1 (1.1)	1 (0.6)
Non-invasive (e.g. BiPAP, CPAP)	n (%)	20 (24.4)	7 (7.5)	27 (15.4)
Missing	n (%)	1 (1.2)	29 (31.2)	30 (17.1)
Not applicable	n (%)	51 (62.2)	51 (54.8)	102 (58.3)
Amount of ventilatory support required (hours/day)	n	28	8	36
	Mean (SD)	14.7 (7.1)	20.3 (6.4)	15.9 (7.2)
	Median	11.0	24.0	12.0
	Min	8	10	8
	Max	24	24	24
Feeding nasogastric/gastrostomy tube support required				
Yes	n (%)	19 (23.2)	8 (8.6)	27 (15.4)
No	n (%)	33 (40.2)	18 (19.4)	51 (29.1)
Not collected [2][5]	n (%)	30 (36.6)	67 (72.0)	97 (55.4)

For footnotes see Page 1

Table 5.2
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93	All Patients N=175
Percent of daily intake as supplemental feeding				
25	n (%)	1 (1.2)	0	1 (0.6)
50	n (%)	0	1 (1.1)	1 (0.6)
75	n (%)	3 (3.7)	1 (1.1)	4 (2.3)
100	n (%)	12 (14.6)	4 (4.3)	16 (9.1)
Missing	n (%)	3 (3.7)	2 (2.2)	5 (2.9)
Not applicable	n (%)	63 (76.8)	85 (91.4)	148 (84.6)

For footnotes see Page 1

Table 5.3
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Footnotes

BiPAP=Bilevel Positive Airway Pressure, CPAP=Continuous Positive Airway Pressure, EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: n represents the number of patients contributing to the summary.

Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Note: Age at first treatment refers to treatment with any study drug (chemical grade dC/dT, dCMP/dTMP, or Doxecitine and Doxribtimine).

Note: Treatment delay is the time between TK2d symptom onset and first treatment.

[1] Ambulatory=unassisted or assisted walking based on developmental motor milestone data at baseline for treated subjects; Ambulatory=documented achievement with no record of lost or documented lost and regain of unassisted or assisted walking based on all available developmental motor milestone data for untreated subjects. [2] Not collected for subjects participated in TK0114 only. [3] Wheeled Support includes: wheelchair, motorized wheelchair, scooter and skateboard; Standing/Walking Support includes: cane, stander, stroller and walker. [4] Not collected for subjects participated in MT-1621-107 and/or TK0114 only and not collected for untreated subjects from the literature. [5] Not collected for untreated subjects from the literature and did not participate in MT-1621-107.

Note: Untreated subjects do not have a true baseline.

Note: The earliest available ventilatory support status, mode, amount, and feeding support status and % of daily intake were used for untreated subjects.

Table 5.3
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Age of TK2d symptom onset (years)	n	77	56	133
	Mean (SD)	2.17 (2.11)	2.45 (2.60)	2.29 (2.32)
	Median	1.50	1.47	1.50
	Min	0.0	0.0	0.0
	Max	11.7	10.2	11.7
Age of TK2d symptom onset (years)				
<=2	n (%)	51 (66.2)	38 (67.9)	89 (66.9)
>2 - <=12	n (%)	26 (33.8)	18 (32.1)	44 (33.1)
Age at first treatment (years)	n	77		77
	Mean (SD)	8.19 (8.73)		8.19 (8.73)
	Median	4.15		4.15
	Min	0.7		0.7
	Max	35.5		35.5
Age at first treatment (years)				
<=2	n (%)	18 (23.4)		18 (13.5)
>2 - <=12	n (%)	42 (54.5)		42 (31.6)
>12 - <18	n (%)	6 (7.8)		6 (4.5)
>=18	n (%)	11 (14.3)		11 (8.3)
<=18	n (%)	66 (85.7)		66 (49.6)
>18	n (%)	11 (14.3)		11 (8.3)

For footnotes see Page 1

Table 5.3
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Treatment delay (years)	n	77		77
	Mean (SD)	6.02 (7.96)		6.02 (7.96)
	Median	3.19		3.19
	Min	0.2		0.2
	Max	30.2		30.2
Treatment delay				
<=6 months	n (%)	10 (13.0)		10 (7.5)
>6 months to <=1 year	n (%)	13 (16.9)		13 (9.8)
>1 year to <=5 years	n (%)	27 (35.1)		27 (20.3)
>5 years to <=10 years	n (%)	13 (16.9)		13 (9.8)
>10 years	n (%)	14 (18.2)		14 (10.5)
Birth year	n	77	56	133
	Mean (SD)	2011.2 (9.4)	2001.5 (13.2)	2007.1 (12.1)
	Median	2014.0	2004.5	2011.0
	Min	1983	1965	1965
	Max	2023	2020	2023

For footnotes see Page 1

Table 5.3
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Birth year				
<2000	n (%)	10 (13.0)	23 (41.1)	33 (24.8)
>=2000	n (%)	67 (87.0)	33 (58.9)	100 (75.2)
Not Reported	n (%)	0	0	0
Sex				
Male	n (%)	42 (54.5)	37 (66.1)	79 (59.4)
Female	n (%)	35 (45.5)	19 (33.9)	54 (40.6)
Not Reported	n (%)	0	0	0
Race				
American Indian or Alaska Native	n (%)	1 (1.3)	0	1 (0.8)
Asian	n (%)	4 (5.2)	1 (1.8)	5 (3.8)
Black or African American	n (%)	4 (5.2)	0	4 (3.0)
Native Hawaiian or Pacific Islander	n (%)	0	0	0
White	n (%)	64 (83.1)	23 (41.1)	87 (65.4)
Other	n (%)	2 (2.6)	0	2 (1.5)
Not Reported	n (%)	2 (2.6)	32 (57.1)	34 (25.6)

For footnotes see Page 1

Table 5.3
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Ethnicity				
Hispanic or Latino	n (%)	30 (39.0)	11 (19.6)	41 (30.8)
Not Hispanic or Latino	n (%)	39 (50.6)	13 (23.2)	52 (39.1)
Not Reported	n (%)	8 (10.4)	32 (57.1)	40 (30.1)
Geographic region				
North America	n (%)	17 (22.1)	24 (42.9)	41 (30.8)
Europe	n (%)	25 (32.5)	15 (26.8)	40 (30.1)
Rest of World	n (%)	35 (45.5)	17 (30.4)	52 (39.1)
Unknown	n (%)	0	0	0
Not Reported	n (%)	0	0	0
Country of residence				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

For footnotes see Page 1

Table 5.3
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Country of residence (Cont'd)				

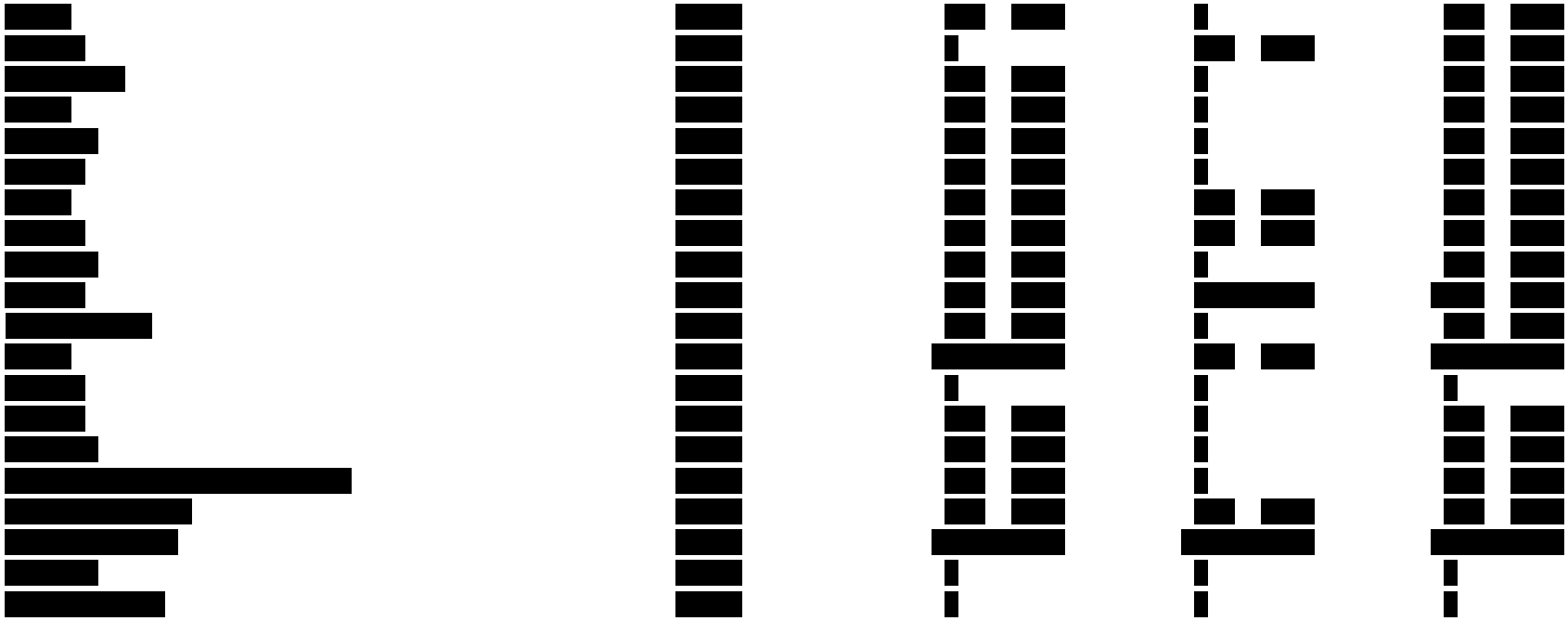


Table 5.3
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Ambulatory [1]				
Yes	n (%)	24 (31.2)	10 (17.9)	34 (25.6)
No	n (%)	25 (32.5)	13 (23.2)	38 (28.6)
Not collected [2]	n (%)	28 (36.4)	0	28 (21.1)
Missing	n (%)	0	33 (58.9)	33 (24.8)
Ambulatory support [3]				
Bed Ridden	n (%)	1 (1.3)	0	1 (0.8)
Standing/Walking Support	n (%)	2 (2.6)	0	2 (1.5)
Wheeled Support	n (%)	15 (19.5)	0	15 (11.3)
Not collected [4]	n (%)	38 (49.4)	56 (100)	94 (70.7)
Missing	n (%)	21 (27.3)	0	21 (15.8)
Ventilatory support required				
Yes	n (%)	27 (35.1)	28 (50.0)	55 (41.4)
No	n (%)	22 (28.6)	20 (35.7)	42 (31.6)
Not collected [2]	n (%)	28 (36.4)	0	28 (21.1)
Missing	n (%)	0	8 (14.3)	8 (6.0)

For footnotes see Page 1

Table 5.3
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Mode of ventilatory support				
Invasive (tracheostomy)	n (%)	8 (10.4)	5 (8.9)	13 (9.8)
Invasive (no tracheostomy)	n (%)	0	1 (1.8)	1 (0.8)
Non-invasive (e.g. BiPAP, CPAP)	n (%)	19 (24.7)	5 (8.9)	24 (18.0)
Missing	n (%)	0	17 (30.4)	17 (12.8)
Not applicable	n (%)	50 (64.9)	28 (50.0)	78 (58.6)
Amount of ventilatory support required (hours/day)	n	25	7	32
	Mean (SD)	14.2 (7.0)	19.7 (6.7)	15.4 (7.2)
	Median	10.0	24.0	12.0
	Min	8	10	8
	Max	24	24	24
Feeding nasogastric/gastrostomy tube support required				
Yes	n (%)	17 (22.1)	6 (10.7)	23 (17.3)
No	n (%)	32 (41.6)	18 (32.1)	50 (37.6)
Not collected [2][5]	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)

For footnotes see Page 1

Table 5.3
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Percent of daily intake as supplemental feeding				
25	n (%)	0	0	0
50	n (%)	0	1 (1.8)	1 (0.8)
75	n (%)	3 (3.9)	1 (1.8)	4 (3.0)
100	n (%)	11 (14.3)	3 (5.4)	14 (10.5)
Missing	n (%)	3 (3.9)	1 (1.8)	4 (3.0)
Not applicable	n (%)	60 (77.9)	50 (89.3)	110 (82.7)

For footnotes see Page 1

Table 5.4
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Footnotes

BiPAP=Bilevel Positive Airway Pressure, CPAP=Continuous Positive Airway Pressure, EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: n represents the number of patients contributing to the summary.

Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Note: Age at first treatment refers to treatment with any study drug (chemical grade dC/dT, dCMP/dTMP, or Doxecitine and Doxribtimine).

Note: Treatment delay is the time between TK2d symptom onset and first treatment.

[1] Ambulatory=unassisted or assisted walking based on developmental motor milestone data at baseline for treated subjects; Ambulatory=documented achievement with no record of lost or documented lost and regain of unassisted or assisted walking based on all available developmental motor milestone data for untreated subjects. [2] Not collected for subjects participated in TK0114 only. [3] Wheeled Support includes: wheelchair, motorized wheelchair, scooter and skateboard; Standing/Walking Support includes: cane, stander, stroller and walker. [4] Not collected for subjects participated in MT-1621-107 and/or TK0114 only and not collected for untreated subjects from the literature. [5] Not collected for untreated subjects from the literature and did not participate in MT-1621-107.

Note: Untreated subjects do not have a true baseline.

Note: The earliest available ventilatory support status, mode, amount, and feeding support status and % of daily intake were used for untreated subjects.

Table 5.4
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Age of TK2d symptom onset (years)	n	77	33	110
	Mean (SD)	2.17 (2.11)	3.11 (3.11)	2.45 (2.48)
	Median	1.50	1.66	1.50
	Min	0.0	0.0	0.0
	Max	11.7	10.2	11.7
Age of TK2d symptom onset (years)				
<=2	n (%)	51 (66.2)	21 (63.6)	72 (65.5)
>2 - <=12	n (%)	26 (33.8)	12 (36.4)	38 (34.5)
Age at first treatment (years)	n	77		77
	Mean (SD)	8.19 (8.73)		8.19 (8.73)
	Median	4.15		4.15
	Min	0.7		0.7
	Max	35.5		35.5
Age at first treatment (years)				
<=2	n (%)	18 (23.4)		18 (16.4)
>2 - <=12	n (%)	42 (54.5)		42 (38.2)
>12 - <18	n (%)	6 (7.8)		6 (5.5)
>=18	n (%)	11 (14.3)		11 (10.0)
<=18	n (%)	66 (85.7)		66 (60.0)
>18	n (%)	11 (14.3)		11 (10.0)

For footnotes see Page 1

Table 5.4
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Treatment delay (years)	n	77		77
	Mean (SD)	6.02 (7.96)		6.02 (7.96)
	Median	3.19		3.19
	Min	0.2		0.2
	Max	30.2		30.2
Treatment delay				
<=6 months	n (%)	10 (13.0)		10 (9.1)
>6 months to <=1 year	n (%)	13 (16.9)		13 (11.8)
>1 year to <=5 years	n (%)	27 (35.1)		27 (24.5)
>5 years to <=10 years	n (%)	13 (16.9)		13 (11.8)
>10 years	n (%)	14 (18.2)		14 (12.7)
Birth year	n	77	33	110
	Mean (SD)	2011.2 (9.4)	1996.4 (13.8)	2006.8 (12.8)
	Median	2014.0	1998.0	2011.0
	Min	1983	1965	1965
	Max	2023	2017	2023

For footnotes see Page 1

Table 5.4
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Birth year				
<2000	n (%)	10 (13.0)	20 (60.6)	30 (27.3)
>=2000	n (%)	67 (87.0)	13 (39.4)	80 (72.7)
Not Reported	n (%)	0	0	0
Sex				
Male	n (%)	42 (54.5)	23 (69.7)	65 (59.1)
Female	n (%)	35 (45.5)	10 (30.3)	45 (40.9)
Not Reported	n (%)	0	0	0
Race				
American Indian or Alaska Native	n (%)	1 (1.3)	0	1 (0.9)
Asian	n (%)	4 (5.2)	0	4 (3.6)
Black or African American	n (%)	4 (5.2)	0	4 (3.6)
Native Hawaiian or Pacific Islander	n (%)	0	0	0
White	n (%)	64 (83.1)	14 (42.4)	78 (70.9)
Other	n (%)	2 (2.6)	0	2 (1.8)
Not Reported	n (%)	2 (2.6)	19 (57.6)	21 (19.1)

For footnotes see Page 1

Table 5.4
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Ethnicity				
Hispanic or Latino	n (%)	30 (39.0)	10 (30.3)	40 (36.4)
Not Hispanic or Latino	n (%)	39 (50.6)	4 (12.1)	43 (39.1)
Not Reported	n (%)	8 (10.4)	19 (57.6)	27 (24.5)
Geographic region				
North America	n (%)	17 (22.1)	18 (54.5)	35 (31.8)
Europe	n (%)	25 (32.5)	8 (24.2)	33 (30.0)
Rest of World	n (%)	35 (45.5)	7 (21.2)	42 (38.2)
Unknown	n (%)	0	0	0
Not Reported	n (%)	0	0	0
Country of residence				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

For footnotes see Page 1

Table 5.4
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110

Country of residence (Cont'd)

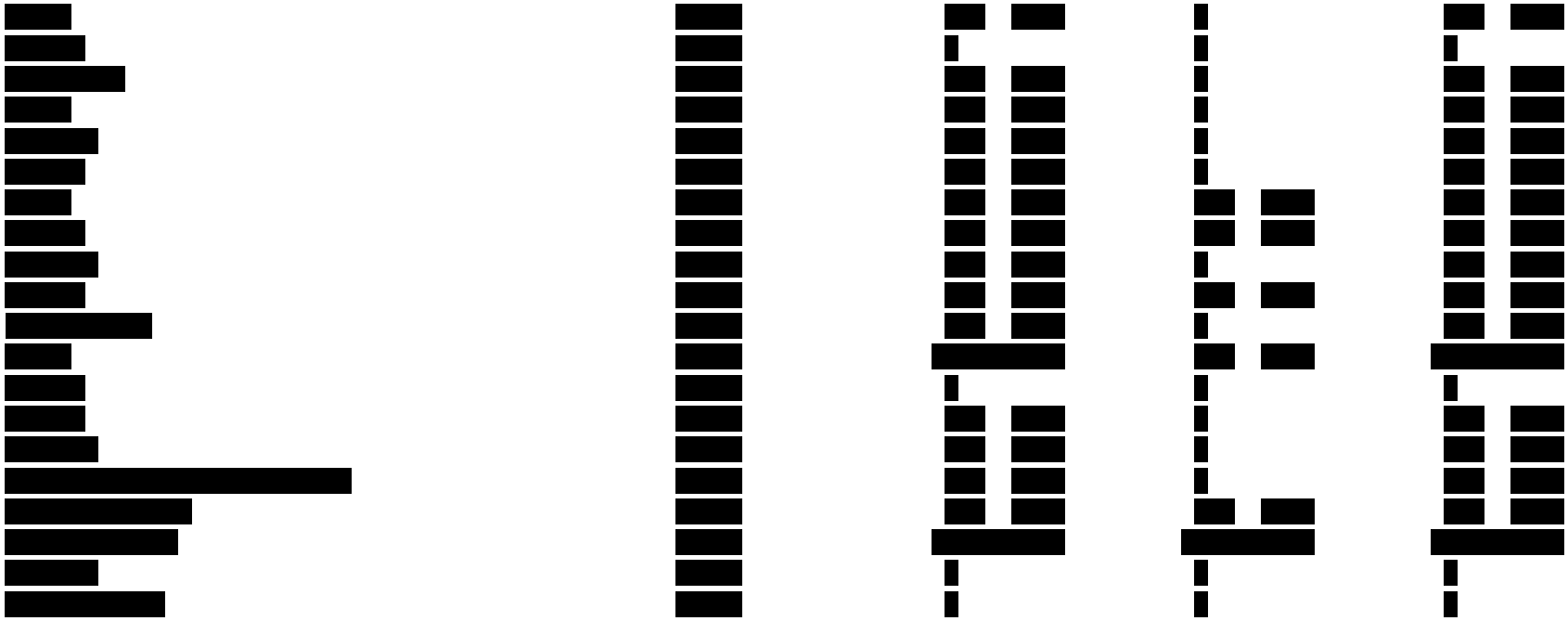


Table 5.4
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Ambulatory [1]				
Yes	n (%)	24 (31.2)	7 (21.2)	31 (28.2)
No	n (%)	25 (32.5)	6 (18.2)	31 (28.2)
Not collected [2]	n (%)	28 (36.4)	0	28 (25.5)
Missing	n (%)	0	20 (60.6)	20 (18.2)
Ambulatory support [3]				
Bed Ridden	n (%)	1 (1.3)	0	1 (0.9)
Standing/Walking Support	n (%)	2 (2.6)	0	2 (1.8)
Wheeled Support	n (%)	15 (19.5)	0	15 (13.6)
Not collected [4]	n (%)	38 (49.4)	33 (100)	71 (64.5)
Missing	n (%)	21 (27.3)	0	21 (19.1)
Ventilatory support required				
Yes	n (%)	27 (35.1)	17 (51.5)	44 (40.0)
No	n (%)	22 (28.6)	10 (30.3)	32 (29.1)
Not collected [2]	n (%)	28 (36.4)	0	28 (25.5)
Missing	n (%)	0	6 (18.2)	6 (5.5)

For footnotes see Page 1

Table 5.4
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Mode of ventilatory support				
Invasive (tracheostomy)	n (%)	8 (10.4)	4 (12.1)	12 (10.9)
Invasive (no tracheostomy)	n (%)	0	1 (3.0)	1 (0.9)
Non-invasive (e.g. BiPAP, CPAP)	n (%)	19 (24.7)	3 (9.1)	22 (20.0)
Missing	n (%)	0	9 (27.3)	9 (8.2)
Not applicable	n (%)	50 (64.9)	16 (48.5)	66 (60.0)
Amount of ventilatory support required (hours/day)	n	25	5	30
	Mean (SD)	14.2 (7.0)	20.8 (6.1)	15.3 (7.2)
	Median	10.0	24.0	12.0
	Min	8	10	8
	Max	24	24	24
Feeding nasogastric/gastrostomy tube support required				
Yes	n (%)	17 (22.1)	5 (15.2)	22 (20.0)
No	n (%)	32 (41.6)	9 (27.3)	41 (37.3)
Not collected [2][5]	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)

For footnotes see Page 1

Table 5.4
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Percent of daily intake as supplemental feeding				
25	n (%)	0	0	0
50	n (%)	0	1 (3.0)	1 (0.9)
75	n (%)	3 (3.9)	1 (3.0)	4 (3.6)
100	n (%)	11 (14.3)	2 (6.1)	13 (11.8)
Missing	n (%)	3 (3.9)	1 (3.0)	4 (3.6)
Not applicable	n (%)	60 (77.9)	28 (84.8)	88 (80.0)

For footnotes see Page 1

Table 5.5
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Safety Set (SS)

Footnotes

BiPAP=Bilevel Positive Airway Pressure, CPAP=Continuous Positive Airway Pressure, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: n represents the number of patients contributing to the summary.

Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Note: Age at first treatment refers to treatment with any study drug (chemical grade dC/dT, dCMP/dTMP, or Doxecitine and Doxribtimine).

Note: Treatment delay is the time between TK2d symptom onset and first treatment.

[1] Ambulatory=unassisted or assisted walking based on developmental motor milestone data at baseline for treated subjects; Ambulatory=documented achievement with no record of lost or documented lost and regain of unassisted or assisted walking based on all available developmental motor milestone data for untreated subjects. [2] Not collected for subjects participated in TK0114 only. [3] Wheeled Support includes: wheelchair, motorized wheelchair, scooter and skateboard; Standing/Walking Support includes: cane, stander, stroller and walker. [4] Not collected for subjects participated in MT-1621-107 and/or TK0114 only and not collected for untreated subjects from the literature. [5] Not collected for untreated subjects from the literature and did not participate in MT-1621-107.

Note: Untreated subjects do not have a true baseline.

Note: The earliest available ventilatory support status, mode, amount, and feeding support status and % of daily intake were used for untreated subjects.

Table 5.5
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=50	Untreated Patients N=0	All Patients N=50
Age of TK2d symptom onset (years)	n	50		50
	Mean (SD)	2.07 (1.88)		2.07 (1.88)
	Median	1.52		1.52
	Min	0.0		0.0
	Max	11.7		11.7
Age of TK2d symptom onset (years)				
<=2	n (%)	32 (64.0)		32 (64.0)
>2 - <=12	n (%)	18 (36.0)		18 (36.0)
Age at first treatment (years)	n	50		50
	Mean (SD)	7.33 (8.31)		7.33 (8.31)
	Median	3.88		3.88
	Min	0.7		0.7
	Max	35.5		35.5
Age at first treatment (years)				
<=2	n (%)	14 (28.0)		14 (28.0)
>2 - <=12	n (%)	27 (54.0)		27 (54.0)
>12 - <18	n (%)	3 (6.0)		3 (6.0)
>=18	n (%)	6 (12.0)		6 (12.0)
<=18	n (%)	44 (88.0)		44 (88.0)
>18	n (%)	6 (12.0)		6 (12.0)

For footnotes see Page 1

Table 5.5
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=50	Untreated Patients N=0	All Patients N=50
Treatment delay (years)	n	50		50
	Mean (SD)	5.27 (7.63)		5.27 (7.63)
	Median	1.73		1.73
	Min	0.2		0.2
	Max	30.2		30.2
Treatment delay				
<=6 months	n (%)	7 (14.0)		7 (14.0)
>6 months to <=1 year	n (%)	10 (20.0)		10 (20.0)
>1 year to <=5 years	n (%)	19 (38.0)		19 (38.0)
>5 years to <=10 years	n (%)	7 (14.0)		7 (14.0)
>10 years	n (%)	7 (14.0)		7 (14.0)
Birth year	n	50		50
	Mean (SD)	2010.0 (9.1)		2010.0 (9.1)
	Median	2012.0		2012.0
	Min	1983		1983
	Max	2020		2020

For footnotes see Page 1

Table 5.5
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=50	Untreated Patients N=0	All Patients N=50
Birth year				
<2000	n (%)	6 (12.0)		6 (12.0)
>=2000	n (%)	44 (88.0)		44 (88.0)
Not Reported	n (%)	0		0
Sex				
Male	n (%)	32 (64.0)		32 (64.0)
Female	n (%)	18 (36.0)		18 (36.0)
Not Reported	n (%)	0		0
Race				
American Indian or Alaska Native	n (%)	1 (2.0)		1 (2.0)
Asian	n (%)	2 (4.0)		2 (4.0)
Black or African American	n (%)	2 (4.0)		2 (4.0)
Native Hawaiian or Pacific Islander	n (%)	0		0
White	n (%)	44 (88.0)		44 (88.0)
Other	n (%)	0		0
Not Reported	n (%)	1 (2.0)		1 (2.0)

For footnotes see Page 1

Table 5.5
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=50	Untreated Patients N=0	All Patients N=50
Ethnicity				
Hispanic or Latino	n (%)	15 (30.0)		15 (30.0)
Not Hispanic or Latino	n (%)	32 (64.0)		32 (64.0)
Not Reported	n (%)	3 (6.0)		3 (6.0)
Geographic region				
North America	n (%)	14 (28.0)		14 (28.0)
Europe	n (%)	18 (36.0)		18 (36.0)
Rest of World	n (%)	18 (36.0)		18 (36.0)
Unknown	n (%)	0		0
Not Reported	n (%)	0		0
Country of residence				
[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]

For footnotes see Page 1

Table 5.5
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=50	Untreated Patients N=0	All Patients N=50
Country of residence (Cont'd)				

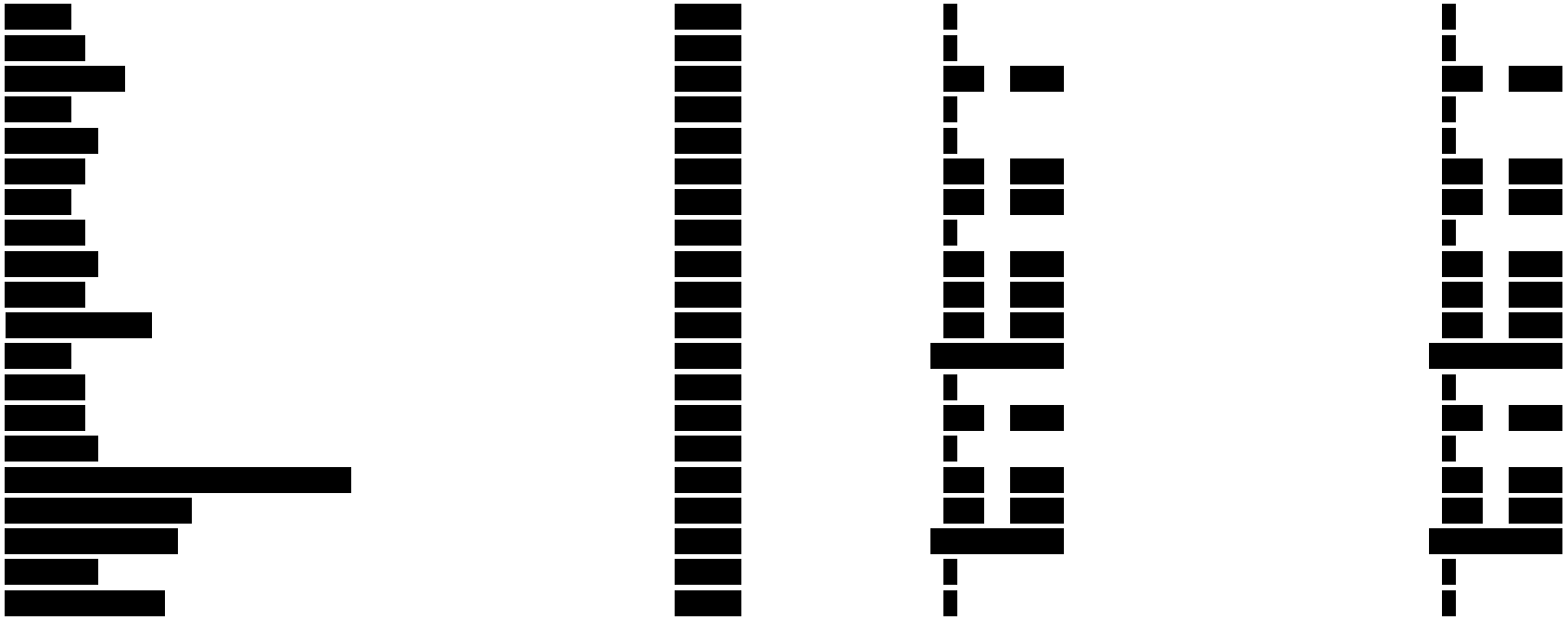


Table 5.5
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=50	Untreated Patients N=0	All Patients N=50
Ambulatory [1]				
Yes	n (%)	22 (44.0)		22 (44.0)
No	n (%)	28 (56.0)		28 (56.0)
Not collected [2]	n (%)	0		0
Ambulatory support [3]				
Bed Ridden	n (%)	1 (2.0)		1 (2.0)
Standing/Walking Support	n (%)	2 (4.0)		2 (4.0)
Wheeled Support	n (%)	15 (30.0)		15 (30.0)
Not collected [4]	n (%)	11 (22.0)		11 (22.0)
Missing	n (%)	21 (42.0)		21 (42.0)
Ventilatory support required				
Yes	n (%)	28 (56.0)		28 (56.0)
No	n (%)	22 (44.0)		22 (44.0)
Not collected [2]	n (%)	0		0

For footnotes see Page 1

Table 5.5
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=50	Untreated Patients N=0	All Patients N=50
Mode of ventilatory support				
Invasive (tracheostomy)	n (%)	10 (20.0)		10 (20.0)
Invasive (no tracheostomy)	n (%)	0		0
Non-invasive (e.g. BiPAP, CPAP)	n (%)	18 (36.0)		18 (36.0)
Missing	n (%)	0		0
Not applicable	n (%)	22 (44.0)		22 (44.0)
Amount of ventilatory support required (hours/day)	n	26		26
	Mean (SD)	15.2 (7.2)		15.2 (7.2)
	Median	12.0		12.0
	Min	8		8
	Max	24		24
Feeding nasogastric/gastrostomy tube support required				
Yes	n (%)	18 (36.0)		18 (36.0)
No	n (%)	32 (64.0)		32 (64.0)
Not collected [2][5]	n (%)	0		0

For footnotes see Page 1

Table 5.5
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=50	Untreated Patients N=0	All Patients N=50
Percent of daily intake as supplemental feeding				
25	n (%)	0		0
50	n (%)	0		0
75	n (%)	3 (6.0)		3 (6.0)
100	n (%)	5 (10.0)		5 (10.0)
Missing	n (%)	10 (20.0)		10 (20.0)
Not applicable	n (%)	31 (62.0)		31 (62.0)

For footnotes see Page 1

Table 5.6
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Enrolled Set (ES) - Only study TK0114 (unique patients)

Footnotes

BiPAP=Bilevel Positive Airway Pressure, CPAP=Continuous Positive Airway Pressure, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: n represents the number of patients contributing to the summary.

Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Note: Age at first treatment refers to treatment with any study drug (chemical grade dC/dT, dCMP/dTMP, or Doxecitine and Doxribtimine).

Note: Treatment delay is the time between TK2d symptom onset and first treatment.

[1] Ambulatory=unassisted or assisted walking based on developmental motor milestone data at baseline for treated subjects; Ambulatory=documented achievement with no record of lost or documented lost and regain of unassisted or assisted walking based on all available developmental motor milestone data for untreated subjects. [2] Not collected for subjects participated in TK0114 only. [3] Wheeled Support includes: wheelchair, motorized wheelchair, scooter and skateboard; Standing/Walking Support includes: cane, stander, stroller and walker. [4] Not collected for subjects participated in MT-1621-107 and/or TK0114 only and not collected for untreated subjects from the literature. [5] Not collected for untreated subjects from the literature and did not participate in MT-1621-107.

Note: Untreated subjects do not have a true baseline.

Note: The earliest available ventilatory support status, mode, amount, and feeding support status and % of daily intake were used for untreated subjects.

Table 5.6
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Enrolled Set (ES) - Only study TK0114 (unique patients)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=29	Untreated Patients N=0	All Patients N=29
Age of TK2d symptom onset (years)	n	29		29
	Mean (SD)	1.97 (1.93)		1.97 (1.93)
	Median	1.50		1.50
	Min	0.3		0.3
	Max	10.0		10.0
Age of TK2d symptom onset (years)				
<=2	n (%)	22 (75.9)		22 (75.9)
>2 - <=12	n (%)	7 (24.1)		7 (24.1)
Age at first treatment (years)	n	29		29
	Mean (SD)	8.52 (8.63)		8.52 (8.63)
	Median	4.89		4.89
	Min	0.7		0.7
	Max	31.7		31.7
Age at first treatment (years)				
<=2	n (%)	5 (17.2)		5 (17.2)
>2 - <=12	n (%)	17 (58.6)		17 (58.6)
>12 - <18	n (%)	3 (10.3)		3 (10.3)
>=18	n (%)	4 (13.8)		4 (13.8)
<=18	n (%)	25 (86.2)		25 (86.2)
>18	n (%)	4 (13.8)		4 (13.8)

For footnotes see Page 1

Table 5.6
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Enrolled Set (ES) - Only study TK0114 (unique patients)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=29	Untreated Patients N=0	All Patients N=29
Age at time of informed consent (years)	n	29		29
	Mean (SD)	8.56 (8.56)		8.56 (8.56)
	Median	4.91		4.91
	Min	0.7		0.7
	Max	31.5		31.5
Treatment delay (years)	n	29		29
	Mean (SD)	6.55 (7.88)		6.55 (7.88)
	Median	3.39		3.39
	Min	0.2		0.2
	Max	30.2		30.2
Treatment delay				
<=6 months	n (%)	4 (13.8)		4 (13.8)
>6 months to <=1 year	n (%)	3 (10.3)		3 (10.3)
>1 year to <=5 years	n (%)	10 (34.5)		10 (34.5)
>5 years to <=10 years	n (%)	6 (20.7)		6 (20.7)
>10 years	n (%)	6 (20.7)		6 (20.7)
Birth year	n	29		29
	Mean (SD)	2014.0 (8.9)		2014.0 (8.9)
	Median	2017.0		2017.0
	Min	1990		1990
	Max	2023		2023

For footnotes see Page 1

Table 5.6
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Enrolled Set (ES) - Only study TK0114 (unique patients)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=29	Untreated Patients N=0	All Patients N=29
Birth year				
<2000	n (%)	3 (10.3)		3 (10.3)
>=2000	n (%)	26 (89.7)		26 (89.7)
Not Reported	n (%)	0		0
Sex				
Male	n (%)	13 (44.8)		13 (44.8)
Female	n (%)	16 (55.2)		16 (55.2)
Not Reported	n (%)	0		0
Race				
American Indian or Alaska Native	n (%)	0		0
Asian	n (%)	2 (6.9)		2 (6.9)
Black or African American	n (%)	2 (6.9)		2 (6.9)
Native Hawaiian or Pacific Islander	n (%)	0		0
White	n (%)	20 (69.0)		20 (69.0)
Other	n (%)	2 (6.9)		2 (6.9)
Not Reported	n (%)	3 (10.3)		3 (10.3)

For footnotes see Page 1

Table 5.6
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Enrolled Set (ES) - Only study TK0114 (unique patients)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

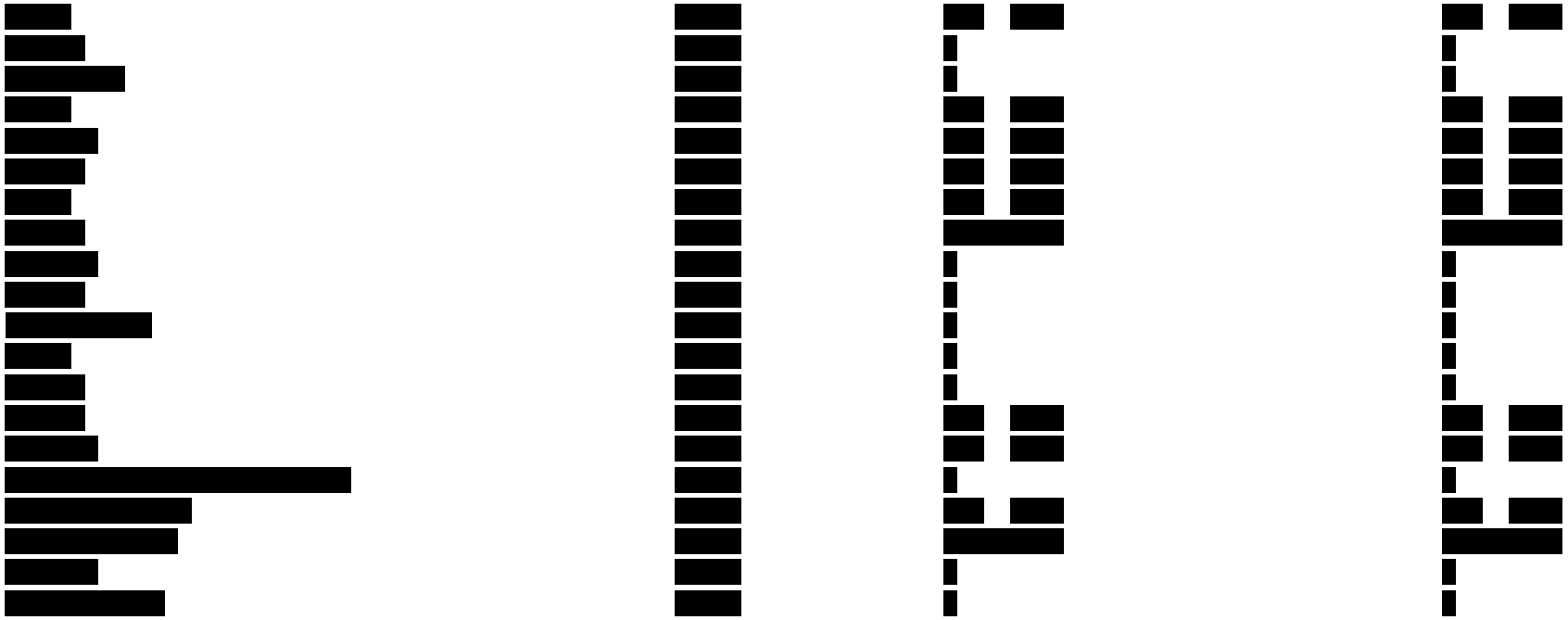
Variable	Statistic	Treated Patients N=29	Untreated Patients N=0	All Patients N=29
Ethnicity				
Hispanic or Latino	n (%)	15 (51.7)		15 (51.7)
Not Hispanic or Latino	n (%)	6 (20.7)		6 (20.7)
Not Reported	n (%)	8 (27.6)		8 (27.6)
Geographic region				
North America	n (%)	3 (10.3)		3 (10.3)
Europe	n (%)	9 (31.0)		9 (31.0)
Rest of World	n (%)	17 (58.6)		17 (58.6)
Unknown	n (%)	0		0
Not Reported	n (%)	0		0
Country of residence				
[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]

For footnotes see Page 1

Table 5.6
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Enrolled Set (ES) - Only study TK0114 (unique patients)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=29	Untreated Patients N=0	All Patients N=29
Country of residence (Cont'd)				



For footnotes see Page 1

Table 5.6
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Enrolled Set (ES) - Only study TK0114 (unique patients)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=29	Untreated Patients N=0	All Patients N=29
Ambulatory [1]				
Yes	n (%)	0		0
No	n (%)	0		0
Not collected [2]	n (%)	29 (100)		29 (100)
Ambulatory support [3]				
Bed Ridden	n (%)	0		0
Standing/Walking Support	n (%)	0		0
Wheeled Support	n (%)	0		0
Not collected [4]	n (%)	29 (100)		29 (100)
Ventilatory support required				
Yes	n (%)	0		0
No	n (%)	0		0
Not collected [2]	n (%)	29 (100)		29 (100)

For footnotes see Page 1

Table 5.6
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Enrolled Set (ES) - Only study TK0114 (unique patients)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=29	Untreated Patients N=0	All Patients N=29
Mode of ventilatory support				
Invasive (tracheostomy)	n (%)	0		0
Invasive (no tracheostomy)	n (%)	0		0
Non-invasive (e.g. BiPAP, CPAP)	n (%)	0		0
Missing	n (%)	0		0
Not applicable	n (%)	29 (100)		29 (100)
Amount of ventilatory support required (hours/day)	n	0		0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			
Feeding nasogastric/gastrostomy tube support required				
Yes	n (%)	0		0
No	n (%)	0		0
Not collected [2][5]	n (%)	29 (100)		29 (100)

For footnotes see Page 1

Table 5.6
Demographics and Baseline Characteristics
Analysis Set: Enrolled Set (ES) - Only study TK0114 (unique patients)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=29	Untreated Patients N=0	All Patients N=29
Percent of daily intake as supplemental feeding				
25	n (%)	0		0
50	n (%)	0		0
75	n (%)	0		0
100	n (%)	0		0
Missing	n (%)	0		0
Not applicable	n (%)	29 (100)		29 (100)

For footnotes see Page 1

Table 6.1
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117	All Patients N=199
Patient initially achieved at least one motor milestone				
Yes	n (%)	49 (59.8)	26 (22.2)	75 (37.7)
No	n (%)	3 (3.7)	0	3 (1.5)
Missing	n (%)	30 (36.6)	91 (77.8)	121 (60.8)
Age at which any first milestone was initially achieved (years)	n	48	19	67
	Mean (SD)	0.38 (0.25)	0.54 (0.49)	0.42 (0.34)
	Median	0.32	0.33	0.33
	Min	0.1	0.2	0.1
	Max	1.3	1.8	1.8
Patient initially achieved >=4 motor milestones				
Yes	n (%)	44 (53.7)	16 (13.7)	60 (30.2)
No	n (%)	8 (9.8)	10 (8.5)	18 (9.0)
Missing	n (%)	30 (36.6)	91 (77.8)	121 (60.8)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.1
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117	All Patients N=199
Patient initially achieved milestone 'hold head upright, unassisted'				
Yes	n (%)	49 (59.8)	23 (19.7)	72 (36.2)
No	n (%)	3 (3.7)	3 (2.6)	6 (3.0)
Missing	n (%)	30 (36.6)	91 (77.8)	121 (60.8)
Age at which milestone 'hold head upright, unassisted' was initially achieved (years)	n	43	12	55
	Mean (SD)	0.33 (0.19)	0.36 (0.46)	0.34 (0.27)
	Median	0.28	0.21	0.25
	Min	0.1	0.2	0.1
	Max	0.9	1.8	1.8
Patient initially achieved milestone 'sit upright, unassisted'				
Yes	n (%)	47 (57.3)	20 (17.1)	67 (33.7)
No	n (%)	5 (6.1)	6 (5.1)	11 (5.5)
Missing	n (%)	30 (36.6)	91 (77.8)	121 (60.8)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.1
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117	All Patients N=199
Age at which milestone 'sit upright, unassisted' was initially achieved (years)	n	43	13	56
	Mean (SD)	0.58 (0.13)	0.55 (0.11)	0.58 (0.13)
	Median	0.58	0.50	0.58
	Min	0.2	0.4	0.2
	Max	0.9	0.8	0.9
Patient initially achieved milestone 'stand, assisted'				
Yes	n (%)	44 (53.7)	18 (15.4)	62 (31.2)
No	n (%)	8 (9.8)	8 (6.8)	16 (8.0)
Missing	n (%)	30 (36.6)	91 (77.8)	121 (60.8)
Age at which milestone 'stand, assisted' was initially achieved (years)	n	31	3	34
	Mean (SD)	0.74 (0.19)	0.81 (0.05)	0.75 (0.18)
	Median	0.70	0.83	0.72
	Min	0.5	0.8	0.5
	Max	1.3	0.8	1.3

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.1
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117	All Patients N=199
Patient initially achieved milestone 'stand, unassisted'				
Yes	n (%)	41 (50.0)	18 (15.4)	59 (29.6)
No	n (%)	11 (13.4)	8 (6.8)	19 (9.5)
Missing	n (%)	30 (36.6)	91 (77.8)	121 (60.8)
Age at which milestone 'stand, unassisted' was initially achieved (years)	n	33	7	40
	Mean (SD)	0.89 (0.22)	0.88 (0.14)	0.89 (0.21)
	Median	0.83	0.83	0.83
	Min	0.5	0.8	0.5
	Max	1.4	1.2	1.4
Patient initially achieved milestone 'walk, assisted'				
Yes	n (%)	44 (53.7)	12 (10.3)	56 (28.1)
No	n (%)	8 (9.8)	14 (12.0)	22 (11.1)
Missing	n (%)	30 (36.6)	91 (77.8)	121 (60.8)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.1
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117	All Patients N=199
Age at which milestone 'walk, assisted' was initially achieved (years)	n	35	1	36
	Mean (SD)	1.11 (1.24)	0.83 (-)	1.11 (1.23)
	Median	0.85	0.83	0.84
	Min	0.5	0.8	0.5
	Max	8.2	0.8	8.2
Patient initially achieved milestone 'walk, unassisted'				
Yes	n (%)	41 (50.0)	19 (16.2)	60 (30.2)
No	n (%)	11 (13.4)	7 (6.0)	18 (9.0)
Missing	n (%)	30 (36.6)	91 (77.8)	121 (60.8)
Age at which milestone 'walk, unassisted' was initially achieved (years)	n	39	13	52
	Mean (SD)	1.06 (0.21)	0.98 (0.13)	1.04 (0.19)
	Median	1.00	1.00	1.00
	Min	0.6	0.8	0.6
	Max	1.6	1.3	1.6

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.1
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117	All Patients N=199
Patient initially achieved milestone 'climb stairs, assisted'				
Yes	n (%)	36 (43.9)	9 (7.7)	45 (22.6)
No	n (%)	16 (19.5)	17 (14.5)	33 (16.6)
Missing	n (%)	30 (36.6)	91 (77.8)	121 (60.8)
Age at which milestone 'climb stairs, assisted' was initially achieved (years)	n	27	0	27
	Mean (SD)	1.60 (0.97)		1.60 (0.97)
	Median	1.26		1.26
	Min	0.5		0.5
	Max	4.3		4.3
Patient initially achieved milestone 'climb stairs, unassisted'				
Yes	n (%)	22 (26.8)	5 (4.3)	27 (13.6)
No	n (%)	30 (36.6)	21 (17.9)	51 (25.6)
Missing	n (%)	30 (36.6)	91 (77.8)	121 (60.8)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.1
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117	All Patients N=199
Age at which milestone 'climb stairs, unassisted' was initially achieved (years)	n	16	0	16
	Mean (SD)	1.72 (1.07)		1.72 (1.07)
	Median	1.49		1.49
	Min	0.5		0.5
	Max	4.3		4.3
Patient initially achieved milestone 'run'				
Yes	n (%)	24 (29.3)	5 (4.3)	29 (14.6)
No	n (%)	28 (34.1)	21 (17.9)	49 (24.6)
Missing	n (%)	30 (36.6)	91 (77.8)	121 (60.8)
Age at which milestone 'run' was initially achieved (years)	n	19	1	20
	Mean (SD)	1.73 (0.63)	1.50 (-)	1.71 (0.62)
	Median	1.85	1.50	1.69
	Min	0.6	1.5	0.6
	Max	3.0	1.5	3.0

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.1
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117	All Patients N=199
Patient never initially achieved any motor milestone				
Yes	n (%)	3 (3.7)	0	3 (1.5)
No	n (%)	49 (59.8)	26 (22.2)	75 (37.7)
Missing	n (%)	30 (36.6)	91 (77.8)	121 (60.8)
Patient never initially achieved milestone 'hold head upright, unassisted'				
Yes	n (%)	3 (3.7)	3 (2.6)	6 (3.0)
No	n (%)	49 (59.8)	23 (19.7)	72 (36.2)
Missing	n (%)	30 (36.6)	91 (77.8)	121 (60.8)
Patient never initially achieved milestone 'sit upright, unassisted'				
Yes	n (%)	5 (6.1)	6 (5.1)	11 (5.5)
No	n (%)	47 (57.3)	20 (17.1)	67 (33.7)
Missing	n (%)	30 (36.6)	91 (77.8)	121 (60.8)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.1
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117	All Patients N=199
Patient never initially achieved milestone 'stand, assisted'				
Yes	n (%)	8 (9.8)	8 (6.8)	16 (8.0)
No	n (%)	44 (53.7)	18 (15.4)	62 (31.2)
Missing	n (%)	30 (36.6)	91 (77.8)	121 (60.8)
Patient never initially achieved milestone 'stand, unassisted'				
Yes	n (%)	11 (13.4)	8 (6.8)	19 (9.5)
No	n (%)	41 (50.0)	18 (15.4)	59 (29.6)
Missing	n (%)	30 (36.6)	91 (77.8)	121 (60.8)
Patient never initially achieved milestone 'walk, assisted'				
Yes	n (%)	8 (9.8)	14 (12.0)	22 (11.1)
No	n (%)	44 (53.7)	12 (10.3)	56 (28.1)
Missing	n (%)	30 (36.6)	91 (77.8)	121 (60.8)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.1
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117	All Patients N=199
Patient never initially achieved milestone 'walk, unassisted'				
Yes	n (%)	11 (13.4)	7 (6.0)	18 (9.0)
No	n (%)	41 (50.0)	19 (16.2)	60 (30.2)
Missing	n (%)	30 (36.6)	91 (77.8)	121 (60.8)
Patient never initially achieved milestone 'climb stairs, assisted'				
Yes	n (%)	16 (19.5)	17 (14.5)	33 (16.6)
No	n (%)	36 (43.9)	9 (7.7)	45 (22.6)
Missing	n (%)	30 (36.6)	91 (77.8)	121 (60.8)
Patient never initially achieved milestone 'climb stairs, unassisted'				
Yes	n (%)	30 (36.6)	21 (17.9)	51 (25.6)
No	n (%)	22 (26.8)	5 (4.3)	27 (13.6)
Missing	n (%)	30 (36.6)	91 (77.8)	121 (60.8)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.1
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117	All Patients N=199
Patient never initially achieved milestone 'run'				
Yes	n (%)	28 (34.1)	21 (17.9)	49 (24.6)
No	n (%)	24 (29.3)	5 (4.3)	29 (14.6)
Missing	n (%)	30 (36.6)	91 (77.8)	121 (60.8)
Patient lost ability of any milestone				
Yes	n (%)	41 (50.0)	20 (17.1)	61 (30.7)
No	n (%)	11 (13.4)	6 (5.1)	17 (8.5)
Missing	n (%)	30 (36.6)	91 (77.8)	121 (60.8)
Age at which any first milestone was lost (years)	n	40	13	53
	Mean (SD)	4.31 (6.09)	4.25 (3.91)	4.29 (5.60)
	Median	1.88	3.00	2.00
	Min	0.5	0.5	0.5
	Max	27.3	13.0	27.3

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.1
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117	All Patients N=199
Patient lost ability of milestone 'hold head upright, unassisted'				
Yes	n (%)	23 (28.0)	11 (9.4)	34 (17.1)
No	n (%)	29 (35.4)	15 (12.8)	44 (22.1)
Missing	n (%)	30 (36.6)	91 (77.8)	121 (60.8)
Age at which milestone 'hold head upright, unassisted' was lost (years)	n	23	6	29
	Mean (SD)	2.01 (2.09)	5.22 (6.03)	2.67 (3.42)
	Median	1.30	2.13	1.30
	Min	0.5	0.5	0.5
	Max	10.5	15.0	15.0
Patient lost ability of milestone 'sit upright, unassisted'				
Yes	n (%)	19 (23.2)	8 (6.8)	27 (13.6)
No	n (%)	33 (40.2)	18 (15.4)	51 (25.6)
Missing	n (%)	30 (36.6)	91 (77.8)	121 (60.8)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.1
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117	All Patients N=199
Age at which milestone 'sit upright, unassisted' was lost (years)	n	19	4	23
	Mean (SD)	2.77 (2.76)	4.50 (7.06)	3.07 (3.67)
	Median	1.56	1.21	1.45
	Min	0.8	0.5	0.5
	Max	10.5	15.1	15.1
Patient lost ability of milestone 'stand, assisted'				
Yes	n (%)	18 (22.0)	10 (8.5)	28 (14.1)
No	n (%)	34 (41.5)	16 (13.7)	50 (25.1)
Missing	n (%)	30 (36.6)	91 (77.8)	121 (60.8)
Age at which milestone 'stand, assisted' was lost (years)	n	15	4	19
	Mean (SD)	3.62 (3.64)	6.71 (5.38)	4.27 (4.10)
	Median	1.49	6.50	1.83
	Min	0.8	0.8	0.8
	Max	10.8	13.0	13.0

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.1
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117	All Patients N=199
Patient lost ability of milestone 'stand, unassisted'				
Yes	n (%)	18 (22.0)	10 (8.5)	28 (14.1)
No	n (%)	34 (41.5)	16 (13.7)	50 (25.1)
Missing	n (%)	30 (36.6)	91 (77.8)	121 (60.8)
Age at which milestone 'stand, unassisted' was lost (years)	n	17	3	20
	Mean (SD)	4.01 (3.46)	3.97 (3.04)	4.00 (3.32)
	Median	1.83	4.00	1.96
	Min	1.0	0.9	0.9
	Max	10.8	7.0	10.8
Patient lost ability of milestone 'walk, assisted'				
Yes	n (%)	20 (24.4)	7 (6.0)	27 (13.6)
No	n (%)	32 (39.0)	19 (16.2)	51 (25.6)
Missing	n (%)	30 (36.6)	91 (77.8)	121 (60.8)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.1
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117	All Patients N=199
Age at which milestone 'walk, assisted' was lost (years)	n	20	3	23
	Mean (SD)	4.95 (6.50)	8.06 (6.15)	5.36 (6.41)
	Median	1.75	10.00	1.83
	Min	0.8	1.2	0.8
	Max	28.7	13.0	28.7
Patient lost ability of milestone 'walk, unassisted'				
Yes	n (%)	20 (24.4)	11 (9.4)	31 (15.6)
No	n (%)	32 (39.0)	15 (12.8)	47 (23.6)
Missing	n (%)	30 (36.6)	91 (77.8)	121 (60.8)
Age at which milestone 'walk, unassisted' was lost (years)	n	20	7	27
	Mean (SD)	5.26 (6.06)	5.17 (3.84)	5.23 (5.50)
	Median	2.92	4.00	4.00
	Min	1.0	0.9	0.9
	Max	27.3	10.0	27.3

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.1
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117	All Patients N=199
Patient lost ability of milestone 'climb stairs, assisted'				
Yes	n (%)	22 (26.8)	5 (4.3)	27 (13.6)
No	n (%)	30 (36.6)	21 (17.9)	51 (25.6)
Missing	n (%)	30 (36.6)	91 (77.8)	121 (60.8)
Age at which milestone 'climb stairs, assisted' was lost (years)	n	20	2	22
	Mean (SD)	5.95 (6.30)	8.25 (6.72)	6.16 (6.21)
	Median	3.75	8.25	3.84
	Min	1.1	3.5	1.1
	Max	24.2	13.0	24.2
Patient lost ability of milestone 'climb stairs, unassisted'				
Yes	n (%)	18 (22.0)	4 (3.4)	22 (11.1)
No	n (%)	34 (41.5)	22 (18.8)	56 (28.1)
Missing	n (%)	30 (36.6)	91 (77.8)	121 (60.8)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.1
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117	All Patients N=199
Age at which milestone 'climb stairs, unassisted' was lost (years)	n	15	2	17
	Mean (SD)	6.69 (6.27)	10.50 (3.54)	7.14 (6.06)
	Median	4.53	10.50	4.85
	Min	1.5	8.0	1.5
	Max	24.2	13.0	24.2
Patient lost ability of milestone 'run'				
Yes	n (%)	19 (23.2)	3 (2.6)	22 (11.1)
No	n (%)	33 (40.2)	23 (19.7)	56 (28.1)
Missing	n (%)	30 (36.6)	91 (77.8)	121 (60.8)
Age at which milestone 'run' was lost (years)	n	13	1	14
	Mean (SD)	5.40 (4.08)	13.00 (-)	5.95 (4.42)
	Median	4.18	13.00	4.51
	Min	1.3	13.0	1.3
	Max	15.0	13.0	15.0

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.1
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117	All Patients N=199
Patient regained ability of any milestone				
Yes	n (%)	2 (2.4)	1 (0.9)	3 (1.5)
No	n (%)	50 (61.0)	25 (21.4)	75 (37.7)
Missing	n (%)	30 (36.6)	91 (77.8)	121 (60.8)
Age at which any milestone was regained (years)	n	2	1	3
	Mean (SD)	2.98 (1.86)	2.18 (-)	2.72 (1.40)
	Median	2.98	2.18	2.18
	Min	1.7	2.2	1.7
	Max	4.3	2.2	4.3
Patient regained ability of milestone 'hold head upright, unassisted'				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	52 (63.4)	26 (22.2)	78 (39.2)
Missing	n (%)	30 (36.6)	91 (77.8)	121 (60.8)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.1
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117	All Patients N=199
Age at which milestone 'hold head upright, unassisted' was regained (years)	n	0	0	0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			
Patient regained ability of milestone 'sit upright, unassisted'				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	52 (63.4)	26 (22.2)	78 (39.2)
Missing	n (%)	30 (36.6)	91 (77.8)	121 (60.8)
Age at which milestone 'sit upright, unassisted' was regained (years)	n	0	0	0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.1
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117	All Patients N=199
Patient regained ability of milestone 'stand, assisted'				
Yes	n (%)	1 (1.2)	0	1 (0.5)
No	n (%)	51 (62.2)	26 (22.2)	77 (38.7)
Missing	n (%)	30 (36.6)	91 (77.8)	121 (60.8)
Age at which milestone 'stand, assisted' was regained (years)	n	1	0	1
	Mean (SD)	1.67 (-)		1.67 (-)
	Median	1.67		1.67
	Min	1.7		1.7
	Max	1.7		1.7
Patient regained ability of milestone 'stand, unassisted'				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	52 (63.4)	26 (22.2)	78 (39.2)
Missing	n (%)	30 (36.6)	91 (77.8)	121 (60.8)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.1
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117	All Patients N=199
Age at which milestone 'stand, unassisted' was regained (years)	n	0	0	0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			
Patient regained ability of milestone 'walk, assisted'				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	52 (63.4)	26 (22.2)	78 (39.2)
Missing	n (%)	30 (36.6)	91 (77.8)	121 (60.8)
Age at which milestone 'walk, assisted' was regained (years)	n	0	0	0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.1
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117	All Patients N=199
Patient regained ability of milestone 'walk, unassisted'				
Yes	n (%)	0	1 (0.9)	1 (0.5)
No	n (%)	52 (63.4)	25 (21.4)	77 (38.7)
Missing	n (%)	30 (36.6)	91 (77.8)	121 (60.8)
Age at which milestone 'walk, unassisted' was regained (years)	n	0	1	1
	Mean (SD)		2.18 (-)	2.18 (-)
	Median		2.18	2.18
	Min		2.2	2.2
	Max		2.2	2.2
Patient regained ability of milestone 'climb stairs, assisted'				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	52 (63.4)	26 (22.2)	78 (39.2)
Missing	n (%)	30 (36.6)	91 (77.8)	121 (60.8)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.1
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117	All Patients N=199
Age at which milestone 'climb stairs, assisted' was regained (years)	n	0	0	0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			
Patient regained ability of milestone 'climb stairs, unassisted'				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	52 (63.4)	26 (22.2)	78 (39.2)
Missing	n (%)	30 (36.6)	91 (77.8)	121 (60.8)
Age at which milestone 'climb stairs, unassisted' was regained (years)	n	0	0	0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.1
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117	All Patients N=199
Patient regained ability of milestone 'run'				
Yes	n (%)	1 (1.2)	0	1 (0.5)
No	n (%)	51 (62.2)	26 (22.2)	77 (38.7)
Missing	n (%)	30 (36.6)	91 (77.8)	121 (60.8)
Age at which milestone 'run' was regained (years)	n	1	0	1
	Mean (SD)	4.30 (-)		4.30 (-)
	Median	4.30		4.30
	Min	4.3		4.3
	Max	4.3		4.3

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.2
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93	All Patients N=175
Patient initially achieved at least one motor milestone				
Yes	n (%)	49 (59.8)	26 (28.0)	75 (42.9)
No	n (%)	3 (3.7)	0	3 (1.7)
Missing	n (%)	30 (36.6)	67 (72.0)	97 (55.4)
Age at which any first milestone was initially achieved (years)	n	48	19	67
	Mean (SD)	0.38 (0.25)	0.54 (0.49)	0.42 (0.34)
	Median	0.32	0.33	0.33
	Min	0.1	0.2	0.1
	Max	1.3	1.8	1.8
Patient initially achieved >=4 motor milestones				
Yes	n (%)	44 (53.7)	16 (17.2)	60 (34.3)
No	n (%)	8 (9.8)	10 (10.8)	18 (10.3)
Missing	n (%)	30 (36.6)	67 (72.0)	97 (55.4)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.2
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93	All Patients N=175
Patient initially achieved milestone 'hold head upright, unassisted'				
Yes	n (%)	49 (59.8)	23 (24.7)	72 (41.1)
No	n (%)	3 (3.7)	3 (3.2)	6 (3.4)
Missing	n (%)	30 (36.6)	67 (72.0)	97 (55.4)
Age at which milestone 'hold head upright, unassisted' was initially achieved (years)	n	43	12	55
	Mean (SD)	0.33 (0.19)	0.36 (0.46)	0.34 (0.27)
	Median	0.28	0.21	0.25
	Min	0.1	0.2	0.1
	Max	0.9	1.8	1.8
Patient initially achieved milestone 'sit upright, unassisted'				
Yes	n (%)	47 (57.3)	20 (21.5)	67 (38.3)
No	n (%)	5 (6.1)	6 (6.5)	11 (6.3)
Missing	n (%)	30 (36.6)	67 (72.0)	97 (55.4)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.2
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93	All Patients N=175
Age at which milestone 'sit upright, unassisted' was initially achieved (years)	n	43	13	56
	Mean (SD)	0.58 (0.13)	0.55 (0.11)	0.58 (0.13)
	Median	0.58	0.50	0.58
	Min	0.2	0.4	0.2
	Max	0.9	0.8	0.9
Patient initially achieved milestone 'stand, assisted'				
Yes	n (%)	44 (53.7)	18 (19.4)	62 (35.4)
No	n (%)	8 (9.8)	8 (8.6)	16 (9.1)
Missing	n (%)	30 (36.6)	67 (72.0)	97 (55.4)
Age at which milestone 'stand, assisted' was initially achieved (years)	n	31	3	34
	Mean (SD)	0.74 (0.19)	0.81 (0.05)	0.75 (0.18)
	Median	0.70	0.83	0.72
	Min	0.5	0.8	0.5
	Max	1.3	0.8	1.3

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.2
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93	All Patients N=175
Patient initially achieved milestone 'stand, unassisted'				
Yes	n (%)	41 (50.0)	18 (19.4)	59 (33.7)
No	n (%)	11 (13.4)	8 (8.6)	19 (10.9)
Missing	n (%)	30 (36.6)	67 (72.0)	97 (55.4)
Age at which milestone 'stand, unassisted' was initially achieved (years)	n	33	7	40
	Mean (SD)	0.89 (0.22)	0.88 (0.14)	0.89 (0.21)
	Median	0.83	0.83	0.83
	Min	0.5	0.8	0.5
	Max	1.4	1.2	1.4
Patient initially achieved milestone 'walk, assisted'				
Yes	n (%)	44 (53.7)	12 (12.9)	56 (32.0)
No	n (%)	8 (9.8)	14 (15.1)	22 (12.6)
Missing	n (%)	30 (36.6)	67 (72.0)	97 (55.4)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.2
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93	All Patients N=175
Age at which milestone 'walk, assisted' was initially achieved (years)	n	35	1	36
	Mean (SD)	1.11 (1.24)	0.83 (-)	1.11 (1.23)
	Median	0.85	0.83	0.84
	Min	0.5	0.8	0.5
	Max	8.2	0.8	8.2
Patient initially achieved milestone 'walk, unassisted'				
Yes	n (%)	41 (50.0)	19 (20.4)	60 (34.3)
No	n (%)	11 (13.4)	7 (7.5)	18 (10.3)
Missing	n (%)	30 (36.6)	67 (72.0)	97 (55.4)
Age at which milestone 'walk, unassisted' was initially achieved (years)	n	39	13	52
	Mean (SD)	1.06 (0.21)	0.98 (0.13)	1.04 (0.19)
	Median	1.00	1.00	1.00
	Min	0.6	0.8	0.6
	Max	1.6	1.3	1.6

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.2
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93	All Patients N=175
Patient initially achieved milestone 'climb stairs, assisted'				
Yes	n (%)	36 (43.9)	9 (9.7)	45 (25.7)
No	n (%)	16 (19.5)	17 (18.3)	33 (18.9)
Missing	n (%)	30 (36.6)	67 (72.0)	97 (55.4)
Age at which milestone 'climb stairs, assisted' was initially achieved (years)	n	27	0	27
	Mean (SD)	1.60 (0.97)		1.60 (0.97)
	Median	1.26		1.26
	Min	0.5		0.5
	Max	4.3		4.3
Patient initially achieved milestone 'climb stairs, unassisted'				
Yes	n (%)	22 (26.8)	5 (5.4)	27 (15.4)
No	n (%)	30 (36.6)	21 (22.6)	51 (29.1)
Missing	n (%)	30 (36.6)	67 (72.0)	97 (55.4)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.2
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93	All Patients N=175
Age at which milestone 'climb stairs, unassisted' was initially achieved (years)	n	16	0	16
	Mean (SD)	1.72 (1.07)		1.72 (1.07)
	Median	1.49		1.49
	Min	0.5		0.5
	Max	4.3		4.3
Patient initially achieved milestone 'run'				
Yes	n (%)	24 (29.3)	5 (5.4)	29 (16.6)
No	n (%)	28 (34.1)	21 (22.6)	49 (28.0)
Missing	n (%)	30 (36.6)	67 (72.0)	97 (55.4)
Age at which milestone 'run' was initially achieved (years)	n	19	1	20
	Mean (SD)	1.73 (0.63)	1.50 (-)	1.71 (0.62)
	Median	1.85	1.50	1.69
	Min	0.6	1.5	0.6
	Max	3.0	1.5	3.0

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.2
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93	All Patients N=175
Patient never initially achieved any motor milestone				
Yes	n (%)	3 (3.7)	0	3 (1.7)
No	n (%)	49 (59.8)	26 (28.0)	75 (42.9)
Missing	n (%)	30 (36.6)	67 (72.0)	97 (55.4)
Patient never initially achieved milestone 'hold head upright, unassisted'				
Yes	n (%)	3 (3.7)	3 (3.2)	6 (3.4)
No	n (%)	49 (59.8)	23 (24.7)	72 (41.1)
Missing	n (%)	30 (36.6)	67 (72.0)	97 (55.4)
Patient never initially achieved milestone 'sit upright, unassisted'				
Yes	n (%)	5 (6.1)	6 (6.5)	11 (6.3)
No	n (%)	47 (57.3)	20 (21.5)	67 (38.3)
Missing	n (%)	30 (36.6)	67 (72.0)	97 (55.4)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.2
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93	All Patients N=175
Patient never initially achieved milestone 'stand, assisted'				
Yes	n (%)	8 (9.8)	8 (8.6)	16 (9.1)
No	n (%)	44 (53.7)	18 (19.4)	62 (35.4)
Missing	n (%)	30 (36.6)	67 (72.0)	97 (55.4)
Patient never initially achieved milestone 'stand, unassisted'				
Yes	n (%)	11 (13.4)	8 (8.6)	19 (10.9)
No	n (%)	41 (50.0)	18 (19.4)	59 (33.7)
Missing	n (%)	30 (36.6)	67 (72.0)	97 (55.4)
Patient never initially achieved milestone 'walk, assisted'				
Yes	n (%)	8 (9.8)	14 (15.1)	22 (12.6)
No	n (%)	44 (53.7)	12 (12.9)	56 (32.0)
Missing	n (%)	30 (36.6)	67 (72.0)	97 (55.4)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.2
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93	All Patients N=175
Patient never initially achieved milestone 'walk, unassisted'				
Yes	n (%)	11 (13.4)	7 (7.5)	18 (10.3)
No	n (%)	41 (50.0)	19 (20.4)	60 (34.3)
Missing	n (%)	30 (36.6)	67 (72.0)	97 (55.4)
Patient never initially achieved milestone 'climb stairs, assisted'				
Yes	n (%)	16 (19.5)	17 (18.3)	33 (18.9)
No	n (%)	36 (43.9)	9 (9.7)	45 (25.7)
Missing	n (%)	30 (36.6)	67 (72.0)	97 (55.4)
Patient never initially achieved milestone 'climb stairs, unassisted'				
Yes	n (%)	30 (36.6)	21 (22.6)	51 (29.1)
No	n (%)	22 (26.8)	5 (5.4)	27 (15.4)
Missing	n (%)	30 (36.6)	67 (72.0)	97 (55.4)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.2
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93	All Patients N=175
Patient never initially achieved milestone 'run'				
Yes	n (%)	28 (34.1)	21 (22.6)	49 (28.0)
No	n (%)	24 (29.3)	5 (5.4)	29 (16.6)
Missing	n (%)	30 (36.6)	67 (72.0)	97 (55.4)
Patient lost ability of any milestone				
Yes	n (%)	41 (50.0)	20 (21.5)	61 (34.9)
No	n (%)	11 (13.4)	6 (6.5)	17 (9.7)
Missing	n (%)	30 (36.6)	67 (72.0)	97 (55.4)
Age at which any first milestone was lost (years)	n	40	13	53
	Mean (SD)	4.31 (6.09)	4.25 (3.91)	4.29 (5.60)
	Median	1.88	3.00	2.00
	Min	0.5	0.5	0.5
	Max	27.3	13.0	27.3

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.2
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93	All Patients N=175
Patient lost ability of milestone 'hold head upright, unassisted'				
Yes	n (%)	23 (28.0)	11 (11.8)	34 (19.4)
No	n (%)	29 (35.4)	15 (16.1)	44 (25.1)
Missing	n (%)	30 (36.6)	67 (72.0)	97 (55.4)
Age at which milestone 'hold head upright, unassisted' was lost (years)	n	23	6	29
	Mean (SD)	2.01 (2.09)	5.22 (6.03)	2.67 (3.42)
	Median	1.30	2.13	1.30
	Min	0.5	0.5	0.5
	Max	10.5	15.0	15.0
Patient lost ability of milestone 'sit upright, unassisted'				
Yes	n (%)	19 (23.2)	8 (8.6)	27 (15.4)
No	n (%)	33 (40.2)	18 (19.4)	51 (29.1)
Missing	n (%)	30 (36.6)	67 (72.0)	97 (55.4)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.2
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93	All Patients N=175
Age at which milestone 'sit upright, unassisted' was lost (years)	n	19	4	23
	Mean (SD)	2.77 (2.76)	4.50 (7.06)	3.07 (3.67)
	Median	1.56	1.21	1.45
	Min	0.8	0.5	0.5
	Max	10.5	15.1	15.1
Patient lost ability of milestone 'stand, assisted'				
Yes	n (%)	18 (22.0)	10 (10.8)	28 (16.0)
No	n (%)	34 (41.5)	16 (17.2)	50 (28.6)
Missing	n (%)	30 (36.6)	67 (72.0)	97 (55.4)
Age at which milestone 'stand, assisted' was lost (years)	n	15	4	19
	Mean (SD)	3.62 (3.64)	6.71 (5.38)	4.27 (4.10)
	Median	1.49	6.50	1.83
	Min	0.8	0.8	0.8
	Max	10.8	13.0	13.0

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.2
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93	All Patients N=175
Patient lost ability of milestone 'stand, unassisted'				
Yes	n (%)	18 (22.0)	10 (10.8)	28 (16.0)
No	n (%)	34 (41.5)	16 (17.2)	50 (28.6)
Missing	n (%)	30 (36.6)	67 (72.0)	97 (55.4)
Age at which milestone 'stand, unassisted' was lost (years)	n	17	3	20
	Mean (SD)	4.01 (3.46)	3.97 (3.04)	4.00 (3.32)
	Median	1.83	4.00	1.96
	Min	1.0	0.9	0.9
	Max	10.8	7.0	10.8
Patient lost ability of milestone 'walk, assisted'				
Yes	n (%)	20 (24.4)	7 (7.5)	27 (15.4)
No	n (%)	32 (39.0)	19 (20.4)	51 (29.1)
Missing	n (%)	30 (36.6)	67 (72.0)	97 (55.4)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.2
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93	All Patients N=175
Age at which milestone 'walk, assisted' was lost (years)	n	20	3	23
	Mean (SD)	4.95 (6.50)	8.06 (6.15)	5.36 (6.41)
	Median	1.75	10.00	1.83
	Min	0.8	1.2	0.8
	Max	28.7	13.0	28.7
Patient lost ability of milestone 'walk, unassisted'				
Yes	n (%)	20 (24.4)	11 (11.8)	31 (17.7)
No	n (%)	32 (39.0)	15 (16.1)	47 (26.9)
Missing	n (%)	30 (36.6)	67 (72.0)	97 (55.4)
Age at which milestone 'walk, unassisted' was lost (years)	n	20	7	27
	Mean (SD)	5.26 (6.06)	5.17 (3.84)	5.23 (5.50)
	Median	2.92	4.00	4.00
	Min	1.0	0.9	0.9
	Max	27.3	10.0	27.3

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.2
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93	All Patients N=175
Patient lost ability of milestone 'climb stairs, assisted'				
Yes	n (%)	22 (26.8)	5 (5.4)	27 (15.4)
No	n (%)	30 (36.6)	21 (22.6)	51 (29.1)
Missing	n (%)	30 (36.6)	67 (72.0)	97 (55.4)
Age at which milestone 'climb stairs, assisted' was lost (years)	n	20	2	22
	Mean (SD)	5.95 (6.30)	8.25 (6.72)	6.16 (6.21)
	Median	3.75	8.25	3.84
	Min	1.1	3.5	1.1
	Max	24.2	13.0	24.2
Patient lost ability of milestone 'climb stairs, unassisted'				
Yes	n (%)	18 (22.0)	4 (4.3)	22 (12.6)
No	n (%)	34 (41.5)	22 (23.7)	56 (32.0)
Missing	n (%)	30 (36.6)	67 (72.0)	97 (55.4)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.2
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93	All Patients N=175
Age at which milestone 'climb stairs, unassisted' was lost (years)	n	15	2	17
	Mean (SD)	6.69 (6.27)	10.50 (3.54)	7.14 (6.06)
	Median	4.53	10.50	4.85
	Min	1.5	8.0	1.5
	Max	24.2	13.0	24.2
Patient lost ability of milestone 'run'				
Yes	n (%)	19 (23.2)	3 (3.2)	22 (12.6)
No	n (%)	33 (40.2)	23 (24.7)	56 (32.0)
Missing	n (%)	30 (36.6)	67 (72.0)	97 (55.4)
Age at which milestone 'run' was lost (years)	n	13	1	14
	Mean (SD)	5.40 (4.08)	13.00 (-)	5.95 (4.42)
	Median	4.18	13.00	4.51
	Min	1.3	13.0	1.3
	Max	15.0	13.0	15.0

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.2
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93	All Patients N=175
Patient regained ability of any milestone				
Yes	n (%)	2 (2.4)	1 (1.1)	3 (1.7)
No	n (%)	50 (61.0)	25 (26.9)	75 (42.9)
Missing	n (%)	30 (36.6)	67 (72.0)	97 (55.4)
Age at which any milestone was regained (years)	n	2	1	3
	Mean (SD)	2.98 (1.86)	2.18 (-)	2.72 (1.40)
	Median	2.98	2.18	2.18
	Min	1.7	2.2	1.7
	Max	4.3	2.2	4.3
Patient regained ability of milestone 'hold head upright, unassisted'				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	52 (63.4)	26 (28.0)	78 (44.6)
Missing	n (%)	30 (36.6)	67 (72.0)	97 (55.4)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.2
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93	All Patients N=175
Age at which milestone 'hold head upright, unassisted' was regained (years)	n	0	0	0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			
Patient regained ability of milestone 'sit upright, unassisted'				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	52 (63.4)	26 (28.0)	78 (44.6)
Missing	n (%)	30 (36.6)	67 (72.0)	97 (55.4)
Age at which milestone 'sit upright, unassisted' was regained (years)	n	0	0	0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.2
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93	All Patients N=175
Patient regained ability of milestone 'stand, assisted'				
Yes	n (%)	1 (1.2)	0	1 (0.6)
No	n (%)	51 (62.2)	26 (28.0)	77 (44.0)
Missing	n (%)	30 (36.6)	67 (72.0)	97 (55.4)
Age at which milestone 'stand, assisted' was regained (years)	n	1	0	1
	Mean (SD)	1.67 (-)		1.67 (-)
	Median	1.67		1.67
	Min	1.7		1.7
	Max	1.7		1.7
Patient regained ability of milestone 'stand, unassisted'				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	52 (63.4)	26 (28.0)	78 (44.6)
Missing	n (%)	30 (36.6)	67 (72.0)	97 (55.4)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.2
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93	All Patients N=175
Age at which milestone 'stand, unassisted' was regained (years)	n	0	0	0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			
Patient regained ability of milestone 'walk, assisted'				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	52 (63.4)	26 (28.0)	78 (44.6)
Missing	n (%)	30 (36.6)	67 (72.0)	97 (55.4)
Age at which milestone 'walk, assisted' was regained (years)	n	0	0	0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.2
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93	All Patients N=175
Patient regained ability of milestone 'walk, unassisted'				
Yes	n (%)	0	1 (1.1)	1 (0.6)
No	n (%)	52 (63.4)	25 (26.9)	77 (44.0)
Missing	n (%)	30 (36.6)	67 (72.0)	97 (55.4)
Age at which milestone 'walk, unassisted' was regained (years)	n	0	1	1
	Mean (SD)		2.18 (-)	2.18 (-)
	Median		2.18	2.18
	Min		2.2	2.2
	Max		2.2	2.2
Patient regained ability of milestone 'climb stairs, assisted'				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	52 (63.4)	26 (28.0)	78 (44.6)
Missing	n (%)	30 (36.6)	67 (72.0)	97 (55.4)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.2
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93	All Patients N=175
Age at which milestone 'climb stairs, assisted' was regained (years)	n	0	0	0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			
Patient regained ability of milestone 'climb stairs, unassisted'				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	52 (63.4)	26 (28.0)	78 (44.6)
Missing	n (%)	30 (36.6)	67 (72.0)	97 (55.4)
Age at which milestone 'climb stairs, unassisted' was regained (years)	n	0	0	0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.2
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93	All Patients N=175
Patient regained ability of milestone 'run'				
Yes	n (%)	1 (1.2)	0	1 (0.6)
No	n (%)	51 (62.2)	26 (28.0)	77 (44.0)
Missing	n (%)	30 (36.6)	67 (72.0)	97 (55.4)
Age at which milestone 'run' was regained (years)	n	1	0	1
	Mean (SD)	4.30 (-)		4.30 (-)
	Median	4.30		4.30
	Min	4.3		4.3
	Max	4.3		4.3

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.3
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Patient initially achieved at least one motor milestone				
Yes	n (%)	46 (59.7)	24 (42.9)	70 (52.6)
No	n (%)	3 (3.9)	0	3 (2.3)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Age at which any first milestone was initially achieved (years)	n	45	17	62
	Mean (SD)	0.37 (0.25)	0.41 (0.30)	0.38 (0.27)
	Median	0.32	0.25	0.30
	Min	0.1	0.2	0.1
	Max	1.3	1.1	1.3
Patient initially achieved >=4 motor milestones				
Yes	n (%)	42 (54.5)	15 (26.8)	57 (42.9)
No	n (%)	7 (9.1)	9 (16.1)	16 (12.0)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.3
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Patient initially achieved milestone 'hold head upright, unassisted'				
Yes	n (%)	46 (59.7)	21 (37.5)	67 (50.4)
No	n (%)	3 (3.9)	3 (5.4)	6 (4.5)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Age at which milestone 'hold head upright, unassisted' was initially achieved (years)	n	41	11	52
	Mean (SD)	0.33 (0.19)	0.23 (0.10)	0.31 (0.18)
	Median	0.28	0.17	0.25
	Min	0.1	0.2	0.1
	Max	0.9	0.5	0.9
Patient initially achieved milestone 'sit upright, unassisted'				
Yes	n (%)	45 (58.4)	19 (33.9)	64 (48.1)
No	n (%)	4 (5.2)	5 (8.9)	9 (6.8)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.3
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Age at which milestone 'sit upright, unassisted' was initially achieved (years)	n	41	13	54
	Mean (SD)	0.58 (0.14)	0.55 (0.11)	0.57 (0.13)
	Median	0.58	0.50	0.57
	Min	0.2	0.4	0.2
	Max	0.9	0.8	0.9
Patient initially achieved milestone 'stand, assisted'				
Yes	n (%)	42 (54.5)	17 (30.4)	59 (44.4)
No	n (%)	7 (9.1)	7 (12.5)	14 (10.5)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Age at which milestone 'stand, assisted' was initially achieved (years)	n	31	3	34
	Mean (SD)	0.74 (0.19)	0.81 (0.05)	0.75 (0.18)
	Median	0.70	0.83	0.72
	Min	0.5	0.8	0.5
	Max	1.3	0.8	1.3

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.3
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Patient initially achieved milestone 'stand, unassisted'				
Yes	n (%)	39 (50.6)	17 (30.4)	56 (42.1)
No	n (%)	10 (13.0)	7 (12.5)	17 (12.8)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Age at which milestone 'stand, unassisted' was initially achieved (years)	n	33	7	40
	Mean (SD)	0.89 (0.22)	0.88 (0.14)	0.89 (0.21)
	Median	0.83	0.83	0.83
	Min	0.5	0.8	0.5
	Max	1.4	1.2	1.4
Patient initially achieved milestone 'walk, assisted'				
Yes	n (%)	41 (53.2)	11 (19.6)	52 (39.1)
No	n (%)	8 (10.4)	13 (23.2)	21 (15.8)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.3
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Age at which milestone 'walk, assisted' was initially achieved (years)	n	34	1	35
	Mean (SD)	1.12 (1.26)	0.83 (-)	1.12 (1.24)
	Median	0.85	0.83	0.85
	Min	0.5	0.8	0.5
	Max	8.2	0.8	8.2
Patient initially achieved milestone 'walk, unassisted'				
Yes	n (%)	40 (51.9)	18 (32.1)	58 (43.6)
No	n (%)	9 (11.7)	6 (10.7)	15 (11.3)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Age at which milestone 'walk, unassisted' was initially achieved (years)	n	38	13	51
	Mean (SD)	1.06 (0.21)	0.98 (0.13)	1.04 (0.19)
	Median	1.00	1.00	1.00
	Min	0.6	0.8	0.6
	Max	1.6	1.3	1.6

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.3
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Patient initially achieved milestone 'climb stairs, assisted'				
Yes	n (%)	35 (45.5)	8 (14.3)	43 (32.3)
No	n (%)	14 (18.2)	16 (28.6)	30 (22.6)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Age at which milestone 'climb stairs, assisted' was initially achieved (years)	n	27	0	27
	Mean (SD)	1.60 (0.97)		1.60 (0.97)
	Median	1.26		1.26
	Min	0.5		0.5
	Max	4.3		4.3
Patient initially achieved milestone 'climb stairs, unassisted'				
Yes	n (%)	22 (28.6)	4 (7.1)	26 (19.5)
No	n (%)	27 (35.1)	20 (35.7)	47 (35.3)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.3
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Age at which milestone 'climb stairs, unassisted' was initially achieved (years)	n	16	0	16
	Mean (SD)	1.72 (1.07)		1.72 (1.07)
	Median	1.49		1.49
	Min	0.5		0.5
	Max	4.3		4.3
Patient initially achieved milestone 'run'				
Yes	n (%)	24 (31.2)	4 (7.1)	28 (21.1)
No	n (%)	25 (32.5)	20 (35.7)	45 (33.8)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Age at which milestone 'run' was initially achieved (years)	n	19	0	19
	Mean (SD)	1.73 (0.63)		1.73 (0.63)
	Median	1.85		1.85
	Min	0.6		0.6
	Max	3.0		3.0

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.3
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Patient never initially achieved any motor milestone				
Yes	n (%)	3 (3.9)	0	3 (2.3)
No	n (%)	46 (59.7)	24 (42.9)	70 (52.6)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Patient never initially achieved milestone 'hold head upright, unassisted'				
Yes	n (%)	3 (3.9)	3 (5.4)	6 (4.5)
No	n (%)	46 (59.7)	21 (37.5)	67 (50.4)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Patient never initially achieved milestone 'sit upright, unassisted'				
Yes	n (%)	4 (5.2)	5 (8.9)	9 (6.8)
No	n (%)	45 (58.4)	19 (33.9)	64 (48.1)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.3
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Patient never initially achieved milestone 'stand, assisted'				
Yes	n (%)	7 (9.1)	7 (12.5)	14 (10.5)
No	n (%)	42 (54.5)	17 (30.4)	59 (44.4)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Patient never initially achieved milestone 'stand, unassisted'				
Yes	n (%)	10 (13.0)	7 (12.5)	17 (12.8)
No	n (%)	39 (50.6)	17 (30.4)	56 (42.1)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Patient never initially achieved milestone 'walk, assisted'				
Yes	n (%)	8 (10.4)	13 (23.2)	21 (15.8)
No	n (%)	41 (53.2)	11 (19.6)	52 (39.1)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.3
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Patient never initially achieved milestone 'walk, unassisted'				
Yes	n (%)	9 (11.7)	6 (10.7)	15 (11.3)
No	n (%)	40 (51.9)	18 (32.1)	58 (43.6)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Patient never initially achieved milestone 'climb stairs, assisted'				
Yes	n (%)	14 (18.2)	16 (28.6)	30 (22.6)
No	n (%)	35 (45.5)	8 (14.3)	43 (32.3)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Patient never initially achieved milestone 'climb stairs, unassisted'				
Yes	n (%)	27 (35.1)	20 (35.7)	47 (35.3)
No	n (%)	22 (28.6)	4 (7.1)	26 (19.5)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.3
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Patient never initially achieved milestone 'run'				
Yes	n (%)	25 (32.5)	20 (35.7)	45 (33.8)
No	n (%)	24 (31.2)	4 (7.1)	28 (21.1)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Patient lost ability of any milestone				
Yes	n (%)	38 (49.4)	18 (32.1)	56 (42.1)
No	n (%)	11 (14.3)	6 (10.7)	17 (12.8)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Age at which any first milestone was lost (years)	n	37	12	49
	Mean (SD)	4.56 (6.27)	3.77 (3.67)	4.37 (5.71)
	Median	2.00	2.59	2.01
	Min	0.5	0.5	0.5
	Max	27.3	13.0	27.3

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.3
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Patient lost ability of milestone 'hold head upright, unassisted'				
Yes	n (%)	20 (26.0)	10 (17.9)	30 (22.6)
No	n (%)	29 (37.7)	14 (25.0)	43 (32.3)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Age at which milestone 'hold head upright, unassisted' was lost (years)	n	20	6	26
	Mean (SD)	2.12 (2.22)	5.22 (6.03)	2.84 (3.58)
	Median	1.32	2.13	1.32
	Min	0.5	0.5	0.5
	Max	10.5	15.0	15.0
Patient lost ability of milestone 'sit upright, unassisted'				
Yes	n (%)	17 (22.1)	8 (14.3)	25 (18.8)
No	n (%)	32 (41.6)	16 (28.6)	48 (36.1)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.3
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Age at which milestone 'sit upright, unassisted' was lost (years)	n	17	4	21
	Mean (SD)	2.94 (2.87)	4.50 (7.06)	3.23 (3.80)
	Median	1.56	1.21	1.45
	Min	0.8	0.5	0.5
	Max	10.5	15.1	15.1
Patient lost ability of milestone 'stand, assisted'				
Yes	n (%)	16 (20.8)	9 (16.1)	25 (18.8)
No	n (%)	33 (42.9)	15 (26.8)	48 (36.1)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Age at which milestone 'stand, assisted' was lost (years)	n	13	4	17
	Mean (SD)	3.97 (3.80)	6.71 (5.38)	4.61 (4.20)
	Median	1.49	6.50	2.25
	Min	0.8	0.8	0.8
	Max	10.8	13.0	13.0

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.3
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Patient lost ability of milestone 'stand, unassisted'				
Yes	n (%)	16 (20.8)	9 (16.1)	25 (18.8)
No	n (%)	33 (42.9)	15 (26.8)	48 (36.1)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Age at which milestone 'stand, unassisted' was lost (years)	n	15	3	18
	Mean (SD)	4.35 (3.54)	3.97 (3.04)	4.29 (3.38)
	Median	2.08	4.00	3.04
	Min	1.1	0.9	0.9
	Max	10.8	7.0	10.8
Patient lost ability of milestone 'walk, assisted'				
Yes	n (%)	17 (22.1)	6 (10.7)	23 (17.3)
No	n (%)	32 (41.6)	18 (32.1)	50 (37.6)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.3
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Age at which milestone 'walk, assisted' was lost (years)	n	17	2	19
	Mean (SD)	5.62 (6.86)	7.08 (8.37)	5.77 (6.78)
	Median	2.00	7.08	2.00
	Min	1.1	1.2	1.1
	Max	28.7	13.0	28.7
Patient lost ability of milestone 'walk, unassisted'				
Yes	n (%)	19 (24.7)	10 (17.9)	29 (21.8)
No	n (%)	30 (39.0)	14 (25.0)	44 (33.1)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Age at which milestone 'walk, unassisted' was lost (years)	n	19	6	25
	Mean (SD)	5.44 (6.17)	4.36 (3.50)	5.18 (5.60)
	Median	4.00	3.09	4.00
	Min	1.0	0.9	0.9
	Max	27.3	9.9	27.3

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.3
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Patient lost ability of milestone 'climb stairs, assisted'				
Yes	n (%)	21 (27.3)	4 (7.1)	25 (18.8)
No	n (%)	28 (36.4)	20 (35.7)	48 (36.1)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Age at which milestone 'climb stairs, assisted' was lost (years)	n	19	2	21
	Mean (SD)	6.17 (6.40)	8.25 (6.72)	6.37 (6.28)
	Median	4.18	8.25	4.18
	Min	1.1	3.5	1.1
	Max	24.2	13.0	24.2
Patient lost ability of milestone 'climb stairs, unassisted'				
Yes	n (%)	18 (23.4)	3 (5.4)	21 (15.8)
No	n (%)	31 (40.3)	21 (37.5)	52 (39.1)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.3
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Age at which milestone 'climb stairs, unassisted' was lost (years)	n	15	2	17
	Mean (SD)	6.69 (6.27)	10.50 (3.54)	7.14 (6.06)
	Median	4.53	10.50	4.85
	Min	1.5	8.0	1.5
	Max	24.2	13.0	24.2
Patient lost ability of milestone 'run'				
Yes	n (%)	19 (24.7)	2 (3.6)	21 (15.8)
No	n (%)	30 (39.0)	22 (39.3)	52 (39.1)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Age at which milestone 'run' was lost (years)	n	13	1	14
	Mean (SD)	5.40 (4.08)	13.00 (-)	5.95 (4.42)
	Median	4.18	13.00	4.51
	Min	1.3	13.0	1.3
	Max	15.0	13.0	15.0

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.3
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Patient regained ability of any milestone				
Yes	n (%)	2 (2.6)	1 (1.8)	3 (2.3)
No	n (%)	47 (61.0)	23 (41.1)	70 (52.6)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Age at which any milestone was regained (years)	n	2	1	3
	Mean (SD)	2.98 (1.86)	2.18 (-)	2.72 (1.40)
	Median	2.98	2.18	2.18
	Min	1.7	2.2	1.7
	Max	4.3	2.2	4.3
Patient regained ability of milestone 'hold head upright, unassisted'				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	49 (63.6)	24 (42.9)	73 (54.9)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.3
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Age at which milestone 'hold head upright, unassisted' was regained (years)	n	0	0	0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			
Patient regained ability of milestone 'sit upright, unassisted'				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	49 (63.6)	24 (42.9)	73 (54.9)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Age at which milestone 'sit upright, unassisted' was regained (years)	n	0	0	0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.3
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Patient regained ability of milestone 'stand, assisted'				
Yes	n (%)	1 (1.3)	0	1 (0.8)
No	n (%)	48 (62.3)	24 (42.9)	72 (54.1)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Age at which milestone 'stand, assisted' was regained (years)	n	1	0	1
	Mean (SD)	1.67 (-)		1.67 (-)
	Median	1.67		1.67
	Min	1.7		1.7
	Max	1.7		1.7
Patient regained ability of milestone 'stand, unassisted'				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	49 (63.6)	24 (42.9)	73 (54.9)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.3
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Age at which milestone 'stand, unassisted' was regained (years)	n	0	0	0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			
Patient regained ability of milestone 'walk, assisted'				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	49 (63.6)	24 (42.9)	73 (54.9)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Age at which milestone 'walk, assisted' was regained (years)	n	0	0	0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.3
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Patient regained ability of milestone 'walk, unassisted'				
Yes	n (%)	0	1 (1.8)	1 (0.8)
No	n (%)	49 (63.6)	23 (41.1)	72 (54.1)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Age at which milestone 'walk, unassisted' was regained (years)	n	0	1	1
	Mean (SD)		2.18 (-)	2.18 (-)
	Median		2.18	2.18
	Min		2.2	2.2
	Max		2.2	2.2
Patient regained ability of milestone 'climb stairs, assisted'				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	49 (63.6)	24 (42.9)	73 (54.9)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.3
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Age at which milestone 'climb stairs, assisted' was regained (years)	n	0	0	0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			
Patient regained ability of milestone 'climb stairs, unassisted'				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	49 (63.6)	24 (42.9)	73 (54.9)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Age at which milestone 'climb stairs, unassisted' was regained (years)	n	0	0	0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.3
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56	All Patients N=133
Patient regained ability of milestone 'run'				
Yes	n (%)	1 (1.3)	0	1 (0.8)
No	n (%)	48 (62.3)	24 (42.9)	72 (54.1)
Missing	n (%)	28 (36.4)	32 (57.1)	60 (45.1)
Age at which milestone 'run' was regained (years)	n	1	0	1
	Mean (SD)	4.30 (-)		4.30 (-)
	Median	4.30		4.30
	Min	4.3		4.3
	Max	4.3		4.3

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.4
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Patient initially achieved at least one motor milestone				
Yes	n (%)	46 (59.7)	14 (42.4)	60 (54.5)
No	n (%)	3 (3.9)	0	3 (2.7)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Age at which any first milestone was initially achieved (years)	n	45	8	53
	Mean (SD)	0.37 (0.25)	0.60 (0.33)	0.41 (0.28)
	Median	0.32	0.50	0.33
	Min	0.1	0.2	0.1
	Max	1.3	1.1	1.3
Patient initially achieved >=4 motor milestones				
Yes	n (%)	42 (54.5)	10 (30.3)	52 (47.3)
No	n (%)	7 (9.1)	4 (12.1)	11 (10.0)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.4
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Patient initially achieved milestone 'hold head upright, unassisted'				
Yes	n (%)	46 (59.7)	11 (33.3)	57 (51.8)
No	n (%)	3 (3.9)	3 (9.1)	6 (5.5)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Age at which milestone 'hold head upright, unassisted' was initially achieved (years)	n	41	3	44
	Mean (SD)	0.33 (0.19)	0.33 (0.17)	0.33 (0.19)
	Median	0.28	0.33	0.28
	Min	0.1	0.2	0.1
	Max	0.9	0.5	0.9
Patient initially achieved milestone 'sit upright, unassisted'				
Yes	n (%)	45 (58.4)	10 (30.3)	55 (50.0)
No	n (%)	4 (5.2)	4 (12.1)	8 (7.3)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.4
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Age at which milestone 'sit upright, unassisted' was initially achieved (years)	n	41	4	45
	Mean (SD)	0.58 (0.14)	0.52 (0.10)	0.58 (0.13)
	Median	0.58	0.50	0.57
	Min	0.2	0.4	0.2
	Max	0.9	0.7	0.9
Patient initially achieved milestone 'stand, assisted'				
Yes	n (%)	42 (54.5)	10 (30.3)	52 (47.3)
No	n (%)	7 (9.1)	4 (12.1)	11 (10.0)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Age at which milestone 'stand, assisted' was initially achieved (years)	n	31	2	33
	Mean (SD)	0.74 (0.19)	0.79 (0.06)	0.74 (0.19)
	Median	0.70	0.79	0.70
	Min	0.5	0.8	0.5
	Max	1.3	0.8	1.3

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.4
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Patient initially achieved milestone 'stand, unassisted'				
Yes	n (%)	39 (50.6)	11 (33.3)	50 (45.5)
No	n (%)	10 (13.0)	3 (9.1)	13 (11.8)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Age at which milestone 'stand, unassisted' was initially achieved (years)	n	33	4	37
	Mean (SD)	0.89 (0.22)	0.79 (0.05)	0.88 (0.21)
	Median	0.83	0.79	0.83
	Min	0.5	0.8	0.5
	Max	1.4	0.8	1.4
Patient initially achieved milestone 'walk, assisted'				
Yes	n (%)	41 (53.2)	7 (21.2)	48 (43.6)
No	n (%)	8 (10.4)	7 (21.2)	15 (13.6)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.4
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Age at which milestone 'walk, assisted' was initially achieved (years)	n	34	0	34
	Mean (SD)	1.12 (1.26)		1.12 (1.26)
	Median	0.85		0.85
	Min	0.5		0.5
	Max	8.2		8.2
Patient initially achieved milestone 'walk, unassisted'				
Yes	n (%)	40 (51.9)	12 (36.4)	52 (47.3)
No	n (%)	9 (11.7)	2 (6.1)	11 (10.0)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Age at which milestone 'walk, unassisted' was initially achieved (years)	n	38	7	45
	Mean (SD)	1.06 (0.21)	0.96 (0.08)	1.05 (0.20)
	Median	1.00	1.00	1.00
	Min	0.6	0.8	0.6
	Max	1.6	1.1	1.6

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.4
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Patient initially achieved milestone 'climb stairs, assisted'				
Yes	n (%)	35 (45.5)	6 (18.2)	41 (37.3)
No	n (%)	14 (18.2)	8 (24.2)	22 (20.0)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Age at which milestone 'climb stairs, assisted' was initially achieved (years)	n	27	0	27
	Mean (SD)	1.60 (0.97)		1.60 (0.97)
	Median	1.26		1.26
	Min	0.5		0.5
	Max	4.3		4.3
Patient initially achieved milestone 'climb stairs, unassisted'				
Yes	n (%)	22 (28.6)	3 (9.1)	25 (22.7)
No	n (%)	27 (35.1)	11 (33.3)	38 (34.5)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.4
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Age at which milestone 'climb stairs, unassisted' was initially achieved (years)	n	16	0	16
	Mean (SD)	1.72 (1.07)		1.72 (1.07)
	Median	1.49		1.49
	Min	0.5		0.5
	Max	4.3		4.3
Patient initially achieved milestone 'run'				
Yes	n (%)	24 (31.2)	3 (9.1)	27 (24.5)
No	n (%)	25 (32.5)	11 (33.3)	36 (32.7)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Age at which milestone 'run' was initially achieved (years)	n	19	0	19
	Mean (SD)	1.73 (0.63)		1.73 (0.63)
	Median	1.85		1.85
	Min	0.6		0.6
	Max	3.0		3.0

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.4
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Patient never initially achieved any motor milestone				
Yes	n (%)	3 (3.9)	0	3 (2.7)
No	n (%)	46 (59.7)	14 (42.4)	60 (54.5)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Patient never initially achieved milestone 'hold head upright, unassisted'				
Yes	n (%)	3 (3.9)	3 (9.1)	6 (5.5)
No	n (%)	46 (59.7)	11 (33.3)	57 (51.8)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Patient never initially achieved milestone 'sit upright, unassisted'				
Yes	n (%)	4 (5.2)	4 (12.1)	8 (7.3)
No	n (%)	45 (58.4)	10 (30.3)	55 (50.0)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.4
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Patient never initially achieved milestone 'stand, assisted'				
Yes	n (%)	7 (9.1)	4 (12.1)	11 (10.0)
No	n (%)	42 (54.5)	10 (30.3)	52 (47.3)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Patient never initially achieved milestone 'stand, unassisted'				
Yes	n (%)	10 (13.0)	3 (9.1)	13 (11.8)
No	n (%)	39 (50.6)	11 (33.3)	50 (45.5)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Patient never initially achieved milestone 'walk, assisted'				
Yes	n (%)	8 (10.4)	7 (21.2)	15 (13.6)
No	n (%)	41 (53.2)	7 (21.2)	48 (43.6)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.4
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Patient never initially achieved milestone 'walk, unassisted'				
Yes	n (%)	9 (11.7)	2 (6.1)	11 (10.0)
No	n (%)	40 (51.9)	12 (36.4)	52 (47.3)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Patient never initially achieved milestone 'climb stairs, assisted'				
Yes	n (%)	14 (18.2)	8 (24.2)	22 (20.0)
No	n (%)	35 (45.5)	6 (18.2)	41 (37.3)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Patient never initially achieved milestone 'climb stairs, unassisted'				
Yes	n (%)	27 (35.1)	11 (33.3)	38 (34.5)
No	n (%)	22 (28.6)	3 (9.1)	25 (22.7)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.4
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Patient never initially achieved milestone 'run'				
Yes	n (%)	25 (32.5)	11 (33.3)	36 (32.7)
No	n (%)	24 (31.2)	3 (9.1)	27 (24.5)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Patient lost ability of any milestone				
Yes	n (%)	38 (49.4)	9 (27.3)	47 (42.7)
No	n (%)	11 (14.3)	5 (15.2)	16 (14.5)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Age at which any first milestone was lost (years)	n	37	4	41
	Mean (SD)	4.56 (6.27)	6.59 (4.75)	4.76 (6.12)
	Median	2.00	5.59	2.03
	Min	0.5	2.2	0.5
	Max	27.3	13.0	27.3

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.4
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Patient lost ability of milestone 'hold head upright, unassisted'				
Yes	n (%)	20 (26.0)	3 (9.1)	23 (20.9)
No	n (%)	29 (37.7)	11 (33.3)	40 (36.4)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Age at which milestone 'hold head upright, unassisted' was lost (years)	n	20	1	21
	Mean (SD)	2.12 (2.22)	15.00 (-)	2.74 (3.55)
	Median	1.32	15.00	1.35
	Min	0.5	15.0	0.5
	Max	10.5	15.0	15.0
Patient lost ability of milestone 'sit upright, unassisted'				
Yes	n (%)	17 (22.1)	4 (12.1)	21 (19.1)
No	n (%)	32 (41.6)	10 (30.3)	42 (38.2)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.4
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Age at which milestone 'sit upright, unassisted' was lost (years)	n	17	1	18
	Mean (SD)	2.94 (2.87)	15.08 (-)	3.61 (3.99)
	Median	1.56	15.08	1.60
	Min	0.8	15.1	0.8
	Max	10.5	15.1	15.1
Patient lost ability of milestone 'stand, assisted'				
Yes	n (%)	16 (20.8)	5 (15.2)	21 (19.1)
No	n (%)	33 (42.9)	9 (27.3)	42 (38.2)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Age at which milestone 'stand, assisted' was lost (years)	n	13	2	15
	Mean (SD)	3.97 (3.80)	8.50 (6.36)	4.57 (4.22)
	Median	1.49	8.50	2.25
	Min	0.8	4.0	0.8
	Max	10.8	13.0	13.0

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.4
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Patient lost ability of milestone 'stand, unassisted'				
Yes	n (%)	16 (20.8)	5 (15.2)	21 (19.1)
No	n (%)	33 (42.9)	9 (27.3)	42 (38.2)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Age at which milestone 'stand, unassisted' was lost (years)	n	15	1	16
	Mean (SD)	4.35 (3.54)	4.00 (-)	4.33 (3.42)
	Median	2.08	4.00	3.04
	Min	1.1	4.0	1.1
	Max	10.8	4.0	10.8
Patient lost ability of milestone 'walk, assisted'				
Yes	n (%)	17 (22.1)	3 (9.1)	20 (18.2)
No	n (%)	32 (41.6)	11 (33.3)	43 (39.1)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.4
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Age at which milestone 'walk, assisted' was lost (years)	n	17	1	18
	Mean (SD)	5.62 (6.86)	13.00 (-)	6.03 (6.88)
	Median	2.00	13.00	3.63
	Min	1.1	13.0	1.1
	Max	28.7	13.0	28.7
Patient lost ability of milestone 'walk, unassisted'				
Yes	n (%)	19 (24.7)	7 (21.2)	26 (23.6)
No	n (%)	30 (39.0)	7 (21.2)	37 (33.6)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Age at which milestone 'walk, unassisted' was lost (years)	n	19	3	22
	Mean (SD)	5.44 (6.17)	4.45 (2.53)	5.30 (5.78)
	Median	4.00	4.00	4.00
	Min	1.0	2.2	1.0
	Max	27.3	7.2	27.3

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.4
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Patient lost ability of milestone 'climb stairs, assisted'				
Yes	n (%)	21 (27.3)	2 (6.1)	23 (20.9)
No	n (%)	28 (36.4)	12 (36.4)	40 (36.4)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Age at which milestone 'climb stairs, assisted' was lost (years)	n	19	1	20
	Mean (SD)	6.17 (6.40)	13.00 (-)	6.51 (6.41)
	Median	4.18	13.00	4.51
	Min	1.1	13.0	1.1
	Max	24.2	13.0	24.2
Patient lost ability of milestone 'climb stairs, unassisted'				
Yes	n (%)	18 (23.4)	2 (6.1)	20 (18.2)
No	n (%)	31 (40.3)	12 (36.4)	43 (39.1)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.4
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Age at which milestone 'climb stairs, unassisted' was lost (years)	n	15	1	16
	Mean (SD)	6.69 (6.27)	13.00 (-)	7.09 (6.26)
	Median	4.53	13.00	4.69
	Min	1.5	13.0	1.5
	Max	24.2	13.0	24.2
Patient lost ability of milestone 'run'				
Yes	n (%)	19 (24.7)	1 (3.0)	20 (18.2)
No	n (%)	30 (39.0)	13 (39.4)	43 (39.1)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Age at which milestone 'run' was lost (years)	n	13	1	14
	Mean (SD)	5.40 (4.08)	13.00 (-)	5.95 (4.42)
	Median	4.18	13.00	4.51
	Min	1.3	13.0	1.3
	Max	15.0	13.0	15.0

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.4
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Patient regained ability of any milestone				
Yes	n (%)	2 (2.6)	1 (3.0)	3 (2.7)
No	n (%)	47 (61.0)	13 (39.4)	60 (54.5)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Age at which any milestone was regained (years)	n	2	1	3
	Mean (SD)	2.98 (1.86)	2.18 (-)	2.72 (1.40)
	Median	2.98	2.18	2.18
	Min	1.7	2.2	1.7
	Max	4.3	2.2	4.3
Patient regained ability of milestone 'hold head upright, unassisted'				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	49 (63.6)	14 (42.4)	63 (57.3)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.4
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Age at which milestone 'hold head upright, unassisted' was regained (years)	n	0	0	0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			
Patient regained ability of milestone 'sit upright, unassisted'				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	49 (63.6)	14 (42.4)	63 (57.3)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Age at which milestone 'sit upright, unassisted' was regained (years)	n	0	0	0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.4
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Patient regained ability of milestone 'stand, assisted'				
Yes	n (%)	1 (1.3)	0	1 (0.9)
No	n (%)	48 (62.3)	14 (42.4)	62 (56.4)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Age at which milestone 'stand, assisted' was regained (years)	n	1	0	1
	Mean (SD)	1.67 (-)		1.67 (-)
	Median	1.67		1.67
	Min	1.7		1.7
	Max	1.7		1.7
Patient regained ability of milestone 'stand, unassisted'				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	49 (63.6)	14 (42.4)	63 (57.3)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.4
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Age at which milestone 'stand, unassisted' was regained (years)	n	0	0	0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			
Patient regained ability of milestone 'walk, assisted'				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	49 (63.6)	14 (42.4)	63 (57.3)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Age at which milestone 'walk, assisted' was regained (years)	n	0	0	0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.4
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Patient regained ability of milestone 'walk, unassisted'				
Yes	n (%)	0	1 (3.0)	1 (0.9)
No	n (%)	49 (63.6)	13 (39.4)	62 (56.4)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Age at which milestone 'walk, unassisted' was regained (years)	n	0	1	1
	Mean (SD)		2.18 (-)	2.18 (-)
	Median		2.18	2.18
	Min		2.2	2.2
	Max		2.2	2.2
Patient regained ability of milestone 'climb stairs, assisted'				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	49 (63.6)	14 (42.4)	63 (57.3)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.4
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Age at which milestone 'climb stairs, assisted' was regained (years)	n	0	0	0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			
Patient regained ability of milestone 'climb stairs, unassisted'				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	49 (63.6)	14 (42.4)	63 (57.3)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Age at which milestone 'climb stairs, unassisted' was regained (years)	n	0	0	0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.4
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33	All Patients N=110
Patient regained ability of milestone 'run'				
Yes	n (%)	1 (1.3)	0	1 (0.9)
No	n (%)	48 (62.3)	14 (42.4)	62 (56.4)
Missing	n (%)	28 (36.4)	19 (57.6)	47 (42.7)
Age at which milestone 'run' was regained (years)	n	1	0	1
	Mean (SD)	4.30 (-)		4.30 (-)
	Median	4.30		4.30
	Min	4.3		4.3
	Max	4.3		4.3

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.5
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=50	Untreated Patients N=0	All Patients N=50
Patient initially achieved at least one motor milestone				
Yes	n (%)	47 (94.0)		47 (94.0)
No	n (%)	3 (6.0)		3 (6.0)
Age at which any first milestone was initially achieved (years)	n	46		46
	Mean (SD)	0.38 (0.26)		0.38 (0.26)
	Median	0.32		0.32
	Min	0.1		0.1
	Max	1.3		1.3
Patient initially achieved >=4 motor milestones				
Yes	n (%)	42 (84.0)		42 (84.0)
No	n (%)	8 (16.0)		8 (16.0)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.5
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=50	Untreated Patients N=0	All Patients N=50
Patient initially achieved milestone 'hold head upright, unassisted'				
Yes	n (%)	47 (94.0)		47 (94.0)
No	n (%)	3 (6.0)		3 (6.0)
Age at which milestone 'hold head upright, unassisted' was initially achieved (years)	n	41		41
	Mean (SD)	0.34 (0.20)		0.34 (0.20)
	Median	0.28		0.28
	Min	0.1		0.1
	Max	0.9		0.9
Patient initially achieved milestone 'sit upright, unassisted'				
Yes	n (%)	45 (90.0)		45 (90.0)
No	n (%)	5 (10.0)		5 (10.0)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.5
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=50	Untreated Patients N=0	All Patients N=50
Age at which milestone 'sit upright, unassisted' was initially achieved (years)	n	41		41
	Mean (SD)	0.58 (0.14)		0.58 (0.14)
	Median	0.58		0.58
	Min	0.2		0.2
	Max	0.9		0.9
Patient initially achieved milestone 'stand, assisted'				
Yes	n (%)	42 (84.0)		42 (84.0)
No	n (%)	8 (16.0)		8 (16.0)
Age at which milestone 'stand, assisted' was initially achieved (years)	n	31		31
	Mean (SD)	0.74 (0.19)		0.74 (0.19)
	Median	0.70		0.70
	Min	0.5		0.5
	Max	1.3		1.3

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.5
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=50	Untreated Patients N=0	All Patients N=50
Patient initially achieved milestone 'stand, unassisted'				
Yes	n (%)	39 (78.0)		39 (78.0)
No	n (%)	11 (22.0)		11 (22.0)
Age at which milestone 'stand, unassisted' was initially achieved (years)	n	32		32
	Mean (SD)	0.89 (0.22)		0.89 (0.22)
	Median	0.83		0.83
	Min	0.5		0.5
	Max	1.4		1.4
Patient initially achieved milestone 'walk, assisted'				
Yes	n (%)	42 (84.0)		42 (84.0)
No	n (%)	8 (16.0)		8 (16.0)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.5
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=50	Untreated Patients N=0	All Patients N=50
Age at which milestone 'walk, assisted' was initially achieved (years)	n	35		35
	Mean (SD)	1.11 (1.24)		1.11 (1.24)
	Median	0.85		0.85
	Min	0.5		0.5
	Max	8.2		8.2
Patient initially achieved milestone 'walk, unassisted'				
Yes	n (%)	39 (78.0)		39 (78.0)
No	n (%)	11 (22.0)		11 (22.0)
Age at which milestone 'walk, unassisted' was initially achieved (years)	n	37		37
	Mean (SD)	1.06 (0.21)		1.06 (0.21)
	Median	1.00		1.00
	Min	0.6		0.6
	Max	1.6		1.6

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.5
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=50	Untreated Patients N=0	All Patients N=50
Patient initially achieved milestone 'climb stairs, assisted'				
Yes	n (%)	34 (68.0)		34 (68.0)
No	n (%)	16 (32.0)		16 (32.0)
Age at which milestone 'climb stairs, assisted' was initially achieved (years)	n	27		27
	Mean (SD)	1.60 (0.97)		1.60 (0.97)
	Median	1.26		1.26
	Min	0.5		0.5
	Max	4.3		4.3
Patient initially achieved milestone 'climb stairs, unassisted'				
Yes	n (%)	20 (40.0)		20 (40.0)
No	n (%)	30 (60.0)		30 (60.0)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.5
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=50	Untreated Patients N=0	All Patients N=50
Age at which milestone 'climb stairs, unassisted' was initially achieved (years)	n	16		16
	Mean (SD)	1.72 (1.07)		1.72 (1.07)
	Median	1.49		1.49
	Min	0.5		0.5
	Max	4.3		4.3
Patient initially achieved milestone 'run'				
Yes	n (%)	22 (44.0)		22 (44.0)
No	n (%)	28 (56.0)		28 (56.0)
Age at which milestone 'run' was initially achieved (years)	n	19		19
	Mean (SD)	1.73 (0.63)		1.73 (0.63)
	Median	1.85		1.85
	Min	0.6		0.6
	Max	3.0		3.0

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.5
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=50	Untreated Patients N=0	All Patients N=50
Patient never initially achieved any motor milestone				
Yes	n (%)	3 (6.0)		3 (6.0)
No	n (%)	47 (94.0)		47 (94.0)
Patient never initially achieved milestone 'hold head upright, unassisted'				
Yes	n (%)	3 (6.0)		3 (6.0)
No	n (%)	47 (94.0)		47 (94.0)
Patient never initially achieved milestone 'sit upright, unassisted'				
Yes	n (%)	5 (10.0)		5 (10.0)
No	n (%)	45 (90.0)		45 (90.0)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.5
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=50	Untreated Patients N=0	All Patients N=50
Patient never initially achieved milestone 'stand, assisted'				
Yes	n (%)	8 (16.0)		8 (16.0)
No	n (%)	42 (84.0)		42 (84.0)
Patient never initially achieved milestone 'stand, unassisted'				
Yes	n (%)	11 (22.0)		11 (22.0)
No	n (%)	39 (78.0)		39 (78.0)
Patient never initially achieved milestone 'walk, assisted'				
Yes	n (%)	8 (16.0)		8 (16.0)
No	n (%)	42 (84.0)		42 (84.0)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.5
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=50	Untreated Patients N=0	All Patients N=50
Patient never initially achieved milestone 'walk, unassisted'				
Yes	n (%)	11 (22.0)		11 (22.0)
No	n (%)	39 (78.0)		39 (78.0)
Patient never initially achieved milestone 'climb stairs, assisted'				
Yes	n (%)	16 (32.0)		16 (32.0)
No	n (%)	34 (68.0)		34 (68.0)
Patient never initially achieved milestone 'climb stairs, unassisted'				
Yes	n (%)	30 (60.0)		30 (60.0)
No	n (%)	20 (40.0)		20 (40.0)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.5
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=50	Untreated Patients N=0	All Patients N=50
Patient never initially achieved milestone 'run'				
Yes	n (%)	28 (56.0)		28 (56.0)
No	n (%)	22 (44.0)		22 (44.0)
Patient lost ability of any milestone				
Yes	n (%)	40 (80.0)		40 (80.0)
No	n (%)	10 (20.0)		10 (20.0)
Age at which any first milestone was lost (years)	n	39		39
	Mean (SD)	4.26 (6.16)		4.26 (6.16)
	Median	1.83		1.83
	Min	0.5		0.5
	Max	27.3		27.3

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.5
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=50	Untreated Patients N=0	All Patients N=50
Patient lost ability of milestone 'hold head upright, unassisted'				
Yes	n (%)	23 (46.0)		23 (46.0)
No	n (%)	27 (54.0)		27 (54.0)
Age at which milestone 'hold head upright, unassisted' was lost (years)	n	23		23
	Mean (SD)	2.01 (2.09)		2.01 (2.09)
	Median	1.30		1.30
	Min	0.5		0.5
	Max	10.5		10.5
Patient lost ability of milestone 'sit upright, unassisted'				
Yes	n (%)	19 (38.0)		19 (38.0)
No	n (%)	31 (62.0)		31 (62.0)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.5
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=50	Untreated Patients N=0	All Patients N=50
Age at which milestone 'sit upright, unassisted' was lost (years)	n	19		19
	Mean (SD)	2.77 (2.76)		2.77 (2.76)
	Median	1.56		1.56
	Min	0.8		0.8
	Max	10.5		10.5
Patient lost ability of milestone 'stand, assisted'				
Yes	n (%)	18 (36.0)		18 (36.0)
No	n (%)	32 (64.0)		32 (64.0)
Age at which milestone 'stand, assisted' was lost (years)	n	15		15
	Mean (SD)	3.62 (3.64)		3.62 (3.64)
	Median	1.49		1.49
	Min	0.8		0.8
	Max	10.8		10.8

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.5
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=50	Untreated Patients N=0	All Patients N=50
Patient lost ability of milestone 'stand, unassisted'				
Yes	n (%)	18 (36.0)		18 (36.0)
No	n (%)	32 (64.0)		32 (64.0)
Age at which milestone 'stand, unassisted' was lost (years)	n	17		17
	Mean (SD)	4.01 (3.46)		4.01 (3.46)
	Median	1.83		1.83
	Min	1.0		1.0
	Max	10.8		10.8
Patient lost ability of milestone 'walk, assisted'				
Yes	n (%)	20 (40.0)		20 (40.0)
No	n (%)	30 (60.0)		30 (60.0)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.5
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=50	Untreated Patients N=0	All Patients N=50
Age at which milestone 'walk, assisted' was lost (years)	n	20		20
	Mean (SD)	4.95 (6.50)		4.95 (6.50)
	Median	1.75		1.75
	Min	0.8		0.8
	Max	28.7		28.7
Patient lost ability of milestone 'walk, unassisted'				
Yes	n (%)	20 (40.0)		20 (40.0)
No	n (%)	30 (60.0)		30 (60.0)
Age at which milestone 'walk, unassisted' was lost (years)	n	20		20
	Mean (SD)	5.26 (6.06)		5.26 (6.06)
	Median	2.92		2.92
	Min	1.0		1.0
	Max	27.3		27.3

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.5
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=50	Untreated Patients N=0	All Patients N=50
Patient lost ability of milestone 'climb stairs, assisted'				
Yes	n (%)	21 (42.0)		21 (42.0)
No	n (%)	29 (58.0)		29 (58.0)
Age at which milestone 'climb stairs, assisted' was lost (years)	n	19		19
	Mean (SD)	5.95 (6.47)		5.95 (6.47)
	Median	3.33		3.33
	Min	1.1		1.1
	Max	24.2		24.2
Patient lost ability of milestone 'climb stairs, unassisted'				
Yes	n (%)	17 (34.0)		17 (34.0)
No	n (%)	33 (66.0)		33 (66.0)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.5
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=50	Untreated Patients N=0	All Patients N=50
Age at which milestone 'climb stairs, unassisted' was lost (years)	n	14		14
	Mean (SD)	6.74 (6.50)		6.74 (6.50)
	Median	4.35		4.35
	Min	1.5		1.5
	Max	24.2		24.2
Patient lost ability of milestone 'run'				
Yes	n (%)	18 (36.0)		18 (36.0)
No	n (%)	32 (64.0)		32 (64.0)
Age at which milestone 'run' was lost (years)	n	13		13
	Mean (SD)	5.40 (4.08)		5.40 (4.08)
	Median	4.18		4.18
	Min	1.3		1.3
	Max	15.0		15.0

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.5
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=50	Untreated Patients N=0	All Patients N=50
Patient regained ability of any milestone				
Yes	n (%)	2 (4.0)		2 (4.0)
No	n (%)	48 (96.0)		48 (96.0)
Age at which any milestone was regained (years)	n	2		2
	Mean (SD)	2.98 (1.86)		2.98 (1.86)
	Median	2.98		2.98
	Min	1.7		1.7
	Max	4.3		4.3
Patient regained ability of milestone 'hold head upright, unassisted'				
Yes	n (%)	0		0
No	n (%)	50 (100)		50 (100)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.5
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=50	Untreated Patients N=0	All Patients N=50
Age at which milestone 'hold head upright, unassisted' was regained (years)	n	0		0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			
Patient regained ability of milestone 'sit upright, unassisted'				
Yes	n (%)	0		0
No	n (%)	50 (100)		50 (100)
Age at which milestone 'sit upright, unassisted' was regained (years)	n	0		0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.5
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=50	Untreated Patients N=0	All Patients N=50
Patient regained ability of milestone 'stand, assisted'				
Yes	n (%)	1 (2.0)		1 (2.0)
No	n (%)	49 (98.0)		49 (98.0)
Age at which milestone 'stand, assisted' was regained (years)	n	1		1
	Mean (SD)	1.67 (-)		1.67 (-)
	Median	1.67		1.67
	Min	1.7		1.7
	Max	1.7		1.7
Patient regained ability of milestone 'stand, unassisted'				
Yes	n (%)	0		0
No	n (%)	50 (100)		50 (100)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.5
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=50	Untreated Patients N=0	All Patients N=50
Age at which milestone 'stand, unassisted' was regained (years)	n	0		0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			
Patient regained ability of milestone 'walk, assisted'				
Yes	n (%)	0		0
No	n (%)	50 (100)		50 (100)
Age at which milestone 'walk, assisted' was regained (years)	n	0		0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.5
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=50	Untreated Patients N=0	All Patients N=50
Patient regained ability of milestone 'walk, unassisted'				
Yes	n (%)	0		0
No	n (%)	50 (100)		50 (100)
Age at which milestone 'walk, unassisted' was regained (years)	n	0		0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			
Patient regained ability of milestone 'climb stairs, assisted'				
Yes	n (%)	0		0
No	n (%)	50 (100)		50 (100)

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.5
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=50	Untreated Patients N=0	All Patients N=50
Age at which milestone 'climb stairs, assisted' was regained (years)	n	0		0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			
Patient regained ability of milestone 'climb stairs, unassisted'				
Yes	n (%)	0		0
No	n (%)	50 (100)		50 (100)
Age at which milestone 'climb stairs, unassisted' was regained (years)	n	0		0
	Mean (SD)			
	Median			
	Min			
	Max			

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 6.5
Disease-specific Baseline Characteristics
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=50	Untreated Patients N=0	All Patients N=50
Patient regained ability of milestone 'run'				
Yes	n (%)	1 (2.0)		1 (2.0)
No	n (%)	49 (98.0)		49 (98.0)
Age at which milestone 'run' was regained (years)	n	1		1
	Mean (SD)	4.30 (-)		4.30 (-)
	Median	4.30		4.30
	Min	4.3		4.3
	Max	4.3		4.3

Max=Maximum, Min=Minimum, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of patients contributing to the summary.
Note: Percentages are based on N, the number of patients in the subgroup and treatment group.

Table 8.1
Analysis of Regain of Motor Milestone
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117
N0- Number of patients with data for status lost MM	n (%)	49 (59.8)	26 (22.2)
Number of patients who lost at least one MM (FAS restriction)[a]	n (%)	40 (81.6)	20 (76.9)
Regain at least one MM after lost at least one MM	n (%)	29 (72.5)	1 (5.0)
Treated vs. untreated patients	OR [95% CI] (p-value)	33.35 [5.54, 200.75] (<0.001)	
	RR [95% CI] (p-value)	10.07 [2.13, 47.64] (0.004)	
	ARD [95% CI] (p-value)	1.91 [1.60, 2.28] (<0.001)	

ARD=Absolute Risk Difference, CI=Confidence Interval, MM=Motor Milestone, NC=Not Computable, OR=Odds Ratio, RR=Relative Risk (Risk Ratio), TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

[a] Percentages are based on N0.

Note: A logistic regression with covariate treatment (treated/untreated) was applied.

Note: The FAS was restricted to treated patients who lost at least one/the specific motor milestone before treatment and did not regain it before treatment. For untreated patients the FAS was restricted to patients who lost at least one/the specific motor milestone.

Table 8.1
Analysis of Regain of Motor Milestone
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117
N0- Number of patients with data for status lost ability to hold head upright, unassisted (FAS restriction)	n (%)	49 (59.8)	26 (22.2)
Number of patients who lost ability to hold head upright, unassisted (FAS restriction)[a]	n (%)	23 (46.9)	11 (42.3)
Regain ability to hold head upright, unassisted, after lost this ability	n (%)	19 (82.6)	0
Treated vs. untreated patients	OR [95% CI] (p-value)	99.67 [4.91, 2024.50] (0.003)	
	RR [95% CI] (p-value)	19.50 [1.28, 296.09] (0.032)	
	ARD [95% CI] (p-value)	2.16 [1.78, 2.62] (<0.001)	

ARD=Absolute Risk Difference, CI=Confidence Interval, MM=Motor Milestone, NC=Not Computable, OR=Odds Ratio, RR=Relative Risk (Risk Ratio), TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

[a] Percentages are based on N0.

Note: A logistic regression with covariate treatment (treated/untreated) was applied.

Note: The FAS was restricted to treated patients who lost at least one/the specific motor milestone before treatment and did not regain it before treatment. For untreated patients the FAS was restricted to patients who lost at least one/the specific motor milestone.

Table 8.1
Analysis of Regain of Motor Milestone
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117
N0- Number of patients with data for status lost ability to sit upright, unassisted (FAS restriction)	n (%)	47 (57.3)	26 (22.2)
Number of patients who lost ability to sit upright, unassisted (FAS restriction)[a]	n (%)	19 (40.4)	8 (30.8)
Regain ability to sit upright, unassisted, after lost this ability	n (%)	12 (63.2)	0
Treated vs. untreated patients	OR [95% CI] (p-value)	28.33 [1.42, 564.77] (0.029)	
	RR [95% CI] (p-value)	11.25 [0.74, 169.93] (0.081)	
	ARD [95% CI] (p-value)	1.77 [1.36, 2.29] (<0.001)	

ARD=Absolute Risk Difference, CI=Confidence Interval, MM=Motor Milestone, NC=Not Computable, OR=Odds Ratio, RR=Relative Risk (Risk Ratio), TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

[a] Percentages are based on N0.

Note: A logistic regression with covariate treatment (treated/untreated) was applied.

Note: The FAS was restricted to treated patients who lost at least one/the specific motor milestone before treatment and did not regain it before treatment. For untreated patients the FAS was restricted to patients who lost at least one/the specific motor milestone.

Table 8.1
Analysis of Regain of Motor Milestone
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117
N0- Number of patients with data for status lost ability to stand, assisted (FAS restriction)	n (%)	44 (53.7)	26 (22.2)
Number of patients who lost ability to stand, assisted (FAS restriction)[a]	n (%)	17 (38.6)	10 (38.5)
Regain ability to stand, assisted, after lost this ability	n (%)	8 (47.1)	0
Treated vs. untreated patients	OR [95% CI] (p-value)	18.79 [0.95, 371.46] (0.054)	
	RR [95% CI] (p-value)	10.39 [0.66, 162.80] (0.095)	
	ARD [95% CI] (p-value)	1.53 [1.18, 1.99] (0.001)	

ARD=Absolute Risk Difference, CI=Confidence Interval, MM=Motor Milestone, NC=Not Computable, OR=Odds Ratio, RR=Relative Risk (Risk Ratio), TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

[a] Percentages are based on N0.

Note: A logistic regression with covariate treatment (treated/untreated) was applied.

Note: The FAS was restricted to treated patients who lost at least one/the specific motor milestone before treatment and did not regain it before treatment. For untreated patients the FAS was restricted to patients who lost at least one/the specific motor milestone.

Table 8.1
Analysis of Regain of Motor Milestone
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117
N0- Number of patients with data for status lost ability to stand, unassisted (FAS restriction)	n (%)	41 (50.0)	26 (22.2)
Number of patients who lost ability to stand, unassisted (FAS restriction)[a]	n (%)	18 (43.9)	10 (38.5)
Regain ability to stand, unassisted, after lost this ability	n (%)	9 (50.0)	0
Treated vs. untreated patients	OR [95% CI] (p-value)	21.00 [1.07, 411.86] (0.045)	
	RR [95% CI] (p-value)	11.00 [0.71, 171.24] (0.087)	
	ARD [95% CI] (p-value)	1.58 [1.22, 2.04] (<0.001)	

ARD=Absolute Risk Difference, CI=Confidence Interval, MM=Motor Milestone, NC=Not Computable, OR=Odds Ratio, RR=Relative Risk (Risk Ratio), TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

[a] Percentages are based on N0.

Note: A logistic regression with covariate treatment (treated/untreated) was applied.

Note: The FAS was restricted to treated patients who lost at least one/the specific motor milestone before treatment and did not regain it before treatment. For untreated patients the FAS was restricted to patients who lost at least one/the specific motor milestone.

Table 8.1
Analysis of Regain of Motor Milestone
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117
N0- Number of patients with data for status lost ability to walk, assisted (FAS restriction)	n (%)	44 (53.7)	26 (22.2)
Number of patients who lost ability to walk, assisted (FAS restriction)[a]	n (%)	20 (45.5)	7 (26.9)
Regain ability to walk, assisted, after lost this ability	n (%)	11 (55.0)	0
Treated vs. untreated patients	OR [95% CI] (p-value)	18.16 [0.91, 360.68] (0.057)	
	RR [95% CI] (p-value)	8.76 [0.58, 131.92] (0.117)	
	ARD [95% CI] (p-value)	1.62 [1.24, 2.13] (<0.001)	

ARD=Absolute Risk Difference, CI=Confidence Interval, MM=Motor Milestone, NC=Not Computable, OR=Odds Ratio, RR=Relative Risk (Risk Ratio), TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

[a] Percentages are based on N0.

Note: A logistic regression with covariate treatment (treated/untreated) was applied.

Note: The FAS was restricted to treated patients who lost at least one/the specific motor milestone before treatment and did not regain it before treatment. For untreated patients the FAS was restricted to patients who lost at least one/the specific motor milestone.

Table 8.1
Analysis of Regain of Motor Milestone
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117
N0- Number of patients with data for status lost ability to walk, unassisted (FAS restriction)	n (%)	41 (50.0)	26 (22.2)
Number of patients who lost ability to walk, unassisted (FAS restriction)[a]	n (%)	20 (48.8)	11 (42.3)
Regain ability to walk, unassisted, after lost this ability	n (%)	7 (35.0)	1 (9.1)
Treated vs. untreated patients	OR [95% CI] (p-value)	3.89 [0.56, 26.78] (0.168)	
	RR [95% CI] (p-value)	2.86 [0.58, 14.20] (0.199)	
	ARD [95% CI] (p-value)	1.26 [0.96, 1.66] (0.101)	

ARD=Absolute Risk Difference, CI=Confidence Interval, MM=Motor Milestone, NC=Not Computable, OR=Odds Ratio, RR=Relative Risk (Risk Ratio), TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

[a] Percentages are based on N0.

Note: A logistic regression with covariate treatment (treated/untreated) was applied.

Note: The FAS was restricted to treated patients who lost at least one/the specific motor milestone before treatment and did not regain it before treatment. For untreated patients the FAS was restricted to patients who lost at least one/the specific motor milestone.

Table 8.1
Analysis of Regain of Motor Milestone
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117
N0- Number of patients with data for status lost ability to climb stairs, assisted (FAS restriction)	n (%)	36 (43.9)	26 (22.2)
Number of patients who lost ability to climb stairs, assisted (FAS restriction)[a]	n (%)	22 (61.1)	5 (19.2)
Regain ability to climb stairs, assisted, after lost this ability	n (%)	10 (45.5)	0
Treated vs. untreated patients	OR [95% CI] (p-value)	9.24 [0.46, 187.28] (0.148)	
	RR [95% CI] (p-value)	5.48 [0.37, 80.79] (0.215)	
	ARD [95% CI] (p-value)	1.45 [1.08, 1.96] (0.015)	

ARD=Absolute Risk Difference, CI=Confidence Interval, MM=Motor Milestone, NC=Not Computable, OR=Odds Ratio, RR=Relative Risk (Risk Ratio), TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

[a] Percentages are based on N0.

Note: A logistic regression with covariate treatment (treated/untreated) was applied.

Note: The FAS was restricted to treated patients who lost at least one/the specific motor milestone before treatment and did not regain it before treatment. For untreated patients the FAS was restricted to patients who lost at least one/the specific motor milestone.

Table 8.1
Analysis of Regain of Motor Milestone
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117
N0- Number of patients with data for status lost ability to climb stairs, unassisted (FAS restriction)	n (%)	22 (26.8)	26 (22.2)
Number of patients who lost ability to climb stairs, unassisted (FAS restriction)[a]	n (%)	18 (81.8)	4 (15.4)
Regain ability to climb stairs, unassisted, after lost this ability	n (%)	6 (33.3)	0
Treated vs. untreated patients	OR [95% CI] (p-value)	4.68 [0.22, 100.98] (0.325)	
	RR [95% CI] (p-value)	3.42 [0.23, 51.03] (0.372)	
	ARD [95% CI] (p-value)	1.27 [0.91, 1.79] (0.161)	

ARD=Absolute Risk Difference, CI=Confidence Interval, MM=Motor Milestone, NC=Not Computable, OR=Odds Ratio, RR=Relative Risk (Risk Ratio), TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

[a] Percentages are based on N0.

Note: A logistic regression with covariate treatment (treated/untreated) was applied.

Note: The FAS was restricted to treated patients who lost at least one/the specific motor milestone before treatment and did not regain it before treatment. For untreated patients the FAS was restricted to patients who lost at least one/the specific motor milestone.

Table 8.1
Analysis of Regain of Motor Milestone
Analysis Set: Full Analysis Set (FAS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117
N0- Number of patients with data for status lost ability to run (FAS restriction)	n (%)	24 (29.3)	26 (22.2)
Number of patients who lost ability to run (FAS restriction)[a]	n (%)	18 (75.0)	3 (11.5)
Regain ability to run, after lost this ability	n (%)	7 (38.9)	0
Treated vs. untreated patients	OR [95% CI] (p-value)	4.57 [0.21, 101.61] (0.337)	
	RR [95% CI] (p-value)	3.16 [0.22, 44.78] (0.395)	
	ARD [95% CI] (p-value)	1.31 [0.89, 1.94] (0.177)	

ARD=Absolute Risk Difference, CI=Confidence Interval, MM=Motor Milestone, NC=Not Computable, OR=Odds Ratio, RR=Relative Risk (Risk Ratio), TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

[a] Percentages are based on N0.

Note: A logistic regression with covariate treatment (treated/untreated) was applied.

Note: The FAS was restricted to treated patients who lost at least one/the specific motor milestone before treatment and did not regain it before treatment. For untreated patients the FAS was restricted to patients who lost at least one/the specific motor milestone.

Table 8.2
Analysis of Regain of Motor Milestone
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93
N0- Number of patients with data for status lost MM	n (%)	49 (59.8)	26 (28.0)
Number of patients who lost at least one MM (EP restriction)[a]	n (%)	40 (81.6)	20 (76.9)
Regain at least one MM after lost at least one MM	n (%)	29 (72.5)	1 (5.0)
Treated vs. untreated patients	OR [95% CI] (p-value)	33.35 [5.54, 200.75] (<0.001)	
	RR [95% CI] (p-value)	10.07 [2.13, 47.64] (0.004)	
	ARD [95% CI] (p-value)	1.91 [1.60, 2.28] (<0.001)	

ARD=Absolute Risk Difference, CI=Confidence Interval, MM=Motor Milestone, NC=Not Computable, OR=Odds Ratio, RR=Relative Risk (Risk Ratio), TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

[a] Percentages are based on N0.

Note: A logistic regression with covariate treatment (treated/untreated) was applied.

Note: The EP was restricted to treated patients who lost at least one/the specific motor milestone before treatment and did not regain it before treatment. For untreated patients the EP was restricted to patients who lost at least one/the specific motor milestone.

Table 8.2
Analysis of Regain of Motor Milestone
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93
N0- Number of patients with data for status lost ability to hold head upright, unassisted (EP restriction)	n (%)	49 (59.8)	26 (28.0)
Number of patients who lost ability to hold head upright, unassisted (EP restriction)[a]	n (%)	23 (46.9)	11 (42.3)
Regain ability to hold head upright, unassisted, after lost this ability	n (%)	19 (82.6)	0
Treated vs. untreated patients	OR [95% CI] (p-value)	99.67 [4.91, 2024.50] (0.003)	
	RR [95% CI] (p-value)	19.50 [1.28, 296.09] (0.032)	
	ARD [95% CI] (p-value)	2.16 [1.78, 2.62] (<0.001)	

ARD=Absolute Risk Difference, CI=Confidence Interval, MM=Motor Milestone, NC=Not Computable, OR=Odds Ratio, RR=Relative Risk (Risk Ratio), TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

[a] Percentages are based on N0.

Note: A logistic regression with covariate treatment (treated/untreated) was applied.

Note: The EP was restricted to treated patients who lost at least one/the specific motor milestone before treatment and did not regain it before treatment. For untreated patients the EP was restricted to patients who lost at least one/the specific motor milestone.

Table 8.2
Analysis of Regain of Motor Milestone
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93
N0- Number of patients with data for status lost ability to sit upright, unassisted (EP restriction)	n (%)	47 (57.3)	26 (28.0)
Number of patients who lost ability to sit upright, unassisted (EP restriction)[a]	n (%)	19 (40.4)	8 (30.8)
Regain ability to sit upright, unassisted, after lost this ability	n (%)	12 (63.2)	0
Treated vs. untreated patients	OR [95% CI] (p-value)	28.33 [1.42, 564.77] (0.029)	
	RR [95% CI] (p-value)	11.25 [0.74, 169.93] (0.081)	
	ARD [95% CI] (p-value)	1.77 [1.36, 2.29] (<0.001)	

ARD=Absolute Risk Difference, CI=Confidence Interval, MM=Motor Milestone, NC=Not Computable, OR=Odds Ratio, RR=Relative Risk (Risk Ratio), TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

[a] Percentages are based on N0.

Note: A logistic regression with covariate treatment (treated/untreated) was applied.

Note: The EP was restricted to treated patients who lost at least one/the specific motor milestone before treatment and did not regain it before treatment. For untreated patients the EP was restricted to patients who lost at least one/the specific motor milestone.

Table 8.2
Analysis of Regain of Motor Milestone
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93
N0- Number of patients with data for status lost ability to stand, assisted (EP restriction)	n (%)	44 (53.7)	26 (28.0)
Number of patients who lost ability to stand, assisted (EP restriction)[a]	n (%)	17 (38.6)	10 (38.5)
Regain ability to stand, assisted, after lost this ability	n (%)	8 (47.1)	0
Treated vs. untreated patients	OR [95% CI] (p-value)	18.79 [0.95, 371.46] (0.054)	
	RR [95% CI] (p-value)	10.39 [0.66, 162.80] (0.095)	
	ARD [95% CI] (p-value)	1.53 [1.18, 1.99] (0.001)	

ARD=Absolute Risk Difference, CI=Confidence Interval, MM=Motor Milestone, NC=Not Computable, OR=Odds Ratio, RR=Relative Risk (Risk Ratio), TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

[a] Percentages are based on N0.

Note: A logistic regression with covariate treatment (treated/untreated) was applied.

Note: The EP was restricted to treated patients who lost at least one/the specific motor milestone before treatment and did not regain it before treatment. For untreated patients the EP was restricted to patients who lost at least one/the specific motor milestone.

Table 8.2
Analysis of Regain of Motor Milestone
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93
N0- Number of patients with data for status lost ability to stand, unassisted (EP restriction)	n (%)	41 (50.0)	26 (28.0)
Number of patients who lost ability to stand, unassisted (EP restriction)[a]	n (%)	18 (43.9)	10 (38.5)
Regain ability to stand, unassisted, after lost this ability	n (%)	9 (50.0)	0
Treated vs. untreated patients	OR [95% CI] (p-value)	21.00 [1.07, 411.86] (0.045)	
	RR [95% CI] (p-value)	11.00 [0.71, 171.24] (0.087)	
	ARD [95% CI] (p-value)	1.58 [1.22, 2.04] (<0.001)	

ARD=Absolute Risk Difference, CI=Confidence Interval, MM=Motor Milestone, NC=Not Computable, OR=Odds Ratio, RR=Relative Risk (Risk Ratio), TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

[a] Percentages are based on N0.

Note: A logistic regression with covariate treatment (treated/untreated) was applied.

Note: The EP was restricted to treated patients who lost at least one/the specific motor milestone before treatment and did not regain it before treatment. For untreated patients the EP was restricted to patients who lost at least one/the specific motor milestone.

Table 8.2
Analysis of Regain of Motor Milestone
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93
N0- Number of patients with data for status lost ability to walk, assisted (EP restriction)	n (%)	44 (53.7)	26 (28.0)
Number of patients who lost ability to walk, assisted (EP restriction)[a]	n (%)	20 (45.5)	7 (26.9)
Regain ability to walk, assisted, after lost this ability	n (%)	11 (55.0)	0
Treated vs. untreated patients	OR [95% CI] (p-value)	18.16 [0.91, 360.68] (0.057)	
	RR [95% CI] (p-value)	8.76 [0.58, 131.92] (0.117)	
	ARD [95% CI] (p-value)	1.62 [1.24, 2.13] (<0.001)	

ARD=Absolute Risk Difference, CI=Confidence Interval, MM=Motor Milestone, NC=Not Computable, OR=Odds Ratio, RR=Relative Risk (Risk Ratio), TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

[a] Percentages are based on N0.

Note: A logistic regression with covariate treatment (treated/untreated) was applied.

Note: The EP was restricted to treated patients who lost at least one/the specific motor milestone before treatment and did not regain it before treatment. For untreated patients the EP was restricted to patients who lost at least one/the specific motor milestone.

Table 8.2
Analysis of Regain of Motor Milestone
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93
N0- Number of patients with data for status lost ability to walk, unassisted (EP restriction)	n (%)	41 (50.0)	26 (28.0)
Number of patients who lost ability to walk, unassisted (EP restriction)[a]	n (%)	20 (48.8)	11 (42.3)
Regain ability to walk, unassisted, after lost this ability	n (%)	7 (35.0)	1 (9.1)
Treated vs. untreated patients	OR [95% CI] (p-value)	3.89 [0.56, 26.78] (0.168)	
	RR [95% CI] (p-value)	2.86 [0.58, 14.20] (0.199)	
	ARD [95% CI] (p-value)	1.26 [0.96, 1.66] (0.101)	

ARD=Absolute Risk Difference, CI=Confidence Interval, MM=Motor Milestone, NC=Not Computable, OR=Odds Ratio, RR=Relative Risk (Risk Ratio), TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

[a] Percentages are based on N0.

Note: A logistic regression with covariate treatment (treated/untreated) was applied.

Note: The EP was restricted to treated patients who lost at least one/the specific motor milestone before treatment and did not regain it before treatment. For untreated patients the EP was restricted to patients who lost at least one/the specific motor milestone.

Table 8.2
Analysis of Regain of Motor Milestone
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93
N0- Number of patients with data for status lost ability to climb stairs, assisted (EP restriction)	n (%)	36 (43.9)	26 (28.0)
Number of patients who lost ability to climb stairs, assisted (EP restriction)[a]	n (%)	22 (61.1)	5 (19.2)
Regain ability to climb stairs, assisted, after lost this ability	n (%)	10 (45.5)	0
Treated vs. untreated patients	OR [95% CI] (p-value)	9.24 [0.46, 187.28] (0.148)	
	RR [95% CI] (p-value)	5.48 [0.37, 80.79] (0.215)	
	ARD [95% CI] (p-value)	1.45 [1.08, 1.96] (0.015)	

ARD=Absolute Risk Difference, CI=Confidence Interval, MM=Motor Milestone, NC=Not Computable, OR=Odds Ratio, RR=Relative Risk (Risk Ratio), TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

[a] Percentages are based on N0.

Note: A logistic regression with covariate treatment (treated/untreated) was applied.

Note: The EP was restricted to treated patients who lost at least one/the specific motor milestone before treatment and did not regain it before treatment. For untreated patients the EP was restricted to patients who lost at least one/the specific motor milestone.

Table 8.2
Analysis of Regain of Motor Milestone
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93
N0- Number of patients with data for status lost ability to climb stairs, unassisted (EP restriction)	n (%)	22 (26.8)	26 (28.0)
Number of patients who lost ability to climb stairs, unassisted (EP restriction)[a]	n (%)	18 (81.8)	4 (15.4)
Regain ability to climb stairs, unassisted, after lost this ability	n (%)	6 (33.3)	0
Treated vs. untreated patients	OR [95% CI] (p-value)	4.68 [0.22, 100.98] (0.325)	
	RR [95% CI] (p-value)	3.42 [0.23, 51.03] (0.372)	
	ARD [95% CI] (p-value)	1.27 [0.91, 1.79] (0.161)	

ARD=Absolute Risk Difference, CI=Confidence Interval, MM=Motor Milestone, NC=Not Computable, OR=Odds Ratio, RR=Relative Risk (Risk Ratio), TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

[a] Percentages are based on N0.

Note: A logistic regression with covariate treatment (treated/untreated) was applied.

Note: The EP was restricted to treated patients who lost at least one/the specific motor milestone before treatment and did not regain it before treatment. For untreated patients the EP was restricted to patients who lost at least one/the specific motor milestone.

Table 8.2
Analysis of Regain of Motor Milestone
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Variable	Statistic	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93
N0- Number of patients with data for status lost ability to run (EP restriction)	n (%)	24 (29.3)	26 (28.0)
Number of patients who lost ability to run (EP restriction)[a]	n (%)	18 (75.0)	3 (11.5)
Regain ability to run, after lost this ability	n (%)	7 (38.9)	0
Treated vs. untreated patients	OR [95% CI] (p-value)	4.57 [0.21, 101.61] (0.337)	
	RR [95% CI] (p-value)	3.16 [0.22, 44.78] (0.395)	
	ARD [95% CI] (p-value)	1.31 [0.89, 1.94] (0.177)	

ARD=Absolute Risk Difference, CI=Confidence Interval, MM=Motor Milestone, NC=Not Computable, OR=Odds Ratio, RR=Relative Risk (Risk Ratio), TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

[a] Percentages are based on N0.

Note: A logistic regression with covariate treatment (treated/untreated) was applied.

Note: The EP was restricted to treated patients who lost at least one/the specific motor milestone before treatment and did not regain it before treatment. For untreated patients the EP was restricted to patients who lost at least one/the specific motor milestone.

Table 9
Time to Death since TK2d Symptom Onset
Using Propensity Score IPTW Weighting
Analysis Set: EP - using IPTW

Footnotes

CI=confidence interval, EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability Treatment Weighting, LR=Likelihood Ratio, NC=Not Computable, SMD=Standardized Mean Differences, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: A Cox Proportional Hazards Regression model with treatment(treated/untreated) as independent variable was applied, using stabilized inverse probability of treatment weighting (IPTW).

N0=number of patients eligible for Time to Death since TK2d Symptom Onset analysis.

Note: Covariates (based on SMD criterion) used in the model were: No covariates.

Table 9
Time to Death since TK2d Symptom Onset
Using Propensity Score IPTW Weighting
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56
N0	77	56
Number of patients censored n (%)	74 (96.1)	27 (48.2)
Number of patients who died n (%)	3 (3.9)	29 (51.8)
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	<0.001	
Wald test p-value	<0.001	
Hazard ratio [95% CI]	0.07 [0.02 , 0.16]	
Without Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	<0.001	
Wald test p-value	<0.001	
Hazard ratio [95% CI]	0.06 [0.02 , 0.15]	

For footnotes see Page 1

Table 10
Time to Death since Treatment Start
Using Propensity Score IPTW Weighting
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Footnotes

CI=confidence interval, EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability Treatment Weighting, LR=Likelihood Ratio, NC=Not Computable, SMD=Standardized Mean Differences, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: A Cox Proportional Hazards Regression model with treatment(treated/untreated) as independent variable was applied, using stabilized inverse probability of treatment weighting (IPTW).

N0=number of patients eligible for Time to Death since Treatment Start analysis.

Note: Covariates (based on SMD criterion) used in the model were: First TK2d diagnosed in family and Geographic Region.

Note: Due to repeated selection of some untreated patients resulting from the imputation of treatment start dates, the Cox model without Firth correction incorporated clustering on patients and used the sandwich (Huber-White) covariance estimator, yielding robust Wald tests. The Firth-corrected model does not support the sandwich estimator; therefore, clustering and robust covariance estimation were not applied.

Table 10
Time to Death since Treatment Start
Using Propensity Score IPTW Weighting
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33
N0	77	33
Number of patients censored n (%)	74 (96.1)	20 (60.6)
Number of patients who died n (%)	3 (3.9)	13 (39.4)
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	<0.001	
Wald test p-value	<0.001	
Hazard ratio [95% CI]	0.08 [0.02 , 0.23]	
Without Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	<0.001	
Wald test (Sandwich) p-value	0.025	
Hazard ratio [95% CI]	0.07 [0.02 , 0.22]	

For footnotes see Page 1

Table 11
Kaplan-Meier Analyses for Time to Death since TK2d Symptom Onset
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56
Patients at risk at point in time zero, n (%)*	75.0 (97.4)	55.4 (98.9)
Reported Deaths, n (%)	3 (3.9)	29 (51.8)
Censored, n (%)	74 (96.1)	27 (48.2)
Patients censored at point in time zero, n (%)*	0	0
Kaplan-Meier Survival Rate (%) (95% CI)	82.0 (55.2, 100.0)	26.9 (10.9, 43.0)
Kaplan-Meier Estimates (years)		
25th Percentile (95% CI)	NE (30.3, NE)	1.0 (0.7, 1.6)
50th Percentile (95% CI)	NE	3.0 (1.1, 23.3)
75th Percentile (95% CI)	NE	NE (13.5, NE)

CI=Confidence Interval, EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, NE=Not Estimable, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
*Percentages are based on IPTW-weighted counts. Because weights create a pseudo-population that may be larger than the actual sample, percentages can exceed 100%.

Table 12
Kaplan-Meier Analyses for Time to Death since Treatment Start
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33
Patients at risk at point in time zero, n (%)*	71.5 (92.9)	47.7 (144.6)
Reported Deaths, n (%)	3 (3.9)	12 (36.4)
Censored, n (%)	74 (96.1)	21 (63.6)
Patients censored at point in time zero, n (%)*	1 (1.3)	0
Kaplan-Meier Survival Rate (%) (95% CI)	95.0 (89.7, 100.0)	47.9 (29.9, 65.8)
Kaplan-Meier Estimates (years)		
25th Percentile (95% CI)	NE	0.9 (0.3, 5.8)
50th Percentile (95% CI)	NE	8.6 (3.4, NE)
75th Percentile (95% CI)	NE	NE

CI=Confidence Interval, EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, NE=Not Estimable, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
*Percentages are based on IPTW-weighted counts. Because weights create a pseudo-population that may be larger than the actual sample, percentages can exceed 100%.
Note: The latest possible censoring for untreated patients considers the longest survival time of treated patients. One untreated patient died after the maximal time to event of the treated population and was analysed as censored patient.

Table 13
Summary of Subjects Who Died
Analysis Set: FAS and EP
Part 1 of 2: FAS

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Statistics	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=117	All Patients N=199
Reported Death, n (%)	3 (3.7)	66 (56.4)	69 (34.7)
Age at death (years)			
n	3	66	69
Number missing	0	0	0
Mean	11.27	3.75	4.08
SD	17.75	5.84	6.65
Median	1.11	1.91	1.91
Q1, Q3	0.94, 31.77	1.00, 3.50	1.00, 3.50
Min, Max	0.9, 31.8	<0.1, 33.5	<0.1, 33.5
No Reported Death, n (%)	79 (96.3)	51 (43.6)	130 (65.3)
Age last known alive (years)			
n	79	41	120
Number missing	0	10	10
Mean	12.48	14.75	13.25
SD	9.38	12.86	10.70
Median	9.86	10.50	10.02
Q1, Q3	5.67, 15.05	5.00, 20.08	5.34, 17.87
Min, Max	1.1, 41.0	0.7, 53.0	0.7, 53.0

EP=Evaluable Population, FAS=Full Analysis Set, Q1=First Quartile, Q3=Third Quartile, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of subjects contributing to the summary. Percentages are based on N.

Table 13
Summary of Subjects Who Died
Analysis Set: FAS and EP
Part 2 of 2: EP

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Statistics	Treated Patients N=82	Untreated Patients N=93	All Patients N=175
Reported Death, n (%)	3 (3.7)	53 (57.0)	56 (32.0)
Age at death (years)			
n	3	53	56
Number missing	0	0	0
Mean	11.27	4.55	4.91
SD	17.75	6.27	7.14
Median	1.11	2.64	2.48
Q1, Q3	0.94, 31.77	1.58, 4.00	1.56, 4.23
Min, Max	0.9, 31.8	0.8, 33.5	0.8, 33.5
No Reported Death, n (%)	79 (96.3)	40 (43.0)	119 (68.0)
Age last known alive (years)			
n	79	40	119
Number missing	0	0	0
Mean	12.48	15.10	13.36
SD	9.38	12.82	10.68
Median	9.86	11.35	10.04
Q1, Q3	5.67, 15.05	5.15, 20.46	5.35, 18.00
Min, Max	1.1, 41.0	0.8, 53.0	0.8, 53.0

EP=Evaluable Population, FAS=Full Analysis Set, Q1=First Quartile, Q3=Third Quartile, SD=Standard Deviation, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: n represents the number of subjects contributing to the summary. Percentages are based on N.

Table 20.1
Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Statistics	Treated Patients N=50 n (%)
Patients with at least one TEAE	41 (82.0)
Serious TEAE	25 (50.0)
TEAEs leading to study discontinuation	0
TEAEs leading to study drug discontinuation	2 (4.0)
TEAEs with maximum severity	
Non-severe (CTCAE grade < 3)	39 (78.0)
Severe (CTCAE grade >= 3)	25 (50.0)
CTCAE grade 3	22 (44.0)
CTCAE grade 4	5 (10.0)
CTCAE grade 5	2 (4.0)
TEAEs leading to death	2 (4.0)

AE=Adverse Event, CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events, TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: All AE terms were coded to Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology (MedDRA) version 26.

Table 20.1
Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Statistics	Treated Patients N=50 n (%)
TEAEs without disease related AE	38 (76.0)
Severe TEAEs (CTCAE grade >= 3) without disease related AE	20 (40.0)
CTCAE grade 3	20 (40.0)
CTCAE grade 4	2 (4.0)
CTCAE grade 5	0
Serious TEAEs without disease related AE	20 (40.0)
TEAEs without disease related AE leading to study discontinuation	0
TEAEs without disease related AE leading to study drug discontinuation	0

AE=Adverse Event, CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events, TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event,
TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: All AE terms were coded to Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology (MedDRA) version 26.

Table 20.2
Overall Summary of Drug Related Treatment-Emergent Adverse Events
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Statistics	Treated Patients N=50 n (%)
Patients with at least one Drug Related TEAE	32 (64.0)
Serious Drug Related TEAE	4 (8.0)
Drug Related TEAEs leading to study discontinuation	0
Drug Related TEAEs leading to study drug discontinuation	0
Drug Related TEAEs with maximum severity	
Non-severe (CTCAE grade < 3)	30 (60.0)
Severe (CTCAE grade >= 3)	11 (22.0)
CTCAE grade 3	11 (22.0)
CTCAE grade 4	0
CTCAE grade 5	0
Drug Related TEAEs leading to death	0

AE=Adverse Event, CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events, TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: All AE terms were coded to Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology (MedDRA) version 26.

Table 20.2
Overall Summary of Drug Related Treatment-Emergent Adverse Events
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Statistics	Treated Patients N=50 n (%)
Drug Related TEAEs without disease related AE	21 (42.0)
Severe Drug Related TEAEs (CTCAE grade >= 3) without disease related AE	7 (14.0)
CTCAE grade 3	7 (14.0)
CTCAE grade 4	0
CTCAE grade 5	0
Serious Drug Related TEAEs without disease related AE	3 (6.0)
Drug Related TEAEs without disease related AE leading to study discontinuation	0
Drug Related TEAEs without disease related AE leading to study drug discontinuation	0

AE=Adverse Event, CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events, TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event,
TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: All AE terms were coded to Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology (MedDRA) version 26.

Table 21.1
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events in at least 10% of Patients by System Organ Class and Preferred Term
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

System Organ Class Preferred Term	Treated Patients N=50 n (%)
Blood and lymphatic system disorders	5 (10.0)
Cardiac disorders	5 (10.0)
Ear and labyrinth disorders	5 (10.0)
Eye disorders	5 (10.0)
Gastrointestinal disorders	36 (72.0)
Abdominal pain	10 (20.0)
Diarrhoea	34 (68.0)
Dysphagia	5 (10.0)
Vomiting	13 (26.0)
General disorders and administration site conditions	25 (50.0)
Influenza like illness	5 (10.0)
Pyrexia	18 (36.0)
Infections and infestations	36 (72.0)
COVID-19	17 (34.0)

COVID-19=Corona virus disease-2019, TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: All AE terms were coded to Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology (MedDRA) version 26.

Table 21.1
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events in at least 10% of Patients by System Organ Class and Preferred Term
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

System Organ Class Preferred Term	Treated Patients N=50 n (%)
Infections and infestations (Cont'd)	
Ear infection	7 (14.0)
Gastroenteritis	9 (18.0)
Influenza	7 (14.0)
Pneumonia	7 (14.0)
Respiratory tract infection	8 (16.0)
Upper respiratory tract infection	16 (32.0)
Injury, poisoning and procedural complications	17 (34.0)
Femur fracture	5 (10.0)
Investigations	28 (56.0)
Alanine aminotransferase increased	11 (22.0)
Anion gap increased	7 (14.0)
Aspartate aminotransferase increased	9 (18.0)
Basophil count increased	5 (10.0)
Blood creatine phosphokinase increased	8 (16.0)

COVID-19=Corona virus disease-2019, TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: All AE terms were coded to Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology (MedDRA) version 26.

Table 21.1
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events in at least 10% of Patients by System Organ Class and Preferred Term
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

System Organ Class Preferred Term	Treated Patients N=50 n (%)
Investigations (Cont'd)	
Blood lactic acid increased	7 (14.0)
Platelet count increased	5 (10.0)
Metabolism and nutrition disorders	10 (20.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	15 (30.0)
Nervous system disorders	18 (36.0)
Headache	11 (22.0)
Psychiatric disorders	9 (18.0)
Renal and urinary disorders	7 (14.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	29 (58.0)
Acute respiratory failure	5 (10.0)
Cough	11 (22.0)
Dyspnoea	5 (10.0)
Oropharyngeal pain	7 (14.0)
Rhinorrhoea	15 (30.0)

COVID-19=Corona virus disease-2019, TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: All AE terms were coded to Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology (MedDRA) version 26.

Table 21.1
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events in at least 10% of Patients by System Organ Class and Preferred Term
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

System Organ Class Preferred Term	Treated Patients N=50 n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	17 (34.0)
Rash	7 (14.0)

COVID-19=Corona virus disease-2019, TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: All AE terms were coded to Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology (MedDRA) version 26.

Table 21.2
Summary of Drug Related Treatment-emergent Adverse Events in at least 10% of Patients by System Organ Class and Preferred Term
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

System Organ Class Preferred Term	Treated Patients N=50 n (%)
Gastrointestinal disorders	31 (62.0)
Abdominal pain	7 (14.0)
Diarrhoea	31 (62.0)
Vomiting	9 (18.0)
Investigations	18 (36.0)
Alanine aminotransferase increased	9 (18.0)
Aspartate aminotransferase increased	7 (14.0)

TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: All AE terms were coded to Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology (MedDRA) version 26.

Table 22.1
Summary of Serious Treatment-Emergent Adverse Events in at least 5% of Patients by System Organ Class and Preferred Term
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

System Organ Class Preferred Term	Treated Patients N=50 n (%)
Gastrointestinal disorders	5 (10.0)
General disorders and administration site conditions	4 (8.0)
Infections and infestations	14 (28.0)
Pneumonia	5 (10.0)
Injury, poisoning and procedural complications	6 (12.0)
Femur fracture	4 (8.0)
Metabolism and nutrition disorders	3 (6.0)
Nervous system disorders	5 (10.0)
Renal and urinary disorders	3 (6.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	9 (18.0)
Acute respiratory failure	5 (10.0)

TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: All AE terms were coded to Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology (MedDRA) version 26.

Table 22.2
Summary of Serious Drug Related Treatment-emergent Adverse Events in at least 5% of Patients by System Organ Class and Preferred Term
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

System Organ Class Preferred Term	Treated Patients N=50 n (%)

No observations meeting these criteria

TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: All AE terms were coded to Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology (MedDRA) version 26.

Table 23.1
Summary of Severe (CTCAE Grade >=3) Treatment-Emergent Adverse Events in at least 5% of Patients
by System Organ Class and Preferred Term
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

System Organ Class Preferred Term	Treated Patients N=50 n (%)
Gastrointestinal disorders	13 (26.0)
Abdominal pain	4 (8.0)
Diarrhoea	7 (14.0)
Nausea	3 (6.0)
Vomiting	4 (8.0)
General disorders and administration site conditions	10 (20.0)
Pyrexia	8 (16.0)
Infections and infestations	9 (18.0)
Pneumonia	3 (6.0)
Injury, poisoning and procedural complications	5 (10.0)
Investigations	13 (26.0)
Anion gap increased	5 (10.0)
Basophil count increased	3 (6.0)
Blood lactic acid increased	3 (6.0)

CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events, TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: All AE terms were coded to Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology (MedDRA) version 26.

Table 23.1
Summary of Severe (CTCAE Grade >=3) Treatment-Emergent Adverse Events in at least 5% of Patients
by System Organ Class and Preferred Term
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

System Organ Class Preferred Term	Treated Patients N=50 n (%)
Investigations (Cont'd)	
Haemoglobin increased	3 (6.0)
Platelet count increased	3 (6.0)
White blood cell count increased	3 (6.0)
Nervous system disorders	7 (14.0)
Headache	3 (6.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	14 (28.0)
Acute respiratory failure	4 (8.0)
Cough	8 (16.0)
Rhinorrhoea	3 (6.0)

CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events, TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: All AE terms were coded to Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology (MedDRA) version 26.

Table 23.2
Summary of Severe (CTCAE Grade >=3) Drug Related Treatment-emergent Adverse Events in at least 5% of Patients
by System Organ Class and Preferred Term
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

System Organ Class Preferred Term	Treated Patients N=50 n (%)
Gastrointestinal disorders	8 (16.0)
Abdominal pain	3 (6.0)
Diarrhoea	7 (14.0)
Nausea	3 (6.0)
Vomiting	3 (6.0)
Investigations	5 (10.0)

CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events, TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: All AE terms were coded to Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology (MedDRA) version 26.

Table 24.1
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events in at least 10 Patients and at least 1% of Patients
by System Organ Class and Preferred Term
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

System Organ Class Preferred Term	Treated Patients N=50 n (%)
Gastrointestinal disorders	36 (72.0)
Abdominal pain	10 (20.0)
Diarrhoea	34 (68.0)
Vomiting	13 (26.0)
General disorders and administration site conditions	25 (50.0)
Pyrexia	18 (36.0)
Infections and infestations	36 (72.0)
COVID-19	17 (34.0)
Upper respiratory tract infection	16 (32.0)
Injury, poisoning and procedural complications	17 (34.0)
Investigations	28 (56.0)
Alanine aminotransferase increased	11 (22.0)
Metabolism and nutrition disorders	10 (20.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	15 (30.0)

COVID-19=Corona virus disease-2019, TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: All AE terms were coded to Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology (MedDRA) version 26.

Table 24.1
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events in at least 10 Patients and at least 1% of Patients
by System Organ Class and Preferred Term
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

System Organ Class Preferred Term	Treated Patients N=50 n (%)
Nervous system disorders	18 (36.0)
Headache	11 (22.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	29 (58.0)
Cough	11 (22.0)
Rhinorrhoea	15 (30.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	17 (34.0)

COVID-19=Corona virus disease-2019, TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: All AE terms were coded to Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology (MedDRA) version 26.

Table 24.2
Summary of Drug Related Treatment-emergent Adverse Events in at least 10 Patients and at least 1% of Patients
by System Organ Class and Preferred Term
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

System Organ Class Preferred Term	Treated Patients N=50 n (%)
Gastrointestinal disorders	31 (62.0)
Diarrhoea	31 (62.0)
Investigations	18 (36.0)

TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: All AE terms were coded to Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology (MedDRA) version 26.

Table 25.1
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events leading to Study Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

System Organ Class Preferred Term	Treated Patients N=50 n (%)

No observations meeting these criteria

TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: All AE terms were coded to Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology (MedDRA) version 26.

Table 25.2
Summary of Drug Related Treatment-emergent Adverse Events leading to Study Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

System Organ Class Preferred Term	Treated Patients N=50 n (%)

No observations meeting these criteria

TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: All AE terms were coded to Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology (MedDRA) version 26.

Table 26.1
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events leading to Study Drug Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

System Organ Class Preferred Term	Treated Patients N=50 n (%)
Patients with at least one TEAE leading to study drug discontinuation	2 (4.0)
Congenital, familial and genetic disorders	1 (2.0)
Mitochondrial DNA depletion	1 (2.0)
Nervous system disorders	1 (2.0)
Seizure	1 (2.0)

TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: All AE terms were coded to Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology (MedDRA) version 26.

Table 26.2
Summary of Drug Related Treatment-emergent Adverse Events leading to Study Drug Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term
Analysis Set: Safety Set (SS)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

System Organ Class Preferred Term	Treated Patients N=50 n (%)

No observations meeting these criteria

TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: All AE terms were coded to Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology (MedDRA) version 26.

Table 27.1
Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events
Analysis Set: Enrolled Set (ES) - Only Study TK0114 (unique patients)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Statistics	Treated Patients N=29 n/Nsub (%)
Patients with at least one TEAE	6/29 (20.7)
Serious TEAE	5/29 (17.2)
TEAEs leading to study drug discontinuation	1/29 (3.4)
TEAEs with maximum severity	
Non-severe (CTCAE grade < 3)	5/25 (20.0)
Severe (CTCAE grade >= 3)	2/25 (8.0)
CTCAE grade 3	1/25 (4.0)
CTCAE grade 4	2/25 (8.0)
CTCAE grade 5	0
TEAEs leading to death	1/29 (3.4)

AE=Adverse Event, CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events, TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: All AE terms were coded to Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology (MedDRA) version 26.
Unique Patients are patients who were only enrolled in Study TK0114.
Note: Nsub = number of patients with available data.
Note: Percentages are based on Nsub.
Note: A total of four patients have missing CTCAE grades.

Table 27.1
Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events
Analysis Set: Enrolled Set (ES) - Only Study TK0114 (unique patients)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Statistics	Treated Patients N=29 n/Nsub (%)
TEAEs without disease related AE	6/29 (20.7)
Severe TEAEs (CTCAE grade >= 3) without disease related AE	2/25 (8.0)
CTCAE grade 3	1/25 (4.0)
CTCAE grade 4	2/25 (8.0)
CTCAE grade 5	0
Serious TEAEs without disease related AE	5/29 (17.2)
TEAEs without disease related AE leading to study drug discontinuation	1/29 (3.4)

AE=Adverse Event, CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events, TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: All AE terms were coded to Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology (MedDRA) version 26.
Unique Patients are patients who were only enrolled in Study TK0114.
Note: Nsub = number of patients with available data.
Note: Percentages are based on Nsub.
Note: A total of four patients have missing CTCAE grades.

Table 27.2
Overall Summary of Drug Related Treatment-emergent Adverse Events
Analysis Set: Enrolled Set (ES) - Only Study TK0114 (unique patients)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Statistics	Treated Patients N=29 n/Nsub (%)
Patients with at least one Drug Related TEAE	2/29 (6.9)
Serious Drug Related TEAE	2/29 (6.9)
Drug Related TEAEs leading to study drug discontinuation	0
Drug Related TEAEs with maximum severity	
Non-severe (CTCAE grade < 3)	1/25 (4.0)
Severe (CTCAE grade >= 3)	1/25 (4.0)
CTCAE grade 3	0
CTCAE grade 4	1/25 (4.0)
CTCAE grade 5	0
Drug Related TEAEs leading to death	1/29 (3.4)

AE=Adverse Event, CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events, TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: All AE terms were coded to Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology (MedDRA) version 26.
Unique Patients are patients who were only enrolled in Study TK0114.
Note: Nsub = number of patients with available data.
Note: Percentages are based on Nsub.
Note: A total of four patients have missing CTCAE grades.

Table 27.2
Overall Summary of Drug Related Treatment-emergent Adverse Events
Analysis Set: Enrolled Set (ES) - Only Study TK0114 (unique patients)

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Statistics	Treated Patients N=29 n/Nsub (%)
Drug Related TEAEs without disease related AE	2/29 (6.9)
Severe Drug Related TEAEs (CTCAE grade >= 3) without disease related AE	1/25 (4.0)
CTCAE grade 3	0
CTCAE grade 4	1/25 (4.0)
CTCAE grade 5	0
Serious Drug Related TEAEs without disease related AE	2/29 (6.9)
Drug Related TEAEs without disease related AE leading to study drug discontinuation	0

AE=Adverse Event, CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events, TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
Note: All AE terms were coded to Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology (MedDRA) version 26.
Unique Patients are patients who were only enrolled in Study TK0114.
Note: Nsub = number of patients with available data.
Note: Percentages are based on Nsub.
Note: A total of four patients have missing CTCAE grades.

Table 40.1
Diagnostics for Weighting Method (Balance)
Analysis Set: EP vs. EP using IPTW

Footnotes

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability Treatment Weighting, NA=Not Applicable, SD=Standard deviation, SMD=Standardized Mean Differences, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: N=number of participants in the subgroup and treatment group

Note: *[ntot] Mean (SD)=statistics reported for continuous variables where [ntot] represents number of participants with non-missing data.

Note: *n/ntot (%)=statistics reported for categorical variables where n represents number of participants in the given category and ntot represents number of participants with non-missing data.

Note: Values for n and ntot in the 'After Weighting' columns are reported to one decimal place, as they are weighted using IPTW.

Note: Due to rounding the percentages do not sum-up to 100% in all cases.

Table 40.1
Diagnostics for Weighting Method (Balance)
Analysis Set: EP vs. EP using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

	Before Weighting			After Weighting		
Variable	Treated Patients N=82 [ntot] Mean (SD) (or) n/ntot(%)*	Untreated Patients N=93 [ntot] Mean (SD) (or) n/ntot(%)*	SMD	Treated Patients N=77 [ntot] Mean (SD) (or) n/ntot(%)*	Untreated Patients N=56 [ntot] Mean (SD) (or) n/ntot(%)*	SMD
Age of TK2d symptom onset (years)						
	[82] 2.13(2.05)	[93] 2.13(2.37)	-0.0002	[77.0] 2.20(1.99)	[56.0] 2.16(2.20)	0.0016
Birth Year						
	[82] 2010.95(9.46)	[59] 2001.80(13.01)	0.0128	[77.0] 2007.69(11.47)	[56.0] 2006.78(11.56)	0.0012
Sex						
Female	36/82(43.9)	44/93(47.3)	-0.0685	32.1/75.0(42.7)	23.8/55.4(42.9)	-0.0034
Male	46/82(56.1)	49/93(52.7)	0.0685	43.0/75.0(57.3)	31.6/55.4(57.1)	0.0034
Geographic region						
North America	18/82(22.0)	26/67(38.8)	-0.3728	17.7/75.0(23.6)	15.6/55.4(28.2)	-0.1041
Rest of World	37/82(45.1)	21/67(31.3)	0.2864	34.0/75.0(45.3)	24.5/55.4(44.3)	0.0188
Europe	27/82(32.9)	20/67(29.9)	0.0663	23.3/75.0(31.1)	15.2/55.4(27.5)	0.0795
First TK2d diagnosed in family						
Yes	65/77(84.4)	54/66(81.8)	0.0694	65.3/75.0(87.0)	48.9/55.4(88.3)	-0.0406
No	12/77(15.6)	12/66(18.2)	-0.0694	9.8/75.0(13.0)	6.5/55.4(11.7)	0.0406

For footnotes see Page 1

Table 40.2
Diagnostics for Weighting Method (Balance)
Analysis Set: EP vs. EP using IPTW after imputation

Footnotes

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability Treatment Weighting, NA=Not Applicable, SD=Standard deviation, SMD=Standardized Mean Differences, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: N=number of participants in the subgroup and treatment group

Note: *[ntot] Mean (SD)=statistics reported for continuous variables where [ntot] represents number of participants with non-missing data.

Note: *n/ntot (%)=statistics reported for categorical variables where n represents number of participants in the given category and ntot represents number of participants with non-missing data.

Note: Values for n and ntot in the 'After Weighting' columns are reported to one decimal place, as they are weighted using IPTW.

Note: Due to rounding the percentages do not sum-up to 100% in all cases.

Table 40.2
Diagnostics for Weighting Method (Balance)
Analysis Set: EP vs. EP using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

	Before Weighting			After Weighting		
Variable	Treated Patients N=82 [ntot] Mean (SD) (or) n/ntot(%)*	Untreated Patients N=93 [ntot] Mean (SD) (or) n/ntot(%)*	SMD	Treated Patients N=77 [ntot] Mean (SD) (or) n/ntot(%)*	Untreated Patients N=33 [ntot] Mean (SD) (or) n/ntot(%)*	SMD
Age of TK2d symptom onset (years)						
	[82] 2.13(2.05)	[93] 2.13(2.37)	-0.0002	[77.0] 2.30(2.14)	[33.0] 2.16(2.19)	0.0063
Birth Year						
	[82] 2010.95(9.46)	[59] 2001.80(13.01)	0.0128	[77.0] 2008.55(11.00)	[33.0] 2007.00(12.10)	0.0025
Sex						
Female	36/82(43.9)	44/93(47.3)	-0.0685	30.4/71.5(42.6)	16.3/34.7(47.0)	-0.0886
Male	46/82(56.1)	49/93(52.7)	0.0685	41.1/71.5(57.4)	18.4/34.7(53.0)	0.0886
Geographic region						
North America	18/82(22.0)	26/67(38.8)	-0.3728	18.3/71.5(25.5)	9.6/34.7(27.5)	-0.0449
Rest of World	37/82(45.1)	21/67(31.3)	0.2864	31.4/71.5(43.9)	18.8/34.7(54.1)	-0.2058
Europe	27/82(32.9)	20/67(29.9)	0.0663	21.9/71.5(30.6)	6.4/34.7(18.3)	0.2870
First TK2d diagnosed in family						
Yes	65/77(84.4)	54/66(81.8)	0.0694	60.9/71.5(85.1)	31.8/34.7(91.6)	-0.2029
No	12/77(15.6)	12/66(18.2)	-0.0694	10.6/71.5(14.9)	2.9/34.7(8.4)	0.2029

For footnotes see Page 1

Table 50
Time to death since TK2d symptom onset by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW

Footnotes

CI=confidence interval, EP=Evaluable Population, LR=Likelihood Ratio, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

NR = Not Reportable; result not shown as the treatment-related subgroup has zero patients in untreated group.

NA = Not Applicable, as subgroup results are reported only if the total number of treated and untreated patients in each category is >=10, and for subgroups with categories, at least one category has >=10 events.

NC = Not computable due to insufficient number of patients or events, resulting in the procedure being unable to produce a valid estimate.

Note: A Cox Proportional Hazards Regression model with treatment(treated/untreated) and interaction treatment/subgroup as independent variables was applied.

Note: For the interaction p-value a model with factors for treatment, subgroup and interaction treatment*subgroup was applied. For the hazard ratios within each category a model with factor for treatment was applied.

Note: Since the models for the interaction p-value and the hazard ratios within each subgroup analysis are different the number of patients can differ.

N0= number of patients eligible for Time to Death since TK2d Symptom Onset analysis.

Table 50
Time to death since TK2d symptom onset by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56
Age of TK2d symptom onset		
Test for interaction p-value	0.696	
<=2 years of age		
N0	51	38
Number of patients censored n (%)	48 (94.1)	15 (39.5)
Number of patients who died n (%)	3 (5.9)	23 (60.5)
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	<0.001	
Wald test p-value	<0.001	
Hazard ratio [95% CI]	0.08 [0.03 , 0.19]	
>2 and <=12 years of age		
N0	26	18
Number of patients censored n (%)	26 (100)	12 (66.7)
Number of patients who died n (%)	0	6 (33.3)
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	0.002	
Wald test p-value	0.050	
Hazard ratio [95% CI]	0.04 [0.00 , 0.36]	

For footnotes see Page 1

Table 50
Time to death since TK2d symptom onset by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56
Age at first treatment (any treatment) Category 1		
Test for interaction p-value	NR	
<=2 years of age		
N0	18	0
Number of patients censored n (%)	16 (88.9)	0
Number of patients who died n (%)	2 (11.1)	0
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	
>2 and <=12 years of age		
N0	42	0
Number of patients censored n (%)	42 (100)	0
Number of patients who died n (%)	0	0
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	

For footnotes see Page 1

Table 50
Time to death since TK2d symptom onset by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56
>12 and <18 years of age		
N0	6	0
Number of patients censored n (%)	6 (100)	0
Number of patients who died n (%)	0	0
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	
>=18 years of age		
N0	11	0
Number of patients censored n (%)	10 (90.9)	0
Number of patients who died n (%)	1 (9.1)	0
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	

For footnotes see Page 1

Table 50
Time to death since TK2d symptom onset by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56
Age at first treatment (any treatment) Category 2		
Test for interaction p-value	NR	
<=18 years of age		
N0	66	0
Number of patients censored n (%)	64 (97.0)	0
Number of patients who died n (%)	2 (3.0)	0
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	
>18 years of age		
N0	11	0
Number of patients censored n (%)	10 (90.9)	0
Number of patients who died n (%)	1 (9.1)	0
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	

For footnotes see Page 1

Table 50
Time to death since TK2d symptom onset by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56
Treatment Delay		
Test for interaction p-value	NR	
<=6 months		
N0	10	0
Number of patients censored n (%)	10 (100)	0
Number of patients who died n (%)	0	0
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	
>6 months to <=1 year		
N0	13	0
Number of patients censored n (%)	11 (84.6)	0
Number of patients who died n (%)	2 (15.4)	0
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	

For footnotes see Page 1

Table 50
Time to death since TK2d symptom onset by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56
>1 year to <=5 years		
N0	27	0
Number of patients censored n (%)	27 (100)	0
Number of patients who died n (%)	0	0
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	
>5 years to <=10 years		
N0	13	0
Number of patients censored n (%)	13 (100)	0
Number of patients who died n (%)	0	0
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	

For footnotes see Page 1

Table 50
Time to death since TK2d symptom onset by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56
>10 years		
N0	14	0
Number of patients censored n (%)	13 (92.9)	0
Number of patients who died n (%)	1 (7.1)	0
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	

Table 50
Time to death since TK2d symptom onset by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56
Duration of treatment		
Test for interaction p-value	NR	
<=1 year		
N0	19	0
Number of patients censored n (%)	16 (84.2)	0
Number of patients who died n (%)	3 (15.8)	0
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	
>1 year and <=3 years		
N0	17	0
Number of patients censored n (%)	17 (100)	0
Number of patients who died n (%)	0	0
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	

For footnotes see Page 1

Table 50
Time to death since TK2d symptom onset by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56
>3 years and <=5 years		
N0	8	0
Number of patients censored n (%)	8 (100)	0
Number of patients who died n (%)	0	0
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	
>5 years		
N0	33	0
Number of patients censored n (%)	33 (100)	0
Number of patients who died n (%)	0	0
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	

For footnotes see Page 1

Table 50
Time to death since TK2d symptom onset by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56
Sex		
Test for interaction p-value	0.275	
Male		
N0	42	37
Number of patients censored n (%)	41 (97.6)	16 (43.2)
Number of patients who died n (%)	1 (2.4)	21 (56.8)
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	<0.001	
Wald test p-value	<0.001	
Hazard ratio [95% CI]	0.04 [0.00 , 0.16]	
Female		
N0	35	19
Number of patients censored n (%)	33 (94.3)	11 (57.9)
Number of patients who died n (%)	2 (5.7)	8 (42.1)
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	<0.001	
Wald test p-value	<0.001	
Hazard ratio [95% CI]	0.12 [0.03 , 0.36]	

For footnotes see Page 1

Table 50
Time to death since TK2d symptom onset by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56
Geographic region of residence		
Test for interaction p-value	0.025	
North America		
N0	17	24
Number of patients censored n (%)	15 (88.2)	17 (70.8)
Number of patients who died n (%)	2 (11.8)	7 (29.2)
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	0.369	
Wald test p-value	0.523	
Hazard ratio [95% CI]	0.57 [0.10 , 2.74]	
Europe		
N0	25	15
Number of patients censored n (%)	25 (100)	5 (33.3)
Number of patients who died n (%)	0	10 (66.7)
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	<0.001	
Wald test p-value	0.008	
Hazard ratio [95% CI]	0.02 [0.00 , 0.14]	

For footnotes see Page 1

Table 50
Time to death since TK2d symptom onset by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56
Rest of World		
N0	35	17
Number of patients censored n (%)	34 (97.1)	5 (29.4)
Number of patients who died n (%)	1 (2.9)	12 (70.6)
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	<0.001	
Wald test p-value	0.003	
Hazard ratio [95% CI]	0.01 [0.00 , 0.09]	

For footnotes see Page 1

Table 50
Time to death since TK2d symptom onset by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56
Ambulatory Status at Baseline		
Test for interaction p-value	0.848	
Yes		
N0	24	10
Number of patients censored n (%)	24 (100)	7 (70.0)
Number of patients who died n (%)	0	3 (30.0)
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	0.006	
Wald test p-value	0.053	
Hazard ratio [95% CI]	0.03 [0.00 , 0.34]	
No		
N0	25	13
Number of patients censored n (%)	23 (92.0)	5 (38.5)
Number of patients who died n (%)	2 (8.0)	8 (61.5)
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	<0.001	
Wald test p-value	<0.001	
Hazard ratio [95% CI]	0.08 [0.02 , 0.29]	

For footnotes see Page 1

Table 50
Time to death since TK2d symptom onset by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56
Birth Year		
Test for interaction p-value	0.312	
<2000		
N0	10	23
Number of patients censored n (%)	9 (90.0)	12 (52.2)
Number of patients who died n (%)	1 (10.0)	11 (47.8)
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	0.002	
Wald test p-value	0.007	
Hazard ratio [95% CI]	0.12 [0.02 , 0.49]	
>=2000		
N0	67	33
Number of patients censored n (%)	65 (97.0)	15 (45.5)
Number of patients who died n (%)	2 (3.0)	18 (54.5)
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	<0.001	
Wald test p-value	<0.001	
Hazard ratio [95% CI]	0.05 [0.01 , 0.16]	

For footnotes see Page 1

Table 50
Time to death since TK2d symptom onset by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56
First TK2d Diagnosed in Family		
Test for interaction p-value	0.902	
Yes		
N0	65	46
Number of patients censored n (%)	62 (95.4)	23 (50.0)
Number of patients who died n (%)	3 (4.6)	23 (50.0)
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	<0.001	
Wald test p-value	<0.001	
Hazard ratio [95% CI]	0.08 [0.03 , 0.19]	
No		
N0	12	10
Number of patients censored n (%)	12 (100)	4 (40.0)
Number of patients who died n (%)	0	6 (60.0)
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	0.031	
Wald test p-value	0.138	
Hazard ratio [95% CI]	0.08 [0.00 , 0.78]	

For footnotes see Page 1

Table 51
Time to death since Treatment Start by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW after imputation

Footnotes

CI=confidence interval, EP=Evaluable Population, LR=Likelihood Ratio, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

NR = Not Reportable; result not shown as the treatment-related subgroup has zero patients in untreated group.

NA = Not Applicable, as subgroup results are reported only if the total number of treated and untreated patients in each category is >=10, and for subgroups with categories, at least one category has >=10 events.

NC = Not computable due to insufficient number of patients or events, resulting in the procedure being unable to produce a valid estimate.

Note: A Cox Proportional Hazards Regression model with treatment(treated/untreated) and interaction treatment/subgroup as independent variables was applied.

Note: For the interaction p-value a model with factors for treatment, subgroup and interaction treatment*subgroup was applied. For the hazard ratios within each category a model with factor for treatment was applied.

Note: Since the models for the interaction p-value and the hazard ratios within each subgroup analysis are different the number of patients can differ.

N0= number of patients eligible for Time to Death since Treatment start analysis.

Table 51
Time to death since Treatment Start by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW after imputation

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33
Age of TK2d symptom onset		
Test for interaction p-value	0.297	
<=2 years of age		
N0	51	21
Number of patients censored n (%)	48 (94.1)	12 (57.1)
Number of patients who died n (%)	3 (5.9)	9 (42.9)
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	0.001	
Wald test p-value	0.009	
Hazard ratio [95% CI]	0.22 [0.06 , 0.61]	
>2 and <=12 years of age		
N0	26	12
Number of patients censored n (%)	26 (100)	8 (66.7)
Number of patients who died n (%)	0	4 (33.3)
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	0.001	
Wald test p-value	0.049	
Hazard ratio [95% CI]	0.04 [0.00 , 0.37]	

For footnotes see Page 1

Table 51
Time to death since Treatment Start by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW after imputation

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33
Age at first treatment (any treatment) Category 1		
Test for interaction p-value	NR	
<=2 years of age		
N0	18	0
Number of patients censored n (%)	16 (88.9)	0
Number of patients who died n (%)	2 (11.1)	0
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	
>2 and <=12 years of age		
N0	42	0
Number of patients censored n (%)	42 (100)	0
Number of patients who died n (%)	0	0
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	

For footnotes see Page 1

Table 51
Time to death since Treatment Start by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW after imputation

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33
>12 and <18 years of age		
N0	6	0
Number of patients censored n (%)	6 (100)	0
Number of patients who died n (%)	0	0
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	
>=18 years of age		
N0	11	0
Number of patients censored n (%)	10 (90.9)	0
Number of patients who died n (%)	1 (9.1)	0
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	

For footnotes see Page 1

Table 51
Time to death since Treatment Start by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW after imputation

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33
Age at first treatment (any treatment) Category 2		
Test for interaction p-value	NR	
<=18 years of age		
N0	66	0
Number of patients censored n (%)	64 (97.0)	0
Number of patients who died n (%)	2 (3.0)	0
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	
>18 years of age		
N0	11	0
Number of patients censored n (%)	10 (90.9)	0
Number of patients who died n (%)	1 (9.1)	0
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	

For footnotes see Page 1

Table 51
Time to death since Treatment Start by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW after imputation

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33
Treatment Delay		
Test for interaction p-value	NR	
<=6 months		
N0	10	0
Number of patients censored n (%)	10 (100)	0
Number of patients who died n (%)	0	0
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	
>6 months to <=1 year		
N0	13	0
Number of patients censored n (%)	11 (84.6)	0
Number of patients who died n (%)	2 (15.4)	0
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	

For footnotes see Page 1

Table 51
Time to death since Treatment Start by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW after imputation

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33
>1 year to <=5 years		
N0	27	0
Number of patients censored n (%)	27 (100)	0
Number of patients who died n (%)	0	0
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	
>5 years to <=10 years		
N0	13	0
Number of patients censored n (%)	13 (100)	0
Number of patients who died n (%)	0	0
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	

For footnotes see Page 1

Table 51
Time to death since Treatment Start by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW after imputation

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33
>10 years		
N0	14	0
Number of patients censored n (%)	13 (92.9)	0
Number of patients who died n (%)	1 (7.1)	0
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	

Table 51
Time to death since Treatment Start by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW after imputation

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33
Duration of treatment		
Test for interaction p-value	NR	
<=1 year		
N0	19	0
Number of patients censored n (%)	16 (84.2)	0
Number of patients who died n (%)	3 (15.8)	0
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	
>1 year and <=3 years		
N0	17	0
Number of patients censored n (%)	17 (100)	0
Number of patients who died n (%)	0	0
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	

For footnotes see Page 1

Table 51
Time to death since Treatment Start by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW after imputation

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33
>3 years and <=5 years		
N0	8	0
Number of patients censored n (%)	8 (100)	0
Number of patients who died n (%)	0	0
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	
>5 years		
N0	33	0
Number of patients censored n (%)	33 (100)	0
Number of patients who died n (%)	0	0
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NR	
Wald test p-value	NR	
Hazard ratio [95% CI]	NR	

For footnotes see Page 1

Table 51
Time to death since Treatment Start by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW after imputation

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33
Sex		
Test for interaction p-value	0.160	
Male		
N0	42	23
Number of patients censored n (%)	41 (97.6)	12 (52.2)
Number of patients who died n (%)	1 (2.4)	11 (47.8)
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	<0.001	
Wald test p-value	0.002	
Hazard ratio [95% CI]	0.06 [0.01 , 0.27]	
Female		
N0	35	10
Number of patients censored n (%)	33 (94.3)	8 (80.0)
Number of patients who died n (%)	2 (5.7)	2 (20.0)
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	0.052	
Wald test p-value	0.104	
Hazard ratio [95% CI]	0.30 [0.06 , 1.13]	

For footnotes see Page 1

Table 51
Time to death since Treatment Start by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW after imputation

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33
Geographic region of residence		
Test for interaction p-value	0.066	
North America		
N0	17	18
Number of patients censored n (%)	15 (88.2)	13 (72.2)
Number of patients who died n (%)	2 (11.8)	5 (27.8)
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NC	
Wald test p-value	0.965	
Hazard ratio [95% CI]	1.05 [0.14 , 8.66]	
Europe		
N0	25	8
Number of patients censored n (%)	25 (100)	4 (50.0)
Number of patients who died n (%)	0	4 (50.0)
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	0.002	
Wald test p-value	0.056	
Hazard ratio [95% CI]	0.05 [0.00 , 0.41]	

For footnotes see Page 1

Table 51
Time to death since Treatment Start by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW after imputation

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33
Rest of World		
N0	35	7
Number of patients censored n (%)	34 (97.1)	3 (42.9)
Number of patients who died n (%)	1 (2.9)	4 (57.1)
With Firth correction Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	<0.001	
Wald test p-value	0.002	
Hazard ratio [95% CI]	0.10 [0.02 , 0.33]	

Table 51
Time to death since Treatment Start by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW after imputation

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33
Ambulatory Status at Baseline		
Test for interaction p-value	NA	
Yes		
N0	24	7
Number of patients censored n (%)	24 (100)	5 (71.4)
Number of patients who died n (%)	0	2 (28.6)
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NA	
Wald test p-value	NA	
Hazard ratio [95% CI]	NA	
No		
N0	25	6
Number of patients censored n (%)	23 (92.0)	4 (66.7)
Number of patients who died n (%)	2 (8.0)	2 (33.3)
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	NA	
Wald test p-value	NA	
Hazard ratio [95% CI]	NA	

For footnotes see Page 1

Table 51
Time to death since Treatment Start by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW after imputation

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33
Birth Year		
Test for interaction p-value	0.176	
<2000		
N0	10	20
Number of patients censored n (%)	9 (90.0)	11 (55.0)
Number of patients who died n (%)	1 (10.0)	9 (45.0)
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	0.071	
Wald test p-value	0.176	
Hazard ratio [95% CI]	0.34 [0.06 , 1.30]	
>=2000		
N0	67	13
Number of patients censored n (%)	65 (97.0)	9 (69.2)
Number of patients who died n (%)	2 (3.0)	4 (30.8)
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	<0.001	
Wald test p-value	0.002	
Hazard ratio [95% CI]	0.10 [0.02 , 0.33]	

For footnotes see Page 1

Table 51
Time to death since Treatment Start by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW after imputation

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33
First TK2d Diagnosed in Family		
Test for interaction p-value	0.478	
Yes		
N0	65	26
Number of patients censored n (%)	62 (95.4)	17 (65.4)
Number of patients who died n (%)	3 (4.6)	9 (34.6)
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	<0.001	
Wald test p-value	0.001	
Hazard ratio [95% CI]	0.16 [0.05 , 0.44]	
No		
N0	12	7
Number of patients censored n (%)	12 (100)	3 (42.9)
Number of patients who died n (%)	0	4 (57.1)
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	0.028	
Wald test p-value	0.115	
Hazard ratio [95% CI]	0.06 [0.00 , 0.65]	

For footnotes see Page 1

Table 52
Kaplan-Meier Analyses for Time to Death since TK2d Symptom Onset by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56
Geographic region of residence		
North America	17	24
Patients at risk at point in time zero, n (%)*	17.7 (104.2)	15.6 (65.0)
Reported Deaths, n (%)	2 (11.8)	7 (29.2)
Censored, n (%)	15 (88.2)	17 (70.8)
Patients censored at point in time zero, n (%)*	0	0
Kaplan-Meier Survival Rate (%) (95% CI)	88.6 (73.2, 100.0)	47.0 (6.0, 88.0)
Kaplan-Meier Estimates (years)		
25th Percentile (95% CI)	NE (0.9, NE)	13.5 (2.1, NE)
50th Percentile (95% CI)	NE	28.0 (13.5, NE)
75th Percentile (95% CI)	NE	NE (28.0, NE)
Europe	25	15
Patients at risk at point in time zero, n (%)*	23.3 (93.4)	15.2 (101.5)
Reported Deaths, n (%)	0	10 (66.7)
Censored, n (%)	25 (100)	5 (33.3)
Patients censored at point in time zero, n (%)*	0	0
Kaplan-Meier Survival Rate (%) (95% CI)	100.0 (100.0, 100.0)	18.4 (0.0, 38.2)

CI=Confidence Interval, EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, NE=Not Estimable, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
*Percentages are based on IPTW-weighted counts. Because weights create a pseudo-population that may be larger than the actual sample, percentages can exceed 100%.

Table 52
Kaplan-Meier Analyses for Time to Death since TK2d Symptom Onset by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56
Kaplan-Meier Estimates (years)		
25th Percentile (95% CI)	NE	0.7 (0.4, 5.1)
50th Percentile (95% CI)	NE	5.1 (0.7, 9.0)
75th Percentile (95% CI)	NE	23.3 (5.1, NE)
Rest of World	35	17
Patients at risk at point in time zero, n (%)*	34.0 (97.0)	24.5 (144.4)
Reported Deaths, n (%)	1 (2.9)	12 (70.6)
Censored, n (%)	34 (97.1)	5 (29.4)
Patients censored at point in time zero, n (%)*	0	0
Kaplan-Meier Survival Rate (%) (95% CI)	68.2 (14.8, 100.0)	25.0 (0.0, 50.5)
Kaplan-Meier Estimates (years)		
25th Percentile (95% CI)	30.3 (30.3, NE)	0.8 (0.5, 1.1)
50th Percentile (95% CI)	NE (30.3, NE)	1.1 (1.0, NE)
75th Percentile (95% CI)	NE (30.3, NE)	3.0 (1.1, NE)

CI=Confidence Interval, EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting, NE=Not Estimable, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.
*Percentages are based on IPTW-weighted counts. Because weights create a pseudo-population that may be larger than the actual sample, percentages can exceed 100%.

Table 53
Kaplan-Meier Analyses for Time to Death since Treatment Start by subgroup
Analysis Set: EP using IPTW after imputation

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33

Not generated due to subgroups with a p-value
>0.05 for the interaction subgroup/treatment.

CI=confidence interval, EP=Evaluable Population, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

TABLE OF CONTENTS

F 2.3 Distribution of Weights for IPTW before and after Overlap Weighting - Sensitivity-EP IPTW vs EP IPTW with Overlap Weighting 2

F 2.4 Distribution of Weights for IPTW after imputation before and after Overlap Weighting - Sensitivity-EP IPTW AI vs EP IPTW AI OW 3

T 40.3 Diagnostics for Weighting Method (Balance) - Sensitivity Analysis Using Propensity Score IPTW (overlap weighting)-EP vs EP IPTW 4

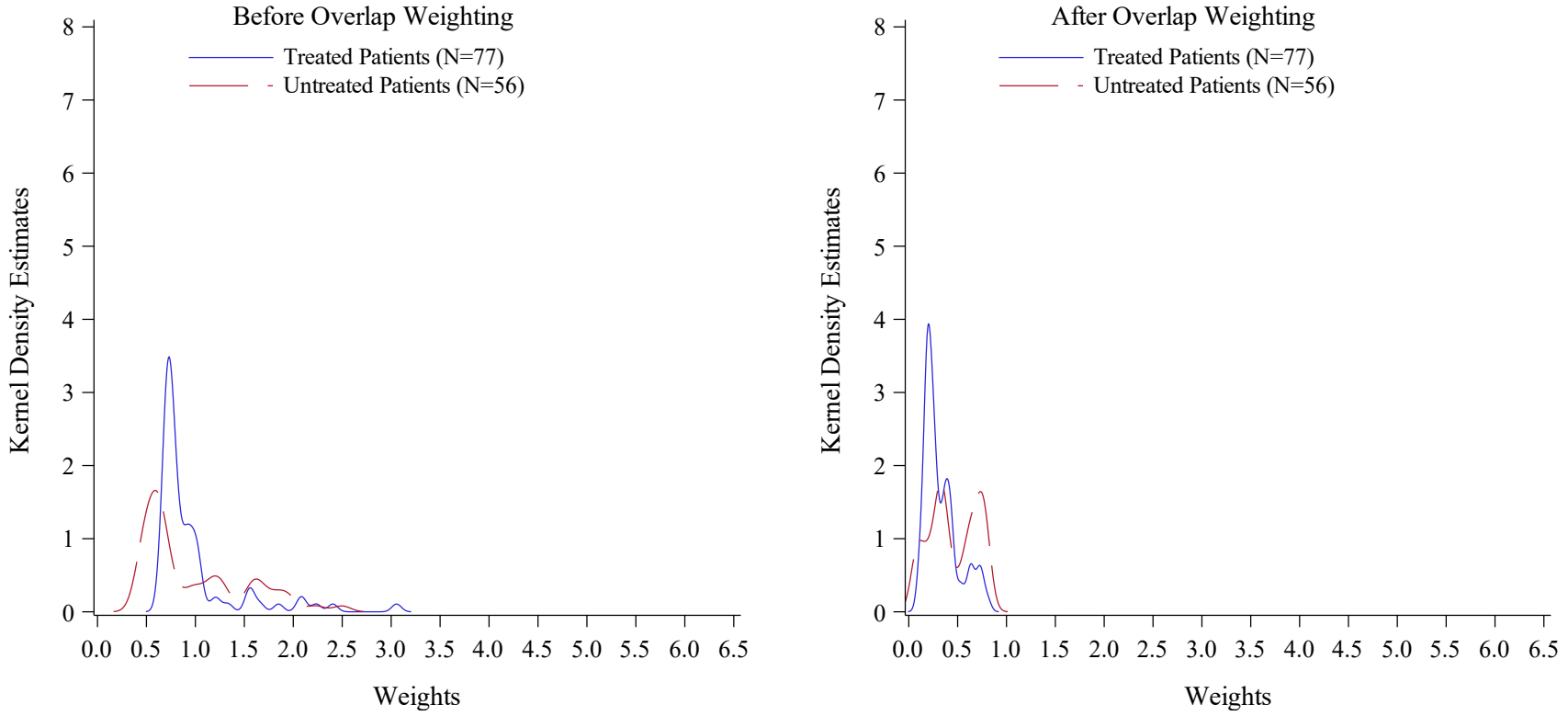
T 40.4 Diagnostics for Weighting Method (Balance) - Sensitivity Analysis Using Propensity Score IPTW (overlap weighting)-EP vs EP IPTW after imputation 6

T 54 Time to Death since TK2d Symptom Onset - Sensitivity Analysis Using Propensity Score IPTW (overlap weighting)-EP IPTW 8

T 55 Time to Death since Treatment Start - Sensitivity Analysis Using Propensity Score IPTW (overlap weighting)-EP IPTW after imputation 10

Figure 2.3
Distribution of Weights for IPTW before and after Overlap Weighting - Sensitivity
Analysis Set: EP using IPTW vs EP using IPTW with Overlap Weighting

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

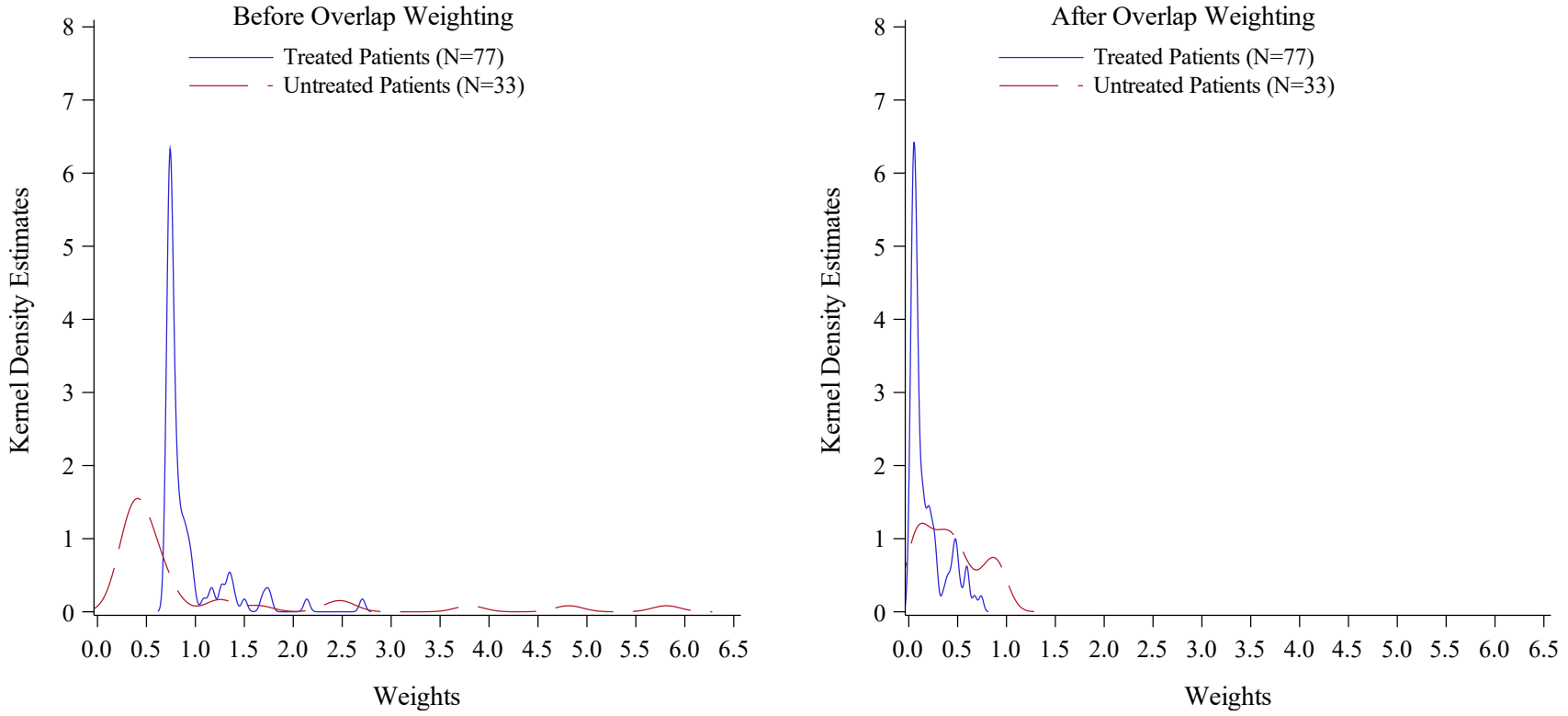


EP=Evaluable Population, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Program: f_diagprsens, 2026-03-23 at 17:57

Figure 2.4
Distribution of Weights for IPTW after imputation before and after Overlap Weighting - Sensitivity
Analysis Set: EP using IPTW after imputation vs EP using IPTW after imputation with Overlap Weighting

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)



EP=Evaluable Population, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Program: f_diagprsens, 2026-03-23 at 17:58

Page 1 of 1

Table 40.3
Diagnostics for Weighting Method (Balance) - Sensitivity Analysis
Using Propensity Score IPTW (overlap weighting)
Analysis Set: EP vs. EP using IPTW

Footnotes

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability Treatment Weighting, NA=Not Applicable, SD=Standard deviation, SMD=Standardized Mean Differences, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: N=number of participants in the subgroup and treatment group

Note: *[ntot] Mean (SD)=statistics reported for continuous variables where [ntot] represents number of participants with non-missing data.

Note: *n/ntot (%)=statistics reported for categorical variables where n represents number of participants in the given category and ntot represents number of participants with non-missing data.

Note: Values for n and ntot in the 'After Weighting' columns are reported to one decimal place, as they are weighted using IPTW.

Note: Due to rounding the percentages do not sum-up to 100% in all cases.

Table 40.3
Diagnostics for Weighting Method (Balance) - Sensitivity Analysis
Using Propensity Score IPTW (overlap weighting)
Analysis Set: EP vs. EP using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

	Before Weighting			After Weighting		
Variable	Treated Patients N=82 [ntot] Mean (SD) (or) n/ntot(%)*	Untreated Patients N=93 [ntot] Mean (SD) (or) n/ntot(%)*	SMD	Treated Patients N=77 [ntot] Mean (SD) (or) n/ntot(%)*	Untreated Patients N=56 [ntot] Mean (SD) (or) n/ntot(%)*	SMD
Age of TK2d symptom onset (years)						
	[82] 2.13(2.05)	[93] 2.13(2.37)	-0.000171	[77.0] 2.24(2.02)	[56.0] 2.24(2.27)	0.000001
Birth Year						
	[82] 2010.95(9.46)	[59] 2001.80(13.01)	0.012794	[77.0] 2007.25(11.29)	[56.0] 2007.25(10.46)	0.000001
Sex						
Female	36/82(43.9)	44/93(47.3)	-0.068493	10.5/25.5(41.1)	10.5/25.5(41.1)	0.000011
Male	46/82(56.1)	49/93(52.7)	0.068493	15.0/25.5(58.9)	15.0/25.5(58.9)	-0.000011
Geographic region						
North America	18/82(22.0)	26/67(38.8)	-0.372807	7.3/25.5(28.6)	7.3/25.5(28.6)	-0.000026
Rest of World	37/82(45.1)	21/67(31.3)	0.286431	11.0/25.5(43.1)	11.0/25.5(43.1)	0.000014
Europe	27/82(32.9)	20/67(29.9)	0.066321	7.2/25.5(28.3)	7.2/25.5(28.3)	0.000011
First TK2d diagnosed in family						
Yes	65/77(84.4)	54/66(81.8)	0.069379	22.4/25.5(88.0)	22.4/25.5(88.0)	0.000000
No	12/77(15.6)	12/66(18.2)	-0.069379	3.1/25.5(12.0)	3.1/25.5(12.0)	0.000000

For footnotes see Page 1

Table 40.4
Diagnostics for Weighting Method (Balance) - Sensitivity Analysis
Using Propensity Score IPTW (overlap weighting)
Analysis Set: EP vs. EP using IPTW after imputation

Footnotes

EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability Treatment Weighting, NA=Not Applicable, SD=Standard deviation, SMD=Standardized Mean Differences, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: N=number of participants in the subgroup and treatment group

Note: *[ntot] Mean (SD)=statistics reported for continuous variables where [ntot] represents number of participants with non-missing data.

Note: *n/ntot (%)=statistics reported for categorical variables where n represents number of participants in the given category and ntot represents number of participants with non-missing data.

Note: Values for n and ntot in the 'After Weighting' columns are reported to one decimal place, as they are weighted using IPTW.

Note: Due to rounding the percentages do not sum-up to 100% in all cases.

Table 40.4
Diagnostics for Weighting Method (Balance) - Sensitivity Analysis
Using Propensity Score IPTW (overlap weighting)
Analysis Set: EP vs. EP using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

	Before Weighting			After Weighting		
Variable	Treated Patients N=82 [ntot] Mean (SD) (or) n/ntot(%)*	Untreated Patients N=93 [ntot] Mean (SD) (or) n/ntot(%)*	SMD	Treated Patients N=77 [ntot] Mean (SD) (or) n/ntot(%)*	Untreated Patients N=33 [ntot] Mean (SD) (or) n/ntot(%)*	SMD
Age of TK2d symptom onset (years)						
	[82] 2.13(2.05)	[93] 2.13(2.37)	-0.000171	[77.0] 2.67(2.39)	[33.0] 2.67(2.66)	0.000000
Birth Year						
	[82] 2010.95(9.46)	[59] 2001.80(13.01)	0.012794	[77.0] 2003.76(11.72)	[33.0] 2003.76(11.82)	0.000000
Sex						
Female	36/82(43.9)	44/93(47.3)	-0.068493	5.2/14.0(37.1)	5.2/14.0(37.1)	0.000005
Male	46/82(56.1)	49/93(52.7)	0.068493	8.8/14.0(62.9)	8.8/14.0(62.9)	-0.000005
Geographic region						
North America	18/82(22.0)	26/67(38.8)	-0.372807	5.3/14.0(38.0)	5.3/14.0(38.0)	-0.000011
Rest of World	37/82(45.1)	21/67(31.3)	0.286431	5.2/14.0(37.5)	5.2/14.0(37.5)	0.000002
Europe	27/82(32.9)	20/67(29.9)	0.066321	3.4/14.0(24.5)	3.4/14.0(24.5)	0.000009
First TK2d diagnosed in family						
Yes	65/77(84.4)	54/66(81.8)	0.069379	12.3/14.0(87.8)	12.3/14.0(87.8)	-0.000004
No	12/77(15.6)	12/66(18.2)	-0.069379	1.7/14.0(12.2)	1.7/14.0(12.2)	0.000004

For footnotes see Page 1

Table 54
Time to Death since TK2d Symptom Onset - Sensitivity Analysis
Using Propensity Score IPTW (overlap weighting)
Analysis Set: EP - using IPTW

Footnotes

CI=confidence interval, EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability Treatment Weighting, LR=Likelihood Ratio, NC=Not Computable, SMD=Standardized Mean Differences, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: A Cox Proportional Hazards Regression model with treatment(treated/untreated) as independent variable was applied, using stabilized inverse probability of treatment weighting (IPTW).

N0=number of patients eligible for Time to Death since TK2d Symptom Onset analysis.

Note: Covariates (based on SMD criterion) used in the model were: No covariates.

Table 54
Time to Death since TK2d Symptom Onset - Sensitivity Analysis
Using Propensity Score IPTW (overlap weighting)
Analysis Set: EP - using IPTW

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=56
N0	77	56
Number of patients censored n (%)	74 (96.1)	27 (48.2)
Number of patients who died n (%)	3 (3.9)	29 (51.8)
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	<0.001	
Wald test p-value	<0.001	
Hazard ratio [95% CI]	0.07 [0.02 , 0.16]	
Without Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	<0.001	
Wald test p-value	<0.001	
Hazard ratio [95% CI]	0.06 [0.02 , 0.15]	

For footnotes see Page 1

Table 55
Time to Death since Treatment Start - Sensitivity Analysis
Using Propensity Score IPTW (overlap weighting)
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Footnotes

CI=confidence interval, EP=Evaluable Population, IPTW=Inverse Probability Treatment Weighting, LR=Likelihood Ratio, NC=Not Computable, SMD=Standardized Mean Differences, TK2d=Thymidine Kinase 2 Deficiency.

Note: A Cox Proportional Hazards Regression model with treatment(treated/untreated) as independent variable was applied, using stabilized inverse probability of treatment weighting (IPTW).

N0=number of patients eligible for Time to Death since Treatment Start analysis.

Note: Covariates (based on SMD criterion) used in the model were: No covariates.

Note: Due to repeated selection of some untreated patients resulting from the imputation of treatment start dates, the Cox model without Firth correction incorporated clustering on patients and used the sandwich (Huber-White) covariance estimator, yielding robust Wald tests. The Firth-corrected model does not support the sandwich estimator; therefore, clustering and robust covariance estimation were not applied.

Table 55
Time to Death since Treatment Start - Sensitivity Analysis
Using Propensity Score IPTW (overlap weighting)
Analysis Set: EP - using IPTW after imputation

Overall (age of onset of TK2d symptom <=12 years)

Statistics	Treated Patients N=77	Untreated Patients N=33
N0	77	33
Number of patients censored n (%)	74 (96.1)	20 (60.6)
Number of patients who died n (%)	3 (3.9)	13 (39.4)
With Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	<0.001	
Wald test p-value	<0.001	
Hazard ratio [95% CI]	0.13 [0.04 , 0.34]	
Without Firth correction		
Treated vs. Untreated patients		
LR test p-value	<0.001	
Wald test (Sandwich) p-value	0.002	
Hazard ratio [95% CI]	0.12 [0.03 , 0.32]	

For footnotes see Page 1

Table 100
Missing data of Potential Confounders
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Age of onset of TK2d symptom <=12 years

Variable	Stat	Treated N=82	Untreated N=93	All subjects N=175
Age of TK2d symptom onset (Years)	Missing n(%)	0	0	0
	Non-missing n(%)	82 (100)	93 (100)	175 (100)
Mode of ventilatory support	Missing n(%)	52 (63.4)	80 (86.0)	132 (75.4)
	Non-missing n(%)	30 (36.6)	13 (14.0)	43 (24.6)
Ventilatory support required	Missing n(%)	29 (35.4)	28 (30.1)	57 (32.6)
	Non-missing n(%)	53 (64.6)	65 (69.9)	118 (67.4)
Amount of ventilatory support (hours/day)	Missing n(%)	54 (65.9)	85 (91.4)	139 (79.4)
	Non-missing n(%)	28 (34.1)	8 (8.6)	36 (20.6)
Feeding tube status at Baseline	Missing n(%)	30 (36.6)	67 (72.0)	97 (55.4)
	Non-missing n(%)	52 (63.4)	26 (28.0)	78 (44.6)
Approx. % of daily intake as supplemental feeding	Missing n(%)	66 (80.5)	87 (93.5)	153 (87.4)
	Non-missing n(%)	16 (19.5)	6 (6.5)	22 (12.6)
Ambulatory at Baseline	Missing n(%)	30 (36.6)	68 (73.1)	98 (56.0)
	Non-missing n(%)	52 (63.4)	25 (26.9)	77 (44.0)
Ambulatory support required	Missing n(%)	64 (78.0)	93 (100)	157 (89.7)
	Non-missing n(%)	18 (22.0)	0	18 (10.3)
Age at Diagnosis (Years)	Missing n(%)	0	35 (37.6)	35 (20.0)
	Non-missing n(%)	82 (100)	58 (62.4)	140 (80.0)
Muscle Biopsy findings	Missing n(%)	58 (70.7)	93 (100)	151 (86.3)
	Non-missing n(%)	24 (29.3)	0	24 (13.7)
Mitochondrial DNA findings	Missing n(%)	64 (78.0)	93 (100)	157 (89.7)
	Non-missing n(%)	18 (22.0)	0	18 (10.3)
Respiratory Chain Enzyme Act Decreased	Missing n(%)	63 (76.8)	93 (100)	156 (89.1)
	Non-missing n(%)	19 (23.2)	0	19 (10.9)

Table 100
Missing data of Potential Confounders
Analysis Set: Evaluable Population (EP)

Age of onset of TK2d symptom <=12 years

Variable	Stat	Treated N=82	Untreated N=93	All subjects N=175
6-Minute Walk Test (6MWT)	Missing n(%)	57 (69.5)	93 (100)	150 (85.7)
	Non-missing n(%)	25 (30.5)	0	25 (14.3)
North Star Ambulatory Assessment (NSAA)	Missing n(%)	72 (87.8)	93 (100)	165 (94.3)
	Non-missing n(%)	10 (12.2)	0	10 (5.7)
Body Mass Index (BMI)	Missing n(%)	44 (53.7)	93 (100)	137 (78.3)
	Non-missing n(%)	38 (46.3)	0	38 (21.7)
Birth year (Continuous)	Missing n(%)	0	34 (36.6)	34 (19.4)
	Non-missing n(%)	82 (100)	59 (63.4)	141 (80.6)
Birth year (<2000, >=2000)	Missing n(%)	0	34 (36.6)	34 (19.4)
	Non-missing n(%)	82 (100)	59 (63.4)	141 (80.6)
Sex	Missing n(%)	0	0	0
	Non-missing n(%)	82 (100)	93 (100)	175 (100)
Race	Missing n(%)	4 (4.9)	67 (72.0)	71 (40.6)
	Non-missing n(%)	78 (95.1)	26 (28.0)	104 (59.4)
Ethnicity	Missing n(%)	11 (13.4)	67 (72.0)	78 (44.6)
	Non-missing n(%)	71 (86.6)	26 (28.0)	97 (55.4)
Region	Missing n(%)	0	26 (28.0)	26 (14.9)
	Non-missing n(%)	82 (100)	67 (72.0)	149 (85.1)
Country	Missing n(%)	0	26 (28.0)	26 (14.9)
	Non-missing n(%)	82 (100)	67 (72.0)	149 (85.1)
First TK2d diagnosed in family	Missing n(%)	5 (6.1)	27 (29.0)	32 (18.3)
	Non-missing n(%)	77 (93.9)	66 (71.0)	143 (81.7)
Forced Vital Capacity	No data recorded			

Table 2.1.7.2
Summary of Developmental Motor Milestones - Lost by Age of TK2d Symptom Onset - Post-treatment
FAS and EP

Part 1 of 2: FAS
Age of TK2d Symptom Onset: <=12 years of age

Category Item	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects All Treatment Durations (N=82) n %	TK2d Subjects All Formulations Treated Subjects (>=30 days treatment duration) (N=80) n %	TK2d Subjects All Formulations Clinical Trial Subjects (101 and 102) All Treatment Durations (N=39) n %
Not at risk for milestone (No milestones initially achieved and not lost pre-treatment/achieved post-treatment) [1]	36 (43.9)	34 (42.5)	1 (2.6)
At risk for milestone (At least one milestone achieved and not lost pre-treatment/initially achieved post-treatment) - N1 [1]	46 (56.1)	46 (57.5)	38 (97.4)
Number of milestone abilities lost [2]			
>= 1	10 (21.7)	10 (21.7)	10 (26.3)
1 [3]	6 (13.0)	6 (13.0)	6 (15.8)
2 [3]	3 (6.5)	3 (6.5)	3 (7.9)
3 [3]	0	0	0
>= 4 [3]	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.6)
Milestones lost [4] [5]			
Ability to hold head upright, unassisted	1/46 (2.2)	1/46 (2.2)	1/38 (2.6)
Ability to sit upright, unassisted	1/40 (2.5)	1/40 (2.5)	1/35 (2.9)
Ability to stand, assisted	3/36 (8.3)	3/36 (8.3)	3/31 (9.7)
Ability to stand, unassisted	4/34 (11.8)	4/34 (11.8)	4/29 (13.8)
Ability to walk, assisted	3/36 (8.3)	3/36 (8.3)	3/30 (10.0)
Ability to walk, unassisted	1/30 (3.3)	1/30 (3.3)	1/27 (3.7)
Ability to climb stairs, assisted	2/28 (7.1)	2/28 (7.1)	2/26 (7.7)
Ability to climb stairs, unassisted	0/21	0/21	0/20
Ability to run	2/21 (9.5)	2/21 (9.5)	2/20 (10.0)

EP=Evaluable Population, FAS=Full Analysis Set.
[1] Percentages are calculated using the number of subjects in each subject group as the denominator (N).
[2] Percentages are calculated using the number of subjects in each subject group at risk for milestone (N1).
[3] Specific number of developmental motor milestones initially achieved are mutually exclusive.
[4] A subject may be counted in more than one motor milestone item, but only once within each line of the table.
[5] Percentages are based on the number of subjects at risk for the specific developmental motor milestone with a maximum of N1.
Imputation rules used for this table are described in the Statistical Analysis Plan.
The last assessment post-treatment will be utilized to assign a subject.
Generated from t_motor_milessub_m.sas on 17JUL2024 23:19:14. Source Dataset(s): ADFA

Table 2.1.7.2
Summary of Developmental Motor Milestones - Lost by Age of TK2d Symptom Onset - Post-treatment
FAS and EP

Part 2 of 2: EP
Age of TK2d Symptom Onset: <=12 years of age

Category Item	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects All Treatment Durations (N=82) n %	TK2d Subjects All Formulations Treated Subjects (>=30 days treatment duration) (N=80) n %	TK2d Subjects All Formulations Clinical Trial Subjects (101 and 102) All Treatment Durations (N=39) n %
Not at risk for milestone (No milestones initially achieved and not lost pre-treatment/achieved post-treatment) [1]	36 (43.9)	34 (42.5)	1 (2.6)
At risk for milestone (At least one milestone achieved and not lost pre-treatment/initially achieved post-treatment) - N1 [1]	46 (56.1)	46 (57.5)	38 (97.4)
Number of milestone abilities lost [2]			
>= 1	10 (21.7)	10 (21.7)	10 (26.3)
1 [3]	6 (13.0)	6 (13.0)	6 (15.8)
2 [3]	3 (6.5)	3 (6.5)	3 (7.9)
3 [3]	0	0	0
>= 4 [3]	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.6)
Milestones lost [4] [5]			
Ability to hold head upright, unassisted	1/46 (2.2)	1/46 (2.2)	1/38 (2.6)
Ability to sit upright, unassisted	1/40 (2.5)	1/40 (2.5)	1/35 (2.9)
Ability to stand, assisted	3/36 (8.3)	3/36 (8.3)	3/31 (9.7)
Ability to stand, unassisted	4/34 (11.8)	4/34 (11.8)	4/29 (13.8)
Ability to walk, assisted	3/36 (8.3)	3/36 (8.3)	3/30 (10.0)
Ability to walk, unassisted	1/30 (3.3)	1/30 (3.3)	1/27 (3.7)
Ability to climb stairs, assisted	2/28 (7.1)	2/28 (7.1)	2/26 (7.7)
Ability to climb stairs, unassisted	0/21	0/21	0/20
Ability to run	2/21 (9.5)	2/21 (9.5)	2/20 (10.0)

EP=Evaluable Population, FAS=Full Analysis Set.
[1] Percentages are calculated using the number of subjects in each subject group as the denominator (N).
[2] Percentages are calculated using the number of subjects in each subject group at risk for milestone (N1).
[3] Specific number of developmental motor milestones initially achieved are mutually exclusive.
[4] A subject may be counted in more than one motor milestone item, but only once within each line of the table.
[5] Percentages are based on the number of subjects at risk for the specific developmental motor milestone with a maximum of N1.
Imputation rules used for this table are described in the Statistical Analysis Plan.
The last assessment post-treatment will be utilized to assign a subject.
Generated from t_motor_milessub_m.sas on 17JUL2024 23:19:14. Source Dataset(s): ADFA

Table 2.1.8.2
Summary of Developmental Motor Milestones - Regained by Age of TK2d Symptom Onset - Post-treatment
FAS and EP

Part 1 of 2: FAS
Age of TK2d Symptom Onset: <=12 years of age

Category Item	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects All Treatment Durations (N=82) n %	TK2d Subjects All Formulations Treated Subjects (>=30 days treatment duration) (N=80) n %	TK2d Subjects All Formulations Clinical Trial Subjects (101 and 102) All Treatment Durations (N=39) n %
Not at risk for milestone (No milestones lost and not regained pre-treatment/lost post-treatment) [1]	42 (51.2)	40 (50.0)	8 (20.5)
At risk for milestone (At least one milestone lost and not regained pre-treatment/lost post-treatment) - N1 [1]	40 (48.8)	40 (50.0)	31 (79.5)
Number of milestone abilities regained [2]			
>= 1	30 (75.0)	30 (75.0)	26 (83.9)
1 [3]	3 (7.5)	3 (7.5)	3 (9.7)
2 [3]	13 (32.5)	13 (32.5)	13 (41.9)
3 [3]	5 (12.5)	5 (12.5)	3 (9.7)
>= 4 [3]	9 (22.5)	9 (22.5)	7 (22.6)
Milestones regained [4] [5]			
Ability to hold head upright, unassisted	19/24 (79.2)	19/24 (79.2)	15/17 (88.2)
Ability to sit upright, unassisted	12/20 (60.0)	12/20 (60.0)	10/14 (71.4)
Ability to stand, assisted	9/19 (47.4)	9/19 (47.4)	8/15 (53.3)
Ability to stand, unassisted	9/19 (47.4)	9/19 (47.4)	7/15 (46.7)
Ability to walk, assisted	12/21 (57.1)	12/21 (57.1)	9/16 (56.3)
Ability to walk, unassisted	7/21 (33.3)	7/21 (33.3)	6/16 (37.5)
Ability to climb stairs, assisted	10/23 (43.5)	10/23 (43.5)	9/19 (47.4)
Ability to climb stairs, unassisted	6/18 (33.3)	6/18 (33.3)	6/16 (37.5)
Ability to run	7/19 (36.8)	7/19 (36.8)	7/17 (41.2)

EP=Evaluable Population, FAS=Full Analysis Set.
[1] Percentages are calculated using the number of subjects in each subject group as the denominator (N).
[2] Percentages are calculated using the number of subjects in each subject group at risk for milestone (N1).
[3] Specific number of developmental motor milestones initially achieved are mutually exclusive.
[4] A subject may be counted in more than one motor milestone item, but only once within each line of the table.
[5] Percentages are based on the number of subjects at risk for the specific developmental motor milestone with a maximum of N1.
Imputation rules used for this table are described in the Statistical Analysis Plan.
The last assessment post-treatment will be utilized to assign a subject.
Generated from t_motor_milessub_m.sas on 17JUL2024 23:19:27. Source Dataset(s): ADFA

Table 2.1.8.2
Summary of Developmental Motor Milestones - Regained by Age of TK2d Symptom Onset - Post-treatment
FAS and EP

Part 2 of 2: EP
Age of TK2d Symptom Onset: <=12 years of age

Category Item	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects All Treatment Durations (N=82) n %	TK2d Subjects All Formulations Treated Subjects (>=30 days treatment duration) (N=80) n %	TK2d Subjects All Formulations Clinical Trial Subjects (101 and 102) All Treatment Durations (N=39) n %
Not at risk for milestone (No milestones lost and not regained pre-treatment/lost post-treatment) [1]	42 (51.2)	40 (50.0)	8 (20.5)
At risk for milestone (At least one milestone lost and not regained pre-treatment/lost post-treatment) - N1 [1]	40 (48.8)	40 (50.0)	31 (79.5)
Number of milestone abilities regained [2]			
>= 1	30 (75.0)	30 (75.0)	26 (83.9)
1 [3]	3 (7.5)	3 (7.5)	3 (9.7)
2 [3]	13 (32.5)	13 (32.5)	13 (41.9)
3 [3]	5 (12.5)	5 (12.5)	3 (9.7)
>= 4 [3]	9 (22.5)	9 (22.5)	7 (22.6)
Milestones regained [4] [5]			
Ability to hold head upright, unassisted	19/24 (79.2)	19/24 (79.2)	15/17 (88.2)
Ability to sit upright, unassisted	12/20 (60.0)	12/20 (60.0)	10/14 (71.4)
Ability to stand, assisted	9/19 (47.4)	9/19 (47.4)	8/15 (53.3)
Ability to stand, unassisted	9/19 (47.4)	9/19 (47.4)	7/15 (46.7)
Ability to walk, assisted	12/21 (57.1)	12/21 (57.1)	9/16 (56.3)
Ability to walk, unassisted	7/21 (33.3)	7/21 (33.3)	6/16 (37.5)
Ability to climb stairs, assisted	10/23 (43.5)	10/23 (43.5)	9/19 (47.4)
Ability to climb stairs, unassisted	6/18 (33.3)	6/18 (33.3)	6/16 (37.5)
Ability to run	7/19 (36.8)	7/19 (36.8)	7/17 (41.2)

EP=Evaluable Population, FAS=Full Analysis Set.
[1] Percentages are calculated using the number of subjects in each subject group as the denominator (N).
[2] Percentages are calculated using the number of subjects in each subject group at risk for milestone (N1).
[3] Specific number of developmental motor milestones initially achieved are mutually exclusive.
[4] A subject may be counted in more than one motor milestone item, but only once within each line of the table.
[5] Percentages are based on the number of subjects at risk for the specific developmental motor milestone with a maximum of N1.
Imputation rules used for this table are described in the Statistical Analysis Plan.
The last assessment post-treatment will be utilized to assign a subject.
Generated from t_motor_milessub_m.sas on 17JUL2024 23:19:27. Source Dataset(s): ADFA

Table 3.1.1.2
Summary of Feeding Domain by Age of TK2d Symptom Onset
FAS and EP
Part 1 of 2: FAS
Age of TK2d Symptom Onset: <=12 Years of Age

Category Item	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects All Treatment Durations ((N=82)	TK2d Subjects All Formulations Treated Subjects (>=30 days treatment duration) (N=80)	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects Clinical Trial Subjects (101 and 102) All Treatment Durations (N=39)
Not collected - n(%) [1]	29 (35.4)	28 (35.0)	0
No feeding support record - n(%) [1]	1 (1.2)	1 (1.3)	0
Subjects with feeding tube (gastrostomy/nasogastric) pre-treatment - N1(%) [1]	20 (24.4)	19 (23.8)	12 (30.8)
Tube insertion reason pre-treatment - n(%) [2]			
Supplemental oral intake	8 (40.0)	8 (42.1)	7 (58.3)
Dysphagia	17 (85.0)	16 (84.2)	12 (100)
Other	3 (15.0)	3 (15.8)	1 (8.3)
Not reported	0	0	0
Feeding tube removed pre-treatment - N2(%) [2]	1 (5.0)	1 (5.3)	1 (8.3)
Tube removal reason pre-treatment - n(%) [3]			
Improvement not otherwise specified	0	0	0
Improved dysphagia AND improved oral feeding	0	0	0
Improved dysphagia	0	0	0
Improved oral feeding	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Other	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Adverse device event	0	0	0
Subjects using a feeding tube at any time during post-treatment - N3(%) [1]	23 (28.0)	22 (27.5)	15 (38.5)
Feeding tube removed post-treatment - N4(%) [4]	4 (17.4)	4 (18.2)	4 (26.7)
Tube removal reason post-treatment - n(%) [5]			
Improvement not otherwise specified	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
Improved dysphagia AND improved oral feeding	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)

[1]Percentages are calculated using the number of subjects in each subject group as the denominator. [2]Percentages are calculated using N1 as the denominator. [3]Percentages are calculated using N2 as the denominator. [4]Percentages are calculated using N3 as the denominator. [5]Percentages are calculated using N4 as the denominator. [6]Percentages are calculated using N5 as the denominator. [7]Percentages are calculated using N6 as the denominator. [8]Percentages are calculated using N7 as the denominator. [9]Percentages are calculated using N8 as the denominator. [10]Percentages are calculated using N9 as the denominator.For calculating duration of feeding support,Study Day 1 is considered the last day of the pre-treatment period. Post-treatment begins the day after Study Day 1. Duration of ongoing feeding support will be broken up into pre-treatment and post-treatment periods if the feeding support starts before treatment and ends or continues after Study Day 1. As subjects may feature in more than one item per category, percentages may add up to more than 100%.

Table 3.1.1.2
Summary of Feeding Domain by Age of TK2d Symptom Onset
FAS and EP
Part 1 of 2: FAS
Age of TK2d Symptom Onset: <=12 Years of Age

Category Item	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects All Treatment Durations ((N=82)	TK2d Subjects All Formulations Treated Subjects (>=30 days treatment duration) (N=80)	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects Clinical Trial Subjects (101 and 102) All Treatment Durations (N=39)
Improved dysphagia	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
Improved oral feeding	0	0	0
Other	0	0	0
Adverse device event	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
Subjects with feeding tube present at treatment start - N5(%) [1]	19 (23.2)	18 (22.5)	11 (28.2)
Feeding tube removed post-treatment - N6(%) [6]	2 (10.5)	2 (11.1)	2 (18.2)
Tube removal reason post-treatment - n(%) [7]			
Improvement not otherwise specified	0	0	0
Improved dysphagia AND improved oral feeding	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
Improved dysphagia	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
Improved oral feeding	0	0	0
Other	0	0	0
Adverse device event	0	0	0
Feeding tube ongoing at post-treatment observation end - n(%) [6]	17 (89.5)	16 (88.9)	9 (81.8)
Subjects with feeding tube not present at treatment start - N7(%) [1]	33 (40.2)	33 (41.3)	28 (71.8)
Feeding tube inserted post-treatment - N8(%) [8]	4 (12.1)	4 (12.1)	4 (14.3)
Tube Insertion Reason post-treatment - n(%) [9]			
Supplemental oral intake	3 (75.0)	3 (75.0)	3 (75.0)
Dysphagia	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
Other	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
Not reported	0	0	0
Feeding tube removed post-treatment - N9(%) [9]	2 (50.0)	2 (50.0)	2 (50.0)

[1]Percentages are calculated using the number of subjects in each subject group as the denominator. [2]Percentages are calculated using N1 as the denominator. [3]Percentages are calculated using N2 as the denominator. [4]Percentages are calculated using N3 as the denominator. [5]Percentages are calculated using N4 as the denominator. [6]Percentages are calculated using N5 as the denominator. [7]Percentages are calculated using N6 as the denominator. [8]Percentages are calculated using N7 as the denominator. [9]Percentages are calculated using N8 as the denominator. [10]Percentages are calculated using N9 as the denominator.For calculating duration of feeding support,Study Day 1 is considered the last day of the pre-treatment period. Post-treatment begins the day after Study Day 1. Duration of ongoing feeding support will be broken up into pre-treatment and post-treatment periods if the feeding support starts before treatment and ends or continues after Study Day 1. As subjects may feature in more than one item per category, percentages may add up to more than 100%.
Generated from t_sum_feedsub_m.sas on 17JUL2024 23:20:30. Source Dataset(s): ADXS

Table 3.1.1.2
Summary of Feeding Domain by Age of TK2d Symptom Onset
FAS and EP
Part 1 of 2: FAS
Age of TK2d Symptom Onset: <=12 Years of Age

Category Item	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects All Treatment Durations ((N=82)	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects Treated Subjects (>=30 days treatment duration) (N=80)	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects Clinical Trial Subjects (101 and 102) All Treatment Durations (N=39)
Tube removal reason post-treatment - n(%) [10]			
Improvement not otherwise specified	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
Improved dysphagia AND improved oral feeding	0	0	0
Improved dysphagia	0	0	0
Improved oral feeding	0	0	0
Other	0	0	0
Adverse device event	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
Approximate percentage daily intake as supplement pre-treatment - n(%) [2]			
0%	0	0	0
>0 to <=25%	1 (5.0)	1 (5.3)	0
>25% to <=50%	0	0	0
>50% to <=75%	3 (15.0)	3 (15.8)	3 (25.0)
>75% to <100%	0	0	0
100%	13 (65.0)	12 (63.2)	6 (50.0)
Other	0	0	0
Missing	3 (15.0)	3 (15.8)	3 (25.0)

[1]Percentages are calculated using the number of subjects in each subject group as the denominator. [2]Percentages are calculated using N1 as the denominator. [3]Percentages are calculated using N2 as the denominator. [4]Percentages are calculated using N3 as the denominator. [5]Percentages are calculated using N4 as the denominator. [6]Percentages are calculated using N5 as the denominator. [7]Percentages are calculated using N6 as the denominator. [8]Percentages are calculated using N7 as the denominator. [9]Percentages are calculated using N8 as the denominator. [10]Percentages are calculated using N9 as the denominator.For calculating duration of feeding support,Study Day 1 is considered the last day of the pre-treatment period. Post-treatment begins the day after Study Day 1. Duration of ongoing feeding support will be broken up into pre-treatment and post-treatment periods if the feeding support starts before treatment and ends or continues after Study Day 1. As subjects may feature in more than one item per category, percentages may add up to more than 100%.

Table 3.1.1.2
Summary of Feeding Domain by Age of TK2d Symptom Onset
FAS and EP
Part 1 of 2: FAS
Age of TK2d Symptom Onset: <=12 Years of Age

Category Item	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects All Treatment Durations ((N=82)	TK2d Subjects All Formulations Treated Subjects (>=30 days treatment duration) (N=80)	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects Clinical Trial Subjects (101 and 102) All Treatment Durations (N=39)
Approximate percentage daily intake as supplement at last post-treatment visit among subjects with feeding tube at treatment start - n(%) [6]			
0%	4 (21.1)	4 (22.2)	4 (36.4)
>0 to <=25%	3 (15.8)	3 (16.7)	2 (18.2)
>25% to <=50%	0	0	0
>50% to <=75%	1 (5.3)	1 (5.6)	1 (9.1)
>75% to <100%	0	0	0
100%	9 (47.4)	8 (44.4)	2 (18.2)
Other	0	0	0
Missing	2 (10.5)	2 (11.1)	2 (18.2)
Approximate percentage daily intake as supplement post-treatment among subjects with feeding tube at any time during post-treatment - n(%) [4]			
0%	5 (21.7)	5 (22.7)	5 (33.3)
>0 to <=25%	5 (21.7)	5 (22.7)	4 (26.7)
>25% to <=50%	0	0	0
>50% to <=75%	6 (26.1)	6 (27.3)	6 (40.0)
>75% to <100%	2 (8.7)	2 (9.1)	2 (13.3)
100%	13 (56.5)	12 (54.5)	6 (40.0)
Other	1 (4.3)	1 (4.5)	1 (6.7)
Missing	3 (13.0)	3 (13.6)	3 (20.0)

[1]Percentages are calculated using the number of subjects in each subject group as the denominator. [2]Percentages are calculated using N1 as the denominator. [3]Percentages are calculated using N2 as the denominator. [4]Percentages are calculated using N3 as the denominator. [5]Percentages are calculated using N4 as the denominator. [6]Percentages are calculated using N5 as the denominator. [7]Percentages are calculated using N6 as the denominator. [8]Percentages are calculated using N7 as the denominator. [9]Percentages are calculated using N8 as the denominator. [10]Percentages are calculated using N9 as the denominator.For calculating duration of feeding support,Study Day 1 is considered the last day of the pre-treatment period. Post-treatment begins the day after Study Day 1. Duration of ongoing feeding support will be broken up into pre-treatment and post-treatment periods if the feeding support starts before treatment and ends or continues after Study Day 1. As subjects may feature in more than one item per category, percentages may add up to more than 100%.
Generated from t_sum_feedsub_m.sas on 17JUL2024 23:20:30. Source Dataset(s): ADXS

Table 3.1.1.2
Summary of Feeding Domain by Age of TK2d Symptom Onset
FAS and EP
Part 1 of 2: FAS
Age of TK2d Symptom Onset: <=12 Years of Age

Category Item	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects All Treatment Durations ((N=82)	TK2d Subjects All Formulations Treated Subjects (>=30 days treatment duration) (N=80)	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects Clinical Trial Subjects (101 and 102) All Treatment Durations (N=39)
Total subject duration on feeding support pre-treatment (days)			
n	20	19	12
Mean	516.7	536.5	378.4
SD	1021.41	1045.46	797.48
Median	140.5	140.0	78.5
Q1, Q3	44.0, 219.0	43.0, 248.0	41.5, 202.0
Min, Max	6, 3855	6, 3855	6, 2798
Total subject duration on feeding support post-treatment (days)			
n	23	22	15
Mean	1380.1	1441.8	1576.5
SD	898.54	868.41	816.83
Median	1513.0	1538.0	1575.0
Q1, Q3	557.0, 1890.0	793.0, 1890.0	1461.0, 1890.0
Min, Max	23, 3310	44, 3310	76, 3310

[1]Percentages are calculated using the number of subjects in each subject group as the denominator. [2]Percentages are calculated using N1 as the denominator. [3]Percentages are calculated using N2 as the denominator. [4]Percentages are calculated using N3 as the denominator. [5]Percentages are calculated using N4 as the denominator. [6]Percentages are calculated using N5 as the denominator. [7]Percentages are calculated using N6 as the denominator. [8]Percentages are calculated using N7 as the denominator. [9]Percentages are calculated using N8 as the denominator. [10]Percentages are calculated using N9 as the denominator.For calculating duration of feeding support,Study Day 1 is considered the last day of the pre-treatment period. Post-treatment begins the day after Study Day 1. Duration of ongoing feeding support will be broken up into pre-treatment and post-treatment periods if the feeding support starts before treatment and ends or continues after Study Day 1. As subjects may feature in more than one item per category, percentages may add up to more than 100%.

Table 3.1.1.2
Summary of Feeding Domain by Age of TK2d Symptom Onset
FAS and EP
Part 2 of 2: EP
Age of TK2d Symptom Onset: <=12 Years of Age

Category Item	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects All Treatment Durations ((N=82)	TK2d Subjects All Formulations Treated Subjects (>=30 days treatment duration) (N=80)	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects Clinical Trial Subjects (101 and 102) All Treatment Durations (N=39)
Not collected - n(%) [1]	29 (35.4)	28 (35.0)	0
No feeding support record - n(%) [1]	1 (1.2)	1 (1.3)	0
Subjects with feeding tube (gastrostomy/nasogastric) pre-treatment - N1(%) [1]	20 (24.4)	19 (23.8)	12 (30.8)
Tube insertion reason pre-treatment - n(%) [2]			
Supplemental oral intake	8 (40.0)	8 (42.1)	7 (58.3)
Dysphagia	17 (85.0)	16 (84.2)	12 (100)
Other	3 (15.0)	3 (15.8)	1 (8.3)
Not reported	0	0	0
Feeding tube removed pre-treatment - N2(%) [2]	1 (5.0)	1 (5.3)	1 (8.3)
Tube removal reason pre-treatment - n(%) [3]			
Improvement not otherwise specified	0	0	0
Improved dysphagia AND improved oral feeding	0	0	0
Improved dysphagia	0	0	0
Improved oral feeding	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Other	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Adverse device event	0	0	0
Subjects using a feeding tube at any time during post-treatment - N3(%) [1]	23 (28.0)	22 (27.5)	15 (38.5)
Feeding tube removed post-treatment - N4(%) [4]	4 (17.4)	4 (18.2)	4 (26.7)
Tube removal reason post-treatment - n(%) [5]			
Improvement not otherwise specified	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
Improved dysphagia AND improved oral feeding	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)

[1]Percentages are calculated using the number of subjects in each subject group as the denominator. [2]Percentages are calculated using N1 as the denominator. [3]Percentages are calculated using N2 as the denominator. [4]Percentages are calculated using N3 as the denominator. [5]Percentages are calculated using N4 as the denominator. [6]Percentages are calculated using N5 as the denominator. [7]Percentages are calculated using N6 as the denominator. [8]Percentages are calculated using N7 as the denominator. [9]Percentages are calculated using N8 as the denominator. [10]Percentages are calculated using N9 as the denominator.For calculating duration of feeding support,Study Day 1 is considered the last day of the pre-treatment period. Post-treatment begins the day after Study Day 1. Duration of ongoing feeding support will be broken up into pre-treatment and post-treatment periods if the feeding support starts before treatment and ends or continues after Study Day 1. As subjects may feature in more than one item per category, percentages may add up to more than 100%.
Generated from t_sum_feedsub_m.sas on 17JUL2024 23:20:30. Source Dataset(s): ADXS

Table 3.1.1.2
Summary of Feeding Domain by Age of TK2d Symptom Onset
FAS and EP
Part 2 of 2: EP
Age of TK2d Symptom Onset: <=12 Years of Age

Category Item	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects All Treatment Durations ((N=82)	TK2d Subjects All Formulations Treated Subjects (>=30 days treatment duration) (N=80)	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects Clinical Trial Subjects (101 and 102) All Treatment Durations (N=39)
Improved dysphagia	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
Improved oral feeding	0	0	0
Other	0	0	0
Adverse device event	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
Subjects with feeding tube present at treatment start - N5(%) [1]	19 (23.2)	18 (22.5)	11 (28.2)
Feeding tube removed post-treatment - N6(%) [6]	2 (10.5)	2 (11.1)	2 (18.2)
Tube removal reason post-treatment - n(%) [7]			
Improvement not otherwise specified	0	0	0
Improved dysphagia AND improved oral feeding	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
Improved dysphagia	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
Improved oral feeding	0	0	0
Other	0	0	0
Adverse device event	0	0	0
Feeding tube ongoing at post-treatment observation end - n(%) [6]	17 (89.5)	16 (88.9)	9 (81.8)
Subjects with feeding tube not present at treatment start - N7(%) [1]	33 (40.2)	33 (41.3)	28 (71.8)
Feeding tube inserted post-treatment - N8(%) [8]	4 (12.1)	4 (12.1)	4 (14.3)
Tube Insertion Reason post-treatment - n(%) [9]			
Supplemental oral intake	3 (75.0)	3 (75.0)	3 (75.0)
Dysphagia	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
Other	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
Not reported	0	0	0
Feeding tube removed post-treatment - N9(%) [9]	2 (50.0)	2 (50.0)	2 (50.0)

[1]Percentages are calculated using the number of subjects in each subject group as the denominator. [2]Percentages are calculated using N1 as the denominator. [3]Percentages are calculated using N2 as the denominator. [4]Percentages are calculated using N3 as the denominator. [5]Percentages are calculated using N4 as the denominator. [6]Percentages are calculated using N5 as the denominator. [7]Percentages are calculated using N6 as the denominator. [8]Percentages are calculated using N7 as the denominator. [9]Percentages are calculated using N8 as the denominator. [10]Percentages are calculated using N9 as the denominator.For calculating duration of feeding support,Study Day 1 is considered the last day of the pre-treatment period. Post-treatment begins the day after Study Day 1. Duration of ongoing feeding support will be broken up into pre-treatment and post-treatment periods if the feeding support starts before treatment and ends or continues after Study Day 1. As subjects may feature in more than one item per category, percentages may add up to more than 100%.
Generated from t_sum_feedsub_m.sas on 17JUL2024 23:20:30. Source Dataset(s): ADXS

Table 3.1.1.2
Summary of Feeding Domain by Age of TK2d Symptom Onset
FAS and EP
Part 2 of 2: EP
Age of TK2d Symptom Onset: <=12 Years of Age

Category Item	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects All Treatment Durations ((N=82)	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects (>=30 days treatment duration) (N=80)	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects Clinical Trial Subjects (101 and 102) All Treatment Durations (N=39)
Tube removal reason post-treatment - n(%) [10]			
Improvement not otherwise specified	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
Improved dysphagia AND improved oral feeding	0	0	0
Improved dysphagia	0	0	0
Improved oral feeding	0	0	0
Other	0	0	0
Adverse device event	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
Approximate percentage daily intake as supplement pre-treatment - n(%) [2]			
0%	0	0	0
>0 to <=25%	1 (5.0)	1 (5.3)	0
>25% to <=50%	0	0	0
>50% to <=75%	3 (15.0)	3 (15.8)	3 (25.0)
>75% to <100%	0	0	0
100%	13 (65.0)	12 (63.2)	6 (50.0)
Other	0	0	0
Missing	3 (15.0)	3 (15.8)	3 (25.0)

[1]Percentages are calculated using the number of subjects in each subject group as the denominator. [2]Percentages are calculated using N1 as the denominator. [3]Percentages are calculated using N2 as the denominator. [4]Percentages are calculated using N3 as the denominator. [5]Percentages are calculated using N4 as the denominator. [6]Percentages are calculated using N5 as the denominator. [7]Percentages are calculated using N6 as the denominator. [8]Percentages are calculated using N7 as the denominator. [9]Percentages are calculated using N8 as the denominator. [10]Percentages are calculated using N9 as the denominator.For calculating duration of feeding support,Study Day 1 is considered the last day of the pre-treatment period. Post-treatment begins the day after Study Day 1. Duration of ongoing feeding support will be broken up into pre-treatment and post-treatment periods if the feeding support starts before treatment and ends or continues after Study Day 1. As subjects may feature in more than one item per category, percentages may add up to more than 100%.

Table 3.1.1.2
Summary of Feeding Domain by Age of TK2d Symptom Onset
FAS and EP
Part 2 of 2: EP
Age of TK2d Symptom Onset: <=12 Years of Age

Category Item	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects All Treatment Durations ((N=82)	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects Treated Subjects (>=30 days treatment duration) (N=80)	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects Clinical Trial Subjects (101 and 102) All Treatment Durations (N=39)
Approximate percentage daily intake as supplement at last post-treatment visit among subjects with feeding tube at treatment start - n(%) [6]			
0%	4 (21.1)	4 (22.2)	4 (36.4)
>0 to <=25%	3 (15.8)	3 (16.7)	2 (18.2)
>25% to <=50%	0	0	0
>50% to <=75%	1 (5.3)	1 (5.6)	1 (9.1)
>75% to <100%	0	0	0
100%	9 (47.4)	8 (44.4)	2 (18.2)
Other	0	0	0
Missing	2 (10.5)	2 (11.1)	2 (18.2)
Approximate percentage daily intake as supplement post-treatment among subjects with feeding tube at any time during post-treatment - n(%) [4]			
0%	5 (21.7)	5 (22.7)	5 (33.3)
>0 to <=25%	5 (21.7)	5 (22.7)	4 (26.7)
>25% to <=50%	0	0	0
>50% to <=75%	6 (26.1)	6 (27.3)	6 (40.0)
>75% to <100%	2 (8.7)	2 (9.1)	2 (13.3)
100%	13 (56.5)	12 (54.5)	6 (40.0)
Other	1 (4.3)	1 (4.5)	1 (6.7)
Missing	3 (13.0)	3 (13.6)	3 (20.0)

[1]Percentages are calculated using the number of subjects in each subject group as the denominator. [2]Percentages are calculated using N1 as the denominator. [3]Percentages are calculated using N2 as the denominator. [4]Percentages are calculated using N3 as the denominator. [5]Percentages are calculated using N4 as the denominator. [6]Percentages are calculated using N5 as the denominator. [7]Percentages are calculated using N6 as the denominator. [8]Percentages are calculated using N7 as the denominator. [9]Percentages are calculated using N8 as the denominator. [10]Percentages are calculated using N9 as the denominator.For calculating duration of feeding support,Study Day 1 is considered the last day of the pre-treatment period. Post-treatment begins the day after Study Day 1. Duration of ongoing feeding support will be broken up into pre-treatment and post-treatment periods if the feeding support starts before treatment and ends or continues after Study Day 1. As subjects may feature in more than one item per category, percentages may add up to more than 100%.
Generated from t_sum_feedsub_m.sas on 17JUL2024 23:20:30. Source Dataset(s): ADXS

Table 3.1.1.2
Summary of Feeding Domain by Age of TK2d Symptom Onset
FAS and EP
Part 2 of 2: EP
Age of TK2d Symptom Onset: <=12 Years of Age

Category Item	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects All Treatment Durations ((N=82)	TK2d Subjects All Formulations Treated Subjects (>=30 days treatment duration) (N=80)	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects Clinical Trial Subjects (101 and 102) All Treatment Durations (N=39)
Total subject duration on feeding support pre-treatment (days)			
n	20	19	12
Mean	516.7	536.5	378.4
SD	1021.41	1045.46	797.48
Median	140.5	140.0	78.5
Q1, Q3	44.0, 219.0	43.0, 248.0	41.5, 202.0
Min, Max	6, 3855	6, 3855	6, 2798
Total subject duration on feeding support post-treatment (days)			
n	23	22	15
Mean	1380.1	1441.8	1576.5
SD	898.54	868.41	816.83
Median	1513.0	1538.0	1575.0
Q1, Q3	557.0, 1890.0	793.0, 1890.0	1461.0, 1890.0
Min, Max	23, 3310	44, 3310	76, 3310

[1]Percentages are calculated using the number of subjects in each subject group as the denominator. [2]Percentages are calculated using N1 as the denominator. [3]Percentages are calculated using N2 as the denominator. [4]Percentages are calculated using N3 as the denominator. [5]Percentages are calculated using N4 as the denominator. [6]Percentages are calculated using N5 as the denominator. [7]Percentages are calculated using N6 as the denominator. [8]Percentages are calculated using N7 as the denominator. [9]Percentages are calculated using N8 as the denominator. [10]Percentages are calculated using N9 as the denominator.For calculating duration of feeding support,Study Day 1 is considered the last day of the pre-treatment period. Post-treatment begins the day after Study Day 1. Duration of ongoing feeding support will be broken up into pre-treatment and post-treatment periods if the feeding support starts before treatment and ends or continues after Study Day 1. As subjects may feature in more than one item per category, percentages may add up to more than 100%.

Table 4.1.1.2
Summary of Ventilatory Support by Age of TK2d Symptom Onset
FAS and EP
Part 1 of 2: FAS
Age of TK2d Symptom Onset: <=12 Years of Age

Category Item	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects All Treatment Durations (N=82)	TK2d Subjects All Formulations Treated Subjects (>=30 days treatment duration) (N=80)	TK2d Subjects All Formulations Clinical Trial Subjects (101 and 102) All Treatment Durations (N=39)
Not collected - n(%) [1]	29 (35.4)	28 (35.0)	0
No ventilatory support record - n(%) [1]	0	0	0
Subjects on ventilatory support pre-treatment - n(%) N1 [1]	31 (37.8)	30 (37.5)	18 (46.2)
Discontinued ventilatory support pre-treatment [2]	0	0	0
Subjects on ventilatory support at any time during post-treatment - N2(%) [1]	35 (42.7)	34 (42.5)	22 (56.4)
Decreased number of hours for ventilatory support post-treatment - n(%) [3]	6 (17.1)	6 (17.6)	6 (27.3)
Decreased number of hours for ventilatory support by >= 4 hours post-treatment - n(%) [3]	6 (17.1)	6 (17.6)	6 (27.3)
Increased number of hours for ventilatory support post-treatment - n(%) [3]	5 (14.3)	5 (14.7)	5 (22.7)
Increased number of hours for ventilatory support by >= 4 hours post-treatment - n(%) [3]	5 (14.3)	5 (14.7)	5 (22.7)
Discontinued ventilatory support post-treatment [3]	6 (17.1)	6 (17.6)	5 (22.7)
Subjects on ventilatory support at treatment start - N3(%) [1]	31 (37.8)	30 (37.5)	18 (46.2)
Ventilatory support mode at treatment start			
Non-invasive (e.g. BiPAP, CPAP) - N4(%) [4]	20 (64.5)	20 (66.7)	14 (77.8)
Transitioned to Invasive (no tracheostomy/tracheostomy) post-treatment [5]	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (7.1)
Invasive (no tracheostomy/tracheostomy) - N5(%) [4]	10 (32.3)	9 (30.0)	4 (22.2)
Transitioned to non-invasive (e.g. BiPAP, CPAP) post-treatment [6]	0	0	0
Missing	1 (3.2)	1 (3.3)	0

BiPAP: bilevel positive airway pressure, CPAP: continuous positive airway pressure. Note: Reason for change in ventilatory support was not collected. [1] Percentages are calculated using N as denominator. [2] Percentages are calculated using N1 as denominator. [3] Percentages are calculated using N2 as denominator. [4] Percentages are calculated using N3 as denominator. [5] Percentages are calculated using N4 as denominator. 6] Percentages are calculated using N5 as denominator. [7] Percentages are calculated using N6 as denominator. [8] Percentages are calculated using N7 as denominator. For calculating duration of ventilatory support, Study Day 1 is considered the last day of the pre-treatment period. Post-treatment begins the day after Study Day 1. Duration of ongoing ventilatory support will be broken up into pre-treatment and post-treatment periods if the ventilatory support starts before treatment and ends or continues after Study Day 1. Decrease/Increase in number of hours of ventilatory support is based on last available post-treatment record - last available pre-treatment record.
Generated from t_sum_ventsub_m.sas on 17JUL2024 23:21:26. Source Dataset(s): ADXS

Table 4.1.1.2
Summary of Ventilatory Support by Age of TK2d Symptom Onset
FAS and EP
Part 1 of 2: FAS
Age of TK2d Symptom Onset: <=12 Years of Age

Category Item	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects All Treatment Durations (N=82)	TK2d Subjects All Formulations Treated Subjects (>=30 days treatment duration) (N=80)	TK2d Subjects All Formulations Clinical Trial Subjects (101 and 102) All Treatment Durations (N=39)
Discontinued ventilatory support or decreased number of hours for ventilatory support post-treatment - n(%) [4]	10 (32.3)	10 (33.3)	9 (50.0)
Discontinued ventilatory support post-treatment - n(%) [4]	5 (16.1)	5 (16.7)	4 (22.2)
Ventilatory support ongoing at post-treatment observation end - n(%) [4]	26 (83.9)	25 (83.3)	14 (77.8)
Decreased number of hours for ventilatory support post-treatment - n(%) [4]	5 (16.1)	5 (16.7)	5 (27.8)
Decreased number of hours for ventilatory support by >= 4 hours post-treatment - n(%) [4]	5 (16.1)	5 (16.7)	5 (27.8)
Increased number of hours for ventilatory support post-treatment - n(%) [4]	1 (3.2)	1 (3.3)	1 (5.6)
Increased number of hours for ventilatory support by >= 4 hours post-treatment - n(%) [4]	1 (3.2)	1 (3.3)	1 (5.6)
Subjects not on ventilatory support at treatment start - N6(%) [1]	22 (26.8)	22 (27.5)	21 (53.8)
Initiated ventilatory support post-treatment - N7(%) [7]	4 (18.2)	4 (18.2)	4 (19.0)
Ventilatory support mode post-treatment - n(%) [8]			
Non-invasive (e.g. BiPAP, CPAP)	3 (75.0)	3 (75.0)	3 (75.0)
Invasive (no tracheostomy/tracheostomy)	2 (50.0)	2 (50.0)	2 (50.0)
Missing	0	0	0
Discontinued ventilatory support post-treatment [8]	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)

BiPAP: bilevel positive airway pressure, CPAP: continuous positive airway pressure. Note: Reason for change in ventilatory support was not collected. [1] Percentages are calculated using N as denominator. [2] Percentages are calculated using N1 as denominator. [3] Percentages are calculated using N2 as denominator. [4] Percentages are calculated using N3 as denominator. [5] Percentages are calculated using N4 as denominator. 6] Percentages are calculated using N5 as denominator. [7] Percentages are calculated using N6 as denominator. [8] Percentages are calculated using N7 as denominator. For calculating duration of ventilatory support, Study Day 1 is considered the last day of the pre-treatment period. Post-treatment begins the day after Study Day 1. Duration of ongoing ventilatory support will be broken up into pre-treatment and post-treatment periods if the ventilatory support starts before treatment and ends or continues after Study Day 1. Decrease/Increase in number of hours of ventilatory support is based on last available post-treatment record - last available pre-treatment record.
Generated from t_sum_ventsub_m.sas on 17JUL2024 23:21:26. Source Dataset(s): ADXS

Table 4.1.1.2
Summary of Ventilatory Support by Age of TK2d Symptom Onset
FAS and EP
Part 1 of 2: FAS
Age of TK2d Symptom Onset: <=12 Years of Age

Category Item	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects All Treatment Durations (N=82)	TK2d Subjects All Formulations Treated Subjects (>=30 days treatment duration) (N=80)	TK2d Subjects All Formulations Clinical Trial Subjects (101 and 102) All Treatment Durations (N=39)
Duration of ventilatory support pre-treatment (days)			
n	31	30	18
Mean	1185.0	1219.9	1204.2
SD	1978.25	2002.36	1398.31
Median	218.0	223.5	679.1
Q1, Q3	61.0, 1215.6	61.0, 1215.6	105.0, 2633.0
Min, Max	14, 9490	14, 9490	27, 3719
Duration of ventilatory support post-treatment (days)			
n	35	34	22
Mean	1502.2	1545.7	1885.0
SD	1149.25	1136.91	1175.85
Median	1422.0	1480.5	2062.0
Q1, Q3	493.0, 2339.0	531.0, 2339.0	619.0, 2846.0
Min, Max	11, 3598	11, 3598	11, 3598
Hours per day of ventilatory support started pre-treatment (last observed)			
n	28	27	17
Mean	14.7	14.4	13.6
SD	7.11	7.00	6.95
Median	11.0	10.0	10.0
Q1, Q3	8.0, 24.0	8.0, 24.0	8.0, 23.0
Min, Max	8, 24	8, 24	8, 24

BiPAP: bilevel positive airway pressure, CPAP: continuous positive airway pressure. Note: Reason for change in ventilatory support was not collected. [1] Percentages are calculated using N as denominator. [2] Percentages are calculated using N1 as denominator. [3] Percentages are calculated using N2 as denominator. [4] Percentages are calculated using N3 as denominator. [5] Percentages are calculated using N4 as denominator. 6] Percentages are calculated using N5 as denominator. [7] Percentages are calculated using N6 as denominator. [8] Percentages are calculated using N7 as denominator. For calculating duration of ventilatory support, Study Day 1 is considered the last day of the pre-treatment period. Post-treatment begins the day after Study Day 1. Duration of ongoing ventilatory support will be broken up into pre-treatment and post-treatment periods if the ventilatory support starts before treatment and ends or continues after Study Day 1. Decrease/Increase in number of hours of ventilatory support is based on last available post-treatment record - last available pre-treatment record.
Generated from t_sum_ventsub_m.sas on 17JUL2024 23:21:26. Source Dataset(s): ADXS

Table 4.1.1.2
Summary of Ventilatory Support by Age of TK2d Symptom Onset
FAS and EP
Part 1 of 2: FAS
Age of TK2d Symptom Onset: <=12 Years of Age

Category Item	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects All Treatment Durations (N=82)	TK2d Subjects All Formulations Treated Subjects (>=30 days treatment duration) (N=80)	TK2d Subjects All Formulations Clinical Trial Subjects (101 and 102) All Treatment Durations (N=39)
Hours per day of ventilatory support started post-treatment (last observed)			
n	17	17	16
Mean	9.4	9.4	10.0
SD	8.96	8.96	8.91
Median	8.0	8.0	8.5
Q1, Q3	0.0, 14.0	0.0, 14.0	0.0, 16.0
Min, Max	0, 24	0, 24	0, 24

BiPAP: bilevel positive airway pressure, CPAP: continuous positive airway pressure. Note: Reason for change in ventilatory support was not collected. [1] Percentages are calculated using N as denominator. [2] Percentages are calculated using N1 as denominator. [3] Percentages are calculated using N2 as denominator. [4] Percentages are calculated using N3 as denominator. [5] Percentages are calculated using N4 as denominator. 6] Percentages are calculated using N5 as denominator. [7] Percentages are calculated using N6 as denominator. [8] Percentages are calculated using N7 as denominator. For calculating duration of ventilatory support, Study Day 1 is considered the last day of the pre-treatment period. Post-treatment begins the day after Study Day 1. Duration of ongoing ventilatory support will be broken up into pre-treatment and post-treatment periods if the ventilatory support starts before treatment and ends or continues after Study Day 1. Decrease/Increase in number of hours of ventilatory support is based on last available post-treatment record - last available pre-treatment record.
Generated from t_sum_ventsub_m.sas on 17JUL2024 23:21:26. Source Dataset(s): ADXS

Table 4.1.1.2
Summary of Ventilatory Support by Age of TK2d Symptom Onset
FAS and EP
Part 2 of 2: EP
Age of TK2d Symptom Onset: <=12 Years of Age

Category Item	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects All Treatment Durations (N=82)	TK2d Subjects All Formulations Treated Subjects (>=30 days treatment duration) (N=80)	TK2d Subjects All Formulations Clinical Trial Subjects (101 and 102) All Treatment Durations (N=39)
Not collected - n(%) [1]	29 (35.4)	28 (35.0)	0
No ventilatory support record - n(%) [1]	0	0	0
Subjects on ventilatory support pre-treatment - n(%) N1 [1]	31 (37.8)	30 (37.5)	18 (46.2)
Discontinued ventilatory support pre-treatment [2]	0	0	0
Subjects on ventilatory support at any time during post-treatment - N2(%) [1]	35 (42.7)	34 (42.5)	22 (56.4)
Decreased number of hours for ventilatory support post-treatment - n(%) [3]	6 (17.1)	6 (17.6)	6 (27.3)
Decreased number of hours for ventilatory support by >= 4 hours post-treatment - n(%) [3]	6 (17.1)	6 (17.6)	6 (27.3)
Increased number of hours for ventilatory support post-treatment - n(%) [3]	5 (14.3)	5 (14.7)	5 (22.7)
Increased number of hours for ventilatory support by >= 4 hours post-treatment - n(%) [3]	5 (14.3)	5 (14.7)	5 (22.7)
Discontinued ventilatory support post-treatment [3]	6 (17.1)	6 (17.6)	5 (22.7)
Subjects on ventilatory support at treatment start - N3(%) [1]	31 (37.8)	30 (37.5)	18 (46.2)
Ventilatory support mode at treatment start			
Non-invasive (e.g. BiPAP, CPAP) - N4(%) [4]	20 (64.5)	20 (66.7)	14 (77.8)
Transitioned to Invasive (no tracheostomy/tracheostomy) post-treatment [5]	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (7.1)
Invasive (no tracheostomy/tracheostomy) - N5(%) [4]	10 (32.3)	9 (30.0)	4 (22.2)
Transitioned to non-invasive (e.g. BiPAP, CPAP) post-treatment [6]	0	0	0
Missing	1 (3.2)	1 (3.3)	0

BiPAP: bilevel positive airway pressure, CPAP: continuous positive airway pressure. Note: Reason for change in ventilatory support was not collected. [1] Percentages are calculated using N as denominator. [2] Percentages are calculated using N1 as denominator. [3] Percentages are calculated using N2 as denominator. [4] Percentages are calculated using N3 as denominator. [5] Percentages are calculated using N4 as denominator. 6] Percentages are calculated using N5 as denominator. [7] Percentages are calculated using N6 as denominator. [8] Percentages are calculated using N7 as denominator. For calculating duration of ventilatory support, Study Day 1 is considered the last day of the pre-treatment period. Post-treatment begins the day after Study Day 1. Duration of ongoing ventilatory support will be broken up into pre-treatment and post-treatment periods if the ventilatory support starts before treatment and ends or continues after Study Day 1. Decrease/Increase in number of hours of ventilatory support is based on last available post-treatment record - last available pre-treatment record.
Generated from t_sum_ventsub_m.sas on 17JUL2024 23:21:26. Source Dataset(s): ADXS

Table 4.1.1.2
Summary of Ventilatory Support by Age of TK2d Symptom Onset
FAS and EP
Part 2 of 2: EP
Age of TK2d Symptom Onset: <=12 Years of Age

Category Item	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects All Treatment Durations (N=82)	TK2d Subjects All Formulations Treated Subjects (>=30 days treatment duration) (N=80)	TK2d Subjects All Formulations Clinical Trial Subjects (101 and 102) All Treatment Durations (N=39)
Discontinued ventilatory support or decreased number of hours for ventilatory support post-treatment - n(%) [4]	10 (32.3)	10 (33.3)	9 (50.0)
Discontinued ventilatory support post-treatment - n(%) [4]	5 (16.1)	5 (16.7)	4 (22.2)
Ventilatory support ongoing at post-treatment observation end - n(%) [4]	26 (83.9)	25 (83.3)	14 (77.8)
Decreased number of hours for ventilatory support post-treatment - n(%) [4]	5 (16.1)	5 (16.7)	5 (27.8)
Decreased number of hours for ventilatory support by >= 4 hours post-treatment - n(%) [4]	5 (16.1)	5 (16.7)	5 (27.8)
Increased number of hours for ventilatory support post-treatment - n(%) [4]	1 (3.2)	1 (3.3)	1 (5.6)
Increased number of hours for ventilatory support by >= 4 hours post-treatment - n(%) [4]	1 (3.2)	1 (3.3)	1 (5.6)
Subjects not on ventilatory support at treatment start - N6(%) [1]	22 (26.8)	22 (27.5)	21 (53.8)
Initiated ventilatory support post-treatment - N7(%) [7]	4 (18.2)	4 (18.2)	4 (19.0)
Ventilatory support mode post-treatment - n(%) [8]			
Non-invasive (e.g. BiPAP, CPAP)	3 (75.0)	3 (75.0)	3 (75.0)
Invasive (no tracheostomy/tracheostomy)	2 (50.0)	2 (50.0)	2 (50.0)
Missing	0	0	0
Discontinued ventilatory support post-treatment [8]	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)

BiPAP: bilevel positive airway pressure, CPAP: continuous positive airway pressure. Note: Reason for change in ventilatory support was not collected. [1] Percentages are calculated using N as denominator. [2] Percentages are calculated using N1 as denominator. [3] Percentages are calculated using N2 as denominator. [4] Percentages are calculated using N3 as denominator. [5] Percentages are calculated using N4 as denominator. 6] Percentages are calculated using N5 as denominator. [7] Percentages are calculated using N6 as denominator. [8] Percentages are calculated using N7 as denominator. For calculating duration of ventilatory support, Study Day 1 is considered the last day of the pre-treatment period. Post-treatment begins the day after Study Day 1. Duration of ongoing ventilatory support will be broken up into pre-treatment and post-treatment periods if the ventilatory support starts before treatment and ends or continues after Study Day 1. Decrease/Increase in number of hours of ventilatory support is based on last available post-treatment record - last available pre-treatment record.
Generated from t_sum_ventsub_m.sas on 17JUL2024 23:21:26. Source Dataset(s): ADXS

Table 4.1.1.2
Summary of Ventilatory Support by Age of TK2d Symptom Onset
FAS and EP
Part 2 of 2: EP
Age of TK2d Symptom Onset: <=12 Years of Age

Category Item	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects All Treatment Durations (N=82)	TK2d Subjects All Formulations Treated Subjects (>=30 days treatment duration) (N=80)	TK2d Subjects All Formulations Clinical Trial Subjects (101 and 102) All Treatment Durations (N=39)
Duration of ventilatory support pre-treatment (days)			
n	31	30	18
Mean	1185.0	1219.9	1204.2
SD	1978.25	2002.36	1398.31
Median	218.0	223.5	679.1
Q1, Q3	61.0, 1215.6	61.0, 1215.6	105.0, 2633.0
Min, Max	14, 9490	14, 9490	27, 3719
Duration of ventilatory support post-treatment (days)			
n	35	34	22
Mean	1502.2	1545.7	1885.0
SD	1149.25	1136.91	1175.85
Median	1422.0	1480.5	2062.0
Q1, Q3	493.0, 2339.0	531.0, 2339.0	619.0, 2846.0
Min, Max	11, 3598	11, 3598	11, 3598
Hours per day of ventilatory support started pre-treatment (last observed)			
n	28	27	17
Mean	14.7	14.4	13.6
SD	7.11	7.00	6.95
Median	11.0	10.0	10.0
Q1, Q3	8.0, 24.0	8.0, 24.0	8.0, 23.0
Min, Max	8, 24	8, 24	8, 24

BiPAP: bilevel positive airway pressure, CPAP: continuous positive airway pressure. Note: Reason for change in ventilatory support was not collected. [1] Percentages are calculated using N as denominator. [2] Percentages are calculated using N1 as denominator. [3] Percentages are calculated using N2 as denominator. [4] Percentages are calculated using N3 as denominator. [5] Percentages are calculated using N4 as denominator. 6] Percentages are calculated using N5 as denominator. [7] Percentages are calculated using N6 as denominator. [8] Percentages are calculated using N7 as denominator. For calculating duration of ventilatory support, Study Day 1 is considered the last day of the pre-treatment period. Post-treatment begins the day after Study Day 1. Duration of ongoing ventilatory support will be broken up into pre-treatment and post-treatment periods if the ventilatory support starts before treatment and ends or continues after Study Day 1. Decrease/Increase in number of hours of ventilatory support is based on last available post-treatment record - last available pre-treatment record.
Generated from t_sum_ventsub_m.sas on 17JUL2024 23:21:26. Source Dataset(s): ADXS

Table 4.1.1.2
Summary of Ventilatory Support by Age of TK2d Symptom Onset
FAS and EP
Part 2 of 2: EP
Age of TK2d Symptom Onset: <=12 Years of Age

Category Item	TK2d Subjects All Formulations All Treated Subjects All Treatment Durations (N=82)	TK2d Subjects All Formulations Treated Subjects (>=30 days treatment duration) (N=80)	TK2d Subjects All Formulations Clinical Trial Subjects (101 and 102) All Treatment Durations (N=39)
Hours per day of ventilatory support started post-treatment (last observed)			
n	17	17	16
Mean	9.4	9.4	10.0
SD	8.96	8.96	8.91
Median	8.0	8.0	8.5
Q1, Q3	0.0, 14.0	0.0, 14.0	0.0, 16.0
Min, Max	0, 24	0, 24	0, 24

BiPAP: bilevel positive airway pressure, CPAP: continuous positive airway pressure. Note: Reason for change in ventilatory support was not collected. [1] Percentages are calculated using N as denominator. [2] Percentages are calculated using N1 as denominator. [3] Percentages are calculated using N2 as denominator. [4] Percentages are calculated using N3 as denominator. [5] Percentages are calculated using N4 as denominator. 6] Percentages are calculated using N5 as denominator. [7] Percentages are calculated using N6 as denominator. [8] Percentages are calculated using N7 as denominator. For calculating duration of ventilatory support, Study Day 1 is considered the last day of the pre-treatment period. Post-treatment begins the day after Study Day 1. Duration of ongoing ventilatory support will be broken up into pre-treatment and post-treatment periods if the ventilatory support starts before treatment and ends or continues after Study Day 1. Decrease/Increase in number of hours of ventilatory support is based on last available post-treatment record - last available pre-treatment record.
Generated from t_sum_ventsub_m.sas on 17JUL2024 23:21:26. Source Dataset(s): ADXS