

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Eladocagene exuparvovec (UpstazaTM)

PTC Therapeutics International Limited

Modul 4 A

*Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-
Mangel*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis.....	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik	26
4.2.1 Fragestellung	26
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	28
4.2.3 Informationsbeschaffung	29
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	30
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	30
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	31
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	33
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	35
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	35
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	37
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	37
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	37
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	50
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	51
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	52
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	53
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	56
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	56
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	58
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	60
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	60
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	62
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	66
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	66
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	67
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	71

4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	74
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	74
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	74
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	74
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	75
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	75
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	75
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	78
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT	78
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	78
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	78
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	79
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	80
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	80
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	81
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	82
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	82
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	82
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	92
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	93
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	109
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	111
4.3.2.3.3.1	Endpunkt Mortalität: Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen	112
4.3.2.3.3.2	Endpunkt Morbidität: Motorische Funktion – weitere Untersuchungen	118
4.3.2.3.3.3	Endpunkt Morbidität: Kognitive und Sprachentwicklung – weitere Untersuchungen	175
4.3.2.3.3.4	Endpunkt Morbidität: Körperliche Entwicklung – weitere Untersuchungen	201
4.3.2.3.3.5	Endpunkt Morbidität: Objektives Ansprechen (ergänzend dargestellt) – weitere Untersuchungen	245
4.3.2.3.3.6	Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen	256
4.3.2.3.3.7	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	277
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	277
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	278
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	278
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	280
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	288
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	289
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	289

4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	289
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	289
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	289
4.6	Referenzliste.....	291
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		296
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		302
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		307
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		308
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		311
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		328

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ergebniszusammenfassung der Studienergebnisse.....	23
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen	28
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	70
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-16: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	73
Tabelle 4-17: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	73
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	75
Tabelle 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	76
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	76
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	77

Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	77
Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	79
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	80
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	80
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	81
Tabelle 4-27: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-28: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-29: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-30: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-31: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-32: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen....	93
Tabelle 4-33: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen (gemäß Fachinformation mit Eladocagene exuparvovec behandelte Patienten) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-35: Charakterisierung der Studienpopulationen (gemäß Fachinformation mit Eladocagene exuparvovec behandelte Patienten): Vorbehandlungen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen (gemäß Fachinformation mit Eladocagene exuparvovec behandelte Patienten): Beimedikation nach Applikation von Eladocagene exuparvovec – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-37: Charakterisierung der Studienpopulationen – NHDB	102
Tabelle 4-38: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen.....	109
Tabelle 4-39: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	111
Tabelle 4-40: Operationalisierung von Mortalität: Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen.....	112
Tabelle 4-41: Ergebnisse für "Mortalität: Gesamtüberleben" aus weiteren Untersuchungen.....	113
Tabelle 4-42: Gesamtüberleben - historischer Vergleich AADC-Studien vs. Natürliche Kohorte (NHDB).....	116

Tabelle 4-43: Operationalisierung von Morbidität: Motorische Funktion – weitere Untersuchungen.....	118
Tabelle 4-44: Ergebnisse für "Morbidität: Motorische Funktion - PDMS-2 (NRI)" aus weiteren Untersuchungen.....	120
Tabelle 4-45: Ergebnisse für "Morbidität: Motorische Funktion - PDMS-2 (wie beobachtet)" aus weiteren Untersuchungen.	124
Tabelle 4-46: Ergebnisse für "Morbidität: Motorische Funktion - PDMS-2 (Patienten, die zum Zeitpunkt noch in der Studie waren)" aus weiteren Untersuchungen.	127
Tabelle 4-47: Ergebnisse für "Morbidität: Motorische Funktion - PDMS-2, Absolutwerte" aus weiteren Untersuchungen.....	130
Tabelle 4-48: Ergebnisse für "Morbidität: Motorische Funktion - PDMS-2, Veränderung gegenüber Baseline" aus weiteren Untersuchungen.	139
Tabelle 4-49: Ergebnisse für "Morbidität: Motorische Funktion - PDMS-2, Änderung im Vergleich zu Baseline, gemischtes Modell" aus weiteren Untersuchungen.	148
Tabelle 4-50: Ergebnisse für "Morbidität: Motorische Funktion - PDMS-2, gemischtes Modell, Least-Squares Mittelwerte pro Zeitpunkt" aus weiteren Untersuchungen.	149
Tabelle 4-51: Ergebnisse für "Morbidität: Motorische Funktion - AIMS, Absolutwerte" aus weiteren Untersuchungen.....	154
Tabelle 4-52: Ergebnisse für "Morbidität: Motorische Funktion - AIMS, Veränderung gegenüber Baseline" aus weiteren Untersuchungen.	161
Tabelle 4-53: Ergebnisse für "Morbidität: Motorische Funktion - AIMS, Änderung im Vergleich zu Baseline, gemischtes Modell" aus weiteren Untersuchungen.	167
Tabelle 4-54: Ergebnisse für "Morbidität: Motorische Funktion - AIMS, gemischtes Modell, Least-Squares Mittelwerte pro Zeitpunkt" aus weiteren Untersuchungen.	168
Tabelle 4-55: Erreichen der motorischen Meilensteine - historischer Vergleich AADC-Studien vs. NHDB.....	172
Tabelle 4-56: Operationalisierung von Morbidität: Kognitive und Sprachentwicklung – weitere Untersuchungen.....	175
Tabelle 4-57: Ergebnisse für "Morbidität: Kognitive und Sprachentwicklung: Bayley-III, Absolutwerte" aus weiteren Untersuchungen.	177
Tabelle 4-58: Ergebnisse für "Morbidität: Kognitive und Sprachentwicklung - Bayley-III, Veränderung gegenüber Baseline" aus weiteren Untersuchungen.....	181
Tabelle 4-59: Ergebnisse für "Morbidität: Kognitive und Sprachentwicklung - Bayley-III, Änderung im Vergleich zu Baseline, gemischtes Modell" aus weiteren Untersuchungen. ...	184
Tabelle 4-60: Ergebnisse für "Morbidität: Kognitive und Sprachentwicklung - Bayley-III, gemischtes Modell, Least-Squares Mittelwerte pro Zeitpunkt" aus weiteren Untersuchungen.....	185
Tabelle 4-61: Ergebnisse für "Morbidität: Kognitive und Sprachentwicklung: CDIIT, Absolutwerte" aus weiteren Untersuchungen.	187
Tabelle 4-62: Ergebnisse für "Morbidität: Kognitive und Sprachentwicklung - CDIIT, Veränderung gegenüber Baseline" aus weiteren Untersuchungen.....	191

Tabelle 4-63: Ergebnisse für "Morbidity: Kognitive und Sprachentwicklung - CDIIT, Änderung im Vergleich zu Baseline, gemischtes Modell" aus weiteren Untersuchungen. ...	196
Tabelle 4-64: Ergebnisse für "Morbidity: Kognitive und Sprachentwicklung - CDIIT, gemischtes Modell, Least-Squares Mittelwerte pro Zeitpunkt" aus weiteren Untersuchungen.....	196
Tabelle 4-65: Operationalisierung von Morbidity: Körperliche Entwicklung – weitere Untersuchungen.....	201
Tabelle 4-66: Ergebnisse für "Morbidity: Körperliche Entwicklung - Körpergewicht, Absolutwerte" aus weiteren Untersuchungen.	203
Tabelle 4-67: Ergebnisse für "Morbidity: Körperliche Entwicklung - Körpergewicht, Veränderung gegenüber Baseline" aus weiteren Untersuchungen.....	205
Tabelle 4-68: Ergebnisse für "Morbidity: Körperliche Entwicklung - Körpergewicht, Änderung im Vergleich zu Baseline, gemischtes Modell" aus weiteren Untersuchungen. ...	206
Tabelle 4-69: Ergebnisse für "Morbidity: Körperliche Entwicklung - Körpergewicht, gemischtes Modell, Least-Squares Mittelwerte pro Zeitpunkt" aus weiteren Untersuchungen.....	206
Tabelle 4-70: Ergebnisse für "Morbidity: Körperliche Entwicklung - Symptome (NRI)" aus weiteren Untersuchungen.....	208
Tabelle 4-71: Ergebnisse für "Morbidity: Körperliche Entwicklung - Symptome (wie beobachtet)" aus weiteren Untersuchungen.	212
Tabelle 4-72: Ergebnisse für "Morbidity: Körperliche Entwicklung - Muskelkraft" aus weiteren Untersuchungen.....	215
Tabelle 4-73: Ergebnisse für "Morbidity: Körperliche Entwicklung - Muskelkraft, Absolutwerte" aus weiteren Untersuchungen.	224
Tabelle 4-74: Ergebnisse für "Morbidity: Körperliche Entwicklung - Muskelkraft, Veränderung gegenüber Baseline" aus weiteren Untersuchungen.....	228
Tabelle 4-75: Ergebnisse für "Morbidity: Körperliche Entwicklung - Muskelkraft, Änderung im Vergleich zu Baseline, gemischtes Modell" aus weiteren Untersuchungen. ...	231
Tabelle 4-76: Ergebnisse für "Morbidity: Körperliche Entwicklung - Muskelkraft, gemischtes Modell, Least-Squares Mittelwerte pro Zeitpunkt" aus weiteren Untersuchungen.....	232
Tabelle 4-77: Ergebnisse für "Morbidity: Körperliche Entwicklung - DTR Ansprechen" aus weiteren Untersuchungen.....	234
Tabelle 4-78: Operationalisierung von Morbidity: Objektives Ansprechen (ergänzend dargestellt) – weitere Untersuchungen	245
Tabelle 4-79: Ergebnisse "Morbidity: Objektives Ansprechen - Patienten mit positivem neutralisierenden Antikörpertiter (NRI)" aus weiteren Untersuchungen.	246
Tabelle 4-80: Ergebnisse "Morbidity: Objektives Ansprechen - Patienten mit positivem neutralisierenden Antikörpertiter (wie beobachtet)" aus weiteren Untersuchungen.....	247
Tabelle 4-81: Ergebnisse für "Morbidity: Objektives Ansprechen - PET Bildgebung, Absolutwerte" aus weiteren Untersuchungen.	249

Tabelle 4-82: Ergebnisse für "Morbidität: Objektives Ansprechen - PET Bildgebung, Veränderung gegenüber Baseline" aus weiteren Untersuchungen.....	251
Tabelle 4-83: Ergebnisse für "Morbidität: Objektives Ansprechen - PET Bildgebung, Änderung im Vergleich zu Baseline, gemischtes Modell" aus weiteren Untersuchungen. ...	253
Tabelle 4-84: Ergebnisse für "Morbidität: Objektives Ansprechen - PET Bildgebung, gemischtes Modell, Least-Squares Mittelwerte pro Zeitpunkt" aus weiteren Untersuchungen.....	254
Tabelle 4-85: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	256
Tabelle 4-86: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse" aus weiteren Untersuchungen.....	257
Tabelle 4-87: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse nach maximalem Schweregrad" aus weiteren Untersuchungen.	257
Tabelle 4-88: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC - mindestens 10% Inzidenz" aus weiteren Untersuchungen.....	258
Tabelle 4-89: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT - mindestens 10% Inzidenz" aus weiteren Untersuchungen.....	260
Tabelle 4-90: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC - mindestens 5% Inzidenz" aus weiteren Untersuchungen.	269
Tabelle 4-91: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT - mindestens 5% Inzidenz" aus weiteren Untersuchungen.	271
Tabelle 4-92: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC - mindestens 5% Inzidenz" aus weiteren Untersuchungen.	274
Tabelle 4-93: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT - mindestens 5% Inzidenz" aus weiteren Untersuchungen.	275
Tabelle 4-94: Ergebniszusammenfassung der Studienergebnisse.....	286
Tabelle 4-95: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	288
Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AADC-010	311
Tabelle 4-97 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AADC-011	317
Tabelle 4-98 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AADC-1601	322
Tabelle 4-99 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AADC-010	329
Tabelle 4-100 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AADC-011	338
Tabelle 4-101 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AADC-1601	347

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	71
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Abbildung 4: Kaplan-Meier Plot für Mortalität: Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen, Studie AADC-010.....	114
Abbildung 5: Kaplan-Meier Plot für Mortalität: Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen, Studie AADC-011.....	114
Abbildung 6: Kaplan-Meier Plot für Mortalität: Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen, Studie AADC-1601.....	115
Abbildung 7: Kaplan-Meier Plot für Mortalität: Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen, gepoolte AADC-Studien.	115
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für "Gesamtüberleben" AADC-Studien vs. natürliche Kohorte (NHDB) - historischer Vergleich.	117
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für "Alter bei Erreichen der Kopfkontrolle" AADC-Studien vs. NHDB - historischer Vergleich.	172
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für "Alter bei Erreichen des Sitzens ohne Unterstützung" AADC-Studien vs. NHDB - historischer Vergleich.	173
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für "Alter bei Erreichen des Gehens mit Unterstützung" AADC-Studien vs. NHDB - historischer Vergleich.	173
Abbildung 12: Patientenfluss der Studie AADC-010.	316
Abbildung 13: Patientenfluss der Studie AADC-011.	321
Abbildung 14: Patientenfluss der Studie AADC-1601.	327

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-HIAA	5-Hydroxyindolylessigsäure
AADC	Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase
AESI	Unerwünschte/s Ereignis(se) von besonderem Interesse
AIMS	Alberta Infant Motor Scales
APGAR	Punkteschema zum klinischen Zustand von Neugeborenen
Bayley (-III)	Bayley Scales of Infant and Toddler Development (3. Ausgabe)
CDIIT	Comprehensive Developmental Inventory for Infants and Toddlers
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DDC	Dopa Decarboxylase
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DTR	Deep Tendon Reflex (<i>tiefer Sehnenreflex</i>)
EG	Europäische Gemeinschaft
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EMA	European Medicines Agency
GCP	Good clinical practice
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HVA	Homovanillinsäure
HR	Hazard Ratio
ICH	International Council for Harmonization
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
L-DOPA	3,4-Dihydroxy-Phenylalanin
LS-MW	Kleinste-Quadrate Mittelwert
MAO	Monoaminoxidase
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal important difference
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MRT / MRI	Magnetresonanztomogramm

MTC	Mixed Treatment Comparison
n.e.	nicht erreicht
NHDB	Natural History Database (<i>Datenbank natürliche Kohorte</i>)
PDMS-2	Peabody Developmental Motor Scales, Second Edition
PET	Positronenemissionstomografie
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standard deviation (<i>Standardabweichung</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Events
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VG	Vektogenom
WHO	World Health Organization
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- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Im Rahmen der Nutzenbewertung der besonderen Fallkonstellation von Eladocagene exuparvovec (UpstazaTM) wird untersucht, welches Ausmaß der Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber einer natürlichen Kohorte hat. Die dabei zu untersuchende Patientenpopulation (Zielpopulation) sind Patienten im Alter ab 18 Monaten mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangels mit einem schwerem Phänotyp.[1] Diese Patienten hatten bei Baseline keine Meilensteine in der motorischen Entwicklung erreicht, einschließlich der Fähigkeit zu sitzen, stehen oder gehen, was einem schweren Phänotyp entspricht.[1]

Bewertungsrelevant innerhalb dieser besonderen Fallkonstellation sind Studien, in denen Eladocagene exuparvovec in der zulassungskonformen Dosierung und Anwendung verwendet wurde. Die Bewertung erfolgt auf Basis von Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten (für eine ausführliche Darstellung der relevanten Endpunkte s. Abschnitt 4.2.5.2).

Es werden Studien der höchsten verfügbaren Evidenzstufe, für die Ergebnisse vorliegen, die sich für den Vergleich der vorliegenden Fragestellung eignen, für die Bewertung des Zusatznutzens im Vergleich zu einer natürlichen Kohorte (s. Abschnitt 4.2.2) herangezogen.

Eladocagene exuparvovec erfüllt gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 die Bedingungen zur Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, einem sogenannten „Orphan Drug“.[2] Der Orphan Drug Status wurde am 18.11.2016 von der Europäischen Union (EU)-Kommission der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) anhand der Orphan Designation EU/3/16/1786 für Eladocagene exuparvovec erteilt [3] und bei Zulassung bestätigt.[4]

Im Folgenden wird daher ausschließlich das Ausmaß des Zusatznutzens von Eladocagene exuparvovec anhand der Vorgaben gemäß Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) bestimmt.

Datenquellen

Die herangezogenen einarmigen klinischen Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-1601 entsprechen nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe VI (nicht-vergleichende Studien). Daher wird ein historischer Vergleich gegen eine Datenbank mit Patienten einer natürlichen Kohorte für die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

Der historische Vergleich liegt für wesentliche Endpunkte vor und zeigt in den Ergebnissen einen dramatischen Effekt, so dass die Grundvoraussetzungen für die Verwendbarkeit des historischen Vergleichs gegeben sind.

Im Rahmen der besonderen Fallkonstellation der Nutzenbewertung von Eladocogene exuparvovec werden alle in die Studien eingeschlossenen Patienten herangezogen, die zulassungskonform behandelt wurden.

Als natürliche Kohorte wurden Patienten mit AADC-Mangel herangezogen, die nicht mit einer Gentherapie behandelt wurden. Basis für die natürliche Kohorte ist eine anhand der Literatur erstellte Datenbank (Natural History Database, NHDB). Dazu wurde eine systematische Literaturrecherche über ein a priori festgelegtes Suchschema durchgeführt, geeignete Patienten wurden nach einem Datenmanagementplan identifiziert.[5]

Aus der NHDB wurden dann diejenigen Patienten betrachtet, die an keiner der drei PTC-Studie teilgenommen haben, deren Phänotyp als ‚schwer‘ klassifiziert wurde und die mindestens 24 Monate alt geworden sind. Diese Kriterien entsprechen dabei den Einschlusskriterien der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-1601.

Für die natürliche Kohorte wurden 45 Patienten identifiziert, die bezüglich des Alters und der Krankheitsschwere mit den Studienpopulationen der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-1601 vergleichbar waren und so einen Vergleich mit den vorgelegten AADC-Studien erlaubten.

Der historische Vergleich gegen die natürliche Kohorte wurde auch im Rahmen der Zulassung bei der EMA eingereicht und von der EMA bei der Erteilung der Zulassung berücksichtigt.[6]

Auf Studienebene kann das Verzerrungspotential nicht bewertet werden, da es sich um einarmige Studien handelt. Es wurden alle in die klinischen Studien zu Eladocogene exuparvovec eingeschlossenen Patienten analysiert, geeignete statistische Methoden wurden zuvor im SAP festgelegt. Damit kann kein Hinweis auf selektive Berichterstattung gefunden werden.

Im Rahmen der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-1601 wurden patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit erhoben. Im Rahmen der natürlichen Kohorte wurden Daten zu den Endpunkten Mortalität und Erreichen von Meilensteinen berichtet. Das Verzerrungspotenzial für alle patientenrelevanten Endpunkte der Dimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit/Verträglichkeit kann aufgrund des einarmigen Designs nicht bewertet werden.

Die bibliographische, systematische Literaturrecherche (Stand: 13.07.2022), eine umfassende Recherche in Studienregistern (Stand: 13.07.2022) und die ausführliche Sichtung der Studien des pharmazeutischen Unternehmers (Stand: 13.07.2022) stellen sicher, dass in die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens die bestverfügbare Evidenz eingegangen ist.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Zulassungsstudien. Im Zulassungsverfahren wurde ein Vergleich der Wirksamkeit von Eladocagene exuparvovec mit historischen Kontrollen vorgelegt, der ebenfalls zur Nutzenbewertung herangezogen wird. Die Ergebnisse des Vergleichs werden im vorliegenden Dossier dargestellt. Die Recherche für das Zulassungsverfahren erfolgte systematisch. Um die Vollständigkeit des Studienpools sicherzustellen, erfolgten für das Dossier zusätzliche, umfangreiche Recherchen. Hierfür wurden folgende Informationen berücksichtigt: Patientenpopulation (vorliegendes zugelassenes Anwendungsgebiet), Intervention, Endpunkt, Studientyp, Beobachtungsdauer und Dokumentationstyp. Die Kriterien wurden unter Berücksichtigung der Anforderungen an das Nutzenbewertungsverfahren festgelegt.

Patientenpopulation

Eladocagene exuparvovec ist zugelassen für Patienten im Alter ab 18 Monaten mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangels mit einem schwerem Phänotyp.[1] Dies entspricht der bewertungsrelevanten Zielpopulation.

Intervention / Vergleichstherapie

Die zu untersuchende Intervention ist Eladocagene exuparvovec (Upstaza™) in vier 80 µL ($0,45 \times 10^{11}$ vg) Infusionen (zwei pro Putamen, zulassungskonforme Anwendung). Die zu applizierende Dosis liegt bei $1,8 \times 10^{11}$ vg.[1]

Für Orphan Drugs gilt der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt. Daher ist das Erbringen des Nachweises für einen medizinischen Zusatznutzen von Eladocagene exuparvovec gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) gemäß § 35a Absatz (Abs.) 1 Satz 10 1. HS SGB V nicht erforderlich.

Endpunkte und Studientypen

Mittels geeigneter, patientenrelevanter Endpunkte, die im Rahmen der zulassungsrelevanten einarmigen Studien und im Rahmen eines historischen Vergleichs betrachtet werden, wird der Zusatznutzen hinsichtlich patientenrelevanter therapeutischer Endpunkte (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen) gegenüber einer natürlichen Kohorte untersucht. Dazu werden die einarmigen klinischen Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-1601 für Eladocagene exuparvovec und eine Datenbank einer natürlichen Kohorte auf Basis von publizierten Fallserien und Fallberichten in einem historischen Vergleich herangezogen.

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

Bei den verfügbaren Studien zu Eladocagene exuparvovec handelt es sich um drei einarmige, offene Studien. Um eine Aussage zur Wirksamkeit im Vergleich zu bisherigen Therapieoptionen zu ermöglichen, wurden die Studienergebnisse zu Eladocagene exuparvovec mit historischen Kontrollen verglichen.

Bei den in die Bewertung eingeschlossenen Studien handelt es sich um einarmige, offene Studien. Eine Detail-Bewertung des Verzerrungspotenzials (mit Einstufung hoch/niedrig) ist für diese Studien nicht angezeigt.

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in den Studien AADC-010, AADC-011 und AADC 1601 (sofern nicht explizit anders angegeben) erhoben und ausgewertet und werden im vorliegenden Nutzendossier dargestellt:

- Mortalität:
 - Gesamtüberleben
- Morbidität:
 - Motorische Funktion:
 - Gesamtscore und Subskalen zentraler motorischer Funktionen aus PDMS-2 („Kopfkontrolle“, „Sitzen ohne Unterstützung“, „Stehen mit Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“)
 - Gesamtscore und Subskalen anderer Funktionen aus PDMS-2
 - Gesamtscore und Subskalen aus AIMS
 - Kognitive und Sprachentwicklung
 - Kognitive und Sprachentwicklung nach Bayley-III (Nur in den Studien AADC-010 und AADC-011 erhoben)
 - Kognitive und Sprachentwicklung nach CDIIT (Nur in Studie AADC-1601 erhoben)
 - Körperliche Entwicklung
 - Körpergewicht
 - AADC-bezogene Symptome: oculogyre Krise (Blickkrampf), Schlappheit, Körperglied-Dystonie, Stimulus-provozierte Dystonie
 - Muskelkraft

- DTR-Ansprechen (Sehnenreflexe)
- Objektives Ansprechen (ergänzend dargestellt):
 - Patienten mit positivem neutralisierenden Antikörpertiter
 - PET-Bildgebung (linkes und rechtes Putamen, Okzipitallappen, spezifische Aufnahme)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Keine Daten erhoben.
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Jegliche UE, insgesamt und nach MedDRA SOC und PT (mindestens 10% Inzidenz)
 - Schwerwiegende UE, insgesamt und nach MedDRA SOC und PT (mindestens 5% Inzidenz)
 - Schwere UE, insgesamt und nach MedDRA SOC und PT (mindestens 5% Inzidenz)

Weitere Endpunkte wurden in den Studien zwar erhoben, werden aber im Dossier nicht dargestellt, weil sie nicht als patientenrelevant eingestuft werden.

Für die folgenden Endpunkte wird ein historischer Vergleich der gepoolten AADC-Studien (Behandlung mit Eladocagene exuparvovec) mit einer natürlichen Kohorte auf Basis einer Datenbank-Recherche (Natural History Database, NHDB) vorgelegt:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Motorische Funktion: Erreichen der motorischen Meilensteine (Erreichen der Kopfkontrolle, Erreichen des Sitzens ohne Unterstützung, Erreichen des Gehens mit Unterstützung)

Patientenrelevanz der Endpunkte

Mortalität: Bei der Mortalität handelt es sich um einen auf Basis des SGB V in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses definierten patientenrelevanten Endpunkt.

Morbidität (motorische Funktion, kognitive und Sprachentwicklung, körperliche Entwicklung):

Der AADC-Mangel bewirkt bei Patienten eine stark verzögerte motorische und kognitive Entwicklung oder verhindert diese gar vollständig. Ohne Behandlung erreichen Patienten daher nur selten das Erwachsenenalter. Da die motorische Entwicklung essentielle Bewegungen ermöglicht, ist sie als patientenrelevant einzustufen.

Das Erlernen von Sprache und die kognitive Entwicklung gehören zu den essentiellen Meilensteinen in der Entwicklung eines Menschen. Da diese Entwicklung bei Patienten mit AADC-Mangel ohne Behandlung nur sehr verzögert oder gar nicht stattfindet, ist dieser Endpunkt als patientenrelevant einzustufen.

Ein dem Alter entsprechendes Körpergewicht und die damit verbundene Muskelkraft sind zweifellos als patientenrelevant anzuerkennen, da sie eine normale Entwicklung widerspiegeln. Bei Patienten mit einer gestörten oder stark verzögerten Entwicklung, wie es beim AADC-Mangel der Fall ist, stellen diese Aspekte eine wesentliche Komponente der Behinderung und damit auch einer verminderten Lebensqualität dar. Gleiches gilt für die AADC-bezogenen Symptome und Sehnenreflexe, die die krankheitsbezogene Morbidität abbilden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität spiegelt direkt die Auswirkungen der Erkrankung bzw. deren Linderung auf das Befinden des Patienten und seinen Alltag wider und ist damit unmittelbar patientenrelevant.

Verträglichkeit: UE werden grundsätzlich als patientenrelevant betrachtet, da sie gemäß IQWiG-Methodenpapier „ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität“ sind.[7]

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Eladocagene exuparvovec erfüllt gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 die Bedingungen zur Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, einem sogenannten „Orphan Drug“.[2] Der Orphan Drug Status wurde am 18.11.2016 von der Europäischen Union (EU)-Kommission der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) anhand der Orphan Designation EU/3/16/1786 für Eladocagene exuparvovec erteilt [3] und bei Zulassung bestätigt.[4]

Der Zusatznutzen wird anhand der einarmigen klinischen Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-1601 für Eladocagene exuparvovec und einer Datenbank einer natürlichen Kohorte auf Basis von publizierten Fallserien und Fallberichten in einem historischen Vergleich hergeleitet.

Im Folgenden werden Ergebnisse aus den Zulassungsstudien und dem Vergleich mit historischen Kontrollen zu Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt und beschrieben.

Mortalität

In den dargestellten Studien traten zwei Todesfälle auf, jeweils einer in den Studien AADC-010 und AADC-1601. In der Studie AADC-010 starb ein Patient etwa 12 Monate nach der Behandlung an einer Enzephalopathie in Folge einer Influenza-B-Erkrankung. Das Ereignis wurde vom Prüfarzt als unabhängig von der Behandlung bewertet. In der Studie AADC-1601 verstarb ein Patient 4 Monate nach der Beendigung der 60-monatigen Beobachtungsdauer in Verbindung mit dem zugrundeliegenden AADC-Mangel. Das Ereignis wurde zugunsten einer konservativen Betrachtungsweise in die Analyse miteinbezogen.

Die Gesamtüberlebensdauer der Patienten in der gepoolten Analyse der drei vorgelegten Studien beträgt im Median 63,44 Monate (95%-KI: [63,44; n.e.]), wobei dieser Wert auch direkt von der Dauer der Nachbeobachtung abhängig ist.

Während in den Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-1601 mit insgesamt 21 Patienten zwei Todesfälle auftraten (9,5%), wurden in der natürlichen Kohorte drei Todesfälle unter 46 Patienten verzeichnet (6,5%). Die Hazard Ratio beträgt 1,37 (95%-KI: [0,23; 8,23], $p=0,7335$) und zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Die Auswertung der PDMS-2-Tests zeigte in allen motorischen Meilensteinen („Kontrolle des Kopfes“, „Sitzen ohne Unterstützung“, „Stehen mit Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“) in der Zeit nach Verabreichung von Eladocagene exuparvovec einen Anstieg der Zahl der Patienten, die die jeweilige motorische Funktion aufwiesen.

Im PDMS-2-Test zeigt sich ein kontinuierlicher Anstieg der Gesamtscores aller drei vorgelegten Studien, mit einem maximalen Medianwert von 166,00 nach 78 Monaten gegenüber Baseline, was auf eine klare Entwicklung der motorischen Fähigkeiten hinweist.

Bedingt durch die unterschiedlichen Nachbeobachtungsdauern der Studien (AADC-011: 36 Monate, AADC-010: 60 Monate, AADC-1601: 108 Monate) ergab sich in der Analyse der ITT-Population mit Non-Responder-Imputation zu späteren Zeitpunkten eine nur scheinbare Abnahme der Zahl der Patienten, die den jeweiligen motorischen Meilenstein erreicht hatten. Insgesamt (über alle drei Studien hinweg) konnten 57,1% der Patienten zu Monat 36 ihre Kopfbewegungen kontrollieren, 42,9% der Patienten konnten zu Monat 36 ohne Unterstützung sitzen, 19,0% zu Monat 48 ohne Unterstützung stehen und 9,5% zu Monat 54 ohne Unterstützung gehen (Tabelle 4-44).

Bei der Auswertung „wie beobachtet“ (keine Imputation fehlender Werte) konnten bis zu 100% der Patienten ihre Kopfbewegungen kontrollieren und ohne Unterstützung sitzen, 33,3% ohne Unterstützung stehen und 20,0% ohne Unterstützung gehen (Tabelle 4-45).

In den AADC-Studien erreichten insgesamt 61,9% (13 von 21 Patienten) eine Kontrolle des Kopfes, in der natürlichen Kohorte (NHDB) waren es 6,5% (3 von 46 Patienten), dies bedeutet einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Eladocagene exuparvovec mit einer Hazard-Ratio von 8,51 (95%-KI: [2,42; 29,91]), p -Wert: 0,0008). Ebenfalls signifikant mehr Patienten (47,6%; 10 von 21 Patienten) konnten in den AADC-Studien ohne Unterstützung

sitzen im Vergleich zur natürlichen Kohorte (4,3%; 2 von 46 Patienten), die Hazard Ratio beträgt 9,07 (95%-KI: [1,98; 41,45]), p-Wert: 0,0045). Beim Gehen mit Unterstützung ergab sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Eladocagene exuparvovec (9,5% in den AADC-Studien gegenüber 4,3% in der natürlichen Kohorte) mit einer Hazard Ratio von 1,49 (95%-KI: [0,21; 10,65]; p-Wert: 0,6921). Zu berücksichtigen ist dabei, dass die Mehrheit der Patienten in den herstellereigenen Studien bei Studienende noch nicht das Alter erreicht hatten, zu dem Meilensteine wie Gehen mit Unterstützung zu erwarten sind.

Mit den Alberta Infant Motor Scales (AIMS) wurden die motorischen Fähigkeiten der Patienten auf den Subskalen „Geneigt“, „Sitzend“, „Stehend“ und „Rückenlage“ erfasst und bewertet. Der AIMS-Gesamtscore der gepoolten Studien stieg während der Beobachtungsdauer kontinuierlich über den Baseline-Wert an und erreichte nach 60 Monaten eine mediane Zunahme um 31,00 Punkte auf der von 0 bis 58 reichenden Skala. Bei gepoolter Betrachtung der drei Studien auf Ebene der Subskalen konnten Steigerungen um bis zu 13,00 Punkte im Median gegenüber Baseline für die Kategorie „Geneigt“ gezeigt werden, in der Kategorie „Sitzend“ noch bis zu 11,00 Punkte, in der Kategorie „Rückenlage“ bis zu 9,00 Punkte und in der Kategorie „Stehen“ maximal 3,00 Punkte.

Die Auswertung der Bayley-III-Fragebögen der Studien AADC-010 und AADC-011 zur kognitiven und Sprachentwicklung zeigten einen klaren Anstieg der Gesamtscores im Verlauf der Zeit nach Behandlung. Bei gemeinsamer Betrachtung stieg der Gesamtscore über 60 Monate (Nachbeobachtungszeit AADC-010) kontinuierlich um bis zu 32,50 Punkte im Median im Vergleich zu Baseline. Damit ist gibt es klare Hinweise auf eine Entwicklung der kognitiven und sprachlichen Fähigkeiten der Patienten. In allen Subskalen wurde im Median eine Verbesserung über die Zeit ermittelt, in der Subskala „Kognitive Entwicklung“ um 18,50 Punkte, in der Subskala „Ausdrückende Kommunikation“ um 7,50 Punkte und in der Subskala „Empfangende Kommunikation“ um 6,50 Punkte gegenüber Baseline.

Für die körperliche Funktion wurde das Körpergewicht der Patienten erhoben. In allen drei Studien betrug das Körpergewicht zu Baseline 10,50 kg im Median und stieg im ersten Jahr der Beobachtung auf 13,20 kg. Der Gewichtszuwachs war dabei im ersten Jahr in allen drei Studien vergleichbar. In der Studie AADC-1601 wurde das Körpergewicht auch darüber hinaus bis 60 Monate nach der Behandlung erfasst, wobei das Gewicht im Median bei 21,10 kg lag. Auch wenn eine vergleichende Einordnung dieser Entwicklung nur unter Berücksichtigung des Alters der Patienten geschehen kann, ist eine klare Zunahme des Körpergewichts nach der Behandlung zu erkennen.

Die Auswertung der AADC-bezogenen Symptome oculogyre Krise, Schlappeheit, Körperglied-Dystonie und Stimulus-provozierte Dystonie zeigte in der Gesamtbetrachtung eine Reduktion der Symptome während der Nachbeobachtungsdauer. Bei der Analyse mit Non-Responder-Imputation für fehlende Werte zeigte sich in der gepoolten Analyse aller drei Studien zu Baseline bei 71,4% der Patienten das Symptom oculogyre Krise. Nach einem Monat halbierte sich dieser Wert auf 33,3%. Abgesehen von einem Anstieg auf 61,9% zu Monat 3, schwankten die Werte im weiteren Verlauf der Nachbeobachtungsdauer zwischen 19,0% und 47,6%, was auf eine wesentliche Reduktion der Symptomatik hinweist. Noch deutlicher war diese

Reduktion bei Auftreten von Schlappheit zu beobachten. 61,9% der Patienten wiesen dieses Symptom zu Baseline auf. Im weiteren Verlauf der Studien sank auch dieser Wert deutlich und schwankte dann zwischen nunmehr 0,0% und 19,0%. Ein vergleichbarer Verlauf war beim Auftreten von Körperglied-Dystonien zu beobachten. Ausgehend von einem Anteil von 71,4% aller Patienten zu Baseline wurde das Symptom im weiteren Verlauf der Studien nur noch bei maximal 23,8% aller Patienten zu Monat 5 beobachtet. Zwischenzeitlich trat das Symptom gar nicht mehr auf. Stimulus-provozierte Dystonien waren zu Baseline bei 33,3% der Patienten zu beobachten. Ähnlich zu den anderen erfassten Symptomen verbesserte sich die Symptomatik nach der Behandlung deutlich und blieb bis auf eine Beobachtung zu Monat 3 während der gesamten Nachbeobachtungsdauer vollständig aus.

Für die gesamte Betrachtung aller drei Studien stiegen die Absolutwerte der Muskelkraft für alle Extremitäten von jeweils 3,00 im Median zu Baseline auf einen Wert von 5,00 nach 12 Monaten. Konkret entspricht dies einer Entwicklung von einer aktiven Muskelbewegung sofern die Schwerkraft eliminiert ist, hin zu einer aktiven Muskelbewegung gegen leichten Widerstand des Prüfers. Im Median ergab sich eine Verbesserung der Muskelkraft um 2,00 Punkte für drei der vier Extremitäten (1,50 für den rechten Arm).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur Endpunktdimension "gesundheitsbezogene Lebensqualität" lagen keine Daten vor.

Sicherheit und Verträglichkeit

Alle Teilnehmer der drei vorgelegten Studien wiesen UE auf (100%, 21 von 21 Patienten). Der Anteil der Patienten mit schweren UE war deutlich geringer, mit insgesamt 9 von 21 Patienten (42,9%). Schwerwiegende UE traten bei 85,7% aller Patienten auf (18 von 21 Patienten).

Die erfassten UE waren in bei drei Patienten (jeweils einem pro Studie) maximal von mildem Schweregrad (14,3% aller Patienten) und in jeweils neun Fällen maximal moderat bzw. schwer (jeweils 42,9% aller Patienten).

Die häufigsten UE nach Systemorganklassen betrafen die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“, welche jeweils bei allen Patienten auftraten (100%), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort traten bei 95,2% der Patienten auf, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bei 90,5% der Patienten.

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse nach MedDRA Preferred Terms zeigte, dass alle 21 Patienten der drei Studien Dyskinesien aufwiesen. Zu den weiteren häufigsten UE zählten Fieber bei 20 Patienten (95,2%), Pneumonie bei 16 Patienten (76,2%), Gastroenteritis und Infektionen der oberen Atemwege bei jeweils 14 Patienten (66,7%) sowie Diarrhoe bei 11 Patienten (52,4%).

Die häufigsten schwerwiegenden UE nach Systemorganklassen betrafen die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, welche bei 17 Patienten auftraten (81,0%). Schwerwiegende UE

der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ traten bei 6 Patienten (28,6%) auf, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums bei 5 Patienten (23,8%).

Die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach MedDRA Preferred Terms waren Pneumonien, welche bei 12 der 21 Patienten auftraten (57,1%), sowie Gastroenteritis bei 9 Patienten (42,9%).

Die häufigsten schweren unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse betrafen die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, welche bei 5 der 21 Patienten auftraten (23,8%), gefolgt von „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ bei 4 Patienten (19,0%).

Das häufigste schwere unerwünschte Ereignis nach MedDRA Preferred Terms waren Pneumonie, welche bei 4 der 21 Patienten auftraten (19,0%), gefolgt von Gastroenteritis bei 3 Patienten (14,3%). Weitere UE schweren Grades traten je nur bei 2 oder weniger Patienten auf.

Es lagen keine Daten für einen historischen Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit vor.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung werden die Wirksamkeit und Sicherheit von Eladocagene exuparvovec zur Behandlung von Patienten ab 18 Monaten mit AADC-Mangel dargestellt.

Die vorgelegten Daten bestätigen die Wirksamkeit von Eladocagene exuparvovec im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Bei der Mortalität zeigt sich im Beobachtungszeitraum der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-1601 kein signifikanter Unterschied im historischen Vergleich zu einer natürlichen Kohorte.

In der Morbidität konnte für die motorischen Meilensteine ebenfalls ein historischer Vergleich durchgeführt werden: Hier zeigten sich insbesondere in den Meilensteinen Kopfkontrolle und Sitzen ohne Unterstützung signifikante und dramatische Effekte. In den weiteren Meilensteinen zeigten sich wegen der begrenzten Beobachtungszeit in den klinischen Studien numerische, aber nicht signifikante Vorteile.

Für die motorischen Fähigkeiten gemäß PDMS-2-Test und AIMS ergaben sich Vorteile für die Patienten, die sehr deutlich sind und auch ohne historischen Vergleich die Konsistenz der Effekte im Erreichen der oben genannten Meilensteine untermauern.

Die kognitive und Sprachentwicklung wurden mittels Bayley-III-Fragebogen erhoben und zeigten ebenfalls deutliche Entwicklungssprünge im Vergleich zu Baseline.

Die AADC-bezogenen Symptome wie oculogyre Krise, Schlaptheit, Körperglied-Dystonie und Stimulus-provozierte Dystonie zeigten auf allen Ebenen deutliche Reduktionen der Symptome und bestätigen die gute körperliche Entwicklung der Kinder nach Applikation von Eladocagene exuparvovec.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den klinischen Studien nicht erhoben. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, dass es sich um Kleinkinder handelt, die vor Behandlung kaum motorische und kognitive oder Sprachfähigkeiten aufwiesen und sich somit kaum verständlich machen konnten.

Die Sicherheit und Verträglichkeit wurde anhand standardisierter Fragebögen zur Erfassung unerwünschter Ereignisse erfasst. Hier lagen keine Daten für die natürliche Kohorte vor. Die berichteten unerwünschten Ereignisse lagen im erwartbaren Rahmen bei Behandlung von schwersterkrankten und schwersteingeschränkten Kindern. Die beobachtete erhöhte Dyskinesie aufgrund Dopamin-Empfindlichkeit beginnt im Allgemeinen 1 Monat nach der Verabreichung der Gentherapie und klingt über mehrere Monate allmählich ab, innerhalb von 7 Monaten klangen alle vollständig ab.

Tabelle 4-1 fasst die Ergebnisse der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-161 sowie des historischen Vergleichs gegen eine natürliche Kohorte zusammen.

Tabelle 4-1: Ergebniszusammenfassung der Studienergebnisse

Endpunktkategorie Endpunkt	Eladocagene exuparvovec bzw. Eladocagene exuparvovec vs. Komparator	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
<u>Gesamtüberleben</u> Pool AADC-010, AADC-011, AADC-1601 (alle Patienten)* Historischer Vergleich Pool vs. Natürliche Kohorte	Medianes Überleben [95% KI] 63,4 [63,4; n.e.] Verstorben: 2 von 21 Patienten (9,5%) 9,5% vs. 6,5% HR = 1,37 (95% KI [0,23; 8,23])	Zusatznutzen; Ausmaß: nicht quantifizierbar
Morbidität		
<u>Motorische Funktion</u> <u>PDMS-2 Gesamtscore (Pool*)</u> <u>AIMS Gesamtscore (Pool*)</u> <u>Motorische Meilensteine (Pool*, basierend auf PDMS-2)</u>	Anstieg im Vergleich zu Baseline # LS-MW 93,0 (95% KI [-21,3; 207,2]) Anstieg im Vergleich zu Baseline # LS-MW 22,6 (95% KI [16,8; 28,4])	Zusatznutzen Ausmaß: erheblich

Historischer Vergleich Kopfkontrolle	61,9% vs. 6,5% ⁺ HR = 8,51 (95%-KI: [2,42; 29,91]) ⁺	
Sitzen ohne Unterstützung	47,6% vs. 4,3% ⁺ HR = 9,07 (95%-KI: [1,98; 41,45]) ⁺	
Gehen mit Unterstützung	9,5% vs. 4,3% ⁺ HR = 1,49 (95%-KI: [0,21; 10,65]) ⁺	
<u>Kognitive und Sprachentwicklung</u>		Zusatznutzen;
<u>Bayley-III Gesamtscore (AADC-010 und AADC-011)</u>	Anstieg im Vergleich zu Baseline # LS-MW 26,5 (95% KI [19,6; 33,4])	Ausmaß: nicht quantifizierbar
<u>CDIIT Gesamtscore (AADC-1601)</u>	Anstieg im Vergleich zu Baseline # LS-MW 36,4 (95% KI [25,1; 47,7])	
<u>Körperliche Entwicklung (Pool*)</u>		Zusatznutzen;
<u>Körpergewicht</u>	Anstieg im Vergleich zu Baseline # LS-MW 3,9 (95% KI [2,6; 5,3])	Ausmaß: nicht quantifizierbar
<u>Muskelkraft</u>		
Rechter Arm	Anstieg im Vergleich zu Baseline # LS-MW 1,2 (95% KI [0,8; 1,7])	
Linker Arm	Anstieg im Vergleich zu Baseline # LS-MW 1,2 (95% KI [0,8; 1,6])	
Rechtes Bein	Anstieg im Vergleich zu Baseline # LS-MW 1,4 (95% KI [0,9; 1,9])	
Linkes Bein	Anstieg im Vergleich zu Baseline # LS-MW 1,4 (95% KI [0,9; 1,8])	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Keine bewertbaren Daten verfügbar		
Sicherheit und Verträglichkeit		
<u>Unerwünschte Ereignisse*</u>	n (%) 21/21 (100%)	Zusatznutzen;
<u>Schwere UE*</u>	9/21 (42,9%)	Ausmaß: nicht quantifizierbar
<u>Schwerwiegende UE*</u>	18/21 (85,7%)	
AADC: Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase; AIMS: Alberta Infant Motor Scales; CDIIT: Comprehensive Development Inventory of Infants and Toddlers; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl		

der Ereignisse; N: Patienten gesamt; N': Anzahl auswertbarer Patienten; n. b.: nicht bestimmbar; n.e.: nicht erreicht; LS-MW: Kleinste-Quadrate Mittelwert; PDMS-2: Peabody Development Motor Scales Second Edition; SD: Standard deviation [Standardabweichung].

* Pool: alle zulassungskonform behandelten Patienten der Studien AADC-010, AADC-011, AADC-1601 (alle Patienten)

Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der zweite Datenschnitt der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Zur Auswertung wurde ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten Studie (nur für gepoolte Daten), Zeitpunkt, Alter bei Beginn der Gentherapie und Baseline Score genutzt.

+ Kaplan-Meier-Plot bzw. Cox-Modell

Fazit

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich für Patienten mit AADC-Mangel kein Unterschied zwischen den Eladocagene exuparvovec behandelten Patienten und der natürlichen Kohorte.

Beim Endpunkt Morbidität zeigen sich insbesondere in den Meilensteinen Kopfkontrolle und Sitzen ohne Unterstützung dramatische, patientenrelevante und signifikante Effekte zugunsten von Eladocagene exuparvovec im Vergleich zur natürlichen Kohorte. In den Endpunkten, zu denen kein historischer Vergleich zur natürlichen Kohorte durchgeführt werden konnte, zeigen sich allerdings deutliche Entwicklungssprünge in den motorischen Fähigkeiten, der kognitiven und Sprachentwicklung als auch in der körperlichen Entwicklung, die ohne Behandlung mit Eladocagene exuparvovec nicht erwartbar sind.

Für die Sicherheit und Verträglichkeit war kein historischer Vergleich möglich, da keine entsprechenden Daten für die natürliche Kohorte vorlagen. Hier zeigt sich ein für die Schwere der Erkrankung erwartbares Sicherheitsprofil.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Eladocagene exuparvovec hinsichtlich der Entwicklung der Patienten und insbesondere im Erreichen der Meilensteine in der motorischen Entwicklung ist unter Berücksichtigung der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV als nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens einzustufen.

Unter Beachtung der Schwere der Erkrankung sowie der mangelnden Therapieoptionen verbunden mit dem dringenden Therapiebedarf und den Behandlungszielen für Patienten mit AADC-Mangel wird die Feststellung eines Zusatznutzens von Eladocagene exuparvovec durch die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit nicht infrage gestellt und nicht eingeschränkt.

In der Gesamtschau ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für Eladocagene exuparvovec zur Behandlung des AADC-Mangels auf Basis geeigneter Evidenz eines historischen Vergleichs mit dramatischen Effekten in motorischen Meilensteinen.

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.

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 (d. h. nicht nur solche, die ggf. 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 Rahmen der Nutzenbewertung der besonderen Fallkonstellation von Eladocogene exuparvovec (UpstazaTM) wird untersucht, welches Ausmaß der Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber einer natürlichen Kohorte hat. Die dabei zu untersuchende Patientenpopulation (Zielpopulation) sind Patienten im Alter ab 18 Monaten mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangels mit einem schwerem Phänotyp.[1] Diese Patienten hatten bei Baseline keine Meilensteine in der motorischen Entwicklung erreicht, einschließlich der Fähigkeit zu sitzen, stehen oder gehen, was einem schweren Phänotyp entspricht.[1]

Bewertungsrelevant sind Studien, in denen Eladocogene exuparvovec in der fach-informationskonformen Dosierung und Anwendung verwendet wurde. Die Bewertung erfolgt auf Basis von Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten (für eine ausführliche Darstellung der relevanten Endpunkte s. Abschnitt 4.2.5.2).

Es werden Studien der höchsten verfügbaren Evidenzstufe, für die Ergebnisse vorliegen, die sich für den Vergleich der vorliegenden Fragestellung eignen, für die Bewertung des Zusatznutzens im Vergleich zu einer natürlichen Kohorte (s. Abschnitt 4.2.2) herangezogen.

Eladocagene exuparvovec erfüllt gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 die Bedingungen zur Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, einem sogenannten „Orphan Drug“.[2] Der Orphan Drug Status wurde am 18.11.2016 von der Europäischen Union (EU)-Kommission der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) anhand der Orphan Designation EU/3/16/1786 für Eladocagene exuparvovec erteilt [3] und bei Zulassung bestätigt.[4]

Im Folgenden wird daher ausschließlich das Ausmaß des Zusatznutzens von Eladocagene exuparvovec anhand der Vorgaben gemäß Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) bestimmt.

Patientenpopulation

Eladocagene exuparvovec ist indiziert für die Behandlung von Patienten im Alter ab 18 Monaten mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangels mit einem schwerem Phänotyp.[1] Dies entspricht der bewertungsrelevanten Zielpopulation.

Intervention / Vergleichstherapie

Die zu untersuchende Intervention ist Eladocagene exuparvovec (Upstaza™) in vier 80 µL ($0,45 \times 10^{11}$ vg) Infusionen (zwei pro Putamen, zulassungskonforme Anwendung).

Die zu applizierende Dosis liegt bei $1,8 \times 10^{11}$ vg.[1]

Der Wirkmechanismus von Eladocagene exuparvovec ist in Modul 2 dieses Nutzendossiers ausführlich dargestellt.

Für Orphan Drugs gilt der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt. Daher ist das Erbringen des Nachweises für einen medizinischen Zusatznutzen von Eladocagene exuparvovec gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) gemäß § 35a Absatz (Abs.) 1 Satz 10 1. HS SGB V nicht erforderlich.

Endpunkte und Studientypen

Mittels geeigneter, patientenrelevanter Endpunkte, die im Rahmen der zulassungsrelevanten

einarmigen Studien und im Rahmen eines historischen Vergleichs betrachtet werden, wird der Zusatznutzen hinsichtlich patientenrelevanter therapeutischer Endpunkte (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen) gegenüber einer natürlichen Kohorte untersucht. Dazu werden innerhalb dieser besonderen Fallkonstellation die einarmigen klinischen Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-1601 für Eladocogene exuparvovec und eine Datenbank einer natürlichen Kohorte auf Basis von publizierten Fallserien und Fallberichten in einem historischen Vergleich herangezogen.

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 (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen

Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
Population	E1: Patienten mit Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangel mit einem schwerem Phänotyp ab einem Alter von 18 Monaten	A1: Patienten ohne Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangel mit einem schwerem Phänotyp ab einem Alter von 18 Monaten
Indikation	E2: Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangel mit einem schweren Phänotyp	A2: Keine Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangel mit einem schweren Phänotyp
Endpunkte	E3: Patientenrelevante Endpunkte wie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit:	A3: Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

	• Mortalität (z. B. medianes Gesamtüberleben (OS)) • Morbidität (z. B. motorische Meilensteine) • Lebensqualität • Verträglichkeit (z. B. unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE))	oder der Verträglichkeit herangezogen werden können
Intervention	E4: Eladocagene exuparvovec	A4: Kein Eladocagene exuparvovec
Dosierung/Applikation	E5: Dosierung nach Fachinformation (1.8×10^{11} vg, Ort: Putamen)	A5: Keine Dosierung nach Fachinformation (1.8×10^{11} vg, Ort: Putamen)
Publikationstyp	E6: Vollpublikationen	A6: Studien, für die weder eine Volltext-Publikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister verfügbar sind (z. B. Konferenz-Abstracts, Letters). Zusätzliche Analysen zu bereits identifizierten Studien (z. B. Reviews).
Studiendesign	E7: RCT	A7: keine RCT
Studiendauer	E8: Mindestens 24 Wochen	A8: kürzer als mindestens 24 Wochen
Sprache	E9: Deutsch oder Englisch	A9: andere Sprache als Deutsch oder Englisch
Dublette	E10: Publikation mit Zusatz-information	A10: Publikation ohne Zusatzinformation
Studienstatus	E11: Abgeschlossene Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A11: Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
Es erfolgte keine Einschränkung hinsichtlich der Vergleichstherapie.		

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).

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 Literaturrecherche

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

Eine bibliografische Literaturrecherche 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 Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) 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 ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. 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 Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle

Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Bei Eladocagene exuparvovec handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens; der Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden.

Um einen vollständigen Studienpool zu gewährleisten, wurde trotz des Orphan Drug Status eine bibliographische Literaturrecherche durchgeführt. Die Suche beschränkte sich auf publizierte Ergebnisse aus klinischen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und erfolgte am 13.07.2022. Gesucht wurde in den Literaturdatenbanken MEDLINE und EMBASE über die Oberfläche Ovid, sowie in der Cochrane-Library.

Die verwendeten Suchstrategien und Suchbegriffe sind in Abschnitt 4.2.2 detailliert beschrieben und dokumentiert. Für die Suche werden Synonyme des zu bewertenden Arzneimittels Eladocagene exuparvovec in Kombination von Freitext und Begriffen der Medical Subject Headings (MeSH) verwendet. Es wurden keine Jahreseinschränkungen vorgenommen.

Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien sind in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp (RCT) wird für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet.[8] Die Suchstrategie in den Cochrane-Datenbanken weist hinsichtlich des Studientyps keine Einschränkung auf, sondern es wurden abschließend die Studien der Kategorie „Trials“ selektiert. Es wurden zudem keine Jahreseinschränkungen, aber Einschränkungen hinsichtlich der Sprache (Englisch und Deutsch) vorgenommen. Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche ist in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben. Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-C dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche 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 (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Neben der systematischen Suche in medizinischen Datenbanken wurde auch eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern durchgeführt. Das Ziel dieser Suche ist die Identifikation aller klinischen Studien mit Eladocagene exuparvovec, die zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden können.

Die Suche in den Registern gilt der Identifizierung aller abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien.

Die Suche wurde in den oben angeführten Studienregistern clinicaltrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Plattform (WHO ICTRP), EU Clinical Trials Registry (EU-CTR), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>), in den Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und zusätzlich im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) bzw. AMIce durchgeführt. Die detaillierte Suchstrategie ist für jedes Studienregister im Anhang 4-B getrennt dargestellt.

Die Suche wurde am 13.07.2022 durchgeführt; es wurden keine generellen Einschränkungen bei den genannten Recherchen vorgenommen.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA 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 G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA 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 G-BA Internetseite 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 (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack 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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Beschlüsse des G-BA zum patientenrelevanten Nutzen von Arzneimitteln sind in den Anlagen I-XII der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) aufgeführt. Folgende Anlagen wurden nicht betrachtet, da sie keine Beschlüsse zu patientenrelevantem Nutzen von Arzneimitteln oder nicht-medikamentösen Therapieverfahren enthalten:

- Anlage I: Diese Anlage enthält eine Übersicht. Es besteht keine Relevanz für die Fragestellung.
- Anlage II: In dieser Anlage sind Lifestyle-Arzneimittel gelistet. Es besteht keine Relevanz für die Fragestellung.
- Anlage III: In dieser Anlage sind diverse Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse gelistet. Es besteht keine Relevanz für die Fragestellung.
- Anlage IX: In dieser Anlage ist das Verfahren zur Bildung von Festbetragsgruppen gelistet. Es besteht keine Relevanz für die Fragestellung.
- Anlage X: In dieser Anlage sind Aktualisierungen von Vergleichsgrößen für die Berechnung von Festbeträgen gelistet.
- Anlage XI: Die Anlage zum Zweitmeinungsverfahren ist seit dem Inkrafttreten des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) am 01.01.2011 nicht mehr gültig.

Die folgenden verbliebenen Anlagen der AM-RL wurden bezüglich ihrer Relevanz von der G-BA Homepage (www.g-ba.de) am 13.07.2022 heruntergeladen und auf Beschlüsse zu den in

der relevanten Indikation zugelassenen Arzneimitteln (s. Kriterium 1) bzw. nicht-medikamentösen Verfahren (s. Kriterium 2) überprüft.

- Anlage IV: In dieser Anlage sind Therapiehinweise gelistet.
- Anlage V: In dieser Anlage sind verordnungsfähige Medizinprodukte gelistet.
- Anlage VI: In dieser Anlage sind Medikamente für den Off-Label-Use gelistet.
- Anlage VII: In dieser Anlage ist die Austauschbarkeit von Darreichungsformen innerhalb von Wirkstoffen gelistet.
- Anlage VIII: In dieser Anlage sind Hinweise zu Analogpräparaten gelistet.
- Anlage XII: In dieser Anlage sind die Nutzenbewertungen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gelistet.

Darüber hinaus wurde am 13.07.2022 eine Handrecherche auf der Homepage des G-BA (www.g-ba.de) mit den Begriffen „Aromatische Aminosäure“ und „Decarboxylase-Mangel“ bzw. „Decarboxylase Mangel“ und „AADC“ 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 Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die in der bibliographischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche identifizierten Studien für Eladocagene exuparvovec wurden unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Titel und Abstract unabhängig von zwei Personen selektiert. Es folgte eine Selektion anhand des Volltextes. Diskrepanzen bei der Selektion wurden durch Diskussion aufgelöst. Die selektierten Studien wurden mit dem schon bekannten Studienpool des pharmazeutischen Unternehmers abgeglichen und neue, für die jeweiligen Fragestellungen relevante Studien in einen Studienpool zusammengeführt.

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 bzw. 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.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene wurde anhand der oben beschriebenen Kriterien durchgeführt und ist in Anhang 4-F dokumentiert.

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 TREND³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die eingeschlossenen Studien AADC-010 und AADC-011 und AADC-1601 sind einarmige Studien. Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien wurden anhand der Vorgaben der Items 1 – 13 des für solche Studien geeigneten STROBE-Statements [9] beschrieben. Ausführliche Informationen zu den Items wurden jeweils dem Studienprotokoll entnommen und sind zusammen mit dem Flow-Chart in Anhang 4-E zu finden.

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.

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.

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 (z. B. 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 ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Die folgenden Patientencharakteristika zu Studienbeginn wurden in den Studien AADC-010, AADC-011 und AADC 1601 erhoben und berichtet und werden im vorliegenden Nutzendossier dargestellt:

Charakterisierung der Studienpopulation:

- Alter zu Baseline in Monaten (Mittelwert, Standardabweichung; Median, Minimum, Maximum)
- Alter zum Diagnosezeitpunkt in Monaten (Mittelwert, Standardabweichung; Median, Minimum, Maximum)
- Körpergewicht zu Baseline in kg (Mittelwert, Standardabweichung; Median, Minimum, Maximum)
- Körpergröße zu Baseline in cm (Mittelwert, Standardabweichung; Median, Minimum, Maximum)
- Geschlecht (männlich, weiblich) (Anzahl, prozentualer Anteil)
- Ethnische Zugehörigkeit (kaukasisch, asiatisch – chinesisch, asiatisch – andere) (Anzahl, prozentualer Anteil)
- Genotyp bzw. Gründermutation (homozygot, heterozygot) (Anzahl, prozentualer Anteil)
- Geschwister mit AADC-Mangel (keine Geschwister, ja, nein, unbekannt) (Anzahl, prozentualer Anteil)
- Anzahl der Geschwister mit AADC-Mangel (0, 1, 2, ≥ 3) (Anzahl, prozentualer Anteil)

- Alter bei Einsetzen der Symptome (≤ 6 Monate, ≤ 12 Monate, > 12 Monate, unbekannt) (Anzahl, prozentualer Anteil)
- Dauer der Nachbeobachtung in Monaten (Mittelwert, Standardabweichung; Median, Minimum, Maximum)
- Vorbehandlungen (Anzahl, prozentualer Anteil)
- Beimedikation nach Applikation von Eladocagene exuparvovec

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in den Studien AADC-010, AADC-011 und AADC 1601 (sofern nicht anderweitig angegeben) erhoben und ausgewertet und werden im vorliegenden Nutzendossier dargestellt:

- Mortalität:
 - Gesamtüberleben
- Morbidität:
 - Motorische Funktion:
 - Gesamtscore und Subskalen zentraler motorischer Funktionen aus PDMS-2 („Kopfkontrolle“, „Sitzen ohne Unterstützung“, „Stehen mit Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“)
 - Gesamtscore und Subskalen anderer Funktionen aus PDMS-2
 - Gesamtscore und Subskalen aus AIMS
 - Kognitive und Sprachentwicklung
 - Kognitive und Sprachentwicklung nach Bayley-III (Nur in den Studien AADC-010 und AADC-011 erhoben)
 - Kognitive und Sprachentwicklung nach CDIIT (Nur in Studie AADC-1601 erhoben)
 - Körperliche Entwicklung
 - Körpergewicht
 - AADC-bezogene Symptome: oculogyre Krise (Blickkrampf), Schlappheit, Körperglied-Dystonie, Stimulus-provozierte Dystonie
 - Muskelkraft

- DTR-Ansprechen (Sehnenreflexe)
- Objektives Ansprechen (ergänzend dargestellt):
 - Patienten mit positivem neutralisierenden Antikörpertiter
 - PET-Bildgebung (linkes und rechtes Putamen, Okzipitallappen, spezifische Aufnahme)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Keine Daten erhoben.
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Jegliche UE, insgesamt und nach MedDRA SOC und PT (mindestens 10% Inzidenz)
 - Schwerwiegende UE, insgesamt und nach MedDRA SOC und PT (mindestens 5% Inzidenz)
 - Schwere UE, insgesamt und nach MedDRA SOC und PT (mindestens 5% Inzidenz)

Weitere Endpunkte wurden in den Studien zwar erhoben, werden aber im Dossier nicht dargestellt, weil sie nicht als patientenrelevant eingestuft werden.

Patientenrelevanz der Endpunkte

Die Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA definiert den patientenrelevanten Effekt als „Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität“ (§ 3 Abs. 1).

Mortalität: Gesamtüberleben

Operationalisierung:

Die Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse (UE) als UE mit Todesfolge erhoben. Darüber hinaus wurde auch der Zeitpunkt des Todes erfasst und in Relation zum Diagnosezeitpunkt des AADC-Mangels ausgewertet.

Patientenrelevanz:

Zu überleben ist unbestritten von unmittelbarer Relevanz für den Patienten. Kinder mit AADC-Mangel erreichen nur in Ausnahmefällen das Erwachsenenalter und weisen eine Reihe von

Entwicklungsstörungen auf, welche mit großen Einschränkungen der Lebensqualität einhergehen. Da der AADC-Mangel unbehandelt zu einem frühen Tod führt [10-12], ist zudem auch die Überlebensdauer zwischen Diagnose und Tod von unmittelbarer Patientenrelevanz.

Morbidität: Motorische Funktion

Operationalisierung:

Der Morbiditätsendpunkt „Motorische Funktion“ umfasste die Auswertung der motorischen Meilensteine „Kontrolle des Kopfes“, „Sitzen ohne Unterstützung“, „Stehen mit Unterstützung“ und „Gehen mit Unterstützung“ sowie anderer Funktionen des PDMS-2-Tests. Darüber hinaus wurden der Gesamtscore des PDMS-2 sowie der Gesamtwert und die Subskalen des AIMS-Fragebogens zur Bewertung herangezogen.

Der **PDMS-2-Test** bewertet die motorischen Fähigkeiten von Säuglingen und Kindern im Alter bis zu 71 Monaten. Der Test bewertet sowohl die Grobmotorik (insgesamt 151 Items auf 4 Skalen: Reflexe, Balance, Bewegung, Objektmanipulation) als auch die Feinmotorik (insgesamt 98 Items auf 2 Skalen: Greifen und Visuomotorisches Verhalten). Neben 6 Einzelscores für die Skalen können auch 2 Domänenscores (für Grob- und Feinmotorik) sowie ein Gesamtscore zur motorischen Funktion gebildet werden. Jedes Item entspricht einer bestimmten motorischen Fähigkeit, welche auf einer 3-Punkt-Skala von 0 („Fähigkeit nicht vorhanden“) bis 2 („Fähigkeit vorhanden“) durch geschultes Personal bewertet werden. In den vorgelegten Studien wurde die Testbewertung dahingehend vereinfacht, dass lediglich zwischen „bestanden“ (2 Punkte) und „nicht bestanden“ (0 oder 1 Punkt) unterschieden wurde, um eine höhere Trennschärfe zu erreichen und das Vorhandensein einer motorischen Fähigkeit mit dieser konservativeren Beurteilung zweifelsfrei bewerten zu können. Neben dem Gesamtscore wurden auch die Ergebnisse der Subskalen erfasst und analysiert. Dies geschah zu Beginn der Studien (Baseline) sowie bei Follow-up-Untersuchungen in den Monaten 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30 und 36 (studienabhängig auch weitere Wiederholungen alle 6 Monate bis zu Monat 108).

Auch für die Skalen des **AIMS-Tests** wurden sowohl der Gesamtscore als auch die Ergebnisse der Subskalen erfasst und analysiert. Dies geschah zu Beginn der Studien (Baseline) sowie bei Follow-up-Untersuchungen zusammen mit der PDMS-2-Untersuchung.

Für die motorischen Meilensteine gemäß PDMS-2 werden Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis (= Erreichen des motorischen Meilensteins) dargestellt, für den PDMS-2-Gesamtscore und weitere Funktionen sowie den AIMS-Gesamtscore und die Komponenten (geneigt, sitzend, stehend, Rückenlage) werden die Absolutwerte zu jedem Zeitpunkt sowie die Veränderung gegenüber Baseline mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) dargestellt.

Patientenrelevanz:

Der AADC-Mangel bewirkt bei Patienten eine stark verzögerte motorische und kognitive Entwicklung oder verhindert diese gar vollständig. Ohne Behandlung erreichen Patienten daher nur selten das Erwachsenenalter. Da die motorische Entwicklung essentielle Bewegungen ermöglicht, ist sie als patientenrelevant einzustufen.

Die zweite Ausgabe der Peabody Developmental Motor Scales (PDMS-2) umfasst sechs Tests, welche die grob- und feinmotorischen Fähigkeiten von Kindern bis 5 Jahren erheben. Die Zuverlässigkeit und Aussagekraft des Tests wurde wissenschaftlich untersucht und belegt.[13] Die Tests erfassen dabei Aspekte der motorischen Entwicklung wie die Kontrolle des Kopfes oder das Sitzen, Laufen und Stehen mit und ohne Unterstützung. Adäquate motorische Fertigkeiten sowie deren Entwicklung können gemeinhin als patientenrelevant betrachtet werden. Der PDMS-2-Test wurde bereits in einer ähnlichen Indikation als patientenrelevant eingestuft.[14] Im Beratungsgespräch vom 17.11.2019 hat der G-BA bestätigt, dass der PDMS-2 die Möglichkeit bietet, die motorischen Fähigkeiten eines Kindes im Vergleich zu anderen zu bewerten und Defizite in den einzelnen Funktionsbereichen zu unterscheiden, und ein reliables und valides Instrument zur Bestimmung motorischer Fähigkeiten von Kleinkindern (0 – 71 Monate) ist.[15]

Die Alberta Infant Motor Scales (AIMS) erfassen die motorischen Fähigkeiten von Neugeborenen und Kleinkindern bis zu einem Alter von 18 Monaten.[16] Der Test umfasst 58 Fragen zu den Kategorien „auf dem Bauch liegend“, „auf dem Rücken liegend“, „sitzend“ und „stehend“. Dabei wird erfasst, welche Bewegungen in einem gegebenen Zeitraum von üblicherweise 20–30 Minuten erkennbar waren (vorhanden / nicht vorhanden). Insbesondere die frühkindliche Entwicklung kann als patientenrelevant eingestuft werden, da sie Auswirkungen auf die weitere Entwicklung und das Leben der Patienten hat. Der AIMS-Test bietet hierzu ein geeignetes Mittel, dessen Anwendbarkeit weltweit gezeigt wurde.[17, 18]

Morbidität: Kognitive und Sprachentwicklung

Operationalisierung:

In den Studien AADC-010 und AADC-011 wurden die kognitive Entwicklung der Patienten sowie die Sprachentwicklung mit dem **Bayley-III-Fragebogen** erfasst. Der Gesamtscore und die Ergebnisse der Subskalen „Kognitive Entwicklung“, „Ausdrückende Kommunikation“ und „Empfangende Kommunikation“ wurden zu Beginn der Studie (Baseline) und zu weiteren Untersuchungen nach 3, 6, 9 und 12 Monaten erhoben. In der Studie AADC-011 wurden die Tests fortgeführt und bis 48 Monate nach der Behandlung alle 6 Monate wiederholt. Dabei wurden neben dem Gesamtscore auch die Ergebnisse der Subskalen erfasst und ihre Veränderung gegenüber Baseline ermittelt.

In der Studie AADC-1601 wurden die kognitive Entwicklung der Patienten sowie die Sprachentwicklung mit dem **CDIIT-Fragebogen** erfasst. Der Gesamtscore und die Ergebnisse der Subskalen (Kognition, Sprache, Motorik, Selbsthilfe, Sozialverhalten) wurden zu Beginn

der Studie (Baseline) erhoben und zu weiteren Untersuchungen wiederholt; im ersten Jahr nach der Behandlung alle 3 Monate, danach alle 6 Monate bis zum Ende der Beobachtungsdauer nach insgesamt 60 Monaten. Insgesamt umfasst der Test 343 Elemente zur Bewertung der Entwicklung. Jedes Element wird mit 1 (bestanden) oder 0 (nicht bestanden) bewertet. Zu Beginn wurde für jeden Patienten alle Elemente des Tests ausgewertet. Mit Voranschreiten der Studien wurde der motorische Teil des Tests nicht mehr durchgeführt, da dieser von den PDMS-2- und AIMS-Fragebögen mit abgedeckt werden.

Dargestellt werden jeweils für die Gesamtscores und die Subskalen die Absolutwerte, die Veränderung der Absolutwerte gegenüber Baseline sowie die Veränderung gegenüber Baseline mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM).

Patientenrelevanz:

Das Erlernen von Sprache und die kognitive Entwicklung gehören zu den essentiellen Meilensteinen in der Entwicklung eines Menschen. Da diese Entwicklung bei Patienten mit AADC-Mangel ohne Behandlung nur sehr verzögert oder gar nicht stattfindet, ist dieser Endpunkt als patientenrelevant einzustufen.

Die dritte Ausgabe der Bayley Scales of Infant and Toddler Development (Bayley-III) geht aus den Bayley Scales of Infant Development (BSID) hervor, und ist eine verbreitete und bewährte Methode zur Beurteilung frühkindlicher Entwicklung für Kinder bis 42 Monate (ZITAT).[19-22] Der Test umfasst insgesamt 324 Elemente aus den Bereichen Kognition, Sprache und Motorik, wobei die Elemente an verschiedene Altersgruppen der Patienten angepasst sind, um den sich rasch ändernden Fähigkeiten von Kleinkindern gerecht zu werden. Der Test hat eine gute Reliabilität und Validität, wodurch er wichtige Aspekte der menschlichen Entwicklung adäquat abbilden kann, wie auch der G-BA im Beratungsgespräch vom 17.11.2019 bestätigt hat. Die Ergebnisse des Tests sind somit als patientenrelevant und valide einzustufen.

Der CDIIT-Fragebogen wurde für Kleinkinder bis etwa 6 Jahre entwickelt. Der Test erfasst 5 wichtige Aspekte der kindlichen Entwicklung: Kognitive Fähigkeiten, Sprache, Motorik, Sozialverhalten und Selbstschutz. Damit werden unmittelbar patientenrelevante Aspekte untersucht, für die der CDIIT-Test eine geeignete Methode ist, welche eine dokumentierte, gute Zuverlässigkeit aufweist.[23-25]

Morbidität: Körperliche Entwicklung

Operationalisierung:

Unter dem Morbiditätsendpunkt „Körperliche Entwicklung“ wurden die Aspekte Körpergewicht, Symptome, Muskelkraft und DTR-Ansprechen (Sehnenreflexe) zusammengefasst.

Bei den Grunduntersuchungen zu Baseline sowie 3, 6, 9 und 12 Monate nach der Behandlung wurde das Körpergewicht der Patienten bestimmt und die Veränderung gegenüber Baseline bzw. der letzten Untersuchung ermittelt. In Studie AADC-1601 wurden die Grunduntersuchungen bis Monat 12 jeden Monat und auch darüber hinaus bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit von 60 Monaten in Abständen von 6 Monate fortgeführt.

Außerdem wurden zu Baseline neurologische Untersuchungen durchgeführt, welche ebenfalls 3, 6, 9 und 12 Monate nach der Behandlung wiederholt wurden, in Studie AADC-1601 jeden Monat bis Monat 12. Diese Untersuchungen erfassten neben AADC-bezogenen Symptomen wie dem Auftreten von Blickkrämpfen, Schlappeheit, Körperglied-Dystonien und Stimulus-provozierten Dystonien auch die Entwicklung der Muskelkraft und tiefe Sehnenreflexe (deep tendon reflex, DTR). Die Muskelkraft wurde für alle vier Extremitäten auf einer 6-stufigen Skala erfasst (1 = keine Bewegung bis 6 = normale Muskelkraft), die Sehnenreflexe auf einer 5-stufigen Skala (1 = keine Reaktion bis 5 = lebhaft, überaktive Reaktion mit Klonus). Neben den Gesamtscores wurden auch jeweils die Veränderungen gegenüber Baseline bzw. der letzten Untersuchung ausgewertet.

Dargestellt werden die Absolutwerte zu jedem Zeitpunkt, für das Körpergewicht und die Muskelkraft auch die Veränderung gegenüber Baseline mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM).

Patientenrelevanz:

Ein dem Alter entsprechendes Körpergewicht und die damit verbundene Muskelkraft sind zweifellos als patientenrelevant anzuerkennen, da sie eine normale Entwicklung widerspiegeln. Bei Patienten mit einer gestörten oder stark verzögerten Entwicklung, wie es beim AADC-Mangel der Fall ist, stellen diese Aspekte eine wesentliche Komponente der Behinderung und damit auch einer verminderten Lebensqualität dar. Gleiches gilt für die AADC-bezogenen Symptome und Sehnenreflexe, die die krankheitsbezogene Morbidität abbilden.

Morbidität: Objektives Ansprechen (ergänzend dargestellt)

Operationalisierung:

Ergänzend wird das objektive Ansprechen auf die Therapie dargestellt, operationalisiert als:

- Anzahl der Patienten mit einem positiven neutralisierenden Antikörpertiter. Mit der wiederholten Bestimmung des positiven neutralisierenden anti-AAV2-Antikörpertiters und dessen Veränderung gegenüber Baseline wird erfasst, ob die Gabe des Vektorgenoms erfolgreich war und die verabreichten Gene im weiteren Verlauf exprimiert wurden. Die Bestimmung erfolgte über Immunoassays (ELISA) und optische Dichtemessungen des Serums. Patienten mit AADC-Mangel weisen in aller Regel gar keinen oder nur sehr geringen Antikörpertiter auf. Ein steigender Antikörpertiter in der Nachbeobachtungsphase gibt daher einen Hinweis auf eine erfolgreiche Behandlung.

Die Immunogenität wurde mittels ELISA-Test ermittelt. Dazu wurde der anti-AAV2-Antikörpertiter der Patienten vor der Behandlung erhoben (Baseline) und dann zu den Follow-up-Untersuchungen in den Monaten 3, 6, 9 und 12 erneut bestimmt (AADC-011: weitere Wiederholung zu Monat 24; AADC-1601: Monatliche Bestimmung in den ersten 6 Monaten).

- Positronenemissionstomografie (PET)-Bildgebung des Gehirns. Die Expression und Aktivität des AADC-Enzyms wurden mittels ^{18}F -DOPA-Positronen-Emissions-Tomographie (PET) der relevanten Gehirnbereiche (Okzipitallappen, linkes und rechtes Putamen) untersucht und die spezifische AADC-Aufnahme bestimmt. Die Untersuchung wurde zu Baseline durchgeführt und zu verschiedenen Zeitpunkten nach Baseline wiederholt (AADC-010: 12, 24 und 60 Monate; AADC-011: 12 und 24 Monate; AADC-1601: 6, 12, 60 und > 60 Monate). Höhere Werte weisen dabei auf eine höhere Aufnahme bzw. Aktivität des AADC-Enzyms hin.

Patientenrelevanz:

Die Parameter des ergänzend dargestellten objektiven Ansprechens (positiver neutralisierender Antikörpertiter und die Ergebnisse der PET-Bildgebung) sind nach objektiven und standardisierten Kriterien erhobene Laborparameter, die nicht unmittelbar patientenrelevant sind, aber für die ärztliche Beurteilung des Patienten eminent wichtig sind und den Therapieerfolg widerspiegeln. Ein positiver neutralisierender Antikörpertiter (anti-AAV2) zeigt eine erfolgreiche Behandlung an, die PET-Bildgebung die Aktivität des Enzyms AADC, dessen Mangel die Ursache der schwerwiegenden Morbidität der Patienten ist.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Operationalisierung:

Die Verträglichkeit wird im vorliegenden Nutzendossier anhand folgender Endpunkte dargestellt:

- Jegliche UE, insgesamt und nach MedDRA SOC und PT (mindestens 10% Inzidenz)
- Schwerwiegende UE, insgesamt und nach MedDRA SOC und PT (mindestens 5% Inzidenz)
- Schwere UE, insgesamt und nach MedDRA SOC und PT (mindestens 5% Inzidenz)

Alle UE wurden als „Treatment-Emergent Adverse Events“ (TEAE) erfasst. Aufgrund der einmaligen Intervention zu Beginn der Studie gilt die gesamte Nachbeobachtungsdauer als Studiendauer, womit unerwünschte Ereignisse als TEAE geführt werden.

Aufgrund der Einmalgabe wurden keine Therapieabbrüche wegen UE erhoben. Auch wurden prospektiv keine UE von besonderem Interesse (AESI) definiert. Damit können keine Ergebnisse zu Therapieabbrüchen wegen UE gesamt und auf PT und SOC Ebene sowie AESI berichtet werden.

Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA, Version 19.1. Die UE werden insgesamt sowie nach SOC und PT gemäß MedDRA-Kodierung dargestellt.

Patientenrelevanz:

UE werden grundsätzlich als patientenrelevant betrachtet, da sie gemäß IQWiG-Methodenpapier „ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität“ sind.[7]

Statistische Methoden

Die Analysen zur Mortalität (Gesamtüberleben) und zur Verträglichkeit wurden auf Basis der Safety-Population durchgeführt. Die ITT-Population bildete die Grundlage für Analysen der Mortalität. Die Analysen erfolgten pro Studie und in den gepoolten Daten der drei AADC-Studien.

Darstellung der Datenschnitte

Für die Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-1601 liegen die Analysen für folgende Datenschnitte vor:

- Studie AADC-010: 27. März 2019 (Interim-Datenschnitt)
- Studie AADC-011: 27. März 2019 (Interim-Datenschnitt)
- Studie AADC-1601: 07. August 2018 (Finaler Datenschnitt)

Diese werden im Dossier dargestellt.

Mortalität: Gesamtüberleben

Für das Gesamtüberleben wurde pro Studie und für die gepoolten Studiendaten die Anzahl Todesfälle, die Anzahl der zensierten Patienten und die mediane Überlebenszeit mit 95% Konfidenzintervall berichtet. Die visuelle Darstellung der Daten erfolgte mit Hilfe von Kaplan-Meier Plots.

Morbidität: Motorische Funktion

Die Daten für die motorischen Meilensteine aus dem **PDMS-2-Test** (Kontrolle des Kopfes, Sitzen ohne Unterstützung, Stehen mit Unterstützung und Gehen mit Unterstützung) wurden als Anzahl der Patienten mit Ereignis sowie prozentualer Anteil der Patienten mit Ereignis mit 95% Konfidenzintervall zu den Zeitpunkten bis Monat 108 dargestellt. Berichtet wurde

ebenfalls die Anzahl imputierter Werte. Die Auswertung erfolgte einmal auf Basis einer Non-Responder-Imputation und einmal mit den Werten wie beobachtet, d.h. ohne Imputation. Eine weitere Analyse stützte sich als Basis für die Bestimmung des prozentualen Anteils auf die Anzahl der Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch in der Studie waren.

Für die Werte des **PDMS-2-Test** Gesamtscores und der Einzelscores sowie des **AIMS-Test** Gesamtscores und der Einzelscores wurde eine deskriptive Darstellung durch Mittelwert, Standardabweichung, 95% Konfidenzintervall für den Mittelwert, Median, Minimum und Maximum pro Zeitpunkt gewählt. Als Basis der Berechnungen dienten jeweils diejenigen Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch in der Studie waren, die Anzahl der vorliegenden und fehlenden Werte wurden berichtet. Es wurden sowohl die Absolutwerte als auch die Veränderungen zu Baseline deskriptiv dargestellt.

Um weiterhin die Daten des gesamten Zeitverlaufes zu nutzen, wurden darüber hinaus für den PDMS-2-Test Gesamtscore und die Einzelscores und den AIMS-Test Gesamtscore und die Einzelscores gemischte Modelle mit Meßwiederholungen genutzt und mit ihrer Hilfe der Least-Squares Mittelwert und dessen Standardfehler sowie das resultierende 95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert berechnet. Im gemischten Modell wurden die Faktoren ‚Zeitpunkt‘, ‚Alter bei Beginn der Gentherapie‘, der Baseline-Score sowie zusätzlich für die gepoolten Daten der Faktor ‚Studie‘ aufgenommen. Neben dem zusammenfassenden Gesamt-Mittelwert wurden aus diesem Modell auch die Least-Squares Mittelwerte mit zugehörigen Kenngrößen pro Zeitpunkt ermittelt.

Morbidität: Kognitive und Sprachentwicklung

Analog zum PDMS-2-Test und zum AIMS-Test wurde der Gesamtscore und die Subskalen ‚Kognitive Entwicklung‘, ‚Ausdrückende Kommunikation‘ und ‚Empfangende Kommunikation‘ des **Bayley-III-Fragebogens** eine deskriptive Darstellung durch Mittelwert, Standardabweichung, 95% Konfidenzintervall für den Mittelwert, Median, Minimum und Maximum pro Zeitpunkt gewählt. Als Basis der Berechnungen dienten jeweils diejenigen Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch in der Studie waren, die Anzahl der vorliegenden und fehlenden Werte wurden berichtet. Es wurden sowohl die Absolutwerte als auch die Veränderungen zu Baseline deskriptiv dargestellt.

Um weiterhin die Daten des gesamten Zeitverlaufes zu nutzen, wurden auch für den Gesamtscore und die Subskalen des **Bayley-III-Fragebogens** gemischte Modelle mit Meßwiederholungen genutzt und mit ihrer Hilfe der Least-Squares Mittelwert und dessen Standardfehler sowie das resultierende 95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert berechnet. Im gemischten Modell wurden die Faktoren ‚Zeitpunkt‘, ‚Alter bei Beginn der Gentherapie‘, der Baseline-Score sowie zusätzlich für die gepoolten Daten der Faktor ‚Studie‘ aufgenommen. Neben dem zusammenfassenden Gesamt-Mittelwert wurden aus diesem Modell auch die Least-Squares Mittelwerte mit zugehörigen Kenngrößen pro Zeitpunkt ermittelt.

Da der **CDIIT-Fragebogen** nur in der Studie AADC-1601 erhoben wurden, wurden die Studien AADC-010 und AADC-011 in der Auswertung nicht separat dargestellt.

Der CDIIT-Gesamtscore und die Subskalen ‚Kognition‘, ‚Sprache‘, ‚Motorik‘, ‚Selbsthilfe‘ und ‚Sozialverhalten‘ wurden deskriptiv durch Mittelwert, Standardabweichung, 95% Konfidenzintervall für den Mittelwert, Median, Minimum und Maximum pro Zeitpunkt dargestellt. Als Basis der Berechnungen dienten jeweils diejenigen Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch in der Studie waren. Die Anzahl der vorliegenden und fehlenden Werte wurden berichtet. Es wurden sowohl die Absolutwerte als auch die Veränderungen zu Baseline gezeigt.

Um weiterhin die Daten des gesamten Zeitverlaufes zu nutzen, wurden darüber hinaus auch für den Gesamtscore und die Subskalen des **CDIIT-Fragebogens** gemischte Modelle mit Meßwiederholungen genutzt und mit ihrer Hilfe der Least-Squares Mittelwert und dessen Standardfehler sowie das resultierende 95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert berechnet. Im gemischten Modell wurden die Faktoren ‚Zeitpunkt‘, ‚Alter bei Beginn der Gentherapie‘ und der Baseline-Score aufgenommen. Neben dem zusammenfassenden Gesamt-Mittelwert wurden aus diesem Modell auch die Least-Squares Mittelwerte mit zugehörigen Kenngrößen pro Zeitpunkt ermittelt.

Morbidität: Körperliche Entwicklung

Das **Körpergewicht** wurde deskriptiv durch Mittelwert, Standardabweichung, 95% Konfidenzintervall für den Mittelwert, Median, Minimum und Maximum pro Zeitpunkt dargestellt. Als Basis der Berechnungen dienten jeweils diejenigen Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch in der Studie waren, die Anzahl der vorliegenden und fehlenden Werte wurden berichtet. Es wurden sowohl die Absolutwerte als auch die Veränderungen zu Baseline gezeigt.

Um weiterhin die Daten des gesamten Zeitverlaufes zu nutzen, wurden auch für das Körpergewicht gemischte Modelle mit Meßwiederholungen genutzt und mit ihrer Hilfe der Least-Squares Mittelwert und dessen Standardfehler sowie das resultierende 95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert berechnet. Im gemischten Modell wurden die Faktoren ‚Zeitpunkt‘, ‚Studie‘ (für die gepoolten Daten), ‚Alter bei Beginn der Gentherapie‘ und der Baseline-Score aufgenommen. Neben dem zusammenfassenden Gesamt-Mittelwert wurden aus diesem Modell auch die Least-Squares Mittelwerte mit zugehörigen Kenngrößen pro Zeitpunkt ermittelt.

Die Daten für die **AADC-bezogenen Symptome** (oculogyre Krise, Schlappeheit, Körperglied-Dystonie, Stimulus-provozierte Dystonie) wurden als Anzahl der Patienten mit Ereignis sowie prozentualer Anteil der Patienten mit Ereignis mit 95% Konfidenzintervall zu den Zeitpunkten bis Monat 12 dargestellt. Berichtet wurde ebenfalls die Anzahl imputierter Werte. Die Auswertung erfolgte sowohl auf Basis einer Non-Responder-Imputation als auch mit den Werten wie beobachtet, d.h. ohne Imputation.

Die Entwicklung der **Muskelkraft** wurde als kategorielle Endpunkte mit Hilfe von Kreuztabellen dargestellt, in denen für die Zeitpunkte Baseline bis Monat 12 die Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie dargestellt wurden. Fehlende Werte wurden dabei nicht ersetzt.

Weiterhin wurden die erreichten Werte als metrisch interpretiert und eine deskriptive Analyse durchgeführt, bei der sowohl die Absolutwerte als auch die Veränderungen gegenüber Baseline durch Mittelwert, Standardabweichung, 95% Konfidenzintervall für den Mittelwert, Median, Minimum und Maximum pro Zeitpunkt dargestellt wurde. Als Basis der Berechnungen dienten jeweils diejenigen Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch in der Studie waren, die Anzahl der vorliegenden und fehlenden Werte wurden berichtet.

Um weiterhin die Daten des gesamten Zeitverlaufes zu nutzen, wurden darüber hinaus auch für die Muskelkraft gemischte Modelle mit Meßwiederholungen genutzt und mit ihrer Hilfe der Least-Squares Mittelwert und dessen Standardfehler sowie das resultierende 95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert berechnet. Im gemischten Modell wurden die Faktoren ‚Zeitpunkt‘, ‚Studie‘ (für die gepoolten Daten), ‚Alter bei Beginn der Gentherapie‘ und der Baseline-Score aufgenommen. Neben dem zusammenfassenden Gesamt-Mittelwert wurden aus diesem Modell auch die Least-Squares Mittelwerte mit zugehörigen Kenngrößen pro Zeitpunkt ermittelt.

Die Entwicklung der **Sehnenreflexe (DTR-Ansprechen)** wurde als kategorielle Endpunkte mit Hilfe von Kreuztabellen dargestellt, in denen für die Zeitpunkte Baseline bis Monat 12 die Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie dargestellt wurden. Fehlende Werte wurden dabei nicht ersetzt.

Morbidität: Objektives Ansprechen (ergänzend dargestellt)

Die Daten der **positiven neutralisierenden Antikörpertiter** wurden als Anzahl der Patienten mit positivem Wert sowie prozentualer Anteil der Patienten mit positivem Wert mit 95% Konfidenzintervall zu den Zeitpunkten bis Monat 24 dargestellt. Berichtet wurde ebenfalls die Anzahl imputierter Werte. Die Auswertung erfolgte sowohl auf Basis einer Non-Responder-Imputation als auch mit den Werten wie beobachtet, d.h. ohne Imputation.

Für die Daten der **PET-Bildgebung** wurde eine deskriptive Analyse durchgeführt, bei der sowohl die Absolutwerte als auch die Veränderungen gegenüber Baseline durch Mittelwert, Standardabweichung, 95% Konfidenzintervall für den Mittelwert, Median, Minimum und Maximum pro Zeitpunkt dargestellt wurde. Als Basis der Berechnungen dienten jeweils diejenigen Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch in der Studie waren, die Anzahl der vorliegenden und fehlenden Werte wurden berichtet.

Um weiterhin die Daten des gesamten Zeitverlaufes zu nutzen, wurden darüber hinaus auch für die **PET-Bildgebung** gemischte Modelle mit Meßwiederholungen genutzt und mit ihrer Hilfe der Least-Squares Mittelwert und dessen Standardfehler sowie das resultierende 95%-

Konfidenzintervall für den Mittelwert berechnete. Im gemischten Modell wurden die Faktoren ‚Zeitpunkt‘, ‚Studie‘ (für die gepoolten Daten), ‚Alter bei Beginn der Gentherapie‘ und der Baseline-Score aufgenommen. Neben dem zusammenfassenden Gesamt-Mittelwert wurden aus diesem Modell auch die Least-Squares Mittelwerte mit zugehörigen Kenngrößen pro Zeitpunkt ermittelt.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Die **unerwünschten Ereignisse** wurden als Anzahl Patienten mit Ereignis und prozentualer Anteil der Patienten mit Ereignis mit 95% Konfidenzintervall dargestellt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 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 z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse 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 Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei

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.

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), 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 Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Trifft nicht zu. Es werden keine Meta-Analysen mit Effektschätzern für den Vergleich zweier Therapien vorgelegt, weil hierfür keine geeigneten Studien mit Vergleichsarmen vorliegen. Die Ergebnisse der einarmigen Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-1601 werden jeweils auch zusammengefaßt (gepoolt) dargestellt.

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.

Trifft nicht zu.

⁶ 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.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

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 (z. B. 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- bzw. 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 Meta-Analysen 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 bzw. -stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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 bzw. 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.

Trifft nicht zu. Gemäß den Vorgaben des G-BA bezüglich der Unterlagen, die im Rahmen eines Dossiers zur Nutzenbewertung einzureichen sind, müssen für ein Orphan Drug in Modul 4 nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 ausgefüllt werden.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. 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 Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

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 nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. 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). [26-29] Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

⁸ 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.

⁹ 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.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ 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.

¹⁴ 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

¹⁵ 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.

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 ggf. 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 (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Für die folgenden Endpunkte wird ein historischer Vergleich der gepoolten AADC-Studien (Behandlung mit Eladocagene exuparvovec) mit einer natürlichen Kohorte auf Basis einer Datenbank-Recherche (Natural History Database, NHDB) vorgelegt:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Motorische Funktion: Erreichen der motorischen Meilensteine (Erreichen der Kopfkontrolle, Erreichen des Sitzens ohne Unterstützung, Erreichen des Gehens mit Unterstützung)

Als natürliche Kohorte wurden Patienten mit AADC-Mangel herangezogen, die nicht mit einer Gentherapie behandelt wurden. Basis für die natürliche Kohorte ist eine anhand der Literatur erstellte Datenbank (Natural History Database, NHDB). Dazu wurde eine systematische Literaturrecherche über ein a priori festgelegtes Suchschema durchgeführt, geeignete Patienten wurden nach einem Datenmanagementplan identifiziert.

Aus der NHDB wurden dann diejenigen Patienten betrachtet, die an keiner der drei PTC-Studien teilgenommen haben, deren Phänotyp als ‚schwer‘ klassifiziert wurde und die mindestens 24 Monate alt geworden sind. Diese Kriterien entsprechen dabei den Einschlusskriterien der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-1601.

Für die natürliche Kohorte wurden 45 Patienten identifiziert, die bezüglich des Alters und der Krankheitsschwere mit den Studienpopulationen der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-1601 vergleichbar waren und so einen Vergleich mit den vorgelegten AADC-Studien erlaubten.

Mortalität: Gesamtüberleben

Die Auswertung erfolgte auf Basis der Safety-Population der gepoolten AADC-Studien und Patienten der natürlichen Kohorte (NHDB), für die verwertbare Daten berichtet sind (Dokumentation der Todesfälle). Für den Vergleich der beiden Gruppen wurde die Hazard-Ratio bezüglich des Gesamtüberlebens mit 95%-KI und p-Wert über ein Cox-Modell ermittelt. Das Gesamtüberleben wird außerdem mit einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

Morbidität: Motorische Funktion

Ausgewertet wurde das Alter bei Erreichen eines motorischen Meilensteins (Kontrolle des Kopfes, Sitzen ohne Unterstützung und Gehen ohne Unterstützung).

Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der gepoolten AADC-Studien (motorische Meilensteine gemäß PDMS-2) und den Patienten der natürlichen Kohorte (NHDB), selektiert wie oben beschrieben, für die verwertbare Daten berichtet sind (d.h. Dokumentation darüber, ob und in welchem Alter die motorischen Meilensteine erreicht worden sind). Für den Vergleich der beiden Gruppen wurde die Hazard-Ratio bezüglich der Zeit bis zum Erreichen des jeweiligen motorischen Meilensteins mit 95%-KI und p-Wert über ein Cox-Modell ermittelt. Die Zeit bis zum Erreichen des jeweiligen motorischen Meilensteins wird außerdem mittels einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

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

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

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 4-3: 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
<Studie 1>	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	Medikament A, Medikament B, Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Es wurden keine RCTs identifiziert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

Trifft nicht zu, es wurden keine RCTs identifiziert.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche 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.

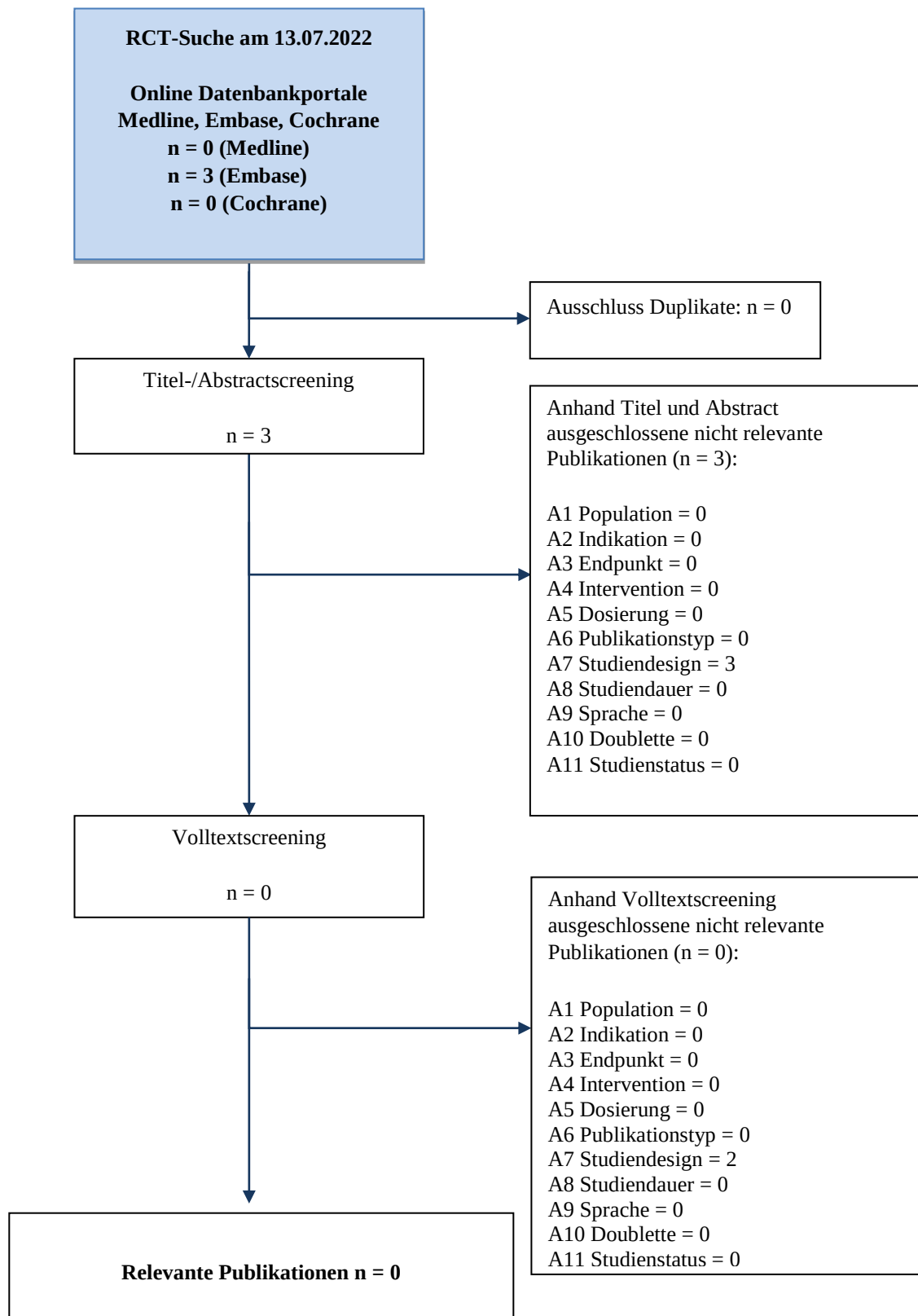


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (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 4-3) 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 4-5: 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)
<Studie 1>	NCT 12345 [6, 7]	ja	nein	abgeschlossen
	EudraCT 1223456 [8, 9]			
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 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Es wurden keine RCTs identifiziert.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. 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 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. 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 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT 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)
<Studie 1>	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2013-10-01-D-076) [8] IQWiG Nutzenbewertung (A13-35) [9]	Ja	Nein	Ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Es wurden keine RCTs identifiziert.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. 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 ggf. 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.

Tabelle 4-7: 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])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
<Studie 1>	ja	ja	nein	ja [5]	ja [6, 7]	ja [8]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
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. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. 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.						

4.3.1.2 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.

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate 1. Datenschnitt: 1.7.2015 (z.B. geplante Interimsanalyse) 2. Datenschnitt: 1.1.2016 (z.B. Anforderung EMA, ungeplant)	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-9: 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.
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa

Tabelle 4-10: 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
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				

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. 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 (d.h. 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.

Trifft nicht zu.

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 4-11: 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			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Trifft nicht zu.

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.

Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 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 Meta-Analyse 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 inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen 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 ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. 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 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 (z.B. 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 (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). 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 unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
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 System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. 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.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) 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, d.h. 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 bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. 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 (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen 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 (z. B. 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.

Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-14: 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Trifft nicht zu.

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.

Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

Trifft nicht zu.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Trifft nicht zu.

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 4.3.1.3.1.¹⁶

¹⁶ unbesetzt

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 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 a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie 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 ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Tabelle 4-16: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-17 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 4-17: 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>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	p=0,003	p=0,041	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

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 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Trifft nicht zu.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Trifft nicht zu.

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

*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 etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Trifft nicht zu, da keine RCTs für das zu bewertende Arzneimittel identifiziert wurden.

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- bzw. 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.**

Trifft nicht zu.

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.

Tabelle 4-18: 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

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. Beispielfhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-19: 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>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Trifft nicht zu.

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-21: 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Trifft nicht zu.

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.

Tabelle 4-22: 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)
<Studie 1>	

Trifft nicht zu.

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 Meta-Analysen 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.

Trifft nicht zu.

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.

Trifft nicht zu.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Trifft nicht zu.

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

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 etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Trifft nicht zu (Überprüfung der Suchen aus Abschnitt Abschnitt 4.3.1.1, jeweils ohne RCT-Filter erfolgte).

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.**

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 4-23: 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		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Trifft nicht zu.

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.

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

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.

Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Trifft nicht zu.

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

Trifft nicht zu.

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.**

Trifft nicht zu.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Trifft nicht zu.

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

*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 etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Es wurden die zulassungsrelevanten Studien des pharmazeutischen Unternehmers basierend auf der Einreichung an die EMA identifiziert:

Tabelle 4-27: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
AADC-010	Ja	ja	abgeschlossen (Datenschnitt 2019) / bzw. laufend	Datenschnitt für die Analyse am 27. März 2019: Nachbeobachtung für mindestens 12 Monate (39,9 Monate im Durchschnitt). Datenschnitt für die Analyse am 27. März 2019.	Eladocagene exuparvovec
AADC-011	Ja	ja	abgeschlossen (Datenschnitt 2019) / bzw. laufend	Datenschnitt für die Analyse am 27. März 2019: durchschnittliche Dauer der Nachbeobachtung betrug 11,5 Monate.	Eladocagene exuparvovec
AADC-1601	Ja	ja	abgeschlossen	Nachbeobachtung für mindestens 24 Monate (62,5 Monate im Durchschnitt).	Eladocagene exuparvovec

Geben Sie an, welchen Stand die Information hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information 15. Mai 2022.

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

Tabelle 4-28: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

Trifft nicht zu, es wurden alle identifizierten Studien berücksichtigt.

Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche 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.

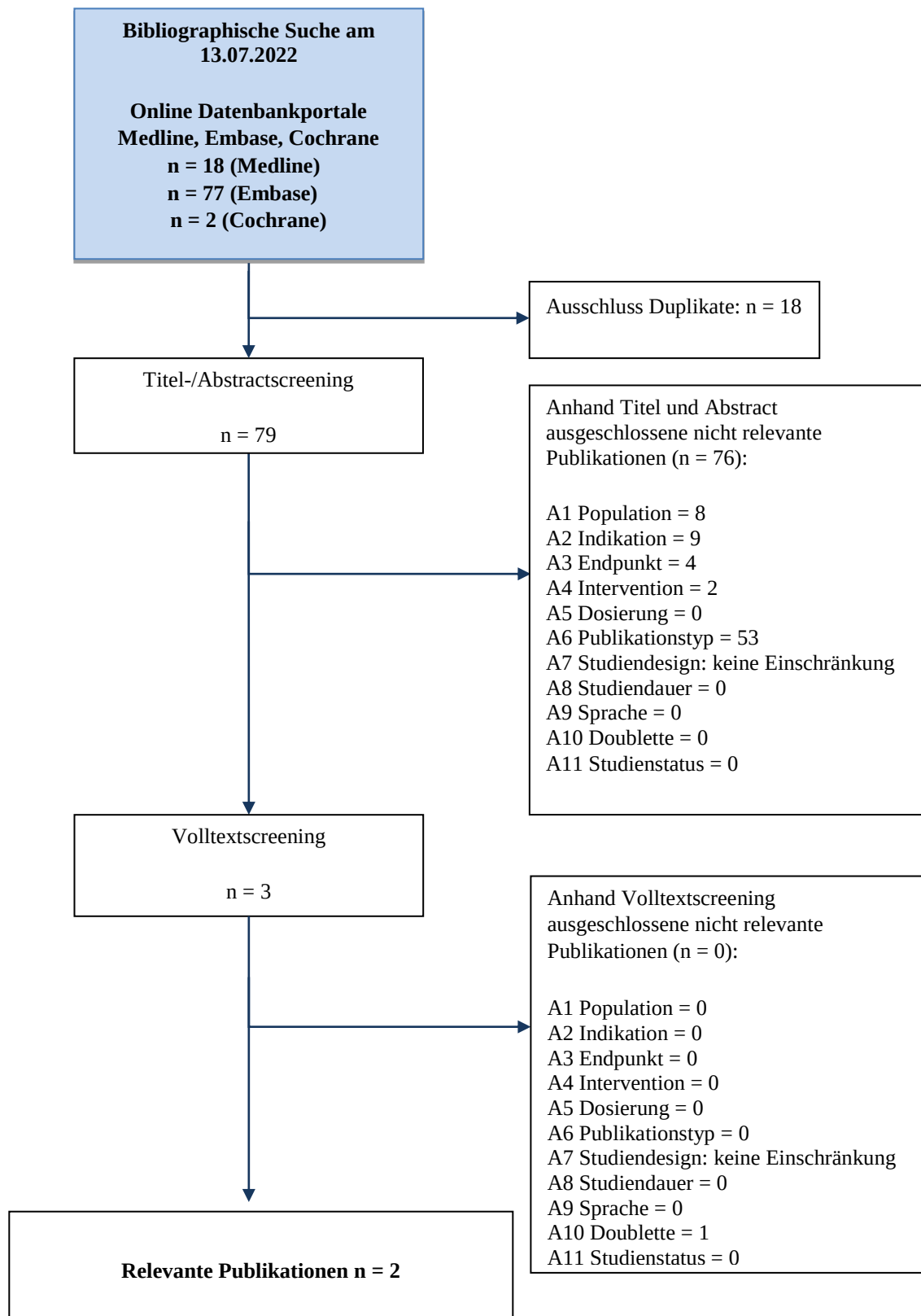


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für den Studienpool für Eladocogene exuparvovec wurde –aus der in Abschnitt 4.3.1.1.2 durchgeführten systematischen Suche – vor RCT-Filter - zwei relevante Publikationen identifiziert: [30], [31]. Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden wie in Abschnitt 4.3.1.1.2 gewählt, jedoch ohne das Kriterium A7 Studientyp.

Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind auch im Anhang 4-C unter C4 dokumentiert.

Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

In der folgenden Tabelle werden die aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifizierten relevanten Studien dargestellt.

Tabelle 4-29: 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 Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
AADC-010	NCT01395641 [32]	ja	Ja [30], [31]	abgeschlossen (Datenschnitt 2019) / bzw. laufend
	EudraCT Number: 2019-003032-23 [33]	ja	Ja [30], [31]	abgeschlossen (Datenschnitt 2019) / bzw. laufend
	WHO NCT01395641 [34]	ja	Ja [30], [31]	abgeschlossen (Datenschnitt 2019) / bzw. laufend
AADC-011	NCT02926066 [35]	ja	Ja [30]	abgeschlossen (Datenschnitt 2019) / bzw. laufend
	EudraCT Number: 2019-003072-39 [36]	ja	Ja [30]	abgeschlossen (Datenschnitt 2019) / bzw. laufend
	WHO NCT02926066 [37]	ja	Ja [30]	abgeschlossen (Datenschnitt 2019) / bzw. laufend
AADC-1601	Es handelt sich um eine Investigator-initiierte Compassionate-use Serie in Taiwan. Finanziert durch Wohltätigkeitsorganisationen und Research Grants. Jeder Patient wurde einzeln durch die Ethikkommission der Universität Taiwan (NTHU) und die Studie wurde durch die Taiwan Food and Drug Administration (TFDA) autorisiert.	ja	Ja [30]	abgeschlossen
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.				

Aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken wurden keine Studien über die in Anhang 4-B dargestellten Studien hinaus identifiziert. Studien, die in B1 ausschliesslich aufgrund des Ausschlusskriteriums „RCT“ (A7) ausgeschlossen wurden, wurden nun berücksichtigt.

Geben Sie an, welchen Stand die Information hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information 13. Juli 2022.

Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. 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 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

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

Tabelle 4-30: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
<Studie 1>	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2013-10-01-D-076) [8] IQWiG Nutzenbewertung (A13-35) [9]	Ja	Nein	Ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Es wurden keine relevanten Studien identifiziert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information 15. Mai 2022.

Resultierender Studienpool

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.3.4 auf. 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 ggf. 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.

Tabelle 4-31: 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)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Einarmig, prospektiv						
AADC-10	ja	ja	nein	ja [38]	ja [32],[33],[34]	Ja [30], [31]
AADC-11	ja	ja	nein	Ja [39]	Ja [35],[36],[37]	Ja [30]
AADC-1601	ja	ja	nein	Ja [40]	nein	Ja [30]
zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
- Siehe Erklärungen unten zur NHDB Kohorte -						
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. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. 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.						

Natural History Database (NHDB) für historischen Vergleich

Da nur einarmige Studien identifiziert wurden, wurde ein historischer Vergleich gegen eine Datenbank mit Patienten einer natürlichen Kohorte erstellt. Als natürliche Kohorte wurden Patienten mit AADC-Mangel herangezogen, die nicht mit einer Gentherapie behandelt wurden.

Dazu wurde eine systematische Literaturrecherche über ein a priori festgelegtes Suchschema durchgeführt.[41] Geeignete Patienten wurden nach einem Datenmanagementplan identifiziert.[42],[5]:

Für die Erstellung der NHDB wurde 2020 ein systematisches Protokoll erstellt und die Suchen bis August 2022 aktualisiert.[41] Dieses legt die Datenbanken und Suchstrategie für die Suche in Medline, Embase und Biosis Previews fest. Es erfolgte diesem Protokoll folgend eine breite Suche lediglich nach der Indikation AADC so dass sich initial kombiniert 1.057 Treffer ergaben, bei der letzten Update-Suche am 15.07.2022 insgesamt 1.250 Treffer nach Entfernung von Duplikaten.[42],[42] Basierend auf den Treffern wurden aufgrund von möglichen oder bestehenden doppelt in der Literatur berichteten Patienten alle Einzelpatienten nach ihren Charakteristika in eine Datenbank extrahiert.[41, 42] So wurden zunächst insgesamt weltweit 237 Patienten identifiziert, von denen für 185 relevante Patienten Daten vorlagen.[5] Es wurden im Verlauf insgesamt 4 Update-Suchen durchgeführt, am 1.4.2021 („Batch A“), 23.3.2022 („Batch B“), 12.5.2022 („Batch C“) und zuletzt am 15.07.2022 („Batch D“). In den Update-Suchen wurde nicht nur nach neuen Patienten gesucht, sondern auch nach aktualisierten Informationen für bereits identifizierte Patienten. So wurde die initial erstellte Datenbank erweitert und beständig aktualisiert.

Aus der erstellten Gesamtdatenbank „NHDB“ wurden dann diejenigen Patienten betrachtet, die an keiner der drei PTC-Studie teilgenommen haben, deren Phenotyp als ‚schwer‘ klassifiziert wurde und die mindestens 24 Monate alt geworden sind. Diese Kriterien entsprechen dabei den Einschlusskriterien der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-1601.

So wurden für die natürliche Kohorte wurden 46 Patienten identifiziert, die bezüglich des Alters und der Krankheitsschwere mit den Studienpopulationen der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-1601 vergleichbar waren und so einen Vergleich mit den vorgelegten AADC-Studien erlaubten. Diese natürliche Kohorte wird in Modul 4 dargestellt.[43]

Der historische Vergleich gegen die natürliche Kohorte wurde auch im Rahmen der Zulassung bei der EMA eingereicht und von der EMA bei der Erteilung der Zulassung berücksichtigt.[6]

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.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 4-32: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
AADC-010	Einarmige, offene Studie der Phase 2.	Patienten mit diagnostiziertem AADC-Mangel über 2 Jahre oder einem Kopfumfang, der groß genug für die Operation war.	Insgesamt wurden 10 Patienten in die Studie aufgenommen und behandelt. Einmalige Behandlung mit einer intraputaminale Infusion mit einer Gesamtdosis von $1,8 \times 10^{11}$ vg Eladocagene exuparvovec.	Einmalige Behandlung der Patienten mit Eladocagene exuparvovec zwischen Oktober 2014 und Dezember 2015. Anschließend Nachbeobachtung für mindestens 12 Monate (39,9 Monate im Durchschnitt). Datenschnitt für die Analyse am 27. März 2019.	Monozentrische Studie, Taiwan. Behandlung der Patienten zwischen Oktober 2014 und Dezember 2015.	Primärer Endpunkt Anzahl der Patienten mit der Fähigkeit zu vollständiger Kontrolle des Kopfes, Sitzen ohne Unterstützung, Stehen mit Unterstützung und Gehen mit Unterstützung nach PDMS-2 Sekundäre Schlüsselpunkte - Gesamtscore und Subskalen des AIMS-Fragebogens - Kognitive und Sprachentwicklung nach Bayley-III - Körperliche Entwicklung
AADC-011	Einarmige, offene Studie der Phase 2.	Patienten mit diagnostiziertem AADC-Mangel über 2 Jahre oder einem Kopfumfang, der groß genug für die Operation war.	Insgesamt wurden 8 Patienten in die Studie aufgenommen und behandelt. Einmalige Behandlung mit einer intraputaminale Infusion mit einer	Einmalige Behandlung der Patienten mit Eladocagene exuparvovec zwischen November 2016 und Juni 2018. Sieben Patienten schlossen die Nachbeobachtung bis	Monozentrische Studie, Taiwan. Behandlung der Patienten zwischen November 2016 und Juni 2018.	Primärer Endpunkt Anzahl der Patienten mit der Fähigkeit zu vollständiger Kontrolle des Kopfes, Sitzen ohne Unterstützung, Stehen mit Unterstützung und Gehen

			Gesamtdosis von $1,8 \times 10^{11}$ vg Eladocagene exuparvovec ($2,4 \times 10^{11}$ vg bei Patienten unter 3 Jahren – für die Nutzenbewertung nicht relevant).	Monat 12 ab; ein Patient befand sich zum Zeitpunkt des Datenschnittes für weitere 6 Monate in der Nachbeobachtungsphase. Die durchschnittliche Dauer der Nachbeobachtung betrug 11,5 Monate. Datenschnitt für die Analyse am 27. März 2019.		mit Unterstützung nach PDMS-2 Sekundäre Schlüsselpunkte - Gesamtscore und Subskalen des AIMS-Fragebogens - Kognitive und Sprachentwicklung nach Bayley-III - Körperliche Entwicklung
AADC-1601	Einarmige Studie der Phase 1	Patienten mit diagnostiziertem AADC-Mangel über 2 Jahre oder einem Kopfumfang, der groß genug für die Operation war.	Insgesamt wurden 8 Patienten in die Studie aufgenommen und behandelt. Einmalige Behandlung mit einer intraputaminale Infusion mit einer Gesamtdosis von $1,8 \times 10^{11}$ vg Eladocagene exuparvovec.	Einmalige Behandlung der Patienten mit Eladocagene exuparvovec. Erste Behandlung im Februar 2010. Anschließende Nachbeobachtung für mindestens 24 Monate (62,5 Monate im Durchschnitt). Studienende am 07. August 2018.	Monozentrische Studie, Taiwan. Erste Behandlung im Februar 2010. Anschließende Nachbeobachtung für mindestens 24 Monate (62,5 Monate im Durchschnitt). Studienende am 07. August 2018.	Primärer Endpunkt Anzahl der Patienten mit der Fähigkeit zu vollständiger Kontrolle des Kopfes, Sitzen ohne Unterstützung, Stehen mit Unterstützung und Gehen mit Unterstützung nach PDMS-2 Sekundäre Schlüsselpunkte - Gesamtscore und Subskalen des AIMS-Fragebogens - Kognitive und Sprachentwicklung nach CDIIT - Körperliche Entwicklung
Quelle: Klinische Studienberichte AADC-010, AADC-011, AADC-1601						

Tabelle 4-33: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Eladocagene exuparvovec	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
AADC-010	Einmalige Behandlung mit einer intraputaminale Infusion mit einer Gesamtdosis von $1,8 \times 10^{11}$ vg Eladocagene exuparvovec. Anschließend Nachbeobachtung für mindestens 12 Monate (39,9 Monate im Durchschnitt).	Patienten mit diagnostiziertem AADC-Mangel über 2 Jahre oder einem Kopfumfang, der groß genug für die Operation war. AADC-Mangel bestätigt durch eine Liquor-Analyse, reduzierte Konzentrationen der Neurotransmitter-Metabolite, HVA und 5-HIAA, bzw. höhere Werte für L-DOPA, zusammen mit mehr als 1 Mutation im AADC-Gen.
AADC-011	Einmalige Behandlung mit einer intraputaminale Infusion mit einer Gesamtdosis von $1,8 \times 10^{11}$ vg Eladocagene exuparvovec. Die durchschnittliche Dauer der Nachbeobachtung betrug 11,5 Monate. ($2,4 \times 10^{11}$ vg bei Patienten unter 3 Jahren – für die Nutzenbewertung nicht relevant).	Patienten mit diagnostiziertem AADC-Mangel über 2 Jahre oder einem Kopfumfang, der groß genug für die Operation war. AADC-Mangel bestätigt durch eine Liquor-Analyse, reduzierte Konzentrationen der Neurotransmitter-Metabolite, HVA und 5-HIAA, bzw. höhere Werte für L-DOPA, zusammen mit mehr als 1 Mutation im AADC-Gen.
AADC-1601	Einmalige Behandlung mit einer intraputaminale Infusion mit einer Gesamtdosis von $1,8 \times 10^{11}$ vg Eladocagene exuparvovec. Anschließend Nachbeobachtung für mindestens 24 Monate (62,5 Monate im Durchschnitt).	Patienten mit diagnostiziertem AADC-Mangel über 2 Jahre oder einem Kopfumfang, der groß genug für die Operation war. AADC-Mangel bestätigt durch eine Liquor-Analyse, reduzierte Konzentrationen der Neurotransmitter-Metabolite, HVA und 5-HIAA, bzw. höhere Werte für L-DOPA, und einem Enzymaktivitätstest oder Screening nach AADC-Genmutationen.
5-HIAA: 5-Hydroxyindolyllessigsäure AADC: Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase HVA: Homovanillinsäure L-DOPA: 3,4-Dihydroxy-Phenylalanin vg: Vektorgenom		
Quelle: Klinische Studienberichte AADC-010, AADC-011, AADC-1601		

Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen (gemäß Fachinformation mit Eladocagene exuparvovec behandelte Patienten) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	AADC-010	AADC-011	AADC-1601
N	10	3	8
Alter zu Baseline in Monaten			
Mittelwert (SD)	52,5 (30,84)	55,0 (13,23)	58,8 (24,84)

	AADC-010	AADC-011	AADC-1601
Median (Min.; Max.)	34,0 (21,0; 102,0)	50,0 (45,0; 70,0)	54,0 (24,0; 99,0)
Alter zum Diagnosezeitpunkt in Monaten			
Mittelwert (SD)	11,40 (7,04)	15,33 (10,97)	15,84 (9,72) ^a
Median (Min.; Max.)	10,5 (1,0; 29,0)	9,0 (9,0; 28,0)	15,0 (4,0; 29,0) ^a
Körpergewicht zu Baseline in kg			
Mittelwert (SD)	12,65 (4,67)	11,17 (0,91)	11,49 (2,67)
Median (Min.; Max.)	10,51 (7,7; 20,5)	11,3 (10,2; 12,0)	10,45 (8,6; 17,0)
Körpergröße zu Baseline in cm			
Mittelwert (SD)	98,60 (17,99)	96,00 (9,54)	96,00 (8,35)
Median (Min.; Max.)	93,00 (79,0; 126,0)	91,00 (90,0; 107,0)	97,50 (85,0; 109,0)
Geschlecht (n,%)			
Männlich	5 (50,0%)	2 (66,7%)	3 (37,5%)
Weiblich	5 (50,0%)	1 (33,3%)	5 (62,5%)
Ethnische Zugehörigkeit (n,%)			
Kaukasisch	1 (10,0%)	0	0
Asiatisch – Chinesisch	9 (90,0%)	2 (66,7%)	0
Asiatisch – Andere	0	1 (33,3%)	8 (100,0%)
Genotyp bzgl. Gründermutation (n,%)			
Homozygot	6 (60,0%)	1 (33,3%)	7 (87,5%)
Heterozygot	4 (40,0%)	2 (66,7%)	1 (12,5%)
Geschwister mit AADC-Mangel (Keine Geschwister, Ja, Nein, Unbekannt) (n,%)			
Keine Geschwister	0	0	1 (12,5%)
Ja	0	0	0
Nein	9 (90,0%)	3 (100,0%)	7 (87,5%)
Unbekannt	1 (10,0%)	0	0
Anzahl der Geschwister mit AADC-Mangel (0, 1, 2, ≥3) (n,%)			
0	10 (100,0%)	3 (100,0%)	8 (100,0%)
1	0	0	0
2	0	0	0
≥ 3	0	0	0
Alter bei Einsetzen der Symptome (≤ 6 Monate, ≤ 12 Monate, > 12 Monate, Unbekannt) (n,%)			
≤ 6 Monate	9 (90,0%)	1 (33,3%)	2 (25,0%)
≤ 12 Monate	1 (10,0%)	2 (66,7%)	0
> 12 Monate	0	0	5 (62,5%)
Unbekannt	0	0	1 (12,5%)

	AADC-010	AADC-011	AADC-1601
Dauer der Nachbeobachtung in Monaten			
Mittelwert (SD)	39,9 (12,03)	12,3 (0,19)	62,5 (2,70)
Median (Min.; Max.)	45,7 (12,2; 49,1)	12,3 (12,2; 12,6)	62,2 (59,9; 68,3)
a: Ein Patient gab kein Alter zum Diagnosezeitpunkt an; daher N = 7.			
5-HIAA: 5-Hydroxyindolylelessigsäure; AADC: Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase; HVA: Homovanillinsäure; L-DOPA: 3,4-Dihydroxy-Phenylalanin; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); vg: Vektorgenom			
Quelle: Klinische Studienberichte AADC-010, AADC-011, AADC-1601			

Tabelle 4-35: Charakterisierung der Studienpopulationen (gemäß Fachinformation mit Eladocagene exuparvovec behandelte Patienten): Vorbehandlungen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	AADC-010	AADC-011	AADC-1601
N	10	3	8
Allergene (Albumin)	1 (10,0%)	0	0
Allgemeinanästhetika	4 (40,0%)	1 (33,3%)	7 (87,5%)
Andere Analgetika und Antipyretika	3 (30,0%)	1 (33,3%)	3 (37,5%)
Andere Antianämika	0	0	1 (12,5%)
Andere Antibiotika	1 (10,0%)	0	0
Andere Beta-Laktam-Antibiotika	1 (10,0%)	1 (33,3%)	5 (62,5%)
Andere Diagnostika	1 (10,0%)	0	0
Andere Mineralstoffe	1 (10,0%)	0	0
Andere Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen zur systemischen Anwendung	1 (10,0%)	0	0
Andere Rhinologika	1 (10,0%)	0	0
Andere Vitaminpräparate, rein	8 (80 %)	0	2 (25,0%)
Antazida	2 (20,0%)	0	1 (12,5%)
Antibiotika zur topischen Anwendung	1 (10,0%)	0	1 (12,5%)
Anticholinergika	2 (20,0%)	1 (33,3%)	0
Antidepressiva	0	0	1 (12,5%)
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	2 (20,0%)	2 (66,7%)	1 (12,5%)
Antiinfektiva und Antiseptika, exkl. Kombinationen	0	0	1 (12,5%)
Antiphlogistika	1 (10,0%)	0	4 (50,0%)

	AADC-010	AADC-011	AADC-1601
Antiphlogistika/Antirheumatika	2 (20,0%)	0	2 (25,0%)
Antithrombotika	1 (10,0%)	0	0
Antitussiva	1 (10,0%)	0	0
Antitussiva und Expektoranzien, Kombinationen	0	1 (33,3%)	0
Belladonna und Derivate	1 (10,0%)	0	2 (25,0%)
Beta-Laktam-Antibiotika/ Penicilline	3 (30,0%)	1 (33,3%)	2 (25,0%)
Blut und verwandte Produkte	2 (20,0%)	0	0
Corticosteroide und Antiinfektiva in Kombination	0	0	1 (12,5%)
Corticosteroide zur systemischen Anwendung	2 (20,0%)	0	0
Corticosteroide, rein	3 (30,0%)	0	0
Dekongestiva und andere Rhinologika zur topischen Anwendung	2 (20,0%)	0	0
Dopaminerge Mittel	8 (80,0%)	2 (66,7%)	4 (50,0%)
Eisen-haltige Zubereitungen	0	0	1 (12,5%)
Expektorantien	7 (70,0%)	2 (66,7%)	4 (50,0%)
High-Ceiling-Diuretika	1 (10,0%)	0	0
Husten-Mischung (nicht weiter beschrieben)	0	0	1 (12,5%)
Hypnotika und Sedativa	9 (90,0%)	2 (66,7%)	7 (87,5%)
Inhalative Sympathomimetika	5 (50,0%)	0	3 (37,5%)
Insuline und Analoga	0	0	1 (12,5%)
Intestinale Adsorbenzien	1 (10,0%)	0	0
Intestinale Antiinfektiva	1 (10,0%)	0	0
Intestinale Antiphlogistika	0	0	1 (12,5%)
Intravenöse Lösungen	1 (10,0%)	3 (100,0%)	2 (25,0%)
Intravenöse Lösungen, Additiva	0	0	1 (12,5%)
Kalium	0	0	1 (12,5%)
Kardiotonika, inkl. Herzglykoside	3 (30,0%)	0	3 (37,5%)
Makrolide, Lincosamide und Streptogramine	1 (10,0%)	0	1 (12,5%)
Mikrobielle Antidiarrhoika	2 (20,0%)	0	1 (12,5%)
Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen	0	0	1 (12,5%)

	AADC-010	AADC-011	AADC-1601
Mittel bei peptischem Ulkus und gastroösophagealer Reflux-krankheit	2 (20,0%)	1 (33,3%)	3 (37,5%)
Mittel zur Behandlung von Hämorrhoiden und Analfissuren	3 (30,0%)	0	1 (12,5%)
Muskelrelaxanzien, peripher wirkende Mittel	1 (10,0%)	0	3 (37,5%)
Mydratika und Zykloplegika	1 (10,0%)	0	0
Nasale Dekongestiva zur systemischen Anwendung	1 (10,0%)	1 (33,3%)	1 (12,5%)
Opioide	0	0	2 (25,0%)
Platycodon grandiflorus	2 (20,0%)	0	0
Prokinetika	0	0	2 (25,0%)
Psychostimulanzien	0	1 (33,3%)	0
Stomatologika	3 (30,0%)	1 (33,3%)	2 (25,0%)
Sulfonamide und Trimethoprim	1 (10,0%)	0	0
Topische Mittel gegen Gelenk- und Muskelschmerzen	0	2 (66,7%)	0
Virale Impfstoffe	1 (10,0%)	0	0
Vitamin B12 und Folsäure	6 (60,0%)	1 (33,3%)	4 (50,0%)
Vitamin K und andere Hämostatika	0	0	1 (12,5%)
Quelle: Klinische Studienberichte AADC-010, AADC-011, AADC-1601			

Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen (gemäß Fachinformation mit Eladocagene exuparvovec behandelte Patienten): Beimedikation nach Applikation von Eladocagene exuparvovec – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	AADC-010^a	AADC-011	AADC-1601^b
N	10	3	8
Aknemittel zur topischen Anwendung	1 (10,0%)	0	0
Allergene (Albumin)	9 (90,0%)	0	0
Allgemeinanästhetika	4 (40,0%)	0	1 (12,5%)
Andere Analgetika und Antipyretika	10 (100,0%)	3 (100,0%)	0
Andere Antibiotika	0	0	0
Andere Antidiabetika	1 (10,0%)	1 (33,3%)	0
Andere Antidiarrhoika	0	1 (33,3%)	0

	AADC-010^a	AADC-011	AADC-1601^b
Andere Beta-Laktam-Antibiotika	9 (90,0%)	3 (100,0%)	4 (50,0%)
Andere Gynäkologika	0	0	1 (12,5%)
Andere inhalative Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	1 (10,0%)	1 (33,3%)	0
Andere Mineralstoffe	5 (50,0%)	0	0
Andere Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen zur systemischen Anwendung	1 (10,0%)	0	1 (12,5%)
Andere Mittel für den Respirationstrakt	0	1 (33,3%)	0
Andere Vitaminpräparate, rein	2 (20,0%)	0	3 (37,5%)
Antazida	8 (80,0%)	3 (100,0%)	1 (12,5%)
Antibiotika zur topischen Anwendung	4 (40,0%)	0	1 (12,5%)
Anticholinergika	0	1 (33,3%)	2 (25,0%)
Antidepressiva	0	0	1 (12,5%)
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	7 (70,0%)	3 (100,0%)	1 (12,5%)
Antiinfektiva	0	2 (66,7%)	1 (12,5%)
Antimykotika zur topischen Anwendung	1 (10,0%)	0	0
Antiphlogistika	10 (100,0%)	2 (66,7%)	0
Antipruriginosa, inkl. Antihistaminika, Anästhetika	0	1 (33,3%)	0
Antipsychotika	10 (100,0%)	3 (100,0%)	5 (62,5%)
Antirheumatika, nicht-systemisch	2 (20,0%)	1 (33,3%)	0
Antiseptika und Desinfektionsmittel	1 (10,0%)	0	0
Antithrombotika	1 (10,0%)	0	1 (12,5%)
Antitussiva und Expektoranzien, Kombinationen	2 (20,0%)	3 (100,0%)	0
Bakterielle und virale Impfstoffe, kombiniert	1 (10,0%)	0	0
Belladonna und Derivate	3 (30,0%)	0	0
Beta-Laktam-Antibiotika/Penicilline	8 (80,0%)	3 (100,0%)	0
Blut und verwandte Produkte	3 (30,0%)	3 (100,0%)	8 (100,0%)
Chinolone	1 (10,0%)	0	0

	AADC-010^a	AADC-011	AADC-1601^b
Corticosteroide zur systemischen Anwendung	1 (10,0%)	0	0
Corticosteroide, rein	7 (70,0%)	2 (66,7%)	1 (12,5%)
Dekongestiva und andere Rhinologika zur topischen Anwendung	2 (20,0%)	1 (33,3%)	0
Digestiva, inkl. Enzyme	1 (10,0%)	0	0
Direkt wirkende antivirale Mittel	1 (10,0%)	0	0
Dopaminerge Mittel	4 (40,0%)	1 (33,3%)	4 (50,0%)
Expektorantien	10 (100,0%)	3 (100,0%)	1 (12,5%)
High-Ceiling-Diuretika	1 (10,0%)	0	0
Hypnotika und Sedativa	10 (100,0%)	3 (100,0%)	3 (37,5%)
Inhalative Sympathomimetika	8 (80,0%)	3 (100,0%)	2 (25,0%)
Intestinale Adsorbentien	3 (30,0%)	1 (33,3%)	0
Intestinale Antiinfektiva	1 (10,0%)	0	0
Intestinale Antiphlogistika	1 (10,0%)	0	0
Intravenöse Lösungen	8 (80,0%)	3 (100,0%)	0
Intravenöse Lösungen, Additiva	2 (20,0%)	1 (33,3%)	1 (12,5%)
Kardiostimulanzien, exkl. Herzglykoside	9 (90,0%)	2 (66,7%)	0
Makrolide, Lincosamide und Streptogramine	3 (30,0%)	2 (66,7%)	0
Medizinische Verbände mit Antiinfektiva	2 (20,0%)	0	0
Mikrobielle Antidiarrhoika	4 (40,0%)	1 (33,3%)	1 (12,5%)
Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen	0	0	2 (25,0%)
Mittel bei peptischem Ulkus und gastroösophagealer Refluxkrankheit	6 (60,0%)	2 (66,7%)	5 (62,5%)
Mittel zur Behandlung von Hämorrhoiden und Analfissuren	6 (60,0%)	3 (100,0%)	0
Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, rein	0	0	1 (12,5%)
Muskelrelaxanzien, peripher wirkende Mittel	5 (50,0%)	3 (100,0%)	3 (37,5%)
Muskelrelaxanzien, zentral wirkende Mittel	0	0	1 (12,5%)
Mydratika und Zykloplegika	1 (10,0%)	0	1 (12,5%)

	AADC-010 ^a	AADC-011	AADC-1601 ^b
Nasale Dekongestiva zur systemischen Anwendung	4 (40,0%)	3 (100,0%)	0
Platycodon grandiflorus	6 (60,0%)	0	0
Prokinetika	2 (20,0%)	1 (33,3%)	2 (25,0%)
Stomatologika	3 (30,0%)	2 (66,7%)	0
Topische Mittel gegen Gelenk- und Muskelschmerzen	0	2 (66,7%)	0
Virale Impfstoffe	2 (20,0%)	2 (66,7%)	0
Vitamin B12 und Folsäure	0	1 (33,3%)	3 (37,5%)
a: innerhalb von 24 Monaten nach der Behandlung, b: innerhalb von 60 Monaten nach der Behandlung			
Quelle: Klinische Studienberichte AADC-010, AADC-011, AADC-1601			

Tabelle 4-37: Charakterisierung der Studienpopulationen – NHDB

NHDB	
Alter zum Diagnosezeitpunkt in Monaten^a	
N	36
Mittelwert (SD)	34,2 (26,20)
Median (Min.; Max.)	28,8 (3,0; 108,0)
Geschlecht (n,%)	
N	46
Männlich	24 (52,2%)
Weiblich	16 (34,8%)
Unbekannt	6 (13,0%)
Ethnische Zugehörigkeit (n,%)	
N	46
Kaukasisch	6 (13,0%)
Asiatisch – Chinesisch	20 (43,5%)
Asiatisch – Andere	10 (21,7%)
Unbekannt	10 (21,7%)
Genotyp bzgl. Gründermutation (n/N,%)^a	
N	18
Homozygot	10 (55,6%)
Heterozygot	8 (44,4%)
a: Information für Alter und Gründermutation liegt nicht für alle Patienten vor.	
SD: Standardabweichung (Standard Deviation)	
Quelle: PTC-NHDB Analysen [43],[41, 42]	

Für die Nutzenbewertung von Eladocagene exuparvovec werden die Studien AADC-010, AADC-011, AADC-1601 herangezogen. Im Folgenden werden diese Studien zusammenfassend beschrieben, im Hinblick auf Studiendesign, patientenrelevante Endpunkte, Patientencharakteristika und die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Im Rahmen der Nutzenbewertung von Eladocagene exuparvovec werden die Patienten herangezogen, die gemäß Fachinformation von UpstazaTM die Gesamtdosis von $1,8 \times 10^{11}$ vg Eladocagene exuparvovec erhalten haben.

AADC-010:

Studiendesign

Bei der Studie AADC-010 für die Behandlung des AADC-Mangels handelt es sich um eine einarmige, offene Studie der Phase 1/2 zur Evaluierung der Sicherheit und Wirksamkeit von Eladocagene exuparvovec in Kindern mit AADC-Mangel. In die Studie AADC-010 wurden 10 Patienten im Alter von 21 Monaten bis 102 Monaten (zu Baseline) mit validierter AADC-Diagnose und klinischen Symptomen des AADC-Mangels eingeschlossen. Die Patienten der Studie AADC-010 erhielten eine einmalige Injektion von AAV2-hAADC (Eladocagene exuparvovec) ins Putamen. Die Studiendauer betrug insgesamt 5 Jahre.

Patientenrelevante Endpunkte

Der primäre Endpunkt war die motorische Entwicklung mittels PDMS-2-Test.

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in der Studie erhoben und werden im vorliegenden Dossier ausgewertet:

- Mortalität:
 - Gesamtüberleben
- Morbidität:
 - Motorische Funktion:
 - Gesamtscore und Subskalen zentraler motorischer Funktionen aus PDMS-2 („Kontrolle des Kopfes“, „Sitzen ohne Unterstützung“, „Stehen mit Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“)
 - Gesamtscore und Subskalen anderer Funktionen aus PDMS-2
 - Gesamtscore und Subskalen aus AIMS
 - Kognitive und Sprachentwicklung nach Bayley-III
 - Körperliche Entwicklung

- Körpergewicht
- AADC-bezogene Symptome: oculogyre Krise (Blickkrampf), Schlappheit, Körperglied-Dystonie, Stimulus-provozierte Dystonie
- Muskelkraft
- DTR-Ansprechen (Sehnenreflexe)
- Objektives Ansprechen (ergänzend dargestellt):
 - Patienten mit positivem neutralisierenden Antikörpertiter
 - PET-Bildgebung (linkes und rechtes Putamen, Okzipitallappen, spezifische Aufnahme)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Keine Daten erhoben.
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Jegliche UE, insgesamt und nach MedDRA SOC und PT (mindestens 10% Inzidenz)
 - Schwerwiegende UE, insgesamt und nach MedDRA SOC und PT (mindestens 5% Inzidenz)
 - Schwere UE, insgesamt und nach MedDRA SOC und PT (mindestens 5% Inzidenz)

AADC-011:***Studiendesign***

Bei der Studie AADC-011 für die Behandlung des AADC-Mangels handelt es sich um eine einarmige, offene Studie der Phase 2 zur Evaluierung der Sicherheit und Wirksamkeit von Eladocogene exuparvovec in Kindern mit AADC-Mangel. In die Studie AADC-011 wurden Patienten im Alter von 21 Monaten bis 70 Monaten mit validierter AADC-Diagnose und klinischen Symptomen des AADC-Mangels eingeschlossen. Die Patienten der Studie AADC-011 erhielten eine einmalige Injektion von AAV2-hAADC ins Putamen. Die Studiendauer betrug insgesamt 2 Jahre.

Patientenrelevante Endpunkte

Der primäre Endpunkt war die motorische Entwicklung mittels PDMS-2-Test.

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in der Studie erhoben und werden im vorliegenden Dossier ausgewertet:

- Mortalität:
 - Gesamtüberleben
- Morbidität:
 - Motorische Funktion:
 - Gesamtscore und Subskalen zentraler motorischer Funktionen aus PDMS-2 („Kontrolle des Kopfes“, „Sitzen ohne Unterstützung“, „Stehen mit Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“)
 - Gesamtscore und Subskalen anderer Funktionen aus PDMS-2
 - Gesamtscore und Subskalen aus AIMS
 - Kognitive und Sprachentwicklung nach Bayley-III
 - Körperliche Entwicklung
 - Körpergewicht
 - AADC-bezogene Symptome: oculogyre Krise (Blickkrampf), Schlappheit, Körperglied-Dystonie, Stimulus-provozierte Dystonie
 - Muskelkraft
 - DTR-Ansprechen (Sehnenreflexe)
 - Objektives Ansprechen (ergänzend dargestellt):
 - Patienten mit positivem neutralisierenden Antikörpertiter
 - PET-Bildgebung (linkes und rechtes Putamen, Okzipitallappen, spezifische Aufnahme)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Keine Daten erhoben.
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Jegliche UE, insgesamt und nach MedDRA SOC und PT (mindestens 10% Inzidenz)

- Schwerwiegende UE, insgesamt und nach MedDRA SOC und PT (mindestens 5% Inzidenz)
- Schwere UE, insgesamt und nach MedDRA SOC und PT (mindestens 5% Inzidenz)

AADC-1601:***Studiendesign***

Das primäre Ziel dieser einarmigen, interventionellen Studie war die Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der intraputaminalen Injektion von Eladocagene exuparvovec bei Kindern mit AADC-Mangel über einen Zeitraum von bis zu 60 Monaten nach Verabreichung des Medikaments. In die Studie AADC-1601 wurden Patienten im Alter von 24 Monaten bis 99 Monaten mit bestätigter AADC-Diagnose eingeschlossen. Die Patienten der Studie AADC-1601 hatten im Rahmen eines Compassionate-Use-Programms eine einmalige Injektion von AAV2-hAADC ins Putamen erhalten, das Studienprotokoll von AADC-1601 bezieht sich auf die Nachbeobachtung. Die durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer betrug 62,5 Monate.

Patientenrelevante Endpunkte

Der primäre Endpunkt war die motorische Entwicklung mittels PDMS-2-Test.

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in der Studie erhoben und werden im vorliegenden Dossier ausgewertet:

- Mortalität:
 - Gesamtüberleben
- Morbidität:
 - Motorische Funktion:
 - Gesamtscore und Subskalen zentraler motorischer Funktionen aus PDMS-2 („Kontrolle des Kopfes“, „Sitzen ohne Unterstützung“, „Stehen mit Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“)
 - Gesamtscore und Subskalen anderer Funktionen aus PDMS-2
 - Gesamtscore und Subskalen aus AIMS
 - Kognitive und Sprachentwicklung nach CDIIT
 - Körperliche Entwicklung

- Körpergewicht
- AADC-bezogene Symptome: oculogyre Krise (Blickkrampf), Schlappheit, Körperglied-Dystonie, Stimulus-provozierte Dystonie
- Muskelkraft
- DTR-Ansprechen (Sehnenreflexe)
- Objektives Ansprechen (ergänzend dargestellt):
 - Patienten mit positivem neutralisierenden Antikörpertiter
 - PET-Bildgebung (linkes und rechtes Putamen, Okzipitallappen, spezifische Aufnahme)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Keine Daten erhoben.
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Jegliche UE, insgesamt und nach MedDRA SOC und PT (mindestens 10% Inzidenz)
 - Schwerwiegende UE, insgesamt und nach MedDRA SOC und PT (mindestens 5% Inzidenz)
 - Schwere UE, insgesamt und nach MedDRA SOC und PT (mindestens 5% Inzidenz)

Aufgrund der Einmalgabe wurden keine Therapieabbrüche wegen UE erhoben. Auch wurden prospektiv keine UE von besonderem Interesse (AESI) definiert. Damit können keine Ergebnisse zu Therapieabbrüchen wegen UE gesamt und auf PT und SOC Ebene sowie AESI berichtet werden.

Historischer Vergleich AADC-Studien vs. natürliche Kohorte (NHDB)

Studiendesign

Bei der Vergleichsgruppe handelt es sich um eine einarmige natürliche historische Kontrolle auf Basis von Fallserien und Fallberichten, die in einer systematischen Literaturrecherche identifiziert wurden.[5, 41, 42] Diese Kontrolle wurde auch im regulatorischen Dossier für die EMA dargestellt und bildet die Basis für die Bewertung der Zulassungsfähigkeit von Eladocagene exuparvovec im Vergleich zu dieser natürlichen Kohorte.[6] Dabei wurden nur diejenigen Fälle in die Analysen aufgenommen, die gemäß der Einschlusskriterien der AADC-Studien ein Alter von mindestens 24 Monaten erreicht haben, der Krankheitsstatus als schwer eingestuft wurde und die keiner der PTC-Studien teilgenommen hatten. Auch wurde in der

Datenbank der natürlichen Kohorte geprüft, ob Patienten mehrfach berichtet worden sind. Mehrfacheinträge für Patienten wurden zusammengeführt und der Patient mit einem Datensatz in die Analyse aufgenommen. Diese Kriterien wurde für jeden Einzelfall geprüft, um Doppeleinschlüsse der Patienten zu vermeiden.

Nicht für alle eingeschlossenen Patienten sind demographische Daten berichtet, bezogen auf Patienten mit berichteten Daten waren die Patienten der natürlichen Kohorte im Median 29 Monate alt, 52% der Patienten waren männlich, 13% waren Kaukasier und 65% asiatischer Abstammung. Für 18 Patienten war der Genotyp bzgl. Gründermutation berichtet. Dabei wurde bei Genotyp als homozygot in 56% der Patienten und als heterozygot in 44% der Patienten berichtet.

Patientenrelevante Endpunkte

Für die folgenden Endpunkte wird ein historischer Vergleich der gepoolten AADC-Studien (Behandlung mit Eladocagene exuparvovec) mit einer natürlichen Kohorte auf Basis einer Datenbank (Natural History Database, NHDB) vorgelegt:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Motorische Funktion: Erreichen der motorischen Meilensteine (Erreichen der Kopfkontrolle, Erreichen des Sitzens ohne Unterstützung, Erreichen des Gehens mit Unterstützung)

Als natürliche Kohorte wurden Patienten mit AADC-Mangel herangezogen, die nicht mit einer Gentherapie behandelt wurden. Basis für die natürliche Kohorte ist eine anhand der Literatur erstellte Datenbank (Natural History Database, NHDB). Dazu wurde eine systematische Literaturrecherche über ein a priori festgelegtes Suchschema durchgeführt, geeignete Patienten wurden nach einem Datenmanagementplan identifiziert. Für die natürliche Kohorte wurden 45 Patienten identifiziert, welche einen Vergleich mit den vorgelegten AADC-Studien erlaubten, da hierfür geeignete Daten berichtet sind. Aus der NHDB wurden dabei nur diejenigen Patienten betrachtet, die nicht an einer PTC-Studie teilgenommen haben, deren Phänotyp als ‚schwer‘ klassifiziert wurde und die mindestens 24 Monate alt geworden sind.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Von einer Übertragbarkeit der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-1601 auf den deutschen Versorgungskontext wird ausgegangen. Obwohl die Studienpopulationen der drei hersteller-eigenen Studien asiatischer Herkunft sind, gibt es keine Hinweise darauf, dass die

Krankheit von der ethnischen Herkunft abhängig ist oder diesbezüglich Unterschiede aufweist. Da sich die Intervention auf einen einmaligen Eingriff beschränkt und sich die Studien daher primär auf die Nachbeobachtung beziehen, welche mit überwiegend mit validierten und international anerkannten Untersuchungen und Fragebögen gestaltet wurde, kann eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext angenommen werden.

Vergleichbarkeit der Studienpopulationen AADC-010, AADC-011, AADC-1601, NHDB

Die Patientencharakteristika der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-1601 sind sehr ähnlich (s. Tabelle 4-34), was auf die sehr ähnlichen Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zurückzuführen ist. Einzig bezüglich des Genotyps und des Zeitpunkts des Auftretens der Symptome zeigen sich Unterschiede. Diese müssen allerdings auch unter Berücksichtigung der kleinen Stichprobenumfänge zu Studie interpretiert werden. Der Pool aus allen drei Studien wird daher als relevante Population für die Analyse der Studien selbst als auch für den historischen Vergleich angesehen.

Für den Pool zeigt sich eine hohe Vergleichbarkeit mit der NHDB in Bezug auf die Geschlechterverteilung mit dem Anteil männlicher Patienten von 48% vs. 52%, der ethnischen Zugehörigkeit mit Patienten asiatischer Zugehörigkeit von 95% vs. 65% und des Genotyps mit homozygotem Typ in 67% vs. 56%. Das Alter zum Diagnosezeitpunkt liegt im Median bei 9 bis 15 Monaten in den herstellereigenen Studien gegenüber 29 Monaten in der NHDB.

4.3.2.3.2 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 4-38: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Studien 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			
AADC-010	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend ^a	ja	- ^b
AADC-011	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend ^a	ja	- ^b
AADC-1601	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend ^a	ja	- ^b
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie							
NHDB	Nicht zutreffend ^c	Nicht zutreffend ^c	Nicht zutreffend ^c	Nicht zutreffend ^c	Nicht zutreffend ^c	ja	- ^b
^a Es handelt sich um eine (einarmige), offene Studie. ^b Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nur für RCT ^c Es handelt sich um eine Datenbank mit Patienten einer natürlichen Kohorte							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-1601 sind einarmige Studien. Die Studie war nicht verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Verzerrungsaspekte vor. Entsprechend den Dossievorgaben kann keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotentials vorgenommen werden.

Für die natürliche Kohorte (NHDB) kann das Verzerrungspotential entsprechend der Dossievorgaben ebenfalls nicht bewertet werden. Die natürliche Kohorte war nicht randomisiert und nicht verblindet. Für die dargestellten Endpunkte (Gesamtüberleben, Erreichen der motorischen Meilensteine Kontrolle des Kopfes, Sitzen ohne Unterstützung und Gehen ohne Unterstützung) ist nicht von einer ergebnisabhängigen Berichterstattung auszugehen. Hinweise auf weitere Verzerrungsaspekte liegen nicht vor.

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.

Tabelle 4-39: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität	Morbidität: Motorische Funktion	Morbidität: Kognitive und Sprachentwicklung
AADC-010	Ja	Ja	Ja
AADC-011	Ja	Ja	Ja
AADC-1601	Ja	Ja	Ja
Historischer Vergleich AADC-Studien vs. natürliche Kohorte (NHDB)	Ja	Ja	Nein
	Morbidität: Körperliche Entwicklung	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse (UE)
AADC-010	Ja	Nein	Ja
AADC-011	Ja	Nein	Ja
AADC-1601	Ja	Nein	Ja
Historischer Vergleich AADC-Studien vs. natürliche Kohorte (NHDB)	Nein	Nein	Nein

Ergänzend wird das objektive Ansprechen anhand eines Antikörpertests und PET-Bildgebung für die Patienten der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-1601 dargestellt.

4.3.2.3.1 Endpunkt Mortalität: Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von Mortalität: Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AADC-010	Die Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse (UE) als UE mit Todesfolge erhoben. Darüber hinaus wurde auch der Zeitpunkt des Todes erfasst und in Relation zum Diagnosezeitpunkt des AADC-Mangels ausgewertet. Dargestellt wird die Anzahl und der Anteil der Todesfälle sowie die mediane Überlebenszeit mit 95%-Konfidenzintervall (95%-KI), bestimmt mit der Kaplan-Meier-Methode. Die Auswertung erfolgte auf Basis der Safety-Population. Es wurde der zweite Datenschnitt der integrierten Datenanalyse genutzt. Die Daten werden auch gepoolt für die AADC-Studien dargestellt.
AADC-011	Die Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse (UE) als UE mit Todesfolge erhoben. Darüber hinaus wurde auch der Zeitpunkt des Todes erfasst und in Relation zum Diagnosezeitpunkt des AADC-Mangels ausgewertet. Dargestellt wird die Anzahl und der Anteil der Todesfälle sowie die mediane Überlebenszeit mit 95%-Konfidenzintervall (95%-KI), bestimmt mit der Kaplan-Meier-Methode. Die Auswertung erfolgte auf Basis der Safety-Population. Es wurde der zweite Datenschnitt der integrierten Datenanalyse genutzt. Die Daten werden auch gepoolt für die AADC-Studien dargestellt.
AADC-1601	Die Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse (UE) als UE mit Todesfolge erhoben. Darüber hinaus wurde auch der Zeitpunkt des Todes erfasst und in Relation zum Diagnosezeitpunkt des AADC-Mangels ausgewertet. Dargestellt wird die Anzahl und der Anteil der Todesfälle sowie die mediane Überlebenszeit mit 95%-Konfidenzintervall (95%-KI), bestimmt mit der Kaplan-Meier-Methode. Die Auswertung erfolgte auf Basis der Safety-Population. Es wurde der zweite Datenschnitt der integrierten Datenanalyse genutzt. Die Daten werden auch gepoolt für die AADC-Studien dargestellt.
Natürliche Kohorte (NHDB)	Basierend auf einer Literaturrecherche wurde eine Datenbank für eine natürliche Kohorte erstellt (Natural History Database, NHDB), die nicht mit einer Gentherapie behandelt wurden. Für die Patienten in der natürlichen Kohorte sind die Todesfälle dokumentiert. Dies erlaubt einen historischen Vergleich einer natürlichen Population mit der Behandlung in den AADC-Studien bezüglich des Gesamtüberlebens. Dargestellt wird für die gepoolten AADC-Studien sowie die Patienten der natürlichen Kohorte (NHDB) die Anzahl und der Anteil der Todesfälle. Für den Vergleich der beiden Gruppen wurde die Hazard-Ratio bezüglich des Gesamtüberlebens mit 95%-KI und p-Wert über ein Cox-Modell ermittelt. Das Gesamtüberleben wird mit einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Die Auswertung erfolgte auf Basis der Safety-Population der AADC-Studien und der Patienten der natürlichen Kohorte (NHDB), für die verwertbare Daten berichtet sind. Aus der NHDB wurden nur diejenigen Patienten betrachtet, die nicht an einer PTC-Studie teilgenommen haben, deren Phenotyp als ‚schwer‘ klassifiziert wurde und die mindestens 24 Monate alt geworden sind.

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.

Da die Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-1601 keine RCT sind, kann entsprechend den Dossievorgaben keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotentials vorgenommen werden. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte nicht verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der Safety-Population, damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Verzerrungsaspekte vor.

Für den historischen Vergleich der AADC-Studien vs. natürliche Kohorte (Natural History Database, NHDB) kann das Verzerrungspotential auf Endpunktebene entsprechend der Dossievorgaben ebenfalls nicht bewertet werden. Die natürliche Kohorte war nicht randomisiert und nicht verblindet, das ITT-Prinzip trifft für die anhand der Literatur erstellte Datenbank NHDB insofern zu, dass alle identifizierten Quellen einbezogen wurden. Beim Endpunkt Gesamtüberleben ist nicht von einer ergebnisabhängigen Berichterstattung auszugehen. Hinweise auf weitere Verzerrungsaspekte liegen nicht vor.

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.

4.3.2.3.3.1.1 Anzahl Todesfälle und Gesamtüberleben

Tabelle 4-41: Ergebnisse für "Mortalität: Gesamtüberleben" aus weiteren Untersuchungen.

Studie	Anzahl Patienten	Anzahl Todesfälle	Anzahl zensierter Patienten	Mediane Überlebenszeit [95%-KI]
AADC-010	10	1 (10,0%)	9 (90,0%)	n.b. [12,19; n.b.]
AADC-011	3	0 (0,0%)	3 (100,0%)	n.b. [n.b.; n.b.]
AADC-1601	8	1 (12,5%)	7 (87,5%)	n.b. [63,44; n.b.]
Gepoolte AADC-Studien	21	2 (9,5%)	19 (90,5%)	63,44 [63,44; n.b.]
Die Auswertung erfolgte auf Basis der Safety-Population der Studien. Es wurde der zweite Datenschnitt der integrierten Sicherheitsanalyse genutzt.				
KI = Konfidenzintervall; n.b. = nicht berechenbar				

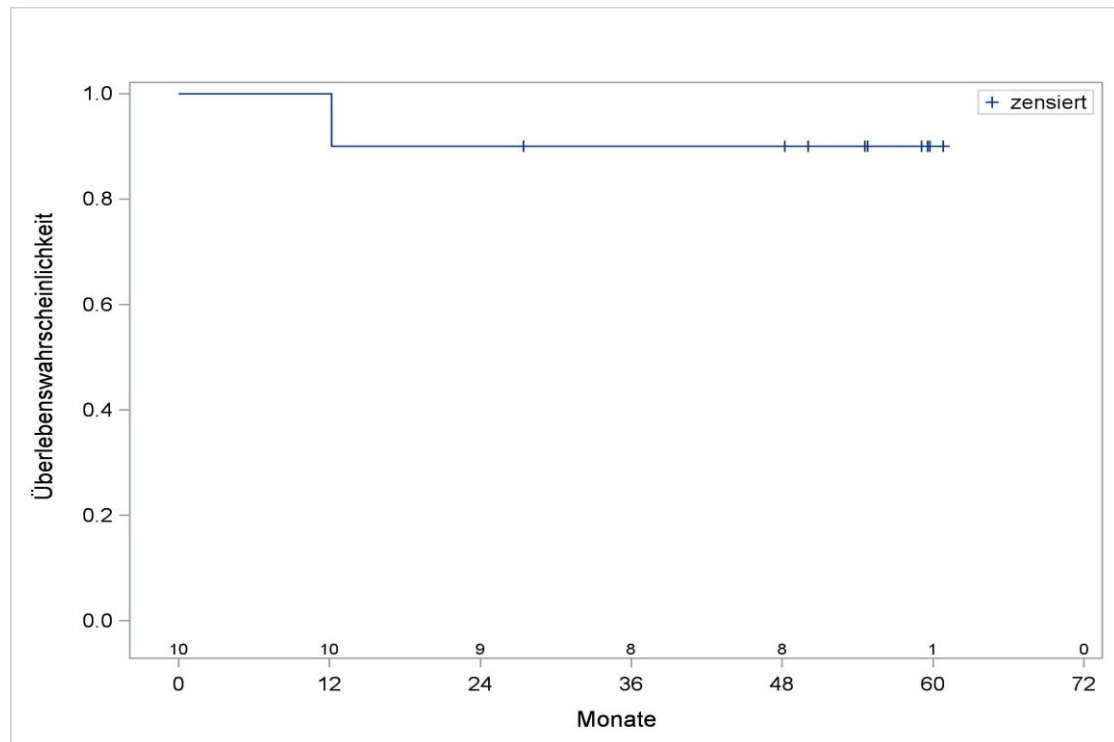


Abbildung 4: Kaplan-Meier Plot für Mortalität: Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen, Studie AADC-010.

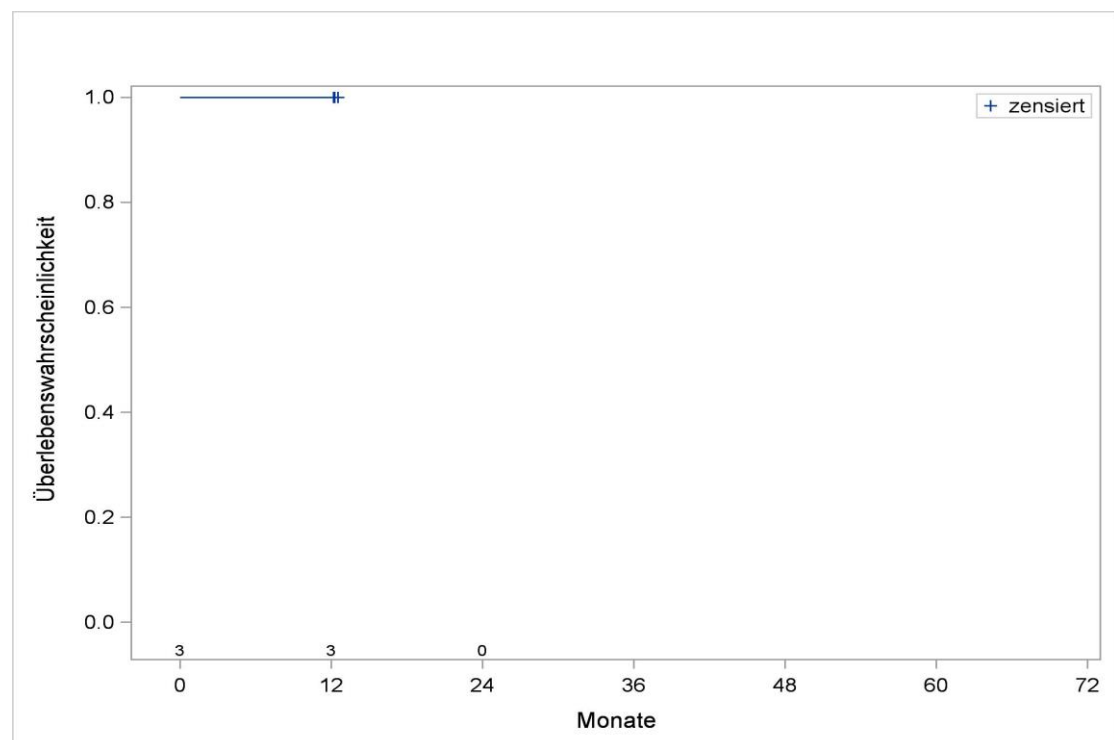


Abbildung 5: Kaplan-Meier Plot für Mortalität: Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen, Studie AADC-011.

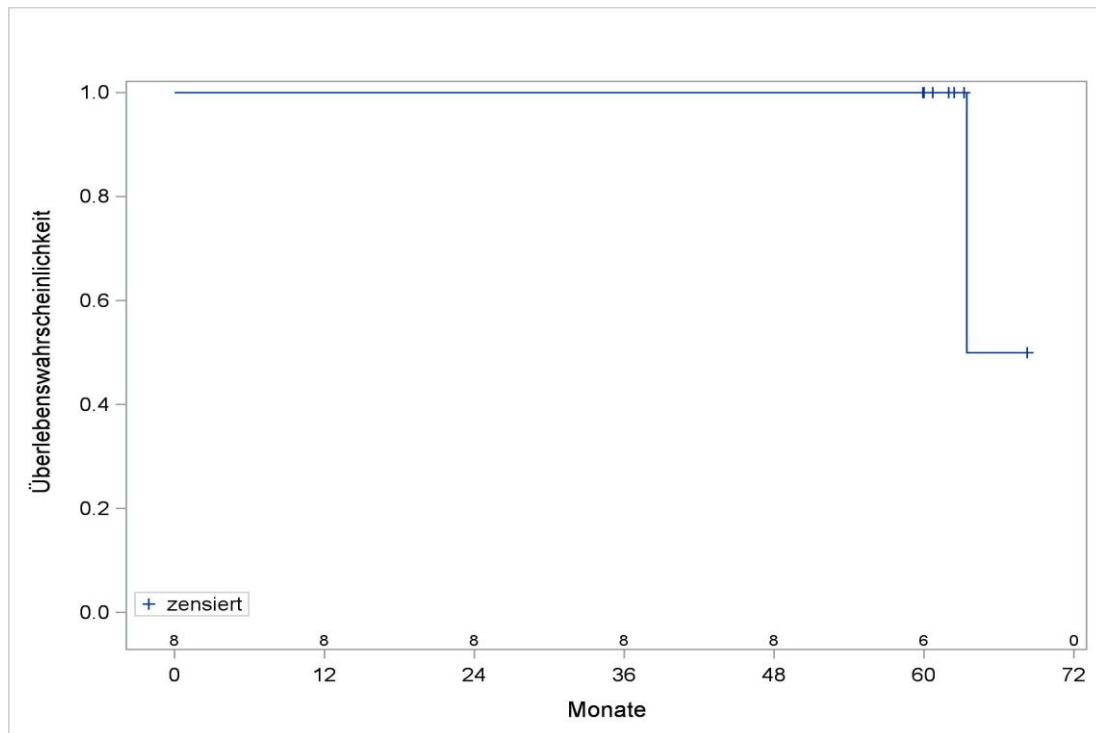


Abbildung 6: Kaplan-Meier Plot für Mortalität: Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen, Studie AADC-1601.

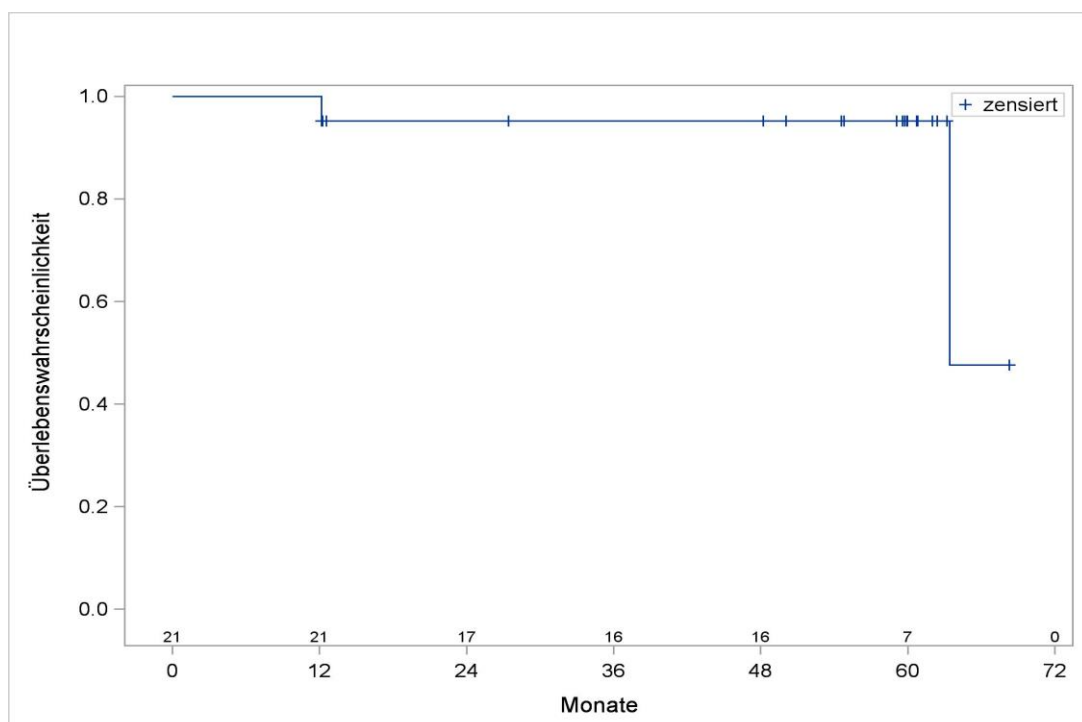


Abbildung 7: Kaplan-Meier Plot für Mortalität: Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen, gepoolte AADC-Studien.

In den dargestellten Studien traten zwei Todesfälle auf, jeweils einer in den Studien AADC-010 und AADC-1601. In der Studie AADC-010 starb ein Patient etwa 12 Monate nach der Behandlung an einer Enzephalopathie in Folge einer Influenza-B-Erkrankung. Das Ereignis wurde vom Prüfarzt als unabhängig von der Behandlung bewertet. In der Studie AADC-1601 verstarb ein Patient 4 Monate nach der Beendigung der 60-monatigen Beobachtungsdauer in Verbindung mit dem zugrundeliegenden AADC-Mangel. Das Ereignis wurde zugunsten einer konservativen Betrachtungsweise in die Analyse miteinbezogen.

Die Gesamtüberlebensdauer der Patienten in der gepoolten Analyse der drei vorgelegten Studien beträgt im Median 63,44 Monate (95%-KI: [63,44; n.b.]), wobei dieser Wert auch direkt von der Dauer der Nachbeobachtung abhängig ist.

4.3.2.3.1.2 Endpunkt Mortalität: Gesamtüberleben – historischer Vergleich

Tabelle 4-42: Gesamtüberleben - historischer Vergleich AADC-Studien vs. Natürliche Kohorte (NHDB).

AADC-Studien	NHDB	AADC-Studien vs. NHDB	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert ¹
Gesamtüberleben			
2/21 (9,5)	3/46 (6,5)	1,37 [0,23; 8,23]	0,7335
1) p-Wert des Cox-Modells			
AADC: Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase; KI: Konfidenzintervall; NHDB: Natural History Database			
Quelle: PTC-NHDB Analysen [43]			

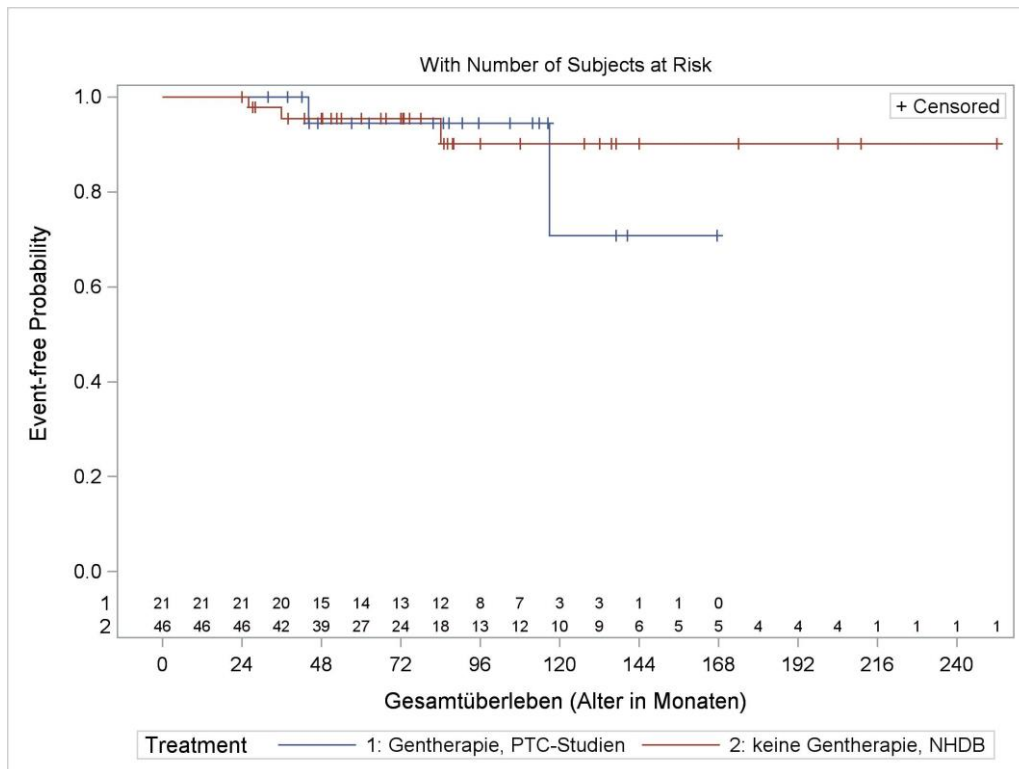


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für "Gesamtüberleben" AADC-Studien vs. natürliche Kohorte (NHDB) - historischer Vergleich.

Während in den Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-1601 mit insgesamt 21 Patienten zwei Todesfälle auftraten (9,5%), wurden in der natürlichen Kohorte drei Todesfälle unter 46 Patienten verzeichnet (6,5%). Die Hazard Ratio beträgt 1,37 (95%-KI: [0,23; 8,23], $p=0,7335$) und zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext: Von einer Übertragbarkeit der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-1601 sowie der NHDB auf den deutschen Versorgungskontext wird ausgegangen, siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Endpunkt Morbidität: Motorische Funktion – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von Morbidität: Motorische Funktion – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AADC-010	Der Morbiditätsendpunkt „Motorische Funktion“ umfasst Analysen anhand der Instrumente PDMS-2 und AIMS. PDMS-2: Die Auswertung der motorischen Meilensteine „Kontrolle des Kopfes“, „Sitzen ohne Unterstützung“, „Stehen mit Unterstützung“ und „Gehen mit Unterstützung“ sowie anderer motorischer Funktionen mittels des PDMS-2-Tests. Der PDMS-2-Test ist ein Instrument zur Messung der motorischen Fähigkeiten von Säuglingen und Kindern im Alter bis zu 71 Monaten. Aus den insgesamt 249 Items können 6 Einzelscores bzw. zwei Domänenscores zu Grob- und Feinmotorik und ein Gesamtscore ermittelt werden. Die ursprüngliche 3-Punkt-Skala des Tests von 0 („Fähigkeit nicht vorhanden“) bis 2 („Fähigkeit vorhanden“) wurde etwas vereinfacht, indem nur zwischen „bestanden“ (2 Punkte) und „nicht bestanden“ (0 oder 1 Punkt) unterschieden wurde. Höhere Scores deuten dementsprechend auf ein Vorhandensein der motorischen Fähigkeiten hin. Die Bewertung mit dem PDMS-2-Test wurde zu Beginn der Studie (Baseline) sowie bei Follow-up-Untersuchungen in den Monaten 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 und 60 wiederholt. Dargestellt werden folgende Analysen: <i>PDMS-2, motorische Meilensteine</i> (Kontrolle des Kopfes, Sitzen ohne Unterstützung, Stehen mit Unterstützung, Gehen mit Unterstützung): - Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis (= Erreichen des motorischen Meilensteins), analysiert für jeden Zeitpunkt auf Basis der ITT-Population, fehlende Werte wurden mittels Non-Responder-Imputation (NRI) ersetzt - Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis (= Erreichen des motorischen Meilensteins), analysiert für jeden Zeitpunkt auf Basis der ITT-Population wie beobachtet (ohne Imputation fehlender Werte) - Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis (= Erreichen des motorischen Meilensteins), analysiert für jeden Zeitpunkt auf Basis der Patienten, die zum genannten Zeitpunkt noch in der Studie waren, fehlende Werte wurden mittels NRI ersetzt <i>PDMS-2-Gesamtscore und weitere Funktionen</i> (Greifen, Fortbewegung, Objektmanipulation, Reflexe, Stationarität, visuell-motorische Integration): - Absolutwerte, Mittelwert mit Standardabweichung (SD) und 95%-Konfidenzintervall (KI), Median (Minimum – Maximum), analysiert für jeden Zeitpunkt auf Basis der ITT-Population wie beobachtet (ohne Imputation fehlender Werte) - Veränderung gegenüber Baseline, analysiert auf Basis der ITT-Population mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholung (Mixed Model Repeated Measures, MMRM) mit den Kovariaten Studie (für gepoolte Daten), Zeitpunkt, Alter bei Beginn der Gentherapie und Baseline-Score. Dargestellt wird der Least-Square-Mittelwert (LS-MW) mit Standardfehler (SE) und 95%-KI über den gesamten Zeitraum sowie für jeden Zeitpunkt nach Baseline. Es wurde jeweils der zweite Datenschnitt der integrierten Analyse genutzt. AIMS: Ähnlich zum PDMS-2-Test erfasst der AIMS-Test die motorischen Fähigkeiten bzw. das Erlernen dieser bei Kleinkindern mit insgesamt 58 Items. Jedes Item wird mit „beobachtet“ oder „nicht beobachtet“ bewertet, wobei für jedes beobachtete Item ein Punkt

	gezählt wird. Damit ergibt sich ein Gesamtscore von 0 bis 58 Punkten; höhere Scores weisen daher auf das Vorhandensein der motorischen Fähigkeiten hin. Die Bewertung mit dem AIMS-Test wurde zu Beginn der Studie (Baseline) sowie bei Follow-up-Untersuchungen in den Monaten 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 und 60 wiederholt. Gezeigt werden die folgenden Analysen für den AIMS-Gesamtscore und die Komponenten (geneigt, sitzend, stehend, Rückenlage): - Absolutwerte, Mittelwert mit Standardabweichung (SD) und 95%-KI, Median (Minimum – Maximum), analysiert für jeden Zeitpunkt auf Basis der ITT-Population wie beobachtet (ohne Imputation fehlender Werte) - Veränderung gegenüber Baseline, analysiert auf Basis der ITT-Population mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholung (Mixed Model Repeated Measures, MMRM) mit den Kovariaten Studie (für gepoolte Daten), Zeitpunkt, Alter bei Beginn der Gentherapie und Baseline-Score. Dargestellt wird der Least-Square-Mittelwert (LS-MW) mit Standardfehler (SE) und 95%-KI über den gesamten Zeitraum sowie für jeden Zeitpunkt nach Baseline. Es wurde jeweils der zweite Datenschnitt der integrierten Analyse genutzt. Die Daten werden auch gepoolt für die AADC-Studien dargestellt.
AADC-011	Der Morbiditätsendpunkt „Motorische Funktion“ wurde in der Studie AADC-011 analog zur Studie AADC-010 erfasst und ausgewertet. Die Daten werden auch gepoolt für die AADC-Studien dargestellt. Die Bewertung mit dem PDMS-2- und dem AIMS-Test wurde zu Beginn der Studien (Baseline) sowie bei Follow-up-Untersuchungen in den Monaten 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30 und 36 wiederholt.
AADC-1601	Der Morbiditätsendpunkt „Motorische Funktion“ wurde in der Studie AADC-1601 analog zur Studie AADC-010 erfasst und ausgewertet. Die Daten werden auch gepoolt für die AADC-Studien dargestellt. Die Bewertung mit dem PDMS-2- und dem AIMS-Test wurde zu Beginn der Studien (Baseline) sowie bei Follow-up-Untersuchungen in den Monaten 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 42, 48, 54, 60, 78, 84, 96 und 108 wiederholt.
Natürliche Kohorte (NHDB)	Basierend auf einer Literaturrecherche wurde eine Datenbank für eine natürliche Kohorte erstellt (Natural History Database, NHDB), die nicht mit einer Gentherapie behandelt wurden. Für die Patienten in der natürlichen Kohorte wurde dokumentiert, in welchem Alter die motorischen Meilensteine Kontrolle des Kopfes, Sitzen ohne Unterstützung und Gehen ohne Unterstützung erreicht wurden. Dies erlaubt einen historischen Vergleich einer natürlichen Population mit der Behandlung in den AADC-Studien bezüglich der motorischen Meilensteine. Dargestellt wird für die gepoolten AADC-Studien sowie die Patienten der natürlichen Kohorte (NHDB) die Anzahl und der Anteil der Patienten, die einen motorischen Meilenstein (Kontrolle des Kopfes, Sitzen ohne Unterstützung und Gehen ohne Unterstützung) erreicht haben. Für den Vergleich der beiden Gruppen wurde die Hazard-Ratio bezüglich der Zeit bis zum Erreichen des motorischen Meilensteins mit 95%-KI und p-Wert mit einem Cox-Modell ermittelt. Die Zeit bis zum Erreichen eines motorischen Meilensteins wird jeweils mit einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der AADC-Studien und der Patienten der natürlichen Kohorte (NHDB), für die verwertbare Daten berichtet sind. Aus der NHDB wurden nur diejenigen Patienten betrachtet, die nicht an einer PTC-Studie teilgenommen haben, deren Phänotyp als ‚schwer‘ klassifiziert wurde und die mindestens 24 Monate alt geworden sind.

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.

Da die Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-1601 keine RCT sind, kann entsprechend den Dossievorgaben keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotentials vorgenommen werden. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte nicht verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Verzerrungsaspekte vor.

Für den historischen Vergleich der AADC-Studien vs. natürliche Kohorte (Natural History Database, NHDB) kann das Verzerrungspotential auf Endpunktebene entsprechend der Dossievorgaben ebenfalls nicht bewertet werden. Die natürliche Kohorte war nicht randomisiert und nicht verblindet, das ITT-Prinzip trifft für die anhand der Literatur erstellte Datenbank NHDB insofern zu, dass alle identifizierten Quellen einbezogen wurden. Für das Erreichen der motorischen Meilensteine (Kontrolle des Kopfes, Sitzen ohne Unterstützung und Gehen ohne Unterstützung) ist nicht von einer ergebnisabhängigen Berichterstattung auszugehen. Hinweise auf weitere Verzerrungsaspekte liegen nicht vor.

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.

4.3.2.3.3.2.1 PDMS-2

Motorische Meilensteine

Tabelle 4-44: Ergebnisse für "Morbidity: Motorische Funktion - PDMS-2 (NRI)" aus weiteren Untersuchungen

Zeitpunkt	AADC-010		AADC-011		AADC-1601		Gepoolte AADC-Studien	
	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)
Kontrolle des Kopfes (NRI)								
Baseline	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0 (0,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0 (0,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	0 (0,0)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	0 (0,0)
Monat 12	1/10 10,0 [0,3; 44,5]	1 (10,0)	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0 (0,0)	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	2 (25,0)	6/21 28,6 [11,3; 52,2]	3 (14,3)
Monat 18	2/10 20,0 [2,5; 55,6]	2 (20,0)	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0 (0,0)	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	2 (25,0)	7/21 33,3 [14,6; 57,0]	4 (19,0)

Zeitpunkt	AADC-010		AADC-011		AADC-1601		Gepoolte AADC-Studien	
	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)
Monat 24	5/10 50,0 [18,7; 81,3]	1 (10,0)	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	0 (0,0)	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	3 (37,5)	11/21 52,4 [29,8; 74,3]	4 (19,0)
Monat 30	5/10 50,0 [18,7; 81,3]	2 (20,0)	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	0 (0,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	8 (100,0)	7/21 33,3 [14,6; 57,0]	10 (47,6)
Monat 36	6/10 60,0 [26,2; 87,8]	2 (20,0)	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	1 (33,3)	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	2 (25,0)	12/21 57,1 [34,0; 78,2]	5 (23,8)
Monat 42	6/10 60,0 [26,2; 87,8]	2 (20,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	4 (50,0)	10/21 47,6 [25,7; 70,2]	9 (42,9)
Monat 48	6/10 60,0 [26,2; 87,8]	2 (20,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	4 (50,0)	9/21 42,9 [21,8; 66,0]	9 (42,9)
Monat 54	4/10 40,0 [12,2; 73,8]	5 (50,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	3 (37,5)	8/21 38,1 [18,1; 61,6]	11 (52,4)
Monat 60	3/10 30,0 [6,7; 65,2]	6 (60,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	3 (37,5)	7/21 33,3 [14,6; 57,0]	12 (57,1)
Monat 78	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	7 (87,5)	1/21 4,8 [0,1; 23,8]	20 (95,2)
Monat 84	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	7 (87,5)	1/21 4,8 [0,1; 23,8]	20 (95,2)
Monat 96	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	7 (87,5)	1/21 4,8 [0,1; 23,8]	20 (95,2)
Monat 108	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	6 (75,0)	2/21 9,5 [1,2; 30,4]	19 (90,5)
Sitzen ohne Unterstützung (NRI)								
Baseline	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0 (0,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0 (0,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	0 (0,0)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	0 (0,0)
Monat 12	1/10 10,0 [0,3; 44,5]	1 (10,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0 (0,0)	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	2 (25,0)	3/21 14,3 [3,0; 36,3]	3 (14,3)
Monat 18	2/10 20,0 [2,5; 55,6]	2 (20,0)	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0 (0,0)	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	2 (25,0)	5/21 23,8 [8,2; 47,2]	4 (19,0)
Monat 24	3/10 30,0 [6,7; 65,2]	1 (10,0)	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0 (0,0)	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	3 (37,5)	8/21 38,1 [18,1; 61,6]	4 (19,0)

Zeitpunkt	AADC-010		AADC-011		AADC-1601		Gepoolte AADC-Studien	
	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)
Monat 30	3/10 30,0 [6,7; 65,2]	2 (20,0)	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	0 (0,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	8 (100,0)	5/21 23,8 [8,2; 47,2]	10 (47,6)
Monat 36	3/10 30,0 [6,7; 65,2]	2 (20,0)	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	1 (33,3)	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	2 (25,0)	9/21 42,9 [21,8; 66,0]	5 (23,8)
Monat 42	3/10 30,0 [6,7; 65,2]	2 (20,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	4 (50,0)	6/21 28,6 [11,3; 52,2]	9 (42,9)
Monat 48	4/10 40,0 [12,2; 73,8]	2 (20,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	4 (50,0)	7/21 33,3 [14,6; 57,0]	9 (42,9)
Monat 54	2/10 20,0 [2,5; 55,6]	5 (50,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	3 (37,5)	6/21 28,6 [11,3; 52,2]	11 (52,4)
Monat 60	2/10 20,0 [2,5; 55,6]	6 (60,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	3 (37,5)	6/21 28,6 [11,3; 52,2]	12 (57,1)
Monat 78	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	7 (87,5)	1/21 4,8 [0,1; 23,8]	20 (95,2)
Monat 84	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	7 (87,5)	1/21 4,8 [0,1; 23,8]	20 (95,2)
Monat 96	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	7 (87,5)	1/21 4,8 [0,1; 23,8]	20 (95,2)
Monat 108	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	6 (75,0)	2/21 9,5 [1,2; 30,4]	19 (90,5)
Stehen mit Unterstützung (NRI)								
Baseline	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0 (0,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0 (0,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	0 (0,0)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	0 (0,0)
Monat 12	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	1 (10,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0 (0,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	2 (25,0)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	3 (14,3)
Monat 18	1/10 10,0 [0,3; 44,5]	2 (20,0)	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0 (0,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	2 (25,0)	2/21 9,5 [1,2; 30,4]	4 (19,0)
Monat 24	2/10 20,0 [2,5; 55,6]	1 (10,0)	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0 (0,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	3 (37,5)	3/21 14,3 [3,0; 36,3]	4 (19,0)
Monat 30	2/10 20,0 [2,5; 55,6]	2 (20,0)	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0 (0,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	8 (100,0)	3/21 14,3 [3,0; 36,3]	10 (47,6)

Zeitpunkt	AADC-010		AADC-011		AADC-1601		Gepoolte AADC-Studien	
	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)
Monat 36	2/10 20,0 [2,5; 55,6]	2 (20,0)	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	1 (33,3)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	2 (25,0)	3/21 14,3 [3,0; 36,3]	5 (23,8)
Monat 42	2/10 20,0 [2,5; 55,6]	2 (20,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	4 (50,0)	2/21 9,5 [1,2; 30,4]	9 (42,9)
Monat 48	3/10 30,0 [6,7; 65,2]	2 (20,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	4 (50,0)	4/21 19,0 [5,4; 41,9]	9 (42,9)
Monat 54	1/10 10,0 [0,3; 44,5]	5 (50,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	3 (37,5)	2/21 9,5 [1,2; 30,4]	11 (52,4)
Monat 60	1/10 10,0 [0,3; 44,5]	6 (60,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	3 (37,5)	3/21 14,3 [3,0; 36,3]	12 (57,1)
Monat 78	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	7 (87,5)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	20 (95,2)
Monat 84	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	7 (87,5)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	20 (95,2)
Monat 96	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	7 (87,5)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	20 (95,2)
Monat 108	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	6 (75,0)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	19 (90,5)
Gehen mit Unterstützung (NRI)								
Baseline	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0 (0,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0 (0,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	0 (0,0)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	0 (0,0)
Monat 12	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	1 (10,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0 (0,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	2 (25,0)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	3 (14,3)
Monat 18	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	2 (20,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0 (0,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	2 (25,0)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	4 (19,0)
Monat 24	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	1 (10,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0 (0,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	3 (37,5)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	4 (19,0)
Monat 30	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	2 (20,0)	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0 (0,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	8 (100,0)	1/21 4,8 [0,1; 23,8]	10 (47,6)
Monat 36	1/10 10,0 [0,3; 44,5]	2 (20,0)	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	1 (33,3)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	2 (25,0)	2/21 9,5 [1,2; 30,4]	5 (23,8)

Zeitpunkt	AADC-010		AADC-011		AADC-1601		Gepoolte AADC-Studien	
	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)
Monat 42	1/10 10,0 [0,3; 44,5]	2 (20,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	4 (50,0)	1/21 4,8 [0,1; 23,8]	9 (42,9)
Monat 48	1/10 10,0 [0,3; 44,5]	2 (20,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	4 (50,0)	1/21 4,8 [0,1; 23,8]	9 (42,9)
Monat 54	1/10 10,0 [0,3; 44,5]	5 (50,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	3 (37,5)	2/21 9,5 [1,2; 30,4]	11 (52,4)
Monat 60	1/10 10,0 [0,3; 44,5]	6 (60,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	3 (37,5)	1/21 4,8 [0,1; 23,8]	12 (57,1)
Monat 78	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	7 (87,5)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	20 (95,2)
Monat 84	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	7 (87,5)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	20 (95,2)
Monat 96	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	7 (87,5)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	20 (95,2)
Monat 108	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	6 (75,0)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	19 (90,5)
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der zweite Datenschnitt der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Fehlende Werte wurden mit Hilfe der Non-Responder Imputation ersetzt.								
KI = Konfidenzintervall; imp. Beob. = Anzahl imputierter Beobachtungen; Pat. = Patienten; N = Anzahl Patienten in der Studie; NRI = Non-Responder Imputation								

Tabelle 4-45: Ergebnisse für "Morbidität: Motorische Funktion - PDMS-2 (wie beobachtet)" aus weiteren Untersuchungen.

Zeitpunkt	AADC-010	AADC-011	AADC-1601	Gepoolte AADC-Studien
	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
Kontrolle des Kopfes (wie beobachtet)				
Baseline	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	0/21 0,0 [0,0; 16,1]
Monat 12	1/9 11,1 [0,3; 48,2]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	4/6 66,7 [22,3; 95,7]	6/18 33,3 [13,3; 59,0]
Monat 18	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	4/6 66,7 [22,3; 95,7]	7/17 41,2 [18,4; 67,1]
Monat 24	5/9 55,6 [21,2; 86,3]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	4/5 80,0 [28,4; 99,5]	11/17 64,7 [38,3; 85,8]

Zeitpunkt	AADC-010	AADC-011	AADC-1601	Gepoolte AADC-Studien
	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
Monat 30	5/8 62,5 [24,5; 91,5]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	n.z.	7/11 63,6 [30,8; 89,1]
Monat 36	6/8 75,0 [34,9; 96,8]	2/2 100,0 [15,8; 100,0]	4/6 66,7 [22,3; 95,7]	12/16 75,0 [47,6; 92,7]
Monat 42	6/8 75,0 [34,9; 96,8]	n.z.	4/4 100,0 [39,8; 100,0]	10/12 83,3 [51,6; 97,9]
Monat 48	6/8 75,0 [34,9; 96,8]	n.z.	3/4 75,0 [19,4; 99,4]	9/12 75,0 [42,8; 94,5]
Monat 54	4/5 80,0 [28,4; 99,5]	n.z.	4/5 80,0 [28,4; 99,5]	8/10 80,0 [44,4; 97,5]
Monat 60	3/4 75,0 [19,4; 99,4]	n.z.	4/5 80,0 [28,4; 99,5]	7/9 77,8 [40,0; 97,2]
Monat 78	n.z.	n.z.	1/1 100,0 [2,5; 100,0]	1/1 100,0 [2,5; 100,0]
Monat 84	n.z.	n.z.	1/1 100,0 [2,5; 100,0]	1/1 100,0 [2,5; 100,0]
Monat 96	n.z.	n.z.	1/1 100,0 [2,5; 100,0]	1/1 100,0 [2,5; 100,0]
Monat 108	n.z.	n.z.	2/2 100,0 [15,8; 100,0]	2/2 100,0 [15,8; 100,0]
Sitzen ohne Unterstützung (wie beobachtet)				
Baseline	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	0/21 0,0 [0,0; 16,1]
Monat 12	1/9 11,1 [0,3; 48,2]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2/6 33,3 [4,3; 77,7]	3/18 16,7 [3,6; 41,4]
Monat 18	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	2/6 33,3 [4,3; 77,7]	5/17 29,4 [10,3; 56,0]
Monat 24	3/9 33,3 [7,5; 70,1]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	4/5 80,0 [28,4; 99,5]	8/17 47,1 [23,0; 72,2]
Monat 30	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	n.z.	5/11 45,5 [16,7; 76,6]
Monat 36	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	2/2 100,0 [15,8; 100,0]	4/6 66,7 [22,3; 95,7]	9/16 56,2 [29,9; 80,2]
Monat 42	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	n.z.	3/4 75,0 [19,4; 99,4]	6/12 50,0 [21,1; 78,9]
Monat 48	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	n.z.	3/4 75,0 [19,4; 99,4]	7/12 58,3 [27,7; 84,8]
Monat 54	2/5 40,0 [5,3; 85,3]	n.z.	4/5 80,0 [28,4; 99,5]	6/10 60,0 [26,2; 87,8]
Monat 60	2/4 50,0 [6,8; 93,2]	n.z.	4/5 80,0 [28,4; 99,5]	6/9 66,7 [29,9; 92,5]
Monat 78	n.z.	n.z.	1/1 100,0 [2,5; 100,0]	1/1 100,0 [2,5; 100,0]
Monat 84	n.z.	n.z.	1/1 100,0 [2,5; 100,0]	1/1 100,0 [2,5; 100,0]
Monat 96	n.z.	n.z.	1/1 100,0 [2,5; 100,0]	1/1 100,0 [2,5; 100,0]
Monat 108	n.z.	n.z.	2/2 100,0 [15,8; 100,0]	2/2 100,0 [15,8; 100,0]

Zeitpunkt	AADC-010	AADC-011	AADC-1601	Gepoolte AADC-Studien
	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
Stehen mit Unterstützung (wie beobachtet)				
Baseline	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	0/21 0,0 [0,0; 16,1]
Monat 12	0/9 0,0 [0,0; 33,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/6 0,0 [0,0; 45,9]	0/18 0,0 [0,0; 18,5]
Monat 18	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/6 0,0 [0,0; 45,9]	2/17 11,8 [1,5; 36,4]
Monat 24	2/9 22,2 [2,8; 60,0]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/5 0,0 [0,0; 52,2]	3/17 17,6 [3,8; 43,4]
Monat 30	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	n.z.	3/11 27,3 [6,0; 61,0]
Monat 36	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	1/2 50,0 [1,3; 98,7]	0/6 0,0 [0,0; 45,9]	3/16 18,8 [4,0; 45,6]
Monat 42	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	n.z.	0/4 0,0 [0,0; 60,2]	2/12 16,7 [2,1; 48,4]
Monat 48	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	n.z.	1/4 25,0 [0,6; 80,6]	4/12 33,3 [9,9; 65,1]
Monat 54	1/5 20,0 [0,5; 71,6]	n.z.	1/5 20,0 [0,5; 71,6]	2/10 20,0 [2,5; 55,6]
Monat 60	1/4 25,0 [0,6; 80,6]	n.z.	2/5 40,0 [5,3; 85,3]	3/9 33,3 [7,5; 70,1]
Monat 78	n.z.	n.z.	0/1 0,0 [0,0; 97,5]	0/1 0,0 [0,0; 97,5]
Monat 84	n.z.	n.z.	0/1 0,0 [0,0; 97,5]	0/1 0,0 [0,0; 97,5]
Monat 96	n.z.	n.z.	0/1 0,0 [0,0; 97,5]	0/1 0,0 [0,0; 97,5]
Monat 108	n.z.	n.z.	0/2 0,0 [0,0; 84,2]	0/2 0,0 [0,0; 84,2]
Gehen mit Unterstützung (wie beobachtet)				
Baseline	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	0/21 0,0 [0,0; 16,1]
Monat 12	0/9 0,0 [0,0; 33,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/6 0,0 [0,0; 45,9]	0/18 0,0 [0,0; 18,5]
Monat 18	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/6 0,0 [0,0; 45,9]	0/17 0,0 [0,0; 19,5]
Monat 24	0/9 0,0 [0,0; 33,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/5 0,0 [0,0; 52,2]	0/17 0,0 [0,0; 19,5]
Monat 30	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	n.z.	1/11 9,1 [0,2; 41,3]
Monat 36	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/2 50,0 [1,3; 98,7]	0/6 0,0 [0,0; 45,9]	2/16 12,5 [1,6; 38,3]
Monat 42	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	n.z.	0/4 0,0 [0,0; 60,2]	1/12 8,3 [0,2; 38,5]
Monat 48	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	n.z.	0/4 0,0 [0,0; 60,2]	1/12 8,3 [0,2; 38,5]
Monat 54	1/5 20,0 [0,5; 71,6]	n.z.	1/5 20,0 [0,5; 71,6]	2/10 20,0 [2,5; 55,6]

Zeitpunkt	AADC-010	AADC-011	AADC-1601	Gepoolte AADC-Studien
	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
Monat 60	1/4 25,0 [0,6; 80,6]	n.z.	0/5 0,0 [0,0; 52,2]	1/9 11,1 [0,3; 48,2]
Monat 78	n.z.	n.z.	0/1 0,0 [0,0; 97,5]	0/1 0,0 [0,0; 97,5]
Monat 84	n.z.	n.z.	0/1 0,0 [0,0; 97,5]	0/1 0,0 [0,0; 97,5]
Monat 96	n.z.	n.z.	0/1 0,0 [0,0; 97,5]	0/1 0,0 [0,0; 97,5]
Monat 108	n.z.	n.z.	0/2 0,0 [0,0; 84,2]	0/2 0,0 [0,0; 84,2]
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der zweite Datenschnitt der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt, die Auswertung erfolgte mit den Werten wie beobachtet.				
KI = Konfidenzintervall; imp. Beob. = Anzahl imputierter Beobachtungen; Pat. = Patienten; N = Anzahl Patienten in der Studie; n.z. = nicht zutreffend				

Tabelle 4-46: Ergebnisse für "Morbidity: Motorische Funktion - PDMS-2 (Patienten, die zum Zeitpunkt noch in der Studie waren)" aus weiteren Untersuchungen.

Zeitpunkt	AADC-010	AADC-011	AADC-1601	Gepoolte AADC-Studien
	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
Kontrolle des Kopfes (Patienten, die zum Zeitpunkt noch in der Studie waren)				
Baseline	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	0/21 0,0 [0,0; 16,1]
Monat 12	1/10 10,0 [0,3; 44,5]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	6/21 28,6 [11,3; 52,2]
Monat 18	2/9 22,2 [2,8; 60,0]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	7/20 35,0 [15,4; 59,2]
Monat 24	5/9 55,6 [21,2; 86,3]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	11/20 55,0 [31,5; 76,9]
Monat 30	5/8 62,5 [24,5; 91,5]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	7/19 36,8 [16,3; 61,6]
Monat 36	6/8 75,0 [34,9; 96,8]	2/2 100,0 [15,8; 100,0]	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	12/18 66,7 [41,0; 86,7]
Monat 42	6/8 75,0 [34,9; 96,8]	n.z.	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	10/16 62,5 [35,4; 84,8]
Monat 48	6/8 75,0 [34,9; 96,8]	n.z.	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	9/16 56,2 [29,9; 80,2]
Monat 54	4/6 66,7 [22,3; 95,7]	n.z.	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	8/14 57,1 [28,9; 82,3]
Monat 60	3/4 75,0 [19,4; 99,4]	n.z.	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	7/12 58,3 [27,7; 84,8]
Monat 78	n.z.	n.z.	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]
Monat 84	n.z.	n.z.	1/2 50,0 [1,3; 98,7]	1/2 50,0 [1,3; 98,7]

Zeitpunkt	AADC-010	AADC-011	AADC-1601	Gepoolte AADC-Studien
	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
Monat 96	n.z.	n.z.	1/2 50,0 [1,3; 98,7]	1/2 50,0 [1,3; 98,7]
Monat 108	n.z.	n.z.	2/2 100,0 [15,8; 100,0]	2/2 100,0 [15,8; 100,0]
Sitzen ohne Unterstützung (Patienten, die zum Zeitpunkt noch in der Studie waren)				
Baseline	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	0/21 0,0 [0,0; 16,1]
Monat 12	1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	3/21 14,3 [3,0; 36,3]
Monat 18	2/9 22,2 [2,8; 60,0]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	5/20 25,0 [8,7; 49,1]
Monat 24	3/9 33,3 [7,5; 70,1]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	8/20 40,0 [19,1; 63,9]
Monat 30	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	5/19 26,3 [9,1; 51,2]
Monat 36	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	2/2 100,0 [15,8; 100,0]	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	9/18 50,0 [26,0; 74,0]
Monat 42	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	n.z.	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	6/16 37,5 [15,2; 64,6]
Monat 48	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	n.z.	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	7/16 43,8 [19,8; 70,1]
Monat 54	2/6 33,3 [4,3; 77,7]	n.z.	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	6/14 42,9 [17,7; 71,1]
Monat 60	2/4 50,0 [6,8; 93,2]	n.z.	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	6/12 50,0 [21,1; 78,9]
Monat 78	n.z.	n.z.	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]
Monat 84	n.z.	n.z.	1/2 50,0 [1,3; 98,7]	1/2 50,0 [1,3; 98,7]
Monat 96	n.z.	n.z.	1/2 50,0 [1,3; 98,7]	1/2 50,0 [1,3; 98,7]
Monat 108	n.z.	n.z.	2/2 100,0 [15,8; 100,0]	2/2 100,0 [15,8; 100,0]
Stehen mit Unterstützung (Patienten, die zum Zeitpunkt noch in der Studie waren)				
Baseline	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	0/21 0,0 [0,0; 16,1]
Monat 12	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	0/21 0,0 [0,0; 16,1]
Monat 18	1/9 11,1 [0,3; 48,2]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	2/20 10,0 [1,2; 31,7]
Monat 24	2/9 22,2 [2,8; 60,0]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	3/20 15,0 [3,2; 37,9]
Monat 30	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	3/19 15,8 [3,4; 39,6]
Monat 36	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	1/2 50,0 [1,3; 98,7]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	3/18 16,7 [3,6; 41,4]
Monat 42	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	n.z.	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	2/16 12,5 [1,6; 38,3]

Zeitpunkt	AADC-010	AADC-011	AADC-1601	Gepoolte AADC-Studien
	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
Monat 48	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	n.z.	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	4/16 25,0 [7,3; 52,4]
Monat 54	1/6 16,7 [0,4; 64,1]	n.z.	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	2/14 14,3 [1,8; 42,8]
Monat 60	1/4 25,0 [0,6; 80,6]	n.z.	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	3/12 25,0 [5,5; 57,2]
Monat 78	n.z.	n.z.	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]
Monat 84	n.z.	n.z.	0/2 0,0 [0,0; 84,2]	0/2 0,0 [0,0; 84,2]
Monat 96	n.z.	n.z.	0/2 0,0 [0,0; 84,2]	0/2 0,0 [0,0; 84,2]
Monat 108	n.z.	n.z.	0/2 0,0 [0,0; 84,2]	0/2 0,0 [0,0; 84,2]
Gehen mit Unterstützung (Patienten, die zum Zeitpunkt noch in der Studie waren)				
Baseline	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	0/21 0,0 [0,0; 16,1]
Monat 12	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	0/21 0,0 [0,0; 16,1]
Monat 18	0/9 0,0 [0,0; 33,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	0/20 0,0 [0,0; 16,8]
Monat 24	0/9 0,0 [0,0; 33,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	0/20 0,0 [0,0; 16,8]
Monat 30	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/19 5,3 [0,1; 26,0]
Monat 36	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/2 50,0 [1,3; 98,7]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	2/18 11,1 [1,4; 34,7]
Monat 42	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	n.z.	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/16 6,2 [0,2; 30,2]
Monat 48	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	n.z.	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/16 6,2 [0,2; 30,2]
Monat 54	1/6 16,7 [0,4; 64,1]	n.z.	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	2/14 14,3 [1,8; 42,8]
Monat 60	1/4 25,0 [0,6; 80,6]	n.z.	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/12 8,3 [0,2; 38,5]
Monat 78	n.z.	n.z.	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]
Monat 84	n.z.	n.z.	0/2 0,0 [0,0; 84,2]	0/2 0,0 [0,0; 84,2]
Monat 96	n.z.	n.z.	0/2 0,0 [0,0; 84,2]	0/2 0,0 [0,0; 84,2]
Monat 108	n.z.	n.z.	0/2 0,0 [0,0; 84,2]	0/2 0,0 [0,0; 84,2]
Die Auswertung erfolgte auf Basis derjenigen ITT-Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch in den Studien waren. Es wurde der zweite Datenschnitt der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Fehlende Werte wurden mit Hilfe der Non-Responder Imputation ersetzt.				
KI = Konfidenzintervall; imp. Beob. = Anzahl imputierter Beobachtungen; Pat. = Patienten; N = Anzahl Patienten in der Studie; n.z. = nicht zutreffend				

Die Auswertung der PDMS-2-Tests zeigte in allen motorischen Meilensteinen („Kontrolle des Kopfes“, „Sitzen ohne Unterstützung“, „Stehen mit Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“) in der Zeit nach Verabreichung von Eladocagene exuparvovec einen Anstieg der Zahl der Patienten, die die jeweilige motorische Funktion aufwiesen.

Bedingt durch die unterschiedlichen Nachbeobachtungsdauern der Studien (AADC-011: 36 Monate, AADC-010: 60 Monate, AADC-1601: 108 Monate) ergab sich in der Analyse der ITT-Population mit Non-Responder-Imputation zu späteren Zeitpunkten eine nur scheinbare Abnahme der Zahl der Patienten, die den jeweiligen motorischen Meilenstein erreicht hatten. Insgesamt (über alle drei Studien hinweg) konnten 57,1% der Patienten zu Monat 36 ihre Kopfbewegungen kontrollieren, 42,9% der Patienten konnten zu Monat 36 ohne Unterstützung sitzen, 19,0% zu Monat 48 ohne Unterstützung stehen und 9,5% zu Monat 54 ohne Unterstützung gehen (Tabelle 4-44).

Bei der Auswertung wie beobachtet (keine Imputation fehlender Werte) konnten bis zu 100% der Patienten ihre Kopfbewegungen kontrollieren und ohne Unterstützung sitzen, 33,3% ohne Unterstützung stehen und 20,0% ohne Unterstützung gehen (Tabelle 4-45).

Bei Auswertung der Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch in den Studien waren, stieg der Anteil der Patienten, die ihre Kopfbewegungen kontrollieren konnten, während der ersten 36 Monate auf 66,7% und fiel danach aufgrund der kürzeren Studiendauer der Studien AADC-010 und AADC-011 auf bis zu 33,3% ab. Zum Ende der Studie AADC-1601 nach 108 Monaten konnten dann beide der dann noch verbliebenen Patienten ihre Kopfbewegungen kontrollieren. Ein ähnliches Bild zeigte sich beim Sitzen ohne Unterstützung: zu Monat 36 konnten dies 50% der Patienten bevor die Werte bedingt durch die ausscheidenden Patienten etwas sank. Zum Ende der Studie AADC-1601 konnten beide verbliebenen Patienten ohne Unterstützung sitzen. Das Stehen mit Unterstützung gelang nur einem Viertel aller Patienten nach 36 Monaten; in der verbliebenen Studiendauer sank dieser Anteil auf 0%. In der Gesamtbetrachtung aller Studien konnten bis zu 14,3% der Patienten nach Monat 54 mit Unterstützung gehen (Tabelle 4-46).

Gesamtscore und weitere Funktionen

Tabelle 4-47: Ergebnisse für "Morbidity: Motorische Funktion - PDMS-2, Absolutwerte" aus weiteren Untersuchungen.

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
PDMS-2 Gesamtscore, Absolutwerte						
AADC-010	Baseline	10	10 / 0	9,50 (3,92)	6,69; 12,31	10,00 (4,00 - 15,00)
	Monat 3	10	10 / 0	26,60 (13,53)	16,92; 36,28	26,00 (12,00 - 57,00)
	Monat 6	10	10 / 0	49,50 (29,00)	28,76; 70,24	44,00 (19,00 - 103,00)
	Monat 9	10	10 / 0	65,40 (36,99)	38,94; 91,86	60,50 (24,00 - 136,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 12	10	9 / 1	76,78 (44,71)	42,41; 111,14	60,00 (29,00 - 165,00)
	Monat 18	9	8 / 1	91,88 (48,75)	51,12; 132,63	82,50 (32,00 - 169,00)
	Monat 24	9	9 / 0	106,00 (54,37)	64,21; 147,79	110,00 (35,00 - 178,00)
	Monat 30	8	8 / 0	112,62 (63,25)	59,74; 165,51	95,50 (39,00 - 203,00)
	Monat 36	8	8 / 0	118,62 (69,04)	60,91; 176,34	101,00 (46,00 - 216,00)
	Monat 42	8	8 / 0	123,38 (71,92)	63,25; 183,50	100,50 (55,00 - 227,00)
	Monat 48	8	8 / 0	128,00 (74,75)	65,51; 190,49	103,50 (57,00 - 243,00)
	Monat 54	6	5 / 1	114,60 (80,91)	14,13; 215,07	73,00 (55,00 - 247,00)
	Monat 60	4	4 / 0	128,00 (86,37)	-9,43; 265,43	105,50 (55,00 - 246,00)
AADC-011	Baseline	3	3 / 0	14,67 (10,02)	-10,22; 39,55	11,00 (7,00 - 26,00)
	Monat 3	3	3 / 0	33,33 (23,97)	-26,20; 92,87	20,00 (19,00 - 61,00)
	Monat 6	3	3 / 0	43,67 (26,65)	-22,54; 109,87	33,00 (24,00 - 74,00)
	Monat 9	3	3 / 0	56,67 (28,99)	-15,34; 128,68	48,00 (33,00 - 89,00)
	Monat 12	3	3 / 0	76,00 (47,09)	-40,97; 192,97	60,00 (39,00 - 129,00)
	Monat 18	3	3 / 0	91,00 (64,21)	-68,51; 250,51	74,00 (37,00 - 162,00)
	Monat 24	3	3 / 0	104,67 (72,95)	-76,56; 285,90	83,00 (45,00 - 186,00)
	Monat 30	3	3 / 0	116,00 (77,60)	-76,76; 308,76	101,00 (47,00 - 200,00)
	Monat 36	2	2 / 0	160,50 (78,49)	-544,69; 865,69	160,50 (105,00 - 216,00)
AADC-1601	Baseline	8	8 / 0	8,75 (5,42)	4,22; 13,28	7,50 (2,00 - 16,00)
	Monat 3	8	7 / 1	20,00 (19,31)	2,14; 37,86	18,00 (3,00 - 60,00)
	Monat 6	8	8 / 0	30,12 (25,27)	9,00; 51,25	24,00 (9,00 - 90,00)
	Monat 9	8	5 / 3	46,40 (30,42)	8,63; 84,17	35,00 (16,00 - 94,00)
	Monat 12	8	6 / 2	67,33 (47,17)	17,83; 116,84	57,50 (16,00 - 132,00)
	Monat 18	8	6 / 2	87,33 (52,46)	32,28; 142,38	78,00 (20,00 - 153,00)
	Monat 24	8	5 / 3	109,40 (45,21)	53,26; 165,54	97,00 (49,00 - 156,00)
	Monat 30	8	2 / 6	129,50 (48,79)	-308,86; 567,86	129,50 (95,00 - 164,00)
	Monat 36	8	6 / 2	109,33 (49,61)	57,28; 161,39	117,00 (49,00 - 167,00)
	Monat 42	8	4 / 4	124,00 (40,58)	59,43; 188,57	129,00 (75,00 - 163,00)
	Monat 48	8	4 / 4	123,25 (51,40)	41,47; 205,03	131,50 (57,00 - 173,00)
	Monat 54	8	5 / 3	123,00 (47,60)	63,90; 182,10	115,00 (56,00 - 176,00)
	Monat 60	8	5 / 3	126,20 (42,91)	72,91; 179,49	113,00 (74,00 - 172,00)
	Monat 78	3	1 / 2	173,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	173,00 (173,00 - 173,00)
	Monat 84	2	1 / 1	123,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	123,00 (123,00 - 123,00)
	Monat 96	2	1 / 1	129,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	129,00 (129,00 - 129,00)
	Monat 108	2	2 / 0	110,00 (26,87)	-131,42; 351,42	110,00 (91,00 - 129,00)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	21 / 0	9,95 (5,59)	7,41; 12,50	10,00 (2,00 - 26,00)
	Monat 3	21	20 / 1	25,30 (16,92)	17,38; 33,22	19,50 (3,00 - 61,00)
	Monat 6	21	21 / 0	41,29 (27,52)	28,76; 53,81	32,00 (9,00 - 103,00)
	Monat 9	21	18 / 3	58,67 (33,35)	42,08; 75,25	46,50 (16,00 - 136,00)
	Monat 12	21	18 / 3	73,50 (43,32)	51,96; 95,04	60,00 (16,00 - 165,00)
	Monat 18	20	17 / 3	90,12 (49,19)	64,83; 115,41	74,00 (20,00 - 169,00)
	Monat 24	20	17 / 3	106,76 (51,55)	80,26; 133,27	97,00 (35,00 - 186,00)
	Monat 30	19	13 / 6	116,00 (59,78)	79,88; 152,12	101,00 (39,00 - 203,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 36	18	16 / 2	120,38 (60,99)	87,87; 152,88	117,00 (46,00 - 216,00)
	Monat 42	16	12 / 4	123,58 (61,16)	84,72; 162,44	118,50 (55,00 - 227,00)
	Monat 48	16	12 / 4	126,42 (65,43)	84,84; 167,99	122,50 (57,00 - 243,00)
	Monat 54	14	10 / 4	118,80 (62,74)	73,92; 163,68	111,00 (55,00 - 247,00)
	Monat 60	12	9 / 3	127,00 (60,98)	80,12; 173,88	113,00 (55,00 - 246,00)
	Monat 78	3	1 / 2	173,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	173,00 (173,00 - 173,00)
	Monat 84	2	1 / 1	123,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	123,00 (123,00 - 123,00)
	Monat 96	2	1 / 1	129,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	129,00 (129,00 - 129,00)
	Monat 108	2	2 / 0	110,00 (26,87)	-131,42; 351,42	110,00 (91,00 - 129,00)
PDMS-2 Greifen, Absolutwerte						
AADC-010	Baseline	10	10 / 0	2,40 (0,97)	1,71; 3,09	2,00 (1,00 - 4,00)
	Monat 3	10	10 / 0	6,50 (2,01)	5,06; 7,94	6,00 (4,00 - 10,00)
	Monat 6	10	10 / 0	11,80 (4,92)	8,28; 15,32	11,00 (6,00 - 22,00)
	Monat 9	10	10 / 0	16,30 (7,18)	11,16; 21,44	13,50 (9,00 - 28,00)
	Monat 12	10	9 / 1	17,67 (9,29)	10,53; 24,81	15,00 (9,00 - 34,00)
	Monat 18	9	8 / 1	20,75 (11,12)	11,45; 30,05	20,00 (9,00 - 34,00)
	Monat 24	9	9 / 0	24,33 (12,63)	14,63; 34,04	29,00 (11,00 - 39,00)
	Monat 30	8	8 / 0	24,50 (14,13)	12,69; 36,31	22,00 (11,00 - 41,00)
	Monat 36	8	8 / 0	25,50 (14,88)	13,06; 37,94	24,00 (11,00 - 42,00)
	Monat 42	8	8 / 0	26,50 (15,00)	13,96; 39,04	26,00 (11,00 - 43,00)
	Monat 48	8	8 / 0	26,38 (14,93)	13,89; 38,85	25,50 (11,00 - 43,00)
	Monat 54	6	5 / 1	23,60 (14,52)	5,57; 41,63	17,00 (11,00 - 43,00)
	Monat 60	4	4 / 0	25,00 (15,21)	0,80; 49,20	23,50 (12,00 - 41,00)
AADC-011	Baseline	3	3 / 0	4,00 (3,46)	-4,61; 12,61	2,00 (2,00 - 8,00)
	Monat 3	3	3 / 0	10,00 (5,57)	-3,83; 23,83	11,00 (4,00 - 15,00)
	Monat 6	3	3 / 0	12,67 (6,03)	-2,31; 27,64	12,00 (7,00 - 19,00)
	Monat 9	3	3 / 0	14,00 (6,25)	-1,51; 29,51	12,00 (9,00 - 21,00)
	Monat 12	3	3 / 0	17,67 (9,81)	-6,71; 42,05	12,00 (12,00 - 29,00)
	Monat 18	3	3 / 0	18,67 (11,55)	-10,02; 47,35	12,00 (12,00 - 32,00)
	Monat 24	3	3 / 0	20,00 (13,86)	-14,42; 54,42	12,00 (12,00 - 36,00)
	Monat 30	3	3 / 0	24,33 (13,32)	-8,75; 57,41	21,00 (13,00 - 39,00)
	Monat 36	2	2 / 0	30,00 (12,73)	-84,36; 144,36	30,00 (21,00 - 39,00)
AADC-1601	Baseline	8	8 / 0	2,75 (2,43)	0,71; 4,79	3,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 3	8	7 / 1	3,43 (4,28)	-0,53; 7,38	1,00 (0,00 - 12,00)
	Monat 6	8	8 / 0	6,88 (6,15)	1,73; 12,02	5,50 (1,00 - 20,00)
	Monat 9	8	5 / 3	9,60 (8,73)	-1,25; 20,45	6,00 (4,00 - 25,00)
	Monat 12	8	6 / 2	13,67 (9,00)	4,22; 23,12	11,50 (4,00 - 26,00)
	Monat 18	8	6 / 2	17,83 (10,93)	6,37; 29,30	13,00 (6,00 - 32,00)
	Monat 24	8	5 / 3	21,00 (12,10)	5,97; 36,03	19,00 (9,00 - 35,00)
	Monat 30	8	2 / 6	28,00 (8,49)	-48,24; 104,24	28,00 (22,00 - 34,00)
	Monat 36	8	6 / 2	26,67 (12,42)	13,63; 39,70	29,00 (9,00 - 38,00)
	Monat 42	8	4 / 4	27,25 (10,05)	11,27; 43,23	29,50 (14,00 - 36,00)
	Monat 48	8	4 / 4	30,25 (6,24)	20,32; 40,18	30,00 (24,00 - 37,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 54	8	5 / 3	29,20 (11,05)	15,47; 42,93	33,00 (13,00 - 39,00)
	Monat 60	8	5 / 3	25,20 (11,30)	11,17; 39,23	24,00 (14,00 - 40,00)
	Monat 78	3	1 / 2	41,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	41,00 (41,00 - 41,00)
	Monat 84	2	1 / 1	26,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	26,00 (26,00 - 26,00)
	Monat 96	2	1 / 1	30,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	30,00 (30,00 - 30,00)
	Monat 108	2	2 / 0	26,00 (7,07)	-37,53; 89,53	26,00 (21,00 - 31,00)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	21 / 0	2,76 (2,00)	1,85; 3,67	2,00 (0,00 - 8,00)
	Monat 3	21	20 / 1	5,95 (4,01)	4,08; 7,83	5,00 (0,00 - 15,00)
	Monat 6	21	21 / 0	10,05 (5,86)	7,38; 12,72	9,00 (1,00 - 22,00)
	Monat 9	21	18 / 3	14,06 (7,66)	10,25; 17,86	11,50 (4,00 - 28,00)
	Monat 12	21	18 / 3	16,33 (8,92)	11,90; 20,77	12,50 (4,00 - 34,00)
	Monat 18	20	17 / 3	19,35 (10,49)	13,96; 24,75	12,00 (6,00 - 34,00)
	Monat 24	20	17 / 3	22,59 (12,01)	16,42; 28,76	19,00 (9,00 - 39,00)
	Monat 30	19	13 / 6	25,00 (12,40)	17,50; 32,49	22,00 (11,00 - 41,00)
	Monat 36	18	16 / 2	26,50 (12,95)	19,60; 33,40	28,50 (9,00 - 42,00)
	Monat 42	16	12 / 4	26,75 (13,07)	18,44; 35,06	29,50 (11,00 - 43,00)
	Monat 48	16	12 / 4	27,67 (12,49)	19,73; 35,60	30,00 (11,00 - 43,00)
	Monat 54	14	10 / 4	26,40 (12,52)	17,44; 35,36	28,00 (11,00 - 43,00)
	Monat 60	12	9 / 3	25,11 (12,27)	15,68; 34,54	24,00 (12,00 - 41,00)
	Monat 78	3	1 / 2	41,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	41,00 (41,00 - 41,00)
	Monat 84	2	1 / 1	26,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	26,00 (26,00 - 26,00)
	Monat 96	2	1 / 1	30,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	30,00 (30,00 - 30,00)
	Monat 108	2	2 / 0	26,00 (7,07)	-37,53; 89,53	26,00 (21,00 - 31,00)
PDMS-2 Fortbewegung, Absolutwerte						
AADC-010	Baseline	10	10 / 0	0,90 (0,99)	0,19; 1,61	0,50 (0,00 - 2,00)
	Monat 3	10	10 / 0	6,30 (4,74)	2,91; 9,69	5,00 (2,00 - 16,00)
	Monat 6	10	10 / 0	13,70 (11,06)	5,79; 21,61	9,50 (3,00 - 33,00)
	Monat 9	10	10 / 0	17,80 (12,50)	8,86; 26,74	15,50 (3,00 - 41,00)
	Monat 12	10	9 / 1	19,67 (13,49)	9,30; 30,04	16,00 (4,00 - 46,00)
	Monat 18	9	8 / 1	22,88 (15,44)	9,97; 35,78	20,50 (6,00 - 49,00)
	Monat 24	9	9 / 0	26,78 (17,85)	13,06; 40,50	29,00 (3,00 - 53,00)
	Monat 30	8	8 / 0	28,50 (21,75)	10,31; 46,69	24,50 (4,00 - 64,00)
	Monat 36	8	8 / 0	30,50 (24,49)	10,03; 50,97	24,00 (7,00 - 74,00)
	Monat 42	8	8 / 0	32,12 (25,44)	10,86; 53,39	24,00 (9,00 - 77,00)
	Monat 48	8	8 / 0	33,88 (28,07)	10,40; 57,35	24,00 (9,00 - 86,00)
	Monat 54	6	5 / 1	31,00 (33,37)	-10,43; 72,43	16,00 (7,00 - 88,00)
	Monat 60	4	4 / 0	36,25 (36,64)	-22,05; 94,55	24,50 (7,00 - 89,00)
AADC-011	Baseline	3	3 / 0	2,00 (1,73)	-2,30; 6,30	1,00 (1,00 - 4,00)
	Monat 3	3	3 / 0	8,33 (8,50)	-12,79; 29,46	5,00 (2,00 - 18,00)
	Monat 6	3	3 / 0	11,00 (8,19)	-9,33; 31,33	9,00 (4,00 - 20,00)
	Monat 9	3	3 / 0	15,00 (9,85)	-9,47; 39,47	12,00 (7,00 - 26,00)
	Monat 12	3	3 / 0	18,67 (11,72)	-10,44; 47,78	14,00 (10,00 - 32,00)
	Monat 18	3	3 / 0	25,33 (23,86)	-33,94; 84,61	18,00 (6,00 - 52,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 24	3	3 / 0	31,67 (31,21)	-45,87; 109,21	24,00 (5,00 - 66,00)
	Monat 30	3	3 / 0	34,33 (33,98)	-50,07; 118,73	25,00 (6,00 - 72,00)
	Monat 36	2	2 / 0	56,50 (40,31)	-305,63; 418,63	56,50 (28,00 - 85,00)
AADC-1601	Baseline	8	8 / 0	0,62 (0,74)	0,00; 1,25	0,50 (0,00 - 2,00)
	Monat 3	8	7 / 1	4,57 (5,77)	-0,76; 9,91	2,00 (0,00 - 16,00)
	Monat 6	8	8 / 0	6,88 (7,66)	0,47; 13,28	5,00 (0,00 - 23,00)
	Monat 9	8	5 / 3	9,40 (10,45)	-3,58; 22,38	4,00 (2,00 - 27,00)
	Monat 12	8	6 / 2	13,33 (13,12)	-0,44; 27,11	9,50 (1,00 - 30,00)
	Monat 18	8	6 / 2	20,83 (13,04)	7,14; 34,52	19,50 (7,00 - 36,00)
	Monat 24	8	5 / 3	24,80 (10,57)	11,68; 37,92	25,00 (11,00 - 36,00)
	Monat 30	8	2 / 6	27,00 (12,73)	-87,36; 141,36	27,00 (18,00 - 36,00)
	Monat 36	8	6 / 2	23,33 (12,14)	10,59; 36,08	27,50 (7,00 - 37,00)
	Monat 42	8	4 / 4	26,75 (10,21)	10,50; 43,00	28,50 (13,00 - 37,00)
	Monat 48	8	4 / 4	28,25 (16,44)	2,09; 54,41	29,50 (7,00 - 47,00)
	Monat 54	8	5 / 3	27,40 (14,99)	8,78; 46,02	27,00 (12,00 - 50,00)
	Monat 60	8	5 / 3	32,40 (12,90)	16,39; 48,41	30,00 (17,00 - 50,00)
	Monat 78	3	1 / 2	40,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	40,00 (40,00 - 40,00)
	Monat 84	2	1 / 1	30,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	30,00 (30,00 - 30,00)
	Monat 96	2	1 / 1	30,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	30,00 (30,00 - 30,00)
	Monat 108	2	2 / 0	19,50 (14,85)	-113,92; 152,92	19,50 (9,00 - 30,00)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	21 / 0	0,95 (1,07)	0,46; 1,44	1,00 (0,00 - 4,00)
	Monat 3	21	20 / 1	6,00 (5,52)	3,42; 8,58	4,50 (0,00 - 18,00)
	Monat 6	21	21 / 0	10,71 (9,62)	6,33; 15,09	7,00 (0,00 - 33,00)
	Monat 9	21	18 / 3	15,00 (11,56)	9,25; 20,75	10,50 (2,00 - 41,00)
	Monat 12	21	18 / 3	17,39 (12,70)	11,07; 23,70	13,50 (1,00 - 46,00)
	Monat 18	20	17 / 3	22,59 (15,21)	14,77; 30,41	18,00 (6,00 - 52,00)
	Monat 24	20	17 / 3	27,06 (17,74)	17,94; 36,18	25,00 (3,00 - 66,00)
	Monat 30	19	13 / 6	29,62 (22,12)	16,25; 42,98	25,00 (4,00 - 72,00)
	Monat 36	18	16 / 2	31,06 (23,40)	18,59; 43,53	29,00 (7,00 - 85,00)
	Monat 42	16	12 / 4	30,33 (21,15)	16,90; 43,77	28,50 (9,00 - 77,00)
	Monat 48	16	12 / 4	32,00 (24,14)	16,66; 47,34	29,50 (7,00 - 86,00)
	Monat 54	14	10 / 4	29,20 (24,46)	11,70; 46,70	21,50 (7,00 - 88,00)
	Monat 60	12	9 / 3	34,11 (24,30)	15,43; 52,79	30,00 (7,00 - 89,00)
	Monat 78	3	1 / 2	40,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	40,00 (40,00 - 40,00)
	Monat 84	2	1 / 1	30,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	30,00 (30,00 - 30,00)
	Monat 96	2	1 / 1	30,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	30,00 (30,00 - 30,00)
	Monat 108	2	2 / 0	19,50 (14,85)	-113,92; 152,92	19,50 (9,00 - 30,00)
PDMS-2 Objektmanipulation, Absolutwerte						
AADC-010	Baseline	10	10 / 0	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 3	10	10 / 0	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 6	10	10 / 0	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 9	10	10 / 0	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 12	10	9 / 1	0,22 (0,67)	-0,29; 0,73	0,00 (0,00 - 2,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 18	9	8 / 1	0,88 (1,81)	-0,64; 2,39	0,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 24	9	9 / 0	0,78 (1,56)	-0,42; 1,98	0,00 (0,00 - 4,00)
	Monat 30	8	8 / 0	0,88 (1,64)	-0,50; 2,25	0,00 (0,00 - 4,00)
	Monat 36	8	8 / 0	1,50 (2,07)	-0,23; 3,23	0,00 (0,00 - 4,00)
	Monat 42	8	8 / 0	2,25 (3,62)	-0,77; 5,27	0,00 (0,00 - 10,00)
	Monat 48	8	8 / 0	2,50 (4,24)	-1,05; 6,05	0,00 (0,00 - 12,00)
	Monat 54	6	5 / 1	2,40 (5,37)	-4,26; 9,06	0,00 (0,00 - 12,00)
	Monat 60	4	4 / 0	2,75 (5,50)	-6,00; 11,50	0,00 (0,00 - 11,00)
AADC-011	Baseline	3	3 / 0	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 3	3	3 / 0	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 6	3	3 / 0	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 9	3	3 / 0	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 12	3	3 / 0	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 18	3	3 / 0	1,33 (2,31)	-4,40; 7,07	0,00 (0,00 - 4,00)
	Monat 24	3	3 / 0	1,33 (2,31)	-4,40; 7,07	0,00 (0,00 - 4,00)
	Monat 30	3	3 / 0	2,00 (3,46)	-6,61; 10,61	0,00 (0,00 - 6,00)
	Monat 36	2	2 / 0	4,00 (5,66)	-46,82; 54,82	4,00 (0,00 - 8,00)
AADC-1601	Baseline	8	5 / 3	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 3	8	4 / 4	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 6	8	4 / 4	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 9	8	5 / 3	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 12	8	6 / 2	0,67 (1,21)	-0,60; 1,94	0,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 18	8	5 / 3	1,00 (1,41)	-0,76; 2,76	0,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 24	8	5 / 3	1,60 (2,30)	-1,26; 4,46	0,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 30	8	2 / 6	2,50 (2,12)	-16,56; 21,56	2,50 (1,00 - 4,00)
	Monat 36	8	6 / 2	1,83 (2,23)	-0,51; 4,17	1,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 42	8	4 / 4	2,25 (2,22)	-1,28; 5,78	2,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 48	8	4 / 4	2,00 (1,83)	-0,91; 4,91	2,00 (0,00 - 4,00)
	Monat 54	8	5 / 3	2,00 (2,00)	-0,48; 4,48	2,00 (0,00 - 4,00)
	Monat 60	8	5 / 3	2,40 (2,61)	-0,84; 5,64	2,00 (0,00 - 6,00)
	Monat 78	3	1 / 2	6,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	6,00 (6,00 - 6,00)
	Monat 84	2	1 / 1	4,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	4,00 (4,00 - 4,00)
	Monat 96	2	1 / 1	4,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	4,00 (4,00 - 4,00)
	Monat 108	2	2 / 0	2,00 (2,83)	-23,41; 27,41	2,00 (0,00 - 4,00)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	18 / 3	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 3	21	17 / 4	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 6	21	17 / 4	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 9	21	18 / 3	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 12	21	18 / 3	0,33 (0,84)	-0,08; 0,75	0,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 18	20	16 / 4	1,00 (1,67)	0,11; 1,89	0,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 24	20	17 / 3	1,12 (1,83)	0,18; 2,06	0,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 30	19	13 / 6	1,38 (2,10)	0,11; 2,66	0,00 (0,00 - 6,00)
	Monat 36	18	16 / 2	1,94 (2,54)	0,58; 3,29	0,00 (0,00 - 8,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 42	16	12 / 4	2,25 (3,11)	0,28; 4,22	0,50 (0,00 - 10,00)
	Monat 48	16	12 / 4	2,33 (3,52)	0,09; 4,57	0,50 (0,00 - 12,00)
	Monat 54	14	10 / 4	2,20 (3,82)	-0,54; 4,94	0,00 (0,00 - 12,00)
	Monat 60	12	9 / 3	2,56 (3,84)	-0,40; 5,51	0,00 (0,00 - 11,00)
	Monat 78	3	1 / 2	6,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	6,00 (6,00 - 6,00)
	Monat 84	2	1 / 1	4,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	4,00 (4,00 - 4,00)
	Monat 96	2	1 / 1	4,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	4,00 (4,00 - 4,00)
	Monat 108	2	2 / 0	2,00 (2,83)	-23,41; 27,41	2,00 (0,00 - 4,00)
PDMS-2 Reflexe, Absolutwerte						
AADC-1601	Baseline	8	3 / 5	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 3	8	3 / 5	1,33 (1,15)	-1,54; 4,20	2,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 6	8	3 / 5	2,00 (0,00)	n.b.; n.b.	2,00 (2,00 - 2,00)
	Monat 9	8	2 / 6	2,00 (0,00)	n.b.; n.b.	2,00 (2,00 - 2,00)
	Monat 12	8	2 / 6	2,00 (0,00)	n.b.; n.b.	2,00 (2,00 - 2,00)
	Monat 18	8	1 / 7	2,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	2,00 (2,00 - 2,00)
	Monat 24	8	0 / 8	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 30	8	0 / 8	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 36	8	0 / 8	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 42	8	0 / 8	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 48	8	0 / 8	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 54	8	0 / 8	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 60	8	0 / 8	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 78	3	0 / 3	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 84	2	0 / 2	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 96	2	0 / 2	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 108	2	0 / 2	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	3 / 18	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 3	21	3 / 18	1,33 (1,15)	-1,54; 4,20	2,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 6	21	3 / 18	2,00 (0,00)	n.b.; n.b.	2,00 (2,00 - 2,00)
	Monat 9	21	2 / 19	2,00 (0,00)	n.b.; n.b.	2,00 (2,00 - 2,00)
	Monat 12	21	2 / 19	2,00 (0,00)	n.b.; n.b.	2,00 (2,00 - 2,00)
	Monat 18	20	1 / 19	2,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	2,00 (2,00 - 2,00)
	Monat 24	20	0 / 20	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 30	19	0 / 19	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 36	18	0 / 18	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 42	16	0 / 16	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 48	16	0 / 16	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 54	14	0 / 14	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 60	12	0 / 12	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 78	3	0 / 3	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 84	2	0 / 2	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 96	2	0 / 2	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 108	2	0 / 2	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
PDMS-2 Stationarität, Absolutwerte						
AADC-010	Baseline	10	10 / 0	4,10 (2,38)	2,40; 5,80	4,00 (1,00 - 8,00)
	Monat 3	10	10 / 0	7,20 (3,77)	4,51; 9,89	6,50 (3,00 - 15,00)
	Monat 6	10	10 / 0	11,20 (5,37)	7,36; 15,04	9,50 (6,00 - 23,00)
	Monat 9	10	10 / 0	14,30 (7,36)	9,03; 19,57	12,50 (7,00 - 31,00)
	Monat 12	10	9 / 1	16,56 (8,76)	9,82; 23,29	16,00 (9,00 - 37,00)
	Monat 18	9	8 / 1	21,75 (10,21)	13,22; 30,28	20,00 (9,00 - 38,00)
	Monat 24	9	9 / 0	23,22 (9,55)	15,88; 30,56	19,00 (11,00 - 38,00)
	Monat 30	8	8 / 0	25,38 (9,36)	17,55; 33,20	23,00 (12,00 - 38,00)
	Monat 36	8	8 / 0	26,12 (9,80)	17,93; 34,32	23,00 (11,00 - 38,00)
	Monat 42	8	8 / 0	26,00 (9,55)	18,02; 33,98	23,00 (12,00 - 38,00)
	Monat 48	8	8 / 0	27,12 (9,40)	19,26; 34,99	24,50 (12,00 - 38,00)
	Monat 54	6	5 / 1	24,80 (9,20)	13,37; 36,23	25,00 (12,00 - 38,00)
	Monat 60	4	4 / 0	26,75 (7,89)	14,20; 39,30	24,50 (20,00 - 38,00)
AADC-011	Baseline	3	3 / 0	4,33 (2,52)	-1,92; 10,58	4,00 (2,00 - 7,00)
	Monat 3	3	3 / 0	10,33 (6,66)	-6,21; 26,87	7,00 (6,00 - 18,00)
	Monat 6	3	3 / 0	11,00 (7,00)	-6,39; 28,39	11,00 (4,00 - 18,00)
	Monat 9	3	3 / 0	13,67 (8,62)	-7,75; 35,08	12,00 (6,00 - 23,00)
	Monat 12	3	3 / 0	17,67 (13,87)	-16,78; 52,12	14,00 (6,00 - 33,00)
	Monat 18	3	3 / 0	21,33 (15,04)	-16,04; 58,71	20,00 (7,00 - 37,00)
	Monat 24	3	3 / 0	24,67 (11,59)	-4,13; 53,46	23,00 (14,00 - 37,00)
	Monat 30	3	3 / 0	26,00 (12,53)	-5,13; 57,13	27,00 (13,00 - 38,00)
	Monat 36	2	2 / 0	33,00 (7,07)	-30,53; 96,53	33,00 (28,00 - 38,00)
AADC-1601	Baseline	8	8 / 0	3,00 (2,88)	0,59; 5,41	3,50 (0,00 - 8,00)
	Monat 3	8	7 / 1	5,71 (5,12)	0,98; 10,45	5,00 (0,00 - 16,00)
	Monat 6	8	8 / 0	8,88 (6,40)	3,52; 14,23	7,00 (2,00 - 21,00)
	Monat 9	8	5 / 3	12,40 (6,88)	3,86; 20,94	10,00 (4,00 - 20,00)
	Monat 12	8	6 / 2	18,83 (8,75)	9,65; 28,02	18,50 (9,00 - 32,00)
	Monat 18	8	6 / 2	19,67 (11,20)	7,91; 31,42	23,50 (5,00 - 33,00)
	Monat 24	8	5 / 3	25,80 (10,71)	12,50; 39,10	29,00 (7,00 - 33,00)
	Monat 30	8	2 / 6	31,00 (2,83)	5,59; 56,41	31,00 (29,00 - 33,00)
	Monat 36	8	6 / 2	24,67 (9,93)	14,24; 35,09	29,50 (11,00 - 33,00)
	Monat 42	8	4 / 4	29,75 (4,35)	22,83; 36,67	30,50 (24,00 - 34,00)
	Monat 48	8	4 / 4	26,75 (10,05)	10,77; 42,73	30,50 (12,00 - 34,00)
	Monat 54	8	5 / 3	27,80 (8,58)	17,14; 38,46	30,00 (13,00 - 35,00)
	Monat 60	8	5 / 3	30,00 (6,89)	21,44; 38,56	32,00 (18,00 - 35,00)
	Monat 78	3	1 / 2	32,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	32,00 (32,00 - 32,00)
	Monat 84	2	1 / 1	32,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	32,00 (32,00 - 32,00)
	Monat 96	2	1 / 1	32,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	32,00 (32,00 - 32,00)
	Monat 108	2	2 / 0	35,00 (4,24)	-3,12; 73,12	35,00 (32,00 - 38,00)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	21 / 0	3,71 (2,53)	2,56; 4,87	4,00 (0,00 - 8,00)
	Monat 3	21	20 / 1	7,15 (4,69)	4,95; 9,35	6,00 (0,00 - 18,00)
	Monat 6	21	21 / 0	10,29 (5,79)	7,65; 12,92	9,00 (2,00 - 23,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 9	21	18 / 3	13,67 (7,02)	10,18; 17,16	11,00 (4,00 - 31,00)
	Monat 12	21	18 / 3	17,50 (9,08)	12,99; 22,01	15,50 (6,00 - 37,00)
	Monat 18	20	17 / 3	20,94 (10,68)	15,45; 26,43	20,00 (5,00 - 38,00)
	Monat 24	20	17 / 3	24,24 (9,61)	19,29; 29,18	25,00 (7,00 - 38,00)
	Monat 30	19	13 / 6	26,38 (9,07)	20,90; 31,87	27,00 (12,00 - 38,00)
	Monat 36	18	16 / 2	26,44 (9,39)	21,44; 31,44	28,50 (11,00 - 38,00)
	Monat 42	16	12 / 4	27,25 (8,16)	22,07; 32,43	26,50 (12,00 - 38,00)
	Monat 48	16	12 / 4	27,00 (9,16)	21,18; 32,82	27,00 (12,00 - 38,00)
	Monat 54	14	10 / 4	26,30 (8,54)	20,19; 32,41	27,00 (12,00 - 38,00)
	Monat 60	12	9 / 3	28,56 (7,07)	23,12; 33,99	31,00 (18,00 - 38,00)
	Monat 78	3	1 / 2	32,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	32,00 (32,00 - 32,00)
	Monat 84	2	1 / 1	32,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	32,00 (32,00 - 32,00)
	Monat 96	2	1 / 1	32,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	32,00 (32,00 - 32,00)
	Monat 108	2	2 / 0	35,00 (4,24)	-3,12; 73,12	35,00 (32,00 - 38,00)
PDMS-2 Visuell-motorische Integration, Absolutwerte						
AADC-010	Baseline	10	10 / 0	2,10 (1,20)	1,24; 2,96	2,00 (1,00 - 4,00)
	Monat 3	10	10 / 0	6,60 (4,95)	3,06; 10,14	5,50 (2,00 - 17,00)
	Monat 6	10	10 / 0	12,80 (8,89)	6,44; 19,16	11,00 (2,00 - 26,00)
	Monat 9	10	10 / 0	17,00 (10,92)	9,19; 24,81	17,50 (4,00 - 36,00)
	Monat 12	10	9 / 1	22,67 (14,54)	11,49; 33,85	19,00 (4,00 - 46,00)
	Monat 18	9	8 / 1	25,62 (12,50)	15,17; 36,08	23,00 (8,00 - 46,00)
	Monat 24	9	9 / 0	30,89 (14,49)	19,75; 42,02	34,00 (10,00 - 49,00)
	Monat 30	8	8 / 0	33,38 (18,92)	17,56; 49,19	30,50 (12,00 - 57,00)
	Monat 36	8	8 / 0	35,00 (20,35)	17,99; 52,01	32,00 (12,00 - 58,00)
	Monat 42	8	8 / 0	36,50 (21,39)	18,61; 54,39	33,00 (13,00 - 65,00)
	Monat 48	8	8 / 0	38,12 (21,44)	20,20; 56,05	34,50 (13,00 - 64,00)
	Monat 54	6	5 / 1	32,80 (21,92)	5,58; 60,02	21,00 (13,00 - 66,00)
	Monat 60	4	4 / 0	37,25 (23,87)	-0,73; 75,23	34,50 (13,00 - 67,00)
AADC-011	Baseline	3	3 / 0	4,33 (2,52)	-1,92; 10,58	4,00 (2,00 - 7,00)
	Monat 3	3	2 / 1	7,00 (4,24)	-31,12; 45,12	7,00 (4,00 - 10,00)
	Monat 6	3	3 / 0	9,00 (7,00)	-8,39; 26,39	6,00 (4,00 - 17,00)
	Monat 9	3	3 / 0	14,00 (5,57)	0,17; 27,83	15,00 (8,00 - 19,00)
	Monat 12	3	3 / 0	22,00 (12,12)	-8,12; 52,12	20,00 (11,00 - 35,00)
	Monat 18	3	3 / 0	24,33 (12,50)	-6,73; 55,39	24,00 (12,00 - 37,00)
	Monat 24	3	3 / 0	27,00 (14,73)	-9,59; 63,59	24,00 (14,00 - 43,00)
	Monat 30	3	3 / 0	29,33 (15,04)	-8,04; 66,71	28,00 (15,00 - 45,00)
	Monat 36	2	2 / 0	37,00 (12,73)	-77,36; 151,36	37,00 (28,00 - 46,00)
AADC-1601	Baseline	8	8 / 0	2,38 (1,60)	1,04; 3,71	2,00 (1,00 - 6,00)
	Monat 3	8	7 / 1	5,71 (5,59)	0,55; 10,88	4,00 (0,00 - 16,00)
	Monat 6	8	8 / 0	6,75 (8,28)	-0,17; 13,67	4,00 (1,00 - 26,00)
	Monat 9	8	5 / 3	14,20 (7,36)	5,06; 23,34	16,00 (4,00 - 23,00)
	Monat 12	8	6 / 2	20,17 (17,65)	1,65; 38,68	19,50 (0,00 - 42,00)
	Monat 18	8	6 / 2	27,83 (19,44)	7,44; 48,23	24,50 (0,00 - 50,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 24	8	5 / 3	36,20 (12,60)	20,56; 51,84	31,00 (22,00 - 50,00)
	Monat 30	8	2 / 6	41,00 (22,63)	-162,30; 244,30	41,00 (25,00 - 57,00)
	Monat 36	8	6 / 2	32,83 (15,98)	16,06; 49,60	29,00 (14,00 - 57,00)
	Monat 42	8	4 / 4	38,00 (15,38)	13,52; 62,48	36,50 (24,00 - 55,00)
	Monat 48	8	4 / 4	36,00 (19,27)	5,34; 66,66	37,50 (14,00 - 55,00)
	Monat 54	8	5 / 3	36,60 (16,55)	16,05; 57,15	31,00 (18,00 - 54,00)
	Monat 60	8	5 / 3	36,20 (13,24)	19,76; 52,64	30,00 (24,00 - 51,00)
	Monat 78	3	1 / 2	54,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	54,00 (54,00 - 54,00)
	Monat 84	2	1 / 1	31,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	31,00 (31,00 - 31,00)
	Monat 96	2	1 / 1	33,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	33,00 (33,00 - 33,00)
	Monat 108	2	2 / 0	27,50 (6,36)	-29,68; 84,68	27,50 (23,00 - 32,00)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	21 / 0	2,52 (1,66)	1,77; 3,28	2,00 (1,00 - 7,00)
	Monat 3	21	19 / 2	6,32 (4,89)	3,96; 8,67	5,00 (0,00 - 17,00)
	Monat 6	21	21 / 0	9,95 (8,53)	6,07; 13,83	7,00 (1,00 - 26,00)
	Monat 9	21	18 / 3	15,72 (9,04)	11,23; 20,22	15,50 (4,00 - 36,00)
	Monat 12	21	18 / 3	21,72 (14,48)	14,52; 28,92	19,50 (0,00 - 46,00)
	Monat 18	20	17 / 3	26,18 (14,41)	18,77; 33,59	24,00 (0,00 - 50,00)
	Monat 24	20	17 / 3	31,76 (13,51)	24,82; 38,71	31,00 (10,00 - 50,00)
	Monat 30	19	13 / 6	33,62 (17,40)	23,10; 44,13	28,00 (12,00 - 57,00)
	Monat 36	18	16 / 2	34,44 (17,06)	25,34; 43,53	30,00 (12,00 - 58,00)
	Monat 42	16	12 / 4	37,00 (18,88)	25,01; 48,99	33,50 (13,00 - 65,00)
	Monat 48	16	12 / 4	37,42 (19,87)	24,79; 50,04	35,50 (13,00 - 64,00)
	Monat 54	14	10 / 4	34,70 (18,42)	21,52; 47,88	28,50 (13,00 - 66,00)
	Monat 60	12	9 / 3	36,67 (17,36)	23,32; 50,01	30,00 (13,00 - 67,00)
	Monat 78	3	1 / 2	54,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	54,00 (54,00 - 54,00)
	Monat 84	2	1 / 1	31,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	31,00 (31,00 - 31,00)
	Monat 96	2	1 / 1	33,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	33,00 (33,00 - 33,00)
	Monat 108	2	2 / 0	27,50 (6,36)	-29,68; 84,68	27,50 (23,00 - 32,00)
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der zweite Datenschnitt der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt.						
Fehlende Werte wurden nicht ersetzt, die Auswertung erfolgte wie beobachtet.						
Anz. = Anzahl; KI = Konfidenzintervall; n.b. = nicht berechenbar; Pat. = Patienten; PDMS-2 = Peabody Developmental Motor Scale, Second edition; SD = Standardabweichung						

Tabelle 4-48: Ergebnisse für "Morbidity: Motorische Funktion - PDMS-2, Veränderung gegenüber Baseline" aus weiteren Untersuchungen.

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
PDMS-2 Gesamtscore, Veränderung gegenüber Baseline						

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
AADC-010	Monat 3	10	10 / 0	17,10 (15,18)	6,24; 27,96	14,00 (1,00 - 53,00)
	Monat 6	10	10 / 0	40,00 (30,48)	18,19; 61,81	34,50 (5,00 - 99,00)
	Monat 9	10	10 / 0	55,90 (38,70)	28,22; 83,58	48,50 (10,00 - 132,00)
	Monat 12	10	9 / 1	67,33 (46,74)	31,40; 103,26	48,00 (15,00 - 161,00)
	Monat 18	9	8 / 1	82,00 (50,13)	40,09; 123,91	72,50 (18,00 - 165,00)
	Monat 24	9	9 / 0	96,56 (55,85)	53,62; 139,49	98,00 (21,00 - 174,00)
	Monat 30	8	8 / 0	102,75 (64,54)	48,80; 156,70	85,50 (25,00 - 199,00)
	Monat 36	8	8 / 0	108,75 (70,18)	50,08; 167,42	91,00 (32,00 - 212,00)
	Monat 42	8	8 / 0	113,50 (73,10)	52,38; 174,62	90,50 (41,00 - 223,00)
	Monat 48	8	8 / 0	118,12 (75,96)	54,62; 181,63	93,50 (43,00 - 239,00)
	Monat 54	6	5 / 1	104,80 (83,57)	1,04; 208,56	58,00 (47,00 - 243,00)
	Monat 60	4	4 / 0	121,00 (86,99)	-17,42; 259,42	95,50 (51,00 - 242,00)
AADC-011	Monat 3	3	3 / 0	18,67 (14,22)	-16,67; 54,00	12,00 (9,00 - 35,00)
	Monat 6	3	3 / 0	29,00 (16,64)	-12,34; 70,34	22,00 (17,00 - 48,00)
	Monat 9	3	3 / 0	42,00 (19,00)	-5,20; 89,20	37,00 (26,00 - 63,00)
	Monat 12	3	3 / 0	61,33 (37,07)	-30,76; 153,43	49,00 (32,00 - 103,00)
	Monat 18	3	3 / 0	76,33 (54,24)	-58,41; 211,08	63,00 (30,00 - 136,00)
	Monat 24	3	3 / 0	90,00 (62,96)	-66,40; 246,40	72,00 (38,00 - 160,00)
	Monat 30	3	3 / 0	101,33 (67,72)	-66,88; 269,55	90,00 (40,00 - 174,00)
	Monat 36	2	2 / 0	142,00 (67,88)	-467,90; 751,90	142,00 (94,00 - 190,00)
AADC-1601	Monat 3	8	7 / 1	11,71 (17,79)	-4,74; 28,17	12,00 (-13,00 - 44,00)
	Monat 6	8	8 / 0	21,38 (23,31)	1,89; 40,86	16,50 (0,00 - 74,00)
	Monat 9	8	5 / 3	40,40 (30,97)	1,94; 78,86	33,00 (10,00 - 87,00)
	Monat 12	8	6 / 2	59,00 (46,00)	10,73; 107,27	55,00 (10,00 - 116,00)
	Monat 18	8	6 / 2	80,33 (50,14)	27,72; 132,95	75,50 (12,00 - 137,00)
	Monat 24	8	5 / 3	102,60 (42,22)	50,17; 155,03	95,00 (43,00 - 149,00)
	Monat 30	8	2 / 6	120,50 (38,89)	-228,92; 469,92	120,50 (93,00 - 148,00)
	Monat 36	8	6 / 2	101,00 (50,09)	48,43; 153,57	114,50 (33,00 - 151,00)
	Monat 42	8	4 / 4	116,25 (36,85)	57,61; 174,89	124,50 (69,00 - 147,00)
	Monat 48	8	4 / 4	113,00 (52,39)	29,64; 196,36	127,00 (41,00 - 157,00)
	Monat 54	8	5 / 3	116,20 (44,36)	61,11; 171,29	112,00 (50,00 - 160,00)
	Monat 60	8	5 / 3	119,40 (39,51)	70,35; 168,45	111,00 (68,00 - 162,00)
	Monat 78	3	1 / 2	166,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	166,00 (166,00 - 166,00)
	Monat 84	2	1 / 1	121,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	121,00 (121,00 - 121,00)
	Monat 96	2	1 / 1	127,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	127,00 (127,00 - 127,00)
	Monat 108	2	2 / 0	107,50 (27,58)	-140,27; 355,27	107,50 (88,00 - 127,00)
Gepoolte AADC-Studien	Monat 3	21	20 / 1	15,45 (15,45)	8,22; 22,68	12,00 (-13,00 - 53,00)
	Monat 6	21	21 / 0	31,33 (26,72)	19,17; 43,50	18,00 (0,00 - 99,00)
	Monat 9	21	18 / 3	49,28 (33,46)	32,64; 65,92	35,00 (10,00 - 132,00)
	Monat 12	21	18 / 3	63,56 (42,75)	42,30; 84,82	48,50 (10,00 - 161,00)
	Monat 18	20	17 / 3	80,41 (47,51)	55,98; 104,84	63,00 (12,00 - 165,00)
	Monat 24	20	17 / 3	97,18 (50,20)	71,37; 122,99	95,00 (21,00 - 174,00)
	Monat 30	19	13 / 6	105,15 (58,02)	70,09; 140,22	93,00 (25,00 - 199,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 36	18	16 / 2	110,00 (60,10)	77,97; 142,03	109,50 (32,00 - 212,00)
	Monat 42	16	12 / 4	114,42 (61,42)	75,39; 153,44	111,50 (41,00 - 223,00)
	Monat 48	16	12 / 4	116,42 (66,53)	74,15; 158,69	115,50 (41,00 - 239,00)
	Monat 54	14	10 / 4	110,50 (63,36)	65,17; 155,83	108,50 (47,00 - 243,00)
	Monat 60	12	9 / 3	120,11 (60,16)	73,87; 166,35	111,00 (51,00 - 242,00)
	Monat 78	3	1 / 2	166,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	166,00 (166,00 - 166,00)
	Monat 84	2	1 / 1	121,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	121,00 (121,00 - 121,00)
	Monat 96	2	1 / 1	127,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	127,00 (127,00 - 127,00)
	Monat 108	2	2 / 0	107,50 (27,58)	-140,27; 355,27	107,50 (88,00 - 127,00)
PDMS-2 Greifen, Veränderung gegenüber Baseline						
AADC-010	Monat 3	10	10 / 0	4,10 (2,13)	2,58; 5,62	4,00 (1,00 - 8,00)
	Monat 6	10	10 / 0	9,40 (4,90)	5,89; 12,91	8,50 (4,00 - 20,00)
	Monat 9	10	10 / 0	13,90 (7,34)	8,65; 19,15	11,00 (6,00 - 26,00)
	Monat 12	10	9 / 1	15,44 (9,70)	7,99; 22,90	12,00 (6,00 - 32,00)
	Monat 18	9	8 / 1	18,38 (11,33)	8,91; 27,84	17,50 (6,00 - 32,00)
	Monat 24	9	9 / 0	22,11 (13,01)	12,11; 32,11	26,00 (7,00 - 38,00)
	Monat 30	8	8 / 0	22,12 (14,33)	10,15; 34,10	19,50 (8,00 - 39,00)
	Monat 36	8	8 / 0	23,12 (15,08)	10,51; 35,74	21,50 (7,00 - 40,00)
	Monat 42	8	8 / 0	24,12 (15,24)	11,39; 36,86	23,50 (7,00 - 41,00)
	Monat 48	8	8 / 0	24,00 (15,17)	11,32; 36,68	23,00 (7,00 - 41,00)
	Monat 54	6	5 / 1	21,00 (14,75)	2,69; 39,31	15,00 (8,00 - 41,00)
	Monat 60	4	4 / 0	22,75 (15,00)	-1,11; 46,61	21,00 (10,00 - 39,00)
AADC-011	Monat 3	3	3 / 0	6,00 (3,61)	-2,96; 14,96	7,00 (2,00 - 9,00)
	Monat 6	3	3 / 0	8,67 (3,21)	0,68; 16,65	10,00 (5,00 - 11,00)
	Monat 9	3	3 / 0	10,00 (3,00)	2,55; 17,45	10,00 (7,00 - 13,00)
	Monat 12	3	3 / 0	13,67 (6,35)	-2,11; 29,44	10,00 (10,00 - 21,00)
	Monat 18	3	3 / 0	14,67 (8,08)	-5,41; 34,75	10,00 (10,00 - 24,00)
	Monat 24	3	3 / 0	16,00 (10,39)	-9,82; 41,82	10,00 (10,00 - 28,00)
	Monat 30	3	3 / 0	20,33 (10,07)	-4,67; 45,34	19,00 (11,00 - 31,00)
	Monat 36	2	2 / 0	25,00 (8,49)	-51,24; 101,24	25,00 (19,00 - 31,00)
AADC-1601	Monat 3	8	7 / 1	1,00 (4,24)	-2,92; 4,92	0,00 (-5,00 - 7,00)
	Monat 6	8	8 / 0	4,12 (5,74)	-0,68; 8,93	3,00 (-4,00 - 15,00)
	Monat 9	8	5 / 3	7,20 (9,71)	-4,85; 19,25	5,00 (-1,00 - 24,00)
	Monat 12	8	6 / 2	10,83 (8,98)	1,41; 20,25	8,50 (-1,00 - 22,00)
	Monat 18	8	6 / 2	15,83 (10,15)	5,18; 26,48	11,50 (6,00 - 31,00)
	Monat 24	8	5 / 3	18,60 (12,38)	3,23; 33,97	19,00 (4,00 - 34,00)
	Monat 30	8	2 / 6	25,50 (4,95)	-18,97; 69,97	25,50 (22,00 - 29,00)
	Monat 36	8	6 / 2	23,83 (13,67)	9,48; 38,18	26,50 (4,00 - 37,00)
	Monat 42	8	4 / 4	24,50 (11,12)	6,80; 42,20	27,00 (9,00 - 35,00)
	Monat 48	8	4 / 4	27,50 (7,05)	16,29; 38,71	27,50 (19,00 - 36,00)
	Monat 54	8	5 / 3	26,80 (12,24)	11,61; 41,99	28,00 (8,00 - 38,00)
	Monat 60	8	5 / 3	22,80 (11,73)	8,23; 37,37	24,00 (10,00 - 39,00)
	Monat 78	3	1 / 2	40,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	40,00 (40,00 - 40,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 84	2	1 / 1	26,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	26,00 (26,00 - 26,00)
	Monat 96	2	1 / 1	30,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	30,00 (30,00 - 30,00)
	Monat 108	2	2 / 0	25,50 (7,78)	-44,38; 95,38	25,50 (20,00 - 31,00)
Gepoolte AADC-Studien	Monat 3	21	20 / 1	3,30 (3,56)	1,64; 4,96	3,50 (-5,00 - 9,00)
	Monat 6	21	21 / 0	7,29 (5,47)	4,80; 9,78	6,00 (-4,00 - 20,00)
	Monat 9	21	18 / 3	11,39 (7,81)	7,51; 15,27	9,50 (-1,00 - 26,00)
	Monat 12	21	18 / 3	13,61 (8,79)	9,24; 17,98	10,00 (-1,00 - 32,00)
	Monat 18	20	17 / 3	16,82 (9,95)	11,71; 21,94	11,00 (6,00 - 32,00)
	Monat 24	20	17 / 3	20,00 (11,94)	13,86; 26,14	19,00 (4,00 - 38,00)
	Monat 30	19	13 / 6	22,23 (11,89)	15,05; 29,42	22,00 (8,00 - 39,00)
	Monat 36	18	16 / 2	23,62 (13,18)	16,60; 30,65	26,50 (4,00 - 40,00)
	Monat 42	16	12 / 4	24,25 (13,47)	15,69; 32,81	27,00 (7,00 - 41,00)
	Monat 48	16	12 / 4	25,17 (12,76)	17,06; 33,28	27,50 (7,00 - 41,00)
	Monat 54	14	10 / 4	23,90 (13,14)	14,50; 33,30	25,50 (8,00 - 41,00)
	Monat 60	12	9 / 3	22,78 (12,38)	13,26; 32,29	24,00 (10,00 - 39,00)
	Monat 78	3	1 / 2	40,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	40,00 (40,00 - 40,00)
	Monat 84	2	1 / 1	26,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	26,00 (26,00 - 26,00)
	Monat 96	2	1 / 1	30,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	30,00 (30,00 - 30,00)
	Monat 108	2	2 / 0	25,50 (7,78)	-44,38; 95,38	25,50 (20,00 - 31,00)
PDMS-2 Fortbewegung, Veränderung gegenüber Baseline						
AADC-010	Monat 3	10	10 / 0	5,40 (5,38)	1,55; 9,25	4,00 (0,00 - 16,00)
	Monat 6	10	10 / 0	12,80 (11,51)	4,57; 21,03	8,50 (2,00 - 33,00)
	Monat 9	10	10 / 0	16,90 (12,97)	7,62; 26,18	15,00 (1,00 - 41,00)
	Monat 12	10	9 / 1	18,89 (14,15)	8,01; 29,77	15,00 (2,00 - 46,00)
	Monat 18	9	8 / 1	22,00 (16,10)	8,54; 35,46	19,00 (4,00 - 49,00)
	Monat 24	9	9 / 0	26,00 (18,51)	11,77; 40,23	28,00 (1,00 - 53,00)
	Monat 30	8	8 / 0	27,62 (22,42)	8,88; 46,37	23,00 (2,00 - 64,00)
	Monat 36	8	8 / 0	29,62 (25,13)	8,61; 50,64	22,50 (6,00 - 74,00)
	Monat 42	8	8 / 0	31,25 (26,11)	9,42; 53,08	22,50 (7,00 - 77,00)
	Monat 48	8	8 / 0	33,00 (28,74)	8,97; 57,03	22,50 (7,00 - 86,00)
	Monat 54	6	5 / 1	30,00 (33,89)	-12,08; 72,08	14,00 (7,00 - 88,00)
	Monat 60	4	4 / 0	35,50 (37,04)	-23,43; 94,43	23,00 (7,00 - 89,00)
AADC-011	Monat 3	3	3 / 0	6,33 (6,81)	-10,58; 23,24	4,00 (1,00 - 14,00)
	Monat 6	3	3 / 0	9,00 (6,56)	-7,29; 25,29	8,00 (3,00 - 16,00)
	Monat 9	3	3 / 0	13,00 (8,19)	-7,33; 33,33	11,00 (6,00 - 22,00)
	Monat 12	3	3 / 0	16,67 (10,02)	-8,22; 41,55	13,00 (9,00 - 28,00)
	Monat 18	3	3 / 0	23,33 (22,19)	-31,79; 78,45	17,00 (5,00 - 48,00)
	Monat 24	3	3 / 0	29,67 (29,57)	-43,79; 103,12	23,00 (4,00 - 62,00)
	Monat 30	3	3 / 0	32,33 (32,32)	-47,94; 112,61	24,00 (5,00 - 68,00)
AADC-1601	Monat 36	2	2 / 0	54,00 (38,18)	-289,07; 397,07	54,00 (27,00 - 81,00)
	Monat 3	8	7 / 1	4,00 (5,51)	-1,09; 9,09	2,00 (0,00 - 15,00)
	Monat 6	8	8 / 0	6,25 (7,46)	0,01; 12,49	4,50 (0,00 - 22,00)
	Monat 9	8	5 / 3	9,20 (10,62)	-3,98; 22,38	4,00 (2,00 - 27,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 12	8	6 / 2	13,00 (13,08)	-0,73; 26,73	9,50 (0,00 - 30,00)
	Monat 18	8	6 / 2	20,33 (13,26)	6,42; 34,25	19,50 (5,00 - 35,00)
	Monat 24	8	5 / 3	24,60 (10,31)	11,80; 37,40	25,00 (11,00 - 35,00)
	Monat 30	8	2 / 6	26,50 (12,02)	-81,50; 134,50	26,50 (18,00 - 35,00)
	Monat 36	8	6 / 2	23,00 (12,20)	10,20; 35,80	27,50 (6,00 - 36,00)
	Monat 42	8	4 / 4	26,50 (9,88)	10,77; 42,23	28,50 (13,00 - 36,00)
	Monat 48	8	4 / 4	27,75 (16,50)	1,49; 54,01	29,50 (6,00 - 46,00)
	Monat 54	8	5 / 3	27,20 (14,62)	9,05; 45,35	27,00 (12,00 - 49,00)
	Monat 60	8	5 / 3	32,20 (12,56)	16,61; 47,79	30,00 (17,00 - 49,00)
	Monat 78	3	1 / 2	40,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	40,00 (40,00 - 40,00)
	Monat 84	2	1 / 1	30,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	30,00 (30,00 - 30,00)
	Monat 96	2	1 / 1	30,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	30,00 (30,00 - 30,00)
Gepoolte AADC-Studien	Monat 108	2	2 / 0	19,50 (14,85)	-113,92; 152,92	19,50 (9,00 - 30,00)
	Monat 3	21	20 / 1	5,05 (5,38)	2,53; 7,57	3,50 (0,00 - 16,00)
	Monat 6	21	21 / 0	9,76 (9,64)	5,37; 14,15	7,00 (0,00 - 33,00)
	Monat 9	21	18 / 3	14,11 (11,64)	8,32; 19,90	10,00 (1,00 - 41,00)
	Monat 12	21	18 / 3	16,56 (12,80)	10,19; 22,92	12,00 (0,00 - 46,00)
	Monat 18	20	17 / 3	21,65 (15,20)	13,83; 29,46	17,00 (4,00 - 49,00)
	Monat 24	20	17 / 3	26,24 (17,62)	17,18; 35,29	25,00 (1,00 - 62,00)
	Monat 30	19	13 / 6	28,54 (22,00)	15,24; 41,83	24,00 (2,00 - 68,00)
	Monat 36	18	16 / 2	30,19 (23,20)	17,83; 42,55	28,50 (6,00 - 81,00)
	Monat 42	16	12 / 4	29,67 (21,58)	15,95; 43,38	28,00 (7,00 - 77,00)
	Monat 48	16	12 / 4	31,25 (24,63)	15,60; 46,90	29,50 (6,00 - 86,00)
	Monat 54	14	10 / 4	28,60 (24,65)	10,97; 46,23	21,50 (7,00 - 88,00)
	Monat 60	12	9 / 3	33,67 (24,42)	14,90; 52,44	30,00 (7,00 - 89,00)
	Monat 78	3	1 / 2	40,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	40,00 (40,00 - 40,00)
	Monat 84	2	1 / 1	30,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	30,00 (30,00 - 30,00)
	Monat 96	2	1 / 1	30,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	30,00 (30,00 - 30,00)
	Monat 108	2	2 / 0	19,50 (14,85)	-113,92; 152,92	19,50 (9,00 - 30,00)
PDMS-2 Objektmanipulation, Veränderung gegenüber Baseline						
AADC-010	Monat 3	10	10 / 0	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 6	10	10 / 0	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 9	10	10 / 0	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 12	10	9 / 1	0,22 (0,67)	-0,29; 0,73	0,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 18	9	8 / 1	0,88 (1,81)	-0,64; 2,39	0,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 24	9	9 / 0	0,78 (1,56)	-0,42; 1,98	0,00 (0,00 - 4,00)
	Monat 30	8	8 / 0	0,88 (1,64)	-0,50; 2,25	0,00 (0,00 - 4,00)
	Monat 36	8	8 / 0	1,50 (2,07)	-0,23; 3,23	0,00 (0,00 - 4,00)
	Monat 42	8	8 / 0	2,25 (3,62)	-0,77; 5,27	0,00 (0,00 - 10,00)
	Monat 48	8	8 / 0	2,50 (4,24)	-1,05; 6,05	0,00 (0,00 - 12,00)
	Monat 54	6	5 / 1	2,40 (5,37)	-4,26; 9,06	0,00 (0,00 - 12,00)
	Monat 60	4	4 / 0	2,75 (5,50)	-6,00; 11,50	0,00 (0,00 - 11,00)
	Monat 3	3	3 / 0	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
AADC-011	Monat 6	3	3 / 0	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 9	3	3 / 0	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 12	3	3 / 0	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 18	3	3 / 0	1,33 (2,31)	-4,40; 7,07	0,00 (0,00 - 4,00)
	Monat 24	3	3 / 0	1,33 (2,31)	-4,40; 7,07	0,00 (0,00 - 4,00)
	Monat 30	3	3 / 0	2,00 (3,46)	-6,61; 10,61	0,00 (0,00 - 6,00)
	Monat 36	2	2 / 0	4,00 (5,66)	-46,82; 54,82	4,00 (0,00 - 8,00)
AADC-1601	Monat 3	8	4 / 4	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 6	8	4 / 4	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 9	8	3 / 5	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 12	8	4 / 4	1,00 (1,41)	-1,25; 3,25	0,50 (0,00 - 3,00)
	Monat 18	8	3 / 5	1,67 (1,53)	-2,13; 5,46	2,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 24	8	3 / 5	2,67 (2,52)	-3,58; 8,92	3,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 30	8	2 / 6	2,50 (2,12)	-16,56; 21,56	2,50 (1,00 - 4,00)
	Monat 36	8	4 / 4	2,75 (2,22)	-0,78; 6,28	3,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 42	8	3 / 5	3,00 (2,00)	-1,97; 7,97	3,00 (1,00 - 5,00)
	Monat 48	8	4 / 4	2,00 (1,83)	-0,91; 4,91	2,00 (0,00 - 4,00)
	Monat 54	8	3 / 5	3,33 (1,15)	0,46; 6,20	4,00 (2,00 - 4,00)
	Monat 60	8	3 / 5	4,00 (2,00)	-0,97; 8,97	4,00 (2,00 - 6,00)
	Monat 78	3	1 / 2	6,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	6,00 (6,00 - 6,00)
	Monat 84	2	1 / 1	4,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	4,00 (4,00 - 4,00)
	Monat 96	2	1 / 1	4,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	4,00 (4,00 - 4,00)
	Monat 108	2	1 / 1	4,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	4,00 (4,00 - 4,00)
Gepoolte AADC-Studien	Monat 3	21	17 / 4	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 6	21	17 / 4	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 9	21	16 / 5	0,00 (0,00)	n.b.; n.b.	0,00 (0,00 - 0,00)
	Monat 12	21	16 / 5	0,38 (0,89)	-0,10; 0,85	0,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 18	20	14 / 6	1,14 (1,75)	0,13; 2,15	0,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 24	20	15 / 5	1,27 (1,91)	0,21; 2,32	0,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 30	19	13 / 6	1,38 (2,10)	0,11; 2,66	0,00 (0,00 - 6,00)
	Monat 36	18	14 / 4	2,21 (2,61)	0,71; 3,72	1,00 (0,00 - 8,00)
	Monat 42	16	11 / 5	2,45 (3,17)	0,32; 4,59	1,00 (0,00 - 10,00)
	Monat 48	16	12 / 4	2,33 (3,52)	0,09; 4,57	0,50 (0,00 - 12,00)
	Monat 54	14	8 / 6	2,75 (4,13)	-0,70; 6,20	1,00 (0,00 - 12,00)
	Monat 60	12	7 / 5	3,29 (4,11)	-0,52; 7,09	2,00 (0,00 - 11,00)
	Monat 78	3	1 / 2	6,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	6,00 (6,00 - 6,00)
	Monat 84	2	1 / 1	4,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	4,00 (4,00 - 4,00)
	Monat 96	2	1 / 1	4,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	4,00 (4,00 - 4,00)
	Monat 108	2	1 / 1	4,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	4,00 (4,00 - 4,00)
PDMS-2 Reflexe, Veränderung gegenüber Baseline						
AADC-1601	Monat 3	8	2 / 6	1,00 (1,41)	-11,71; 13,71	1,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 6	8	2 / 6	2,00 (0,00)	n.b.; n.b.	2,00 (2,00 - 2,00)
	Monat 9	8	2 / 6	2,00 (0,00)	n.b.; n.b.	2,00 (2,00 - 2,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 12	8	2 / 6	2,00 (0,00)	n.b.; n.b.	2,00 (2,00 - 2,00)
	Monat 18	8	0 / 8	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 24	8	0 / 8	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 30	8	0 / 8	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 36	8	0 / 8	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 42	8	0 / 8	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 48	8	0 / 8	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 54	8	0 / 8	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 60	8	0 / 8	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 78	3	0 / 3	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 84	2	0 / 2	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 96	2	0 / 2	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 108	2	0 / 2	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
Gepoolte AADC-Studien	Monat 3	21	2 / 19	1,00 (1,41)	-11,71; 13,71	1,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 6	21	2 / 19	2,00 (0,00)	n.b.; n.b.	2,00 (2,00 - 2,00)
	Monat 9	21	2 / 19	2,00 (0,00)	n.b.; n.b.	2,00 (2,00 - 2,00)
	Monat 12	21	2 / 19	2,00 (0,00)	n.b.; n.b.	2,00 (2,00 - 2,00)
	Monat 18	20	0 / 20	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 24	20	0 / 20	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 30	19	0 / 19	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 36	18	0 / 18	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 42	16	0 / 16	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 48	16	0 / 16	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 54	14	0 / 14	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 60	12	0 / 12	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 78	3	0 / 3	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 84	2	0 / 2	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 96	2	0 / 2	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 108	2	0 / 2	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
PDMS-2 Stationarität, Veränderung gegenüber Baseline						
AADC-010	Monat 3	10	10 / 0	3,10 (4,41)	-0,05; 6,25	2,50 (-2,00 - 14,00)
	Monat 6	10	10 / 0	7,10 (6,71)	2,30; 11,90	5,50 (-2,00 - 22,00)
	Monat 9	10	10 / 0	10,20 (8,78)	3,92; 16,48	7,50 (0,00 - 30,00)
	Monat 12	10	9 / 1	12,22 (10,05)	4,50; 19,95	10,00 (1,00 - 36,00)
	Monat 18	9	8 / 1	17,38 (11,24)	7,98; 26,77	15,00 (1,00 - 37,00)
	Monat 24	9	9 / 0	18,89 (10,66)	10,70; 27,08	16,00 (3,00 - 37,00)
	Monat 30	8	8 / 0	21,00 (10,69)	12,06; 29,94	19,50 (4,00 - 37,00)
	Monat 36	8	8 / 0	21,75 (11,04)	12,52; 30,98	19,00 (3,00 - 37,00)
	Monat 42	8	8 / 0	21,62 (10,77)	12,62; 30,63	19,00 (4,00 - 37,00)
	Monat 48	8	8 / 0	22,75 (10,66)	13,84; 31,66	21,00 (4,00 - 37,00)
	Monat 54	6	5 / 1	20,40 (11,78)	5,77; 35,03	19,00 (4,00 - 37,00)
	Monat 60	4	4 / 0	24,00 (8,91)	9,83; 38,17	21,00 (17,00 - 37,00)
	Monat 3	3	3 / 0	6,00 (4,36)	-4,83; 16,83	4,00 (3,00 - 11,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
AADC-011	Monat 6	3	3 / 0	6,67 (4,51)	-4,53; 17,87	7,00 (2,00 - 11,00)
	Monat 9	3	3 / 0	9,33 (6,11)	-5,84; 24,51	8,00 (4,00 - 16,00)
	Monat 12	3	3 / 0	13,33 (11,37)	-14,92; 41,58	10,00 (4,00 - 26,00)
	Monat 18	3	3 / 0	17,00 (12,53)	-14,13; 48,13	16,00 (5,00 - 30,00)
	Monat 24	3	3 / 0	20,33 (9,07)	-2,21; 42,87	19,00 (12,00 - 30,00)
	Monat 30	3	3 / 0	21,67 (10,07)	-3,34; 46,67	23,00 (11,00 - 31,00)
	Monat 36	2	2 / 0	27,50 (4,95)	-16,97; 71,97	27,50 (24,00 - 31,00)
AADC-1601	Monat 3	8	7 / 1	2,71 (5,47)	-2,34; 7,77	3,00 (-6,00 - 12,00)
	Monat 6	8	8 / 0	5,88 (7,04)	-0,01; 11,76	2,50 (0,00 - 17,00)
	Monat 9	8	5 / 3	11,00 (6,56)	2,86; 19,14	10,00 (4,00 - 20,00)
	Monat 12	8	6 / 2	16,17 (9,28)	6,43; 25,91	16,50 (3,00 - 28,00)
	Monat 18	8	6 / 2	17,50 (11,43)	5,50; 29,50	21,50 (0,00 - 29,00)
	Monat 24	8	5 / 3	24,20 (9,63)	12,25; 36,15	28,00 (7,00 - 29,00)
	Monat 30	8	2 / 6	29,00 (0,00)	n.b.; n.b.	29,00 (29,00 - 29,00)
	Monat 36	8	6 / 2	22,00 (11,31)	10,13; 33,87	28,50 (3,00 - 30,00)
	Monat 42	8	4 / 4	27,75 (2,63)	23,57; 31,93	28,50 (24,00 - 30,00)
	Monat 48	8	4 / 4	22,75 (12,53)	2,82; 42,68	28,50 (4,00 - 30,00)
	Monat 54	8	5 / 3	26,20 (7,46)	16,93; 35,47	29,00 (13,00 - 31,00)
	Monat 60	8	5 / 3	28,40 (6,19)	20,72; 36,08	31,00 (18,00 - 34,00)
	Monat 78	3	1 / 2	28,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	28,00 (28,00 - 28,00)
	Monat 84	2	1 / 1	32,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	32,00 (32,00 - 32,00)
	Monat 96	2	1 / 1	32,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	32,00 (32,00 - 32,00)
	Monat 108	2	2 / 0	35,00 (4,24)	-3,12; 73,12	35,00 (32,00 - 38,00)
Gepoolte AADC-Studien	Monat 3	21	20 / 1	3,40 (4,68)	1,21; 5,59	3,00 (-6,00 - 14,00)
	Monat 6	21	21 / 0	6,57 (6,32)	3,69; 9,45	5,00 (-2,00 - 22,00)
	Monat 9	21	18 / 3	10,28 (7,46)	6,57; 13,99	8,50 (0,00 - 30,00)
	Monat 12	21	18 / 3	13,72 (9,56)	8,97; 18,48	11,50 (1,00 - 36,00)
	Monat 18	20	17 / 3	17,35 (10,76)	11,82; 22,88	16,00 (0,00 - 37,00)
	Monat 24	20	17 / 3	20,71 (9,80)	15,67; 25,74	21,00 (3,00 - 37,00)
	Monat 30	19	13 / 6	22,38 (9,61)	16,58; 28,19	23,00 (4,00 - 37,00)
	Monat 36	18	16 / 2	22,56 (10,24)	17,10; 28,02	26,00 (3,00 - 37,00)
	Monat 42	16	12 / 4	23,67 (9,21)	17,82; 29,52	26,00 (4,00 - 37,00)
	Monat 48	16	12 / 4	22,75 (10,73)	15,93; 29,57	25,50 (4,00 - 37,00)
	Monat 54	14	10 / 4	23,30 (9,79)	16,30; 30,30	25,50 (4,00 - 37,00)
	Monat 60	12	9 / 3	26,44 (7,37)	20,78; 32,11	28,00 (17,00 - 37,00)
	Monat 78	3	1 / 2	28,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	28,00 (28,00 - 28,00)
	Monat 84	2	1 / 1	32,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	32,00 (32,00 - 32,00)
	Monat 96	2	1 / 1	32,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	32,00 (32,00 - 32,00)
	Monat 108	2	2 / 0	35,00 (4,24)	-3,12; 73,12	35,00 (32,00 - 38,00)
PDMS-2 Visuell-motorische Integration, Veränderung gegenüber Baseline						
AADC-010	Monat 3	10	10 / 0	4,50 (4,90)	0,99; 8,01	3,00 (0,00 - 16,00)
	Monat 6	10	10 / 0	10,70 (8,72)	4,46; 16,94	8,00 (1,00 - 24,00)
	Monat 9	10	10 / 0	14,90 (10,83)	7,16; 22,64	14,00 (2,00 - 35,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 12	10	9 / 1	20,56 (14,56)	9,36; 31,75	17,00 (3,00 - 45,00)
	Monat 18	9	8 / 1	23,38 (12,29)	13,10; 33,65	21,50 (6,00 - 45,00)
	Monat 24	9	9 / 0	28,78 (14,41)	17,70; 39,86	30,00 (8,00 - 48,00)
	Monat 30	8	8 / 0	31,12 (18,46)	15,69; 46,56	29,00 (10,00 - 56,00)
	Monat 36	8	8 / 0	32,75 (19,81)	16,19; 49,31	30,50 (11,00 - 57,00)
	Monat 42	8	8 / 0	34,25 (20,84)	16,83; 51,67	31,50 (12,00 - 61,00)
	Monat 48	8	8 / 0	35,88 (20,92)	18,39; 53,36	33,00 (12,00 - 63,00)
	Monat 54	6	5 / 1	31,00 (22,24)	3,39; 58,61	19,00 (12,00 - 65,00)
	Monat 60	4	4 / 0	36,00 (23,76)	-1,81; 73,81	33,00 (12,00 - 66,00)
AADC-011	Monat 3	3	2 / 1	1,50 (2,12)	-17,56; 20,56	1,50 (0,00 - 3,00)
	Monat 6	3	3 / 0	4,67 (4,62)	-6,81; 16,14	2,00 (2,00 - 10,00)
	Monat 9	3	3 / 0	9,67 (3,21)	1,68; 17,65	11,00 (6,00 - 12,00)
	Monat 12	3	3 / 0	17,67 (9,61)	-6,20; 41,54	16,00 (9,00 - 28,00)
	Monat 18	3	3 / 0	20,00 (10,00)	-4,84; 44,84	20,00 (10,00 - 30,00)
	Monat 24	3	3 / 0	22,67 (12,22)	-7,69; 53,02	20,00 (12,00 - 36,00)
	Monat 30	3	3 / 0	25,00 (12,53)	-6,13; 56,13	24,00 (13,00 - 38,00)
	Monat 36	2	2 / 0	31,50 (10,61)	-63,80; 126,80	31,50 (24,00 - 39,00)
AADC-1601	Monat 3	8	7 / 1	3,43 (4,24)	-0,49; 7,35	3,00 (-2,00 - 10,00)
	Monat 6	8	8 / 0	4,38 (6,82)	-1,33; 10,08	2,50 (-1,00 - 20,00)
	Monat 9	8	5 / 3	12,20 (7,19)	3,27; 21,13	14,00 (3,00 - 21,00)
	Monat 12	8	6 / 2	17,67 (16,48)	0,38; 34,96	17,50 (-1,00 - 36,00)
	Monat 18	8	6 / 2	25,50 (18,23)	6,37; 44,63	23,00 (-1,00 - 48,00)
	Monat 24	8	5 / 3	33,60 (11,39)	19,45; 47,75	29,00 (21,00 - 48,00)
	Monat 30	8	2 / 6	37,00 (19,80)	-140,89; 214,89	37,00 (23,00 - 51,00)
	Monat 36	8	6 / 2	30,33 (14,68)	14,93; 45,74	27,00 (12,00 - 51,00)
	Monat 42	8	4 / 4	35,25 (13,67)	13,50; 57,00	34,50 (23,00 - 49,00)
	Monat 48	8	4 / 4	33,00 (18,02)	4,33; 61,67	35,50 (12,00 - 49,00)
	Monat 54	8	5 / 3	34,00 (15,28)	15,03; 52,97	29,00 (17,00 - 52,00)
	Monat 60	8	5 / 3	33,60 (12,05)	18,63; 48,57	28,00 (23,00 - 49,00)
	Monat 78	3	1 / 2	52,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	52,00 (52,00 - 52,00)
	Monat 84	2	1 / 1	29,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	29,00 (29,00 - 29,00)
	Monat 96	2	1 / 1	31,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	31,00 (31,00 - 31,00)
	Monat 108	2	2 / 0	25,50 (6,36)	-31,68; 82,68	25,50 (21,00 - 30,00)
Gepoolte AADC-Studien	Monat 3	21	19 / 2	3,79 (4,38)	1,68; 5,90	3,00 (-2,00 - 16,00)
	Monat 6	21	21 / 0	7,43 (7,93)	3,82; 11,04	4,00 (-1,00 - 24,00)
	Monat 9	21	18 / 3	13,28 (8,92)	8,84; 17,72	11,50 (2,00 - 35,00)
	Monat 12	21	18 / 3	19,11 (13,88)	12,21; 26,01	16,50 (-1,00 - 45,00)
	Monat 18	20	17 / 3	23,53 (13,65)	16,51; 30,55	21,00 (-1,00 - 48,00)
	Monat 24	20	17 / 3	29,12 (13,00)	22,43; 35,80	29,00 (8,00 - 48,00)
	Monat 30	19	13 / 6	30,62 (16,51)	20,64; 40,59	24,00 (10,00 - 56,00)
	Monat 36	18	16 / 2	31,69 (16,24)	23,03; 40,34	27,00 (11,00 - 57,00)
	Monat 42	16	12 / 4	34,58 (18,10)	23,08; 46,08	31,50 (12,00 - 61,00)
	Monat 48	16	12 / 4	34,92 (19,21)	22,71; 47,12	33,50 (12,00 - 63,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 54	14	10 / 4	32,50 (18,06)	19,58; 45,42	26,50 (12,00 - 65,00)
	Monat 60	12	9 / 3	34,67 (16,91)	21,67; 47,67	28,00 (12,00 - 66,00)
	Monat 78	3	1 / 2	52,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	52,00 (52,00 - 52,00)
	Monat 84	2	1 / 1	29,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	29,00 (29,00 - 29,00)
	Monat 96	2	1 / 1	31,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	31,00 (31,00 - 31,00)
	Monat 108	2	2 / 0	25,50 (6,36)	-31,68; 82,68	25,50 (21,00 - 30,00)
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der zweite Datenschnitt der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt, die Auswertung erfolgte wie beobachtet.						
Anz. = Anzahl; KI = Konfidenzintervall; n.b. = nicht berechenbar; Pat. = Patienten; PDMS-2 = Peabody Developmental Motor Scale, Second edition; SD = Standardabweichung						

Die Auswertung der PDMS-2-Fragebögen zeigt einen kontinuierlichen Anstieg der Gesamtscores aller drei vorgelegten Studien, mit einem maximalen Medianwert von 166,00 nach 78 Monaten gegenüber Baseline, was auf eine klare Entwicklung der motorischen Fähigkeiten hinweist. Dieser Trend ist auch in den Subscores der Skalen „Greifen“, „Fortbewegung“, „Stationarität“ und „Visuell-motorische Integration“ erkennbar, wohingegen mit Medianwerten von bis zu 6,00 nach Monat 78 nur geringfügige Entwicklungen im Bereich der Objektmanipulation sichtbar waren. Die Reflexe wurden nur in der Studie AADC-1601 während der ersten 18 Monate beobachtet und zeigten nur geringe Veränderungen.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für "Morbidity: Motorische Funktion - PDMS-2, Änderung im Vergleich zu Baseline, gemischtes Modell" aus weiteren Untersuchungen.

Endpunkt	AADC-010		AADC-011		AADC-1601		Gepoolte AADC-Studien	
	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]
PDMS-2 Gesamtscore	10	85,1 (9,10) [63,8; 106,5]	3	n.b. ^b	8	89,0 (9,44) [65,3; 112,8]	21	93,0 (8,99) [-21,3; 207,2] ^a
PDMS-2 Greifen	10	18,5 (2,25) [13,2; 23,8]	3	14,2 (0,91) [12,3; 16,2] ^a	8	19,9 (2,44) [13,9; 26,0] ^a	21	20,5 (1,89) [16,6; 24,4]
PDMS-2 Fortbewegung	10	24,3 (4,10) [14,7; 33,9] ^a	3	22,8 (2,58) [17,2; 28,4] ^a	8	21,3 (2,59) [14,8; 27,8]	21	25,4 (3,39) [18,3; 32,4] ^a
PDMS-2 Objektmanipulation	10	1,1 (0,45) [0,1; 2,1]	3	1,0 (1,09) [-12,8; 14,9] ^a	5	2,7 (0,28) [1,8; 3,6]	18	2,3 (0,39) [1,5; 3,1]
PDMS-2 Reflexe	-	-	-	-	3	1,8 (0,25) [1,0; 2,5] ^a	3	1,8 (0,25) [1,0; 2,5] ^a
PDMS-2 Stationarität	10	16,4 (1,12) [13,8; 19,1]	3	n.b. ^b	8	20,9 (2,42) [14,8; 26,9] ^a	21	20,0 (1,63) [16,6; 23,4]
PDMS-2 Visuell-motorische Integration	10	25,4 (3,13) [18,1; 32,8] ^a	3	16,3 (0,93) [14,3; 18,3] ^a	8	26,2 (2,45) [20,5; 31,9] ^a	21	25,0 (2,71) [19,4; 30,5] ^a

Endpunkt	AADC-010		AADC-011		AADC-1601		Gepoolte AADC-Studien	
	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der zweite Datenschnitt der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Zur Auswertung wurde ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten Studie (nur für gepoolte Daten), Zeitpunkt, Alter bei Beginn der Gentherapie und Baseline Score genutzt. a: Konvergenzkriterien erfüllt, aber finale Hessematrix ist nicht positiv definit. b: Modellierung wegen unendlicher Likelihood angehalten.								
Anz. = Anzahl; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Least-Squares Mittelwert; n.b. = nicht berechenbar; Pat. = Patienten; PDMS-2 = Peabody Developmental Motor Scale, Second edition; SE = Standardfehler								

Tabelle 4-50: Ergebnisse für "Morbidity: Motorische Funktion - PDMS-2, gemischtes Modell, Least-Squares Mittelwerte pro Zeitpunkt" aus weiteren Untersuchungen.

Zeitpunkt	AADC-010 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-011 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-1601 LS-MW (SE) [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien LS-MW (SE) [95%-KI]
PDMS-2 Gesamtscore				
Monat 3	12,0 (11,29) [-11,8; 35,8]	20,1 (13,70) [-9,5; 49,7]	14,2 (11,16) [-10,6; 38,9]	13,6 (9,55) [-6,1; 33,3]
Monat 6	34,9 (11,29) [11,1; 58,7]	30,4 (13,70) [0,8; 60,0]	26,2 (10,87) [1,8; 50,7]	30,8 (9,49) [11,2; 50,3]
Monat 9	50,8 (11,29) [27,0; 74,6]	43,4 (13,70) [13,8; 73,0]	44,6 (12,05) [18,6; 70,5]	46,9 (9,67) [27,0; 66,8]
Monat 12	64,9 (11,60) [40,6; 89,2]	62,7 (13,70) [33,1; 92,3]	58,5 (11,59) [33,2; 83,8]	61,9 (9,69) [42,0; 81,8]
Monat 18	83,2 (11,94) [58,3; 108,1]	77,7 (13,70) [48,1; 107,3]	75,5 (11,47) [50,3; 100,6]	78,9 (9,75) [58,9; 98,9]
Monat 24	94,1 (11,60) [69,8; 118,4]	91,4 (13,70) [61,8; 121,0]	92,7 (12,01) [66,9; 118,6]	92,4 (9,75) [72,4; 112,4]
Monat 30	103,9 (11,94) [79,0; 128,8]	102,7 (13,70) [73,1; 132,3]	97,9 (15,69) [65,9; 130,0]	100,8 (10,16) [80,1; 121,5]
Monat 36	109,9 (11,94) [85,0; 134,8]	127,4 (17,11) [90,5; 164,4]	100,5 (11,59) [75,2; 125,8]	108,2 (9,88) [88,0; 128,4]
Monat 42	114,7 (11,94) [89,8; 139,6]	-	104,8 (12,71) [77,9; 131,7]	110,5 (10,39) [89,4; 131,6]
Monat 48	119,3 (11,94) [94,4; 144,2]	-	103,9 (12,83) [76,7; 131,0]	113,3 (10,40) [92,2; 134,5]
Monat 54	115,7 (13,59) [88,0; 143,4]	-	106,3 (12,01) [80,5; 132,2]	111,3 (10,73) [89,6; 133,0]
Monat 60	118,4 (14,57) [88,9; 147,8]	-	109,5 (12,01) [83,7; 135,4]	114,2 (10,94) [92,1; 136,3]
Monat 78	-	-	128,3 (20,29) [87,4; 169,2]	132,2 (22,66) [87,5; 177,0]
Monat 84	-	-	124,2 (20,25) [83,4; 165,0]	127,8 (22,55) [83,3; 172,3]
Monat 96	-	-	130,2 (20,25) [89,4; 171,0]	133,8 (22,55) [89,3; 178,3]
Monat 108	-	-	107,3 (15,64) [75,4; 139,3]	110,8 (17,08) [77,0; 144,6]
PDMS-2 Greifen				

Zeitpunkt	AADC-010 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-011 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-1601 LS-MW (SE) [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien LS-MW (SE) [95%-KI]
Monat 3	3,4 (2,80) [-2,5; 9,3]	6,1 (2,51) [0,7; 11,5]	1,7 (3,07) [-4,9; 8,3]	3,0 (2,09) [-1,3; 7,2]
Monat 6	8,7 (2,80) [2,8; 14,6]	8,8 (2,51) [3,4; 14,2]	5,3 (2,96) [-1,1; 11,8]	7,3 (2,08) [3,0; 11,5]
Monat 9	13,2 (2,80) [7,3; 19,1]	10,1 (2,51) [4,7; 15,5]	8,8 (3,40) [1,7; 15,9]	11,1 (2,14) [6,8; 15,5]
Monat 12	14,9 (2,88) [8,9; 21,0]	13,8 (2,51) [8,4; 19,2]	11,5 (3,23) [4,6; 18,3]	13,3 (2,14) [9,0; 17,7]
Monat 18	18,8 (2,97) [12,6; 25,0]	14,8 (2,51) [9,4; 20,2]	15,4 (3,19) [8,7; 22,2]	16,8 (2,15) [12,4; 21,2]
Monat 24	21,6 (2,88) [15,5; 27,6]	16,1 (2,51) [10,7; 21,5]	17,9 (3,38) [10,8; 25,0]	19,3 (2,16) [14,9; 23,6]
Monat 30	22,6 (2,97) [16,4; 28,8]	20,5 (2,51) [15,0; 25,9]	22,8 (4,64) [13,4; 32,2]	21,6 (2,28) [17,0; 26,2]
Monat 36	23,6 (2,97) [17,4; 29,8]	23,7 (3,13) [17,0; 30,5]	24,5 (3,23) [17,6; 31,3]	23,7 (2,20) [19,3; 28,2]
Monat 42	24,6 (2,97) [18,4; 30,8]	-	23,3 (3,63) [15,8; 30,8]	23,7 (2,36) [18,9; 28,4]
Monat 48	24,5 (2,97) [18,3; 30,6]	-	25,3 (3,65) [17,7; 32,8]	24,2 (2,36) [19,5; 29,0]
Monat 54	23,4 (3,38) [16,5; 30,3]	-	26,1 (3,38) [19,0; 33,2]	24,6 (2,46) [19,7; 29,5]
Monat 60	23,2 (3,63) [15,9; 30,5]	-	22,1 (3,38) [15,0; 29,2]	22,5 (2,53) [17,5; 27,6]
Monat 78	-	-	29,2 (6,16) [16,9; 41,6]	29,9 (5,81) [18,4; 41,3]
Monat 84	-	-	27,2 (6,16) [14,8; 39,5]	27,8 (5,79) [16,4; 39,2]
Monat 96	-	-	31,2 (6,16) [18,8; 43,5]	31,8 (5,79) [20,4; 43,2]
Monat 108	-	-	26,8 (4,64) [17,4; 36,1]	27,6 (4,29) [19,1; 36,0]
PDMS-2 Fortbewegung				
Monat 3	4,4 (4,73) [-5,8; 14,6]	6,9 (7,08) [-8,4; 22,2]	4,7 (3,32) [-2,4; 11,8]	5,0 (3,64) [-2,5; 12,4]
Monat 6	11,8 (4,73) [1,6; 22,0]	9,6 (7,08) [-5,7; 24,9]	7,8 (3,21) [0,9; 14,8]	10,2 (3,61) [2,7; 17,6]
Monat 9	15,9 (4,73) [5,7; 26,1]	13,6 (7,08) [-1,7; 28,9]	11,5 (3,62) [3,9; 19,1]	14,0 (3,68) [6,4; 21,5]
Monat 12	18,5 (4,83) [8,2; 28,9]	17,3 (7,08) [2,0; 32,6]	13,2 (3,43) [5,9; 20,5]	16,6 (3,68) [9,1; 24,2]
Monat 18	22,7 (4,94) [12,1; 33,2]	23,9 (7,08) [8,6; 39,2]	19,0 (3,45) [11,7; 26,3]	21,6 (3,72) [14,0; 29,2]
Monat 24	25,7 (4,83) [15,3; 36,0]	30,3 (7,08) [15,0; 45,6]	22,3 (3,60) [14,7; 29,8]	25,3 (3,71) [17,7; 32,9]
Monat 30	28,3 (4,94) [17,8; 38,8]	32,9 (7,08) [17,6; 48,2]	19,8 (4,96) [9,8; 29,8]	27,0 (3,87) [19,2; 34,9]
Monat 36	30,3 (4,94) [19,8; 40,8]	47,7 (8,84) [28,6; 66,8]	23,2 (3,43) [15,9; 30,5]	30,1 (3,76) [22,4; 37,8]

Zeitpunkt	AADC-010 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-011 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-1601 LS-MW (SE) [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien LS-MW (SE) [95%-KI]
Monat 42	31,9 (4,94) [21,4; 42,4]	-	23,5 (3,86) [15,5; 31,5]	29,5 (3,97) [21,5; 37,6]
Monat 48	33,7 (4,94) [23,1; 44,2]	-	25,5 (3,90) [17,4; 33,6]	31,3 (3,97) [23,3; 39,4]
Monat 54	33,8 (5,48) [22,4; 45,1]	-	24,9 (3,60) [17,3; 32,4]	30,5 (4,11) [22,2; 38,8]
Monat 60	34,8 (5,80) [22,9; 46,7]	-	29,9 (3,60) [22,3; 37,4]	33,6 (4,20) [25,2; 42,1]
Monat 78	-	-	31,6 (6,59) [18,4; 44,9]	35,4 (8,89) [17,8; 52,9]
Monat 84	-	-	31,8 (6,58) [18,6; 45,0]	35,7 (8,85) [18,3; 53,2]
Monat 96	-	-	31,8 (6,58) [18,6; 45,0]	35,7 (8,85) [18,3; 53,2]
Monat 108	-	-	20,6 (4,94) [10,6; 30,7]	24,3 (6,67) [11,2; 37,5]
PDMS-2 Objektmanipulation				
Monat 3	-0,1 (0,70) [-1,5; 1,3]	-0,0 (1,46) [-4,6; 4,6]	0,1 (0,56) [-1,0; 1,3]	0,1 (0,49) [-0,9; 1,1]
Monat 6	-0,1 (0,70) [-1,5; 1,3]	-0,0 (1,46) [-4,6; 4,6]	0,6 (0,57) [-0,6; 1,8]	0,2 (0,49) [-0,8; 1,2]
Monat 9	-0,1 (0,70) [-1,5; 1,3]	-0,0 (1,46) [-4,6; 4,6]	0,2 (0,65) [-1,1; 1,6]	0,1 (0,50) [-0,9; 1,1]
Monat 12	0,1 (0,73) [-1,3; 1,6]	-0,0 (1,46) [-4,6; 4,6]	1,1 (0,56) [-0,0; 2,3]	0,5 (0,50) [-0,5; 1,5]
Monat 18	0,8 (0,77) [-0,7; 2,3]	1,3 (1,46) [-3,3; 5,9]	1,3 (0,65) [0,0; 2,7]	1,2 (0,52) [0,1; 2,2]
Monat 24	0,7 (0,73) [-0,8; 2,2]	1,3 (1,46) [-3,3; 5,9]	2,3 (0,65) [1,0; 3,7]	1,3 (0,51) [0,3; 2,3]
Monat 30	0,8 (0,77) [-0,7; 2,3]	2,0 (1,46) [-2,6; 6,6]	2,5 (0,80) [0,9; 4,2]	1,5 (0,54) [0,5; 2,6]
Monat 36	1,4 (0,77) [-0,1; 3,0]	3,7 (1,66) [-0,7; 8,1]	2,9 (0,56) [1,7; 4,1]	2,3 (0,53) [1,2; 3,3]
Monat 42	2,2 (0,77) [0,6; 3,7]	-	2,7 (0,65) [1,3; 4,0]	2,5 (0,58) [1,4; 3,7]
Monat 48	2,4 (0,77) [0,9; 4,0]	-	2,1 (0,56) [1,0; 3,3]	2,5 (0,56) [1,4; 3,6]
Monat 54	2,5 (0,93) [0,6; 4,3]	-	3,0 (0,65) [1,7; 4,4]	2,8 (0,66) [1,5; 4,1]
Monat 60	2,7 (1,02) [0,7; 4,7]	-	3,7 (0,65) [2,3; 5,0]	3,2 (0,70) [1,8; 4,6]
Monat 78	-	-	5,0 (1,12) [2,7; 7,3]	4,5 (1,70) [1,2; 7,9]
Monat 84	-	-	5,0 (1,12) [2,7; 7,3]	4,7 (1,69) [1,4; 8,0]
Monat 96	-	-	5,0 (1,12) [2,7; 7,3]	4,7 (1,69) [1,4; 8,0]
Monat 108	-	-	5,0 (1,12) [2,7; 7,3]	4,7 (1,69) [1,4; 8,0]
PDMS-2 Reflexe				

Zeitpunkt	AADC-010 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-011 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-1601 LS-MW (SE) [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien LS-MW (SE) [95%-KI]
Monat 3	-	-	1,0 (0,50) [-0,6; 2,6]	1,0 (0,50) [-0,6; 2,6]
Monat 6	-	-	2,0 (0,50) [0,4; 3,6]	2,0 (0,50) [0,4; 3,6]
Monat 9	-	-	2,0 (0,50) [0,4; 3,6]	2,0 (0,50) [0,4; 3,6]
Monat 12	-	-	2,0 (0,50) [0,4; 3,6]	2,0 (0,50) [0,4; 3,6]
PDMS-2 Stationarität				
Monat 3	2,1 (1,57) [-1,1; 5,3]	n.b.	4,0 (2,77) [-2,3; 10,2]	3,7 (1,75) [0,1; 7,3]
Monat 6	6,1 (1,57) [2,9; 9,3]	n.b.	7,6 (2,70) [1,4; 13,8]	7,0 (1,73) [3,5; 10,6]
Monat 9	9,2 (1,57) [6,0; 12,4]	n.b.	10,9 (2,94) [4,4; 17,3]	10,1 (1,77) [6,5; 13,7]
Monat 12	11,9 (1,62) [8,6; 15,3]	n.b.	16,3 (2,85) [10,0; 22,6]	13,9 (1,77) [10,2; 17,5]
Monat 18	17,4 (1,69) [14,0; 20,9]	n.b.	16,7 (2,84) [10,4; 23,0]	17,3 (1,78) [13,6; 20,9]
Monat 24	18,6 (1,62) [15,3; 21,9]	n.b.	21,6 (2,94) [15,2; 28,0]	20,1 (1,78) [16,4; 23,8]
Monat 30	21,0 (1,69) [17,6; 24,5]	n.b.	23,5 (3,73) [15,8; 31,2]	22,0 (1,86) [18,2; 25,8]
Monat 36	21,8 (1,69) [18,3; 25,2]	n.b.	22,1 (2,85) [15,8; 28,5]	22,4 (1,81) [18,7; 26,1]
Monat 42	21,7 (1,69) [18,2; 25,1]	-	26,2 (3,09) [19,6; 32,9]	23,6 (1,90) [19,7; 27,4]
Monat 48	22,8 (1,69) [19,3; 26,2]	-	22,9 (3,12) [16,2; 29,6]	23,2 (1,90) [19,4; 27,1]
Monat 54	21,8 (2,00) [17,8; 25,9]	-	23,6 (2,94) [17,2; 30,0]	22,8 (1,96) [18,9; 26,8]
Monat 60	22,5 (2,17) [18,2; 26,9]	-	25,8 (2,94) [19,4; 32,2]	24,3 (2,00) [20,3; 28,4]
Monat 78	-	-	25,5 (4,75) [15,9; 35,1]	24,7 (4,13) [16,5; 32,9]
Monat 84	-	-	28,6 (4,74) [19,0; 38,2]	27,7 (4,11) [19,6; 35,8]
Monat 96	-	-	28,6 (4,74) [19,0; 38,2]	27,7 (4,11) [19,6; 35,8]
Monat 108	-	-	29,8 (3,72) [22,1; 37,5]	28,9 (3,12) [22,8; 35,1]
PDMS-2 Visuell-motorische Integration				
Monat 3	2,9 (3,76) [-5,1; 10,9]	n.b.	4,7 (3,18) [-2,0; 11,3]	1,4 (2,68) [-4,1; 6,9]
Monat 6	9,1 (3,76) [1,1; 17,1]	n.b.	6,1 (3,03) [-0,3; 12,5]	5,9 (2,62) [0,5; 11,2]
Monat 9	13,3 (3,76) [5,3; 21,3]	n.b.	13,7 (3,60) [6,3; 21,1]	11,2 (2,69) [5,8; 16,7]
Monat 12	20,0 (3,85) [11,8; 28,1]	n.b.	17,6 (3,38) [10,6; 24,6]	17,4 (2,70) [11,9; 22,9]

Zeitpunkt	AADC-010 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-011 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-1601 LS-MW (SE) [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien LS-MW (SE) [95%-KI]
Monat 18	24,0 (3,95) [15,7; 32,3]	n.b.	24,7 (3,35) [17,7; 31,6]	22,1 (2,72) [16,5; 27,6]
Monat 24	28,2 (3,85) [20,0; 36,3]	n.b.	30,8 (3,59) [23,4; 38,2]	26,5 (2,72) [21,0; 32,0]
Monat 30	31,8 (3,95) [23,5; 40,1]	n.b.	31,0 (5,17) [20,6; 41,4]	28,6 (2,87) [22,8; 34,4]
Monat 36	33,4 (3,95) [25,1; 41,7]	n.b.	30,3 (3,38) [23,3; 37,3]	29,9 (2,77) [24,3; 35,5]
Monat 42	34,9 (3,95) [26,6; 43,2]	-	31,3 (3,90) [23,4; 39,3]	31,3 (2,95) [25,3; 37,3]
Monat 48	36,5 (3,95) [28,2; 44,8]	-	30,3 (3,92) [22,3; 38,3]	32,1 (2,96) [26,1; 38,1]
Monat 54	34,8 (4,44) [25,7; 43,9]	-	31,2 (3,59) [23,8; 38,6]	30,9 (3,07) [24,7; 37,1]
Monat 60	36,1 (4,73) [26,4; 45,7]	-	30,8 (3,59) [23,4; 38,2]	31,2 (3,15) [24,8; 37,5]
Monat 78	-	-	39,7 (7,03) [25,6; 53,8]	38,0 (7,05) [24,1; 51,9]
Monat 84	-	-	33,3 (7,03) [19,2; 47,4]	31,9 (7,02) [18,1; 45,8]
Monat 96	-	-	35,3 (7,03) [21,2; 49,4]	33,9 (7,02) [20,1; 47,8]
Monat 108	-	-	28,5 (5,18) [18,1; 39,0]	27,1 (5,23) [16,8; 37,5]
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der zweite Datenschnitt der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Zur Auswertung wurde ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten Studie (nur für gepoolte Daten), Zeitpunkt, Alter bei Beginn der Gentherapie und Baseline Score genutzt.				
Anz. = Anzahl; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Least-Squares Mittelwert; n.b. = nicht berechenbar; Pat. = Patienten; PDMS-2 = Peabody Developmental Motor Scale, Second edition; SE = Standardfehler				

Die Auswertung der PDMS-2-Fragebögen mittels MMRM zeigte in jeder der Studien sowie in der Gesamtbetrachtung aller drei Studien eine Verbesserung über die Zeit gegenüber Baseline mit einem Least-Squares-Mittelwert von 93,0 (95%-KI: [-21,3; 207,2]) im PDMS-2-Gesamtscore. Dies unterstreicht die motorische Entwicklung der Patienten im Studienverlauf. Dies gilt auch für jede Komponente des PDMS-2, am ausgeprägtesten für die Komponente „Fortbewegung“ (Least-Square-Mittelwert für die Veränderung über die Zeit gegenüber Baseline: 25,4; 95%-KI: [18,3; 32,4]). Auch zu den einzelnen Zeitpunkten zeigte sich gegenüber Baseline jeweils ein Vorteil.

4.3.2.3.2.2 AIMS

Tabelle 4-51: Ergebnisse für "Morbidität: Motorische Funktion - AIMS, Absolutwerte" aus weiteren Untersuchungen.

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
AIMS Gesamtscore, Absolutwerte						
AADC-010	Baseline	10	10 / 0	1,60 (0,97)	0,91; 2,29	1,00 (1,00 - 4,00)
	Monat 3	10	10 / 0	5,80 (4,59)	2,52; 9,08	5,00 (1,00 - 16,00)
	Monat 6	10	10 / 0	11,50 (8,54)	5,39; 17,61	9,00 (3,00 - 28,00)
	Monat 9	10	10 / 0	16,30 (11,43)	8,12; 24,48	14,00 (4,00 - 40,00)
	Monat 12	10	9 / 1	18,56 (13,15)	8,44; 28,67	17,00 (5,00 - 48,00)
	Monat 18	9	8 / 1	21,00 (15,55)	8,00; 34,00	16,50 (6,00 - 50,00)
	Monat 24	9	9 / 0	25,11 (16,73)	12,25; 37,97	25,00 (7,00 - 51,00)
	Monat 30	8	8 / 0	24,75 (17,22)	10,35; 39,15	20,00 (7,00 - 52,00)
	Monat 36	8	8 / 0	25,75 (18,58)	10,22; 41,28	19,50 (8,00 - 55,00)
	Monat 42	8	8 / 0	26,62 (18,74)	10,96; 42,29	20,00 (8,00 - 57,00)
	Monat 48	8	8 / 0	26,88 (18,86)	11,10; 42,65	19,00 (9,00 - 56,00)
	Monat 54	6	5 / 1	23,40 (19,74)	-1,11; 47,91	13,00 (8,00 - 56,00)
	Monat 60	4	4 / 0	25,75 (21,76)	-8,88; 60,38	19,50 (8,00 - 56,00)
AADC-011	Baseline	3	3 / 0	4,00 (3,46)	-4,61; 12,61	2,00 (2,00 - 8,00)
	Monat 3	3	3 / 0	6,67 (6,35)	-9,11; 22,44	3,00 (3,00 - 14,00)
	Monat 6	3	3 / 0	10,00 (8,19)	-10,33; 30,33	8,00 (3,00 - 19,00)
	Monat 9	3	3 / 0	13,00 (10,44)	-12,94; 38,94	8,00 (6,00 - 25,00)
	Monat 12	3	3 / 0	17,67 (15,95)	-21,95; 57,28	10,00 (7,00 - 36,00)
	Monat 18	3	3 / 0	24,67 (22,05)	-30,12; 79,45	19,00 (6,00 - 49,00)
	Monat 24	3	3 / 0	29,00 (21,66)	-24,80; 82,80	26,00 (9,00 - 52,00)
	Monat 30	3	3 / 0	30,33 (22,59)	-25,78; 86,45	28,00 (9,00 - 54,00)
	Monat 36	2	2 / 0	43,00 (19,80)	-134,89; 220,89	43,00 (29,00 - 57,00)
AADC-1601	Baseline	8	5 / 3	2,60 (2,07)	0,03; 5,17	3,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 3	8	7 / 1	6,14 (5,34)	1,21; 11,08	6,00 (0,00 - 16,00)
	Monat 6	8	8 / 0	8,12 (7,30)	2,02; 14,23	6,00 (1,00 - 24,00)
	Monat 9	8	6 / 2	11,17 (6,97)	3,85; 18,48	12,00 (2,00 - 18,00)
	Monat 12	8	6 / 2	15,67 (10,71)	4,43; 26,90	13,00 (3,00 - 31,00)
	Monat 18	8	6 / 2	19,17 (9,58)	9,11; 29,22	18,50 (8,00 - 32,00)
	Monat 24	8	5 / 3	22,00 (10,86)	8,51; 35,49	24,00 (5,00 - 33,00)
	Monat 30	8	2 / 6	28,00 (7,07)	-35,53; 91,53	28,00 (23,00 - 33,00)
	Monat 36	8	5 / 3	21,80 (15,29)	2,82; 40,78	26,00 (3,00 - 39,00)
	Monat 42	8	4 / 4	28,00 (12,06)	8,82; 47,18	31,00 (11,00 - 39,00)
	Monat 48	8	4 / 4	28,25 (14,43)	5,29; 51,21	31,00 (9,00 - 42,00)
	Monat 54	8	5 / 3	27,80 (13,37)	11,20; 44,40	30,00 (10,00 - 43,00)
	Monat 60	8	5 / 3	28,60 (10,50)	15,56; 41,64	31,00 (14,00 - 39,00)
	Monat 78	3	1 / 2	36,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	36,00 (36,00 - 36,00)
	Monat 84	2	1 / 1	32,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	32,00 (32,00 - 32,00)
	Monat 96	2	1 / 1	33,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	33,00 (33,00 - 33,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 108	2	2 / 0	24,50 (12,02)	-83,50; 132,50	24,50 (16,00 - 33,00)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	18 / 3	2,28 (1,93)	1,32; 3,24	2,00 (0,00 - 8,00)
	Monat 3	21	20 / 1	6,05 (4,83)	3,79; 8,31	4,50 (0,00 - 16,00)
	Monat 6	21	21 / 0	10,00 (7,79)	6,45; 13,55	6,00 (1,00 - 28,00)
	Monat 9	21	19 / 2	14,16 (9,83)	9,42; 18,90	11,00 (2,00 - 40,00)
	Monat 12	21	18 / 3	17,44 (12,12)	11,42; 23,47	14,00 (3,00 - 48,00)
	Monat 18	20	17 / 3	21,00 (14,11)	13,75; 28,25	19,00 (6,00 - 50,00)
	Monat 24	20	17 / 3	24,88 (15,29)	17,02; 32,74	25,00 (5,00 - 52,00)
	Monat 30	19	13 / 6	26,54 (16,38)	16,64; 36,44	25,00 (7,00 - 54,00)
	Monat 36	18	15 / 3	26,73 (17,73)	16,91; 36,55	26,00 (3,00 - 57,00)
	Monat 42	16	12 / 4	27,08 (16,23)	16,77; 37,40	28,00 (8,00 - 57,00)
	Monat 48	16	12 / 4	27,33 (16,84)	16,63; 38,04	26,00 (9,00 - 56,00)
	Monat 54	14	10 / 4	25,60 (16,06)	14,11; 37,09	23,50 (8,00 - 56,00)
	Monat 60	12	9 / 3	27,33 (15,33)	15,55; 39,12	27,00 (8,00 - 56,00)
	Monat 78	3	1 / 2	36,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	36,00 (36,00 - 36,00)
	Monat 84	2	1 / 1	32,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	32,00 (32,00 - 32,00)
	Monat 96	2	1 / 1	33,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	33,00 (33,00 - 33,00)
	Monat 108	2	2 / 0	24,50 (12,02)	-83,50; 132,50	24,50 (16,00 - 33,00)
AIMS Geneigt, Absolutwerte						
AADC-010	Baseline	10	10 / 0	0,50 (0,71)	-0,01; 1,01	0,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 3	10	10 / 0	2,00 (2,31)	0,35; 3,65	1,50 (0,00 - 7,00)
	Monat 6	10	10 / 0	4,20 (3,94)	1,38; 7,02	3,50 (0,00 - 12,00)
	Monat 9	10	10 / 0	6,10 (4,93)	2,57; 9,63	4,00 (1,00 - 16,00)
	Monat 12	10	9 / 1	7,33 (5,81)	2,87; 11,80	7,00 (1,00 - 20,00)
	Monat 18	9	8 / 1	8,12 (6,73)	2,50; 13,75	6,50 (2,00 - 21,00)
	Monat 24	9	9 / 0	10,00 (7,84)	3,97; 16,03	12,00 (2,00 - 21,00)
	Monat 30	8	8 / 0	9,62 (8,12)	2,83; 16,42	8,00 (2,00 - 21,00)
	Monat 36	8	8 / 0	9,75 (8,15)	2,93; 16,57	7,50 (2,00 - 21,00)
	Monat 42	8	8 / 0	9,88 (8,22)	3,00; 16,75	7,50 (2,00 - 21,00)
	Monat 48	8	8 / 0	9,75 (8,35)	2,77; 16,73	7,50 (2,00 - 21,00)
	Monat 54	6	5 / 1	8,00 (8,40)	-2,43; 18,43	3,00 (2,00 - 21,00)
	Monat 60	4	4 / 0	9,25 (8,81)	-4,77; 23,27	7,00 (2,00 - 21,00)
AADC-011	Baseline	3	3 / 0	1,33 (0,58)	-0,10; 2,77	1,00 (1,00 - 2,00)
	Monat 3	3	3 / 0	2,33 (2,31)	-3,40; 8,07	1,00 (1,00 - 5,00)
	Monat 6	3	3 / 0	3,67 (3,06)	-3,92; 11,26	3,00 (1,00 - 7,00)
	Monat 9	3	3 / 0	4,67 (4,73)	-7,07; 16,41	3,00 (1,00 - 10,00)
	Monat 12	3	3 / 0	6,00 (7,00)	-11,39; 23,39	3,00 (1,00 - 14,00)
	Monat 18	3	3 / 0	10,00 (10,15)	-15,21; 35,21	8,00 (1,00 - 21,00)
	Monat 24	3	3 / 0	10,67 (9,61)	-13,20; 34,54	9,00 (2,00 - 21,00)
	Monat 30	3	3 / 0	11,33 (9,50)	-12,28; 34,94	11,00 (2,00 - 21,00)
AADC-1601	Baseline	8	5 / 3	0,60 (0,55)	-0,08; 1,28	1,00 (0,00 - 1,00)
	Monat 3	8	7 / 1	1,71 (1,50)	0,33; 3,10	2,00 (0,00 - 4,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 6	8	8 / 0	2,62 (2,56)	0,48; 4,77	1,50 (0,00 - 7,00)
	Monat 9	8	6 / 2	3,83 (2,79)	0,91; 6,76	4,00 (1,00 - 7,00)
	Monat 12	8	6 / 2	5,67 (4,03)	1,43; 9,90	4,50 (2,00 - 11,00)
	Monat 18	8	6 / 2	6,83 (3,31)	3,36; 10,31	6,50 (3,00 - 11,00)
	Monat 24	8	5 / 3	7,00 (4,53)	1,38; 12,62	9,00 (0,00 - 11,00)
	Monat 30	8	2 / 6	9,50 (3,54)	-22,27; 41,27	9,50 (7,00 - 12,00)
	Monat 36	8	5 / 3	7,00 (5,24)	0,49; 13,51	7,00 (1,00 - 14,00)
	Monat 42	8	4 / 4	9,50 (5,20)	1,23; 17,77	10,00 (3,00 - 15,00)
	Monat 48	8	4 / 4	10,25 (6,08)	0,58; 19,92	10,50 (3,00 - 17,00)
	Monat 54	8	5 / 3	9,60 (5,77)	2,43; 16,77	8,00 (3,00 - 17,00)
	Monat 60	8	5 / 3	10,40 (5,13)	4,03; 16,77	9,00 (4,00 - 17,00)
	Monat 78	3	1 / 2	13,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	13,00 (13,00 - 13,00)
	Monat 84	2	1 / 1	9,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	9,00 (9,00 - 9,00)
	Monat 96	2	1 / 1	11,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	11,00 (11,00 - 11,00)
	Monat 108	2	1 / 1	11,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	11,00 (11,00 - 11,00)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	18 / 3	0,67 (0,69)	0,33; 1,01	1,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 3	21	20 / 1	1,95 (1,96)	1,03; 2,87	1,50 (0,00 - 7,00)
	Monat 6	21	21 / 0	3,52 (3,28)	2,03; 5,02	2,00 (0,00 - 12,00)
	Monat 9	21	19 / 2	5,16 (4,23)	3,12; 7,20	3,00 (1,00 - 16,00)
	Monat 12	21	18 / 3	6,56 (5,20)	3,97; 9,14	5,50 (1,00 - 20,00)
	Monat 18	20	17 / 3	8,00 (6,11)	4,86; 11,14	8,00 (1,00 - 21,00)
	Monat 24	20	17 / 3	9,24 (7,05)	5,61; 12,86	9,00 (0,00 - 21,00)
	Monat 30	19	13 / 6	10,00 (7,43)	5,51; 14,49	11,00 (2,00 - 21,00)
	Monat 36	18	15 / 3	9,67 (7,28)	5,64; 13,70	10,00 (1,00 - 21,00)
	Monat 42	16	12 / 4	9,75 (7,10)	5,24; 14,26	10,00 (2,00 - 21,00)
	Monat 48	16	12 / 4	9,92 (7,38)	5,23; 14,60	10,00 (2,00 - 21,00)
	Monat 54	14	10 / 4	8,80 (6,84)	3,90; 13,70	7,00 (2,00 - 21,00)
	Monat 60	12	9 / 3	9,89 (6,53)	4,87; 14,91	9,00 (2,00 - 21,00)
	Monat 78	3	1 / 2	13,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	13,00 (13,00 - 13,00)
	Monat 84	2	1 / 1	9,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	9,00 (9,00 - 9,00)
	Monat 96	2	1 / 1	11,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	11,00 (11,00 - 11,00)
	Monat 108	2	1 / 1	11,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	11,00 (11,00 - 11,00)
AIMS Sitzend, Absolutwerte						
AADC-010	Baseline	10	10 / 0	0,10 (0,32)	-0,13; 0,33	0,00 (0,00 - 1,00)
	Monat 3	10	10 / 0	0,60 (0,70)	0,10; 1,10	0,50 (0,00 - 2,00)
	Monat 6	10	10 / 0	1,60 (1,43)	0,58; 2,62	1,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 9	10	10 / 0	2,90 (2,85)	0,86; 4,94	2,00 (0,00 - 10,00)
	Monat 12	10	9 / 1	3,67 (3,24)	1,18; 6,16	3,00 (1,00 - 12,00)
	Monat 18	9	8 / 1	5,12 (4,36)	1,48; 8,77	3,50 (1,00 - 12,00)
	Monat 24	9	9 / 0	6,11 (4,54)	2,62; 9,60	4,00 (1,00 - 12,00)
	Monat 30	8	8 / 0	6,00 (4,17)	2,51; 9,49	4,50 (2,00 - 12,00)
	Monat 36	8	8 / 0	6,50 (4,60)	2,66; 10,34	4,00 (2,00 - 12,00)
	Monat 42	8	8 / 0	6,38 (4,72)	2,43; 10,32	4,00 (2,00 - 12,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 48	8	8 / 0	6,62 (4,50)	2,86; 10,39	4,00 (2,00 - 12,00)
	Monat 54	6	5 / 1	5,20 (3,96)	0,28; 10,12	4,00 (2,00 - 12,00)
	Monat 60	4	4 / 0	5,50 (4,36)	-1,44; 12,44	3,50 (3,00 - 12,00)
AADC-011	Baseline	3	3 / 0	0,67 (1,15)	-2,20; 3,54	0,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 3	3	3 / 0	1,00 (1,00)	-1,48; 3,48	1,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 6	3	3 / 0	2,00 (1,73)	-2,30; 6,30	1,00 (1,00 - 4,00)
	Monat 9	3	3 / 0	2,67 (2,89)	-4,50; 9,84	1,00 (1,00 - 6,00)
	Monat 12	3	3 / 0	4,00 (4,36)	-6,83; 14,83	2,00 (1,00 - 9,00)
	Monat 18	3	3 / 0	5,33 (5,86)	-9,22; 19,89	3,00 (1,00 - 12,00)
	Monat 24	3	3 / 0	6,33 (5,13)	-6,41; 19,08	5,00 (2,00 - 12,00)
	Monat 30	3	3 / 0	6,33 (5,13)	-6,41; 19,08	5,00 (2,00 - 12,00)
	Monat 36	2	2 / 0	9,00 (4,24)	-29,12; 47,12	9,00 (6,00 - 12,00)
	Monat 48	2	2 / 0	11,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	11,00 (11,00 - 11,00)
AADC-1601	Baseline	8	5 / 3	0,40 (0,55)	-0,28; 1,08	0,00 (0,00 - 1,00)
	Monat 3	8	7 / 1	0,71 (1,11)	-0,31; 1,74	0,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 6	8	8 / 0	1,50 (1,69)	0,09; 2,91	1,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 9	8	6 / 2	2,67 (1,86)	0,71; 4,62	2,50 (1,00 - 5,00)
	Monat 12	8	6 / 2	3,50 (2,59)	0,78; 6,22	3,50 (1,00 - 8,00)
	Monat 18	8	6 / 2	5,00 (3,52)	1,30; 8,70	5,50 (1,00 - 9,00)
	Monat 24	8	5 / 3	6,80 (3,42)	2,55; 11,05	8,00 (1,00 - 10,00)
	Monat 30	8	2 / 6	8,50 (0,71)	2,15; 14,85	8,50 (8,00 - 9,00)
	Monat 36	8	5 / 3	6,20 (4,76)	0,28; 12,12	9,00 (1,00 - 10,00)
	Monat 42	8	4 / 4	8,00 (3,46)	2,49; 13,51	9,00 (3,00 - 11,00)
	Monat 48	8	4 / 4	8,00 (4,76)	0,42; 15,58	10,00 (1,00 - 11,00)
	Monat 54	8	5 / 3	8,40 (4,22)	3,16; 13,64	10,00 (1,00 - 11,00)
	Monat 60	8	5 / 3	8,80 (3,27)	4,74; 12,86	10,00 (3,00 - 11,00)
	Monat 78	3	1 / 2	11,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	11,00 (11,00 - 11,00)
	Monat 84	2	1 / 1	11,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	11,00 (11,00 - 11,00)
	Monat 96	2	1 / 1	10,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	10,00 (10,00 - 10,00)
	Monat 108	2	2 / 0	9,00 (1,41)	-3,71; 21,71	9,00 (8,00 - 10,00)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	18 / 3	0,28 (0,57)	-0,01; 0,56	0,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 3	21	20 / 1	0,70 (0,86)	0,30; 1,10	0,50 (0,00 - 3,00)
	Monat 6	21	21 / 0	1,62 (1,50)	0,94; 2,30	1,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 9	21	19 / 2	2,79 (2,44)	1,61; 3,97	2,00 (0,00 - 10,00)
	Monat 12	21	18 / 3	3,67 (3,03)	2,16; 5,17	3,00 (1,00 - 12,00)
	Monat 18	20	17 / 3	5,12 (4,06)	3,03; 7,21	4,00 (1,00 - 12,00)
	Monat 24	20	17 / 3	6,35 (4,08)	4,26; 8,45	5,00 (1,00 - 12,00)
	Monat 30	19	13 / 6	6,46 (3,93)	4,09; 8,84	5,00 (2,00 - 12,00)
	Monat 36	18	15 / 3	6,73 (4,38)	4,31; 9,16	6,00 (1,00 - 12,00)
	Monat 42	16	12 / 4	6,92 (4,25)	4,21; 9,62	6,50 (2,00 - 12,00)
	Monat 48	16	12 / 4	7,08 (4,42)	4,27; 9,89	6,50 (1,00 - 12,00)
	Monat 54	14	10 / 4	6,80 (4,21)	3,79; 9,81	7,00 (1,00 - 12,00)
	Monat 60	12	9 / 3	7,33 (3,94)	4,31; 10,36	10,00 (3,00 - 12,00)
	Monat 78	3	1 / 2	11,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	11,00 (11,00 - 11,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 84	2	1 / 1	11,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	11,00 (11,00 - 11,00)
	Monat 96	2	1 / 1	10,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	10,00 (10,00 - 10,00)
	Monat 108	2	2 / 0	9,00 (1,41)	-3,71; 21,71	9,00 (8,00 - 10,00)
AIMS Stehend, Absolutwerte						
AADC-010	Baseline	10	10 / 0	0,10 (0,32)	-0,13; 0,33	0,00 (0,00 - 1,00)
	Monat 3	10	10 / 0	0,40 (0,70)	-0,10; 0,90	0,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 6	10	10 / 0	1,00 (1,05)	0,25; 1,75	1,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 9	10	10 / 0	1,30 (1,64)	0,13; 2,47	1,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 12	10	9 / 1	1,44 (2,30)	-0,32; 3,21	0,00 (0,00 - 7,00)
	Monat 18	9	8 / 1	1,75 (2,76)	-0,56; 4,06	0,50 (0,00 - 8,00)
	Monat 24	9	9 / 0	2,22 (2,91)	-0,01; 4,46	1,00 (0,00 - 9,00)
	Monat 30	8	8 / 0	2,38 (3,42)	-0,48; 5,23	1,00 (0,00 - 10,00)
	Monat 36	8	8 / 0	3,00 (4,41)	-0,68; 6,68	1,50 (0,00 - 13,00)
	Monat 42	8	8 / 0	3,75 (4,80)	-0,27; 7,77	2,50 (0,00 - 15,00)
	Monat 48	8	8 / 0	3,75 (4,89)	-0,34; 7,84	2,00 (0,00 - 14,00)
	Monat 54	6	5 / 1	4,20 (5,63)	-2,79; 11,19	3,00 (0,00 - 14,00)
	Monat 60	4	4 / 0	4,25 (6,65)	-6,33; 14,83	1,50 (0,00 - 14,00)
AADC-011	Baseline	3	3 / 0	1,00 (1,00)	-1,48; 3,48	1,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 3	3	3 / 0	1,33 (1,53)	-2,46; 5,13	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 6	3	3 / 0	1,33 (1,53)	-2,46; 5,13	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 9	3	3 / 0	1,67 (1,15)	-1,20; 4,54	1,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 12	3	3 / 0	2,00 (1,73)	-2,30; 6,30	1,00 (1,00 - 4,00)
	Monat 18	3	3 / 0	3,33 (3,21)	-4,65; 11,32	2,00 (1,00 - 7,00)
	Monat 24	3	3 / 0	5,00 (4,36)	-5,83; 15,83	3,00 (2,00 - 10,00)
	Monat 30	3	3 / 0	5,67 (5,51)	-8,01; 19,35	3,00 (2,00 - 12,00)
	Monat 36	2	2 / 0	9,00 (8,49)	-67,24; 85,24	9,00 (3,00 - 15,00)
AADC-1601	Baseline	8	5 / 3	0,60 (0,55)	-0,08; 1,28	1,00 (0,00 - 1,00)
	Monat 3	8	7 / 1	0,43 (0,79)	-0,30; 1,16	0,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 6	8	8 / 0	0,62 (1,06)	-0,26; 1,51	0,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 9	8	6 / 2	1,33 (1,21)	0,06; 2,60	1,50 (0,00 - 3,00)
	Monat 12	8	6 / 2	1,33 (1,21)	0,06; 2,60	1,50 (0,00 - 3,00)
	Monat 18	8	6 / 2	1,17 (1,17)	-0,06; 2,39	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 24	8	5 / 3	1,80 (0,84)	0,76; 2,84	2,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 30	8	2 / 6	2,50 (0,71)	-3,85; 8,85	2,50 (2,00 - 3,00)
	Monat 36	8	5 / 3	2,60 (2,30)	-0,26; 5,46	3,00 (0,00 - 6,00)
	Monat 42	8	4 / 4	2,75 (1,26)	0,75; 4,75	3,00 (1,00 - 4,00)
	Monat 48	8	4 / 4	2,75 (1,71)	0,03; 5,47	2,50 (1,00 - 5,00)
	Monat 54	8	4 / 4	3,25 (2,06)	-0,03; 6,53	3,00 (1,00 - 6,00)
	Monat 60	8	4 / 4	2,75 (0,50)	1,95; 3,55	3,00 (2,00 - 3,00)
	Monat 78	3	1 / 2	3,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	3,00 (3,00 - 3,00)
	Monat 84	2	1 / 1	3,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	3,00 (3,00 - 3,00)
	Monat 96	2	1 / 1	3,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	3,00 (3,00 - 3,00)
	Monat 108	2	2 / 0	3,00 (0,00)	n.b.; n.b.	3,00 (3,00 - 3,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	18 / 3	0,39 (0,61)	0,09; 0,69	0,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 3	21	20 / 1	0,55 (0,89)	0,13; 0,97	0,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 6	21	21 / 0	0,90 (1,09)	0,41; 1,40	0,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 9	21	19 / 2	1,37 (1,38)	0,70; 2,03	1,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 12	21	18 / 3	1,50 (1,82)	0,59; 2,41	1,00 (0,00 - 7,00)
	Monat 18	20	17 / 3	1,82 (2,38)	0,60; 3,05	1,00 (0,00 - 8,00)
	Monat 24	20	17 / 3	2,59 (2,85)	1,12; 4,05	2,00 (0,00 - 10,00)
	Monat 30	19	13 / 6	3,15 (3,74)	0,89; 5,41	2,00 (0,00 - 12,00)
	Monat 36	18	15 / 3	3,67 (4,59)	1,12; 6,21	3,00 (0,00 - 15,00)
	Monat 42	16	12 / 4	3,42 (3,92)	0,93; 5,91	3,00 (0,00 - 15,00)
	Monat 48	16	12 / 4	3,42 (4,03)	0,85; 5,98	2,50 (0,00 - 14,00)
	Monat 54	14	9 / 5	3,78 (4,21)	0,54; 7,01	3,00 (0,00 - 14,00)
	Monat 60	12	8 / 4	3,50 (4,44)	-0,21; 7,21	3,00 (0,00 - 14,00)
	Monat 78	3	1 / 2	3,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	3,00 (3,00 - 3,00)
	Monat 84	2	1 / 1	3,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	3,00 (3,00 - 3,00)
	Monat 96	2	1 / 1	3,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	3,00 (3,00 - 3,00)
	Monat 108	2	2 / 0	3,00 (0,00)	n.b.; n.b.	3,00 (3,00 - 3,00)
AIMS Rückenlage, Absolutwerte						
AADC-010	Baseline	10	10 / 0	0,90 (0,57)	0,49; 1,31	1,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 3	10	10 / 0	2,80 (1,75)	1,55; 4,05	2,50 (1,00 - 7,00)
	Monat 6	10	10 / 0	4,70 (2,63)	2,82; 6,58	3,50 (1,00 - 9,00)
	Monat 9	10	10 / 0	6,00 (2,62)	4,12; 7,88	6,00 (3,00 - 9,00)
	Monat 12	10	9 / 1	6,11 (2,76)	3,99; 8,23	8,00 (3,00 - 9,00)
	Monat 18	9	8 / 1	6,00 (2,83)	3,64; 8,36	6,00 (3,00 - 9,00)
	Monat 24	9	9 / 0	6,78 (2,68)	4,72; 8,84	8,00 (3,00 - 9,00)
	Monat 30	8	8 / 0	6,75 (2,66)	4,53; 8,97	8,00 (3,00 - 9,00)
	Monat 36	8	8 / 0	6,50 (2,98)	4,01; 8,99	8,00 (3,00 - 9,00)
	Monat 42	8	8 / 0	6,62 (2,72)	4,35; 8,90	7,50 (3,00 - 9,00)
	Monat 48	8	8 / 0	6,75 (2,66)	4,53; 8,97	7,50 (3,00 - 9,00)
	Monat 54	6	5 / 1	6,00 (3,00)	2,27; 9,72	6,00 (3,00 - 9,00)
AADC-011	Baseline	3	3 / 0	1,00 (1,00)	-1,48; 3,48	1,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 3	3	3 / 0	2,00 (1,73)	-2,30; 6,30	1,00 (1,00 - 4,00)
	Monat 6	3	3 / 0	3,00 (2,00)	-1,97; 7,97	3,00 (1,00 - 5,00)
	Monat 9	3	3 / 0	4,00 (1,73)	-0,30; 8,30	3,00 (3,00 - 6,00)
	Monat 12	3	3 / 0	5,67 (3,06)	-1,92; 13,26	5,00 (3,00 - 9,00)
	Monat 18	3	3 / 0	6,00 (3,00)	-1,45; 13,45	6,00 (3,00 - 9,00)
	Monat 24	3	3 / 0	7,00 (3,46)	-1,61; 15,61	9,00 (3,00 - 9,00)
	Monat 30	3	3 / 0	7,00 (3,46)	-1,61; 15,61	9,00 (3,00 - 9,00)
AADC-1601	Baseline	8	5 / 3	1,00 (1,00)	-0,24; 2,24	1,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 3	8	7 / 1	3,29 (2,56)	0,91; 5,66	3,00 (0,00 - 7,00)
	Monat 6	8	8 / 0	3,38 (2,56)	1,23; 5,52	3,00 (0,00 - 9,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 9	8	6 / 2	3,33 (1,97)	1,27; 5,40	3,50 (0,00 - 6,00)
	Monat 12	8	5 / 3	6,20 (2,59)	2,99; 9,41	5,00 (4,00 - 9,00)
	Monat 18	8	6 / 2	6,17 (2,32)	3,74; 8,60	5,50 (4,00 - 9,00)
	Monat 24	8	5 / 3	6,40 (2,61)	3,16; 9,64	6,00 (3,00 - 9,00)
	Monat 30	8	2 / 6	7,50 (2,12)	-11,56; 26,56	7,50 (6,00 - 9,00)
	Monat 36	8	5 / 3	6,00 (3,46)	1,70; 10,30	7,00 (1,00 - 9,00)
	Monat 42	8	4 / 4	7,75 (2,50)	3,77; 11,73	9,00 (4,00 - 9,00)
	Monat 48	8	4 / 4	7,25 (2,36)	3,49; 11,01	8,00 (4,00 - 9,00)
	Monat 54	8	5 / 3	7,20 (2,49)	4,11; 10,29	9,00 (4,00 - 9,00)
	Monat 60	8	5 / 3	7,20 (2,49)	4,11; 10,29	9,00 (4,00 - 9,00)
	Monat 78	3	1 / 2	9,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	9,00 (9,00 - 9,00)
	Monat 84	2	1 / 1	9,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	9,00 (9,00 - 9,00)
	Monat 96	2	1 / 1	9,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	9,00 (9,00 - 9,00)
	Monat 108	2	2 / 0	7,00 (2,83)	-18,41; 32,41	7,00 (5,00 - 9,00)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	18 / 3	0,94 (0,73)	0,58; 1,31	1,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 3	21	20 / 1	2,85 (2,01)	1,91; 3,79	2,50 (0,00 - 7,00)
	Monat 6	21	21 / 0	3,95 (2,52)	2,81; 5,10	3,00 (0,00 - 9,00)
	Monat 9	21	19 / 2	4,84 (2,54)	3,62; 6,07	4,00 (0,00 - 9,00)
	Monat 12	21	17 / 4	6,06 (2,59)	4,73; 7,39	5,00 (3,00 - 9,00)
	Monat 18	20	17 / 3	6,06 (2,51)	4,77; 7,35	6,00 (3,00 - 9,00)
	Monat 24	20	17 / 3	6,71 (2,62)	5,36; 8,05	8,00 (3,00 - 9,00)
	Monat 30	19	13 / 6	6,92 (2,56)	5,37; 8,47	9,00 (3,00 - 9,00)
	Monat 36	18	15 / 3	6,67 (2,97)	5,02; 8,31	9,00 (1,00 - 9,00)
	Monat 42	16	12 / 4	7,00 (2,59)	5,35; 8,65	9,00 (3,00 - 9,00)
	Monat 48	16	12 / 4	6,92 (2,47)	5,35; 8,48	8,00 (3,00 - 9,00)
	Monat 54	14	10 / 4	6,60 (2,67)	4,69; 8,51	7,50 (3,00 - 9,00)
	Monat 60	12	9 / 3	7,00 (2,50)	5,08; 8,92	9,00 (3,00 - 9,00)
	Monat 78	3	1 / 2	9,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	9,00 (9,00 - 9,00)
	Monat 84	2	1 / 1	9,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	9,00 (9,00 - 9,00)
	Monat 96	2	1 / 1	9,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	9,00 (9,00 - 9,00)
	Monat 108	2	2 / 0	7,00 (2,83)	-18,41; 32,41	7,00 (5,00 - 9,00)
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der zweite Datenschnitt der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt.						
Fehlende Werte wurden nicht ersetzt, die Auswertung erfolgte wie beobachtet.						
AIMS = Alberta Infant Motor Scale; Anz. = Anzahl; KI = Konfidenzintervall; n.b. = nicht berechenbar; Pat. = Patienten; SD = Standardabweichung						

Tabelle 4-52: Ergebnisse für "Morbidität: Motorische Funktion - AIMS, Veränderung gegenüber Baseline" aus weiteren Untersuchungen.

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
AIMS Gesamtscore, Veränderung gegenüber Baseline						
AADC-010	Monat 3	10	10 / 0	4,20 (4,59)	0,92; 7,48	3,50 (0,00 - 15,00)
	Monat 6	10	10 / 0	9,90 (8,52)	3,81; 15,99	8,00 (1,00 - 27,00)
	Monat 9	10	10 / 0	14,70 (11,57)	6,43; 22,97	11,50 (2,00 - 39,00)
	Monat 12	10	9 / 1	17,00 (13,36)	6,73; 27,27	16,00 (3,00 - 47,00)
	Monat 18	9	8 / 1	19,38 (15,39)	6,51; 32,24	15,50 (4,00 - 49,00)
	Monat 24	9	9 / 0	23,56 (16,55)	10,84; 36,27	24,00 (5,00 - 50,00)
	Monat 30	8	8 / 0	23,12 (17,01)	8,91; 37,34	19,00 (5,00 - 51,00)
	Monat 36	8	8 / 0	24,12 (18,39)	8,75; 39,50	18,50 (6,00 - 54,00)
	Monat 42	8	8 / 0	25,00 (18,56)	9,48; 40,52	19,00 (6,00 - 56,00)
	Monat 48	8	8 / 0	25,25 (18,61)	9,69; 40,81	18,00 (7,00 - 55,00)
	Monat 54	6	5 / 1	22,00 (20,09)	-2,94; 46,94	12,00 (6,00 - 55,00)
	Monat 60	4	4 / 0	24,50 (22,04)	-10,57; 59,57	18,50 (6,00 - 55,00)
AADC-011	Monat 3	3	3 / 0	2,67 (2,89)	-4,50; 9,84	1,00 (1,00 - 6,00)
	Monat 6	3	3 / 0	6,00 (5,00)	-6,42; 18,42	6,00 (1,00 - 11,00)
	Monat 9	3	3 / 0	9,00 (7,00)	-8,39; 26,39	6,00 (4,00 - 17,00)
	Monat 12	3	3 / 0	13,67 (12,50)	-17,39; 44,73	8,00 (5,00 - 28,00)
	Monat 18	3	3 / 0	20,67 (18,77)	-25,96; 67,30	17,00 (4,00 - 41,00)
	Monat 24	3	3 / 0	25,00 (18,52)	-21,01; 71,01	24,00 (7,00 - 44,00)
	Monat 30	3	3 / 0	26,33 (19,50)	-22,11; 74,78	26,00 (7,00 - 46,00)
	Monat 36	2	2 / 0	38,00 (15,56)	-101,77; 177,77	38,00 (27,00 - 49,00)
AADC-1601	Monat 3	8	4 / 4	5,25 (6,85)	-5,65; 16,15	5,50 (-3,00 - 13,00)
	Monat 6	8	5 / 3	6,20 (8,53)	-4,39; 16,79	2,00 (1,00 - 21,00)
	Monat 9	8	4 / 4	10,00 (6,78)	-0,79; 20,79	10,50 (2,00 - 17,00)
	Monat 12	8	4 / 4	16,25 (11,56)	-2,14; 34,64	16,50 (4,00 - 28,00)
	Monat 18	8	3 / 5	23,00 (7,94)	3,28; 42,72	26,00 (14,00 - 29,00)
	Monat 24	8	3 / 5	25,67 (5,86)	11,11; 40,22	28,00 (19,00 - 30,00)
	Monat 30	8	2 / 6	26,50 (4,95)	-17,97; 70,97	26,50 (23,00 - 30,00)
	Monat 36	8	4 / 4	24,25 (14,10)	1,81; 46,69	28,50 (4,00 - 36,00)
	Monat 42	8	3 / 5	32,33 (3,51)	23,61; 41,06	32,00 (29,00 - 36,00)
	Monat 48	8	4 / 4	26,00 (15,64)	1,11; 50,89	30,50 (4,00 - 39,00)
	Monat 54	8	3 / 5	35,33 (5,03)	22,83; 47,84	36,00 (30,00 - 40,00)
	Monat 60	8	3 / 5	34,33 (2,89)	27,16; 41,50	36,00 (31,00 - 36,00)
	Monat 78	3	1 / 2	35,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	35,00 (35,00 - 35,00)
	Monat 84	2	1 / 1	32,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	32,00 (32,00 - 32,00)
	Monat 96	2	1 / 1	33,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	33,00 (33,00 - 33,00)
	Monat 108	2	1 / 1	33,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	33,00 (33,00 - 33,00)
Gepoolte AADC-Studien	Monat 3	21	17 / 4	4,18 (4,73)	1,74; 6,61	3,00 (-3,00 - 15,00)
	Monat 6	21	18 / 3	8,22 (7,89)	4,30; 12,14	5,50 (1,00 - 27,00)
	Monat 9	21	17 / 4	12,59 (9,84)	7,53; 17,65	10,00 (2,00 - 39,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 12	21	16 / 5	16,19 (12,02)	9,78; 22,59	13,00 (3,00 - 47,00)
	Monat 18	20	14 / 6	20,43 (13,92)	12,39; 28,46	19,00 (4,00 - 49,00)
	Monat 24	20	15 / 5	24,27 (14,53)	16,22; 32,31	24,00 (5,00 - 50,00)
	Monat 30	19	13 / 6	24,38 (15,39)	15,08; 33,69	24,00 (5,00 - 51,00)
	Monat 36	18	14 / 4	26,14 (16,49)	16,62; 35,66	26,50 (4,00 - 54,00)
	Monat 42	16	11 / 5	27,00 (15,98)	16,26; 37,74	29,00 (6,00 - 56,00)
	Monat 48	16	12 / 4	25,50 (16,95)	14,73; 36,27	25,50 (4,00 - 55,00)
	Monat 54	14	8 / 6	27,00 (16,89)	12,88; 41,12	28,50 (6,00 - 55,00)
	Monat 60	12	7 / 5	28,71 (16,53)	13,43; 44,00	31,00 (6,00 - 55,00)
	Monat 78	3	1 / 2	35,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	35,00 (35,00 - 35,00)
	Monat 84	2	1 / 1	32,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	32,00 (32,00 - 32,00)
	Monat 96	2	1 / 1	33,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	33,00 (33,00 - 33,00)
	Monat 108	2	1 / 1	33,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	33,00 (33,00 - 33,00)
AIMS Geneigt, Veränderung gegenüber Baseline						
AADC-010	Monat 3	10	10 / 0	1,50 (2,27)	-0,13; 3,13	1,00 (-1,00 - 7,00)
	Monat 6	10	10 / 0	3,70 (3,97)	0,86; 6,54	2,50 (-1,00 - 12,00)
	Monat 9	10	10 / 0	5,60 (4,99)	2,03; 9,17	3,00 (1,00 - 16,00)
	Monat 12	10	9 / 1	6,78 (5,83)	2,30; 11,26	6,00 (1,00 - 20,00)
	Monat 18	9	8 / 1	7,62 (6,67)	2,04; 13,21	6,00 (1,00 - 21,00)
	Monat 24	9	9 / 0	9,44 (7,55)	3,64; 15,25	11,00 (1,00 - 21,00)
	Monat 30	8	8 / 0	9,12 (7,85)	2,57; 15,68	7,50 (1,00 - 21,00)
	Monat 36	8	8 / 0	9,25 (7,87)	2,67; 15,83	7,50 (1,00 - 21,00)
	Monat 42	8	8 / 0	9,38 (7,93)	2,75; 16,00	7,50 (1,00 - 21,00)
	Monat 48	8	8 / 0	9,25 (8,05)	2,52; 15,98	7,50 (1,00 - 21,00)
	Monat 54	6	5 / 1	7,80 (8,58)	-2,86; 18,46	3,00 (1,00 - 21,00)
	Monat 60	4	4 / 0	9,00 (9,09)	-5,47; 23,47	7,00 (1,00 - 21,00)
AADC-011	Monat 3	3	3 / 0	1,00 (1,73)	-3,30; 5,30	0,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 6	3	3 / 0	2,33 (2,52)	-3,92; 8,58	2,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 9	3	3 / 0	3,33 (4,16)	-7,01; 13,68	2,00 (0,00 - 8,00)
	Monat 12	3	3 / 0	4,67 (6,43)	-11,30; 20,64	2,00 (0,00 - 12,00)
	Monat 18	3	3 / 0	8,67 (9,61)	-15,20; 32,54	7,00 (0,00 - 19,00)
	Monat 24	3	3 / 0	9,33 (9,07)	-13,21; 31,87	8,00 (1,00 - 19,00)
	Monat 30	3	3 / 0	10,00 (9,00)	-12,36; 32,36	10,00 (1,00 - 19,00)
	Monat 36	2	2 / 0	14,50 (6,36)	-42,68; 71,68	14,50 (10,00 - 19,00)
AADC-1601	Monat 3	8	4 / 4	1,25 (1,71)	-1,47; 3,97	1,50 (-1,00 - 3,00)
	Monat 6	8	5 / 3	1,60 (2,61)	-1,64; 4,84	0,00 (0,00 - 6,00)
	Monat 9	8	4 / 4	3,25 (2,75)	-1,13; 7,63	3,50 (0,00 - 6,00)
	Monat 12	8	4 / 4	6,00 (4,62)	-1,35; 13,35	6,00 (2,00 - 10,00)
	Monat 18	8	3 / 5	8,00 (3,46)	-0,61; 16,61	10,00 (4,00 - 10,00)
	Monat 24	8	3 / 5	8,33 (2,89)	1,16; 15,50	10,00 (5,00 - 10,00)
	Monat 30	8	2 / 6	9,00 (2,83)	-16,41; 34,41	9,00 (7,00 - 11,00)
	Monat 36	8	4 / 4	8,00 (4,69)	0,54; 15,46	8,50 (2,00 - 13,00)
	Monat 42	8	3 / 5	11,33 (3,06)	3,74; 18,92	12,00 (8,00 - 14,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 48	8	4 / 4	9,75 (6,13)	-0,00; 19,50	10,50 (2,00 - 16,00)
	Monat 54	8	3 / 5	12,67 (4,16)	2,32; 23,01	14,00 (8,00 - 16,00)
	Monat 60	8	3 / 5	13,00 (3,61)	4,04; 21,96	14,00 (9,00 - 16,00)
	Monat 78	3	1 / 2	13,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	13,00 (13,00 - 13,00)
	Monat 84	2	1 / 1	9,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	9,00 (9,00 - 9,00)
	Monat 96	2	1 / 1	11,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	11,00 (11,00 - 11,00)
	Monat 108	2	1 / 1	11,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	11,00 (11,00 - 11,00)
Gepoolte AADC-Studien	Monat 3	21	17 / 4	1,35 (1,97)	0,34; 2,36	1,00 (-1,00 - 7,00)
	Monat 6	21	18 / 3	2,89 (3,41)	1,19; 4,59	2,00 (-1,00 - 12,00)
	Monat 9	21	17 / 4	4,65 (4,36)	2,41; 6,89	3,00 (0,00 - 16,00)
	Monat 12	21	16 / 5	6,19 (5,34)	3,34; 9,04	5,50 (0,00 - 20,00)
	Monat 18	20	14 / 6	7,93 (6,34)	4,27; 11,59	7,50 (0,00 - 21,00)
	Monat 24	20	15 / 5	9,20 (6,76)	5,45; 12,95	10,00 (1,00 - 21,00)
	Monat 30	19	13 / 6	9,31 (7,09)	5,02; 13,59	10,00 (1,00 - 21,00)
	Monat 36	18	14 / 4	9,64 (6,79)	5,72; 13,56	10,00 (1,00 - 21,00)
	Monat 42	16	11 / 5	9,91 (6,83)	5,32; 14,50	12,00 (1,00 - 21,00)
	Monat 48	16	12 / 4	9,42 (7,18)	4,86; 13,98	10,00 (1,00 - 21,00)
	Monat 54	14	8 / 6	9,62 (7,31)	3,52; 15,73	10,00 (1,00 - 21,00)
	Monat 60	12	7 / 5	10,71 (7,09)	4,16; 17,27	11,00 (1,00 - 21,00)
	Monat 78	3	1 / 2	13,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	13,00 (13,00 - 13,00)
	Monat 84	2	1 / 1	9,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	9,00 (9,00 - 9,00)
	Monat 96	2	1 / 1	11,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	11,00 (11,00 - 11,00)
	Monat 108	2	1 / 1	11,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	11,00 (11,00 - 11,00)
AIMS Sitzend, Veränderung gegenüber Baseline						
AADC-010	Monat 3	10	10 / 0	0,50 (0,71)	-0,01; 1,01	0,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 6	10	10 / 0	1,50 (1,51)	0,42; 2,58	1,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 9	10	10 / 0	2,80 (2,90)	0,73; 4,87	2,00 (0,00 - 10,00)
	Monat 12	10	9 / 1	3,56 (3,28)	1,03; 6,08	3,00 (1,00 - 12,00)
	Monat 18	9	8 / 1	5,00 (4,14)	1,54; 8,46	3,50 (1,00 - 12,00)
	Monat 24	9	9 / 0	6,00 (4,39)	2,63; 9,37	4,00 (1,00 - 12,00)
	Monat 30	8	8 / 0	5,88 (3,98)	2,55; 9,20	4,50 (2,00 - 12,00)
	Monat 36	8	8 / 0	6,38 (4,44)	2,66; 10,09	4,00 (2,00 - 12,00)
	Monat 42	8	8 / 0	6,25 (4,56)	2,44; 10,06	4,00 (2,00 - 12,00)
	Monat 48	8	8 / 0	6,50 (4,34)	2,87; 10,13	4,00 (2,00 - 12,00)
	Monat 54	6	5 / 1	5,20 (3,96)	0,28; 10,12	4,00 (2,00 - 12,00)
	Monat 60	4	4 / 0	5,50 (4,36)	-1,44; 12,44	3,50 (3,00 - 12,00)
AADC-011	Monat 3	3	3 / 0	0,33 (0,58)	-1,10; 1,77	0,00 (0,00 - 1,00)
	Monat 6	3	3 / 0	1,33 (0,58)	-0,10; 2,77	1,00 (1,00 - 2,00)
	Monat 9	3	3 / 0	2,00 (1,73)	-2,30; 6,30	1,00 (1,00 - 4,00)
	Monat 12	3	3 / 0	3,33 (3,21)	-4,65; 11,32	2,00 (1,00 - 7,00)
	Monat 18	3	3 / 0	4,67 (4,73)	-7,07; 16,41	3,00 (1,00 - 10,00)
	Monat 24	3	3 / 0	5,67 (4,04)	-4,37; 15,71	5,00 (2,00 - 10,00)
	Monat 30	3	3 / 0	5,67 (4,04)	-4,37; 15,71	5,00 (2,00 - 10,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 36	2	2 / 0	8,00 (2,83)	-17,41; 33,41	8,00 (6,00 - 10,00)
AADC-1601	Monat 3	8	4 / 4	0,50 (1,29)	-1,55; 2,55	0,50 (-1,00 - 2,00)
	Monat 6	8	5 / 3	1,20 (1,64)	-0,84; 3,24	1,00 (0,00 - 4,00)
	Monat 9	8	4 / 4	2,25 (1,50)	-0,14; 4,64	2,00 (1,00 - 4,00)
	Monat 12	8	4 / 4	3,50 (2,89)	-1,09; 8,09	3,50 (0,00 - 7,00)
	Monat 18	8	3 / 5	6,33 (2,08)	1,16; 11,50	7,00 (4,00 - 8,00)
	Monat 24	8	3 / 5	8,00 (1,00)	5,52; 10,48	8,00 (7,00 - 9,00)
	Monat 30	8	2 / 6	8,00 (0,00)	n.b.; n.b.	8,00 (8,00 - 8,00)
	Monat 36	8	4 / 4	7,00 (4,69)	-0,46; 14,46	9,00 (0,00 - 10,00)
	Monat 42	8	3 / 5	9,33 (0,58)	7,90; 10,77	9,00 (9,00 - 10,00)
	Monat 48	8	4 / 4	7,50 (5,07)	-0,56; 15,56	9,50 (0,00 - 11,00)
	Monat 54	8	3 / 5	10,33 (0,58)	8,90; 11,77	10,00 (10,00 - 11,00)
	Monat 60	8	3 / 5	10,00 (1,00)	7,52; 12,48	10,00 (9,00 - 11,00)
	Monat 78	3	1 / 2	11,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	11,00 (11,00 - 11,00)
	Monat 84	2	1 / 1	11,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	11,00 (11,00 - 11,00)
	Monat 96	2	1 / 1	10,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	10,00 (10,00 - 10,00)
	Monat 108	2	1 / 1	10,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	10,00 (10,00 - 10,00)
Gepoolte AADC-Studien	Monat 3	21	17 / 4	0,47 (0,80)	0,06; 0,88	0,00 (-1,00 - 2,00)
	Monat 6	21	18 / 3	1,39 (1,38)	0,70; 2,07	1,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 9	21	17 / 4	2,53 (2,37)	1,31; 3,75	2,00 (0,00 - 10,00)
	Monat 12	21	16 / 5	3,50 (2,97)	1,92; 5,08	3,00 (0,00 - 12,00)
	Monat 18	20	14 / 6	5,21 (3,70)	3,08; 7,35	4,00 (1,00 - 12,00)
	Monat 24	20	15 / 5	6,33 (3,77)	4,24; 8,42	5,00 (1,00 - 12,00)
	Monat 30	19	13 / 6	6,15 (3,56)	4,01; 8,30	5,00 (2,00 - 12,00)
	Monat 36	18	14 / 4	6,79 (4,08)	4,43; 9,14	7,50 (0,00 - 12,00)
	Monat 42	16	11 / 5	7,09 (4,09)	4,35; 9,84	9,00 (2,00 - 12,00)
	Monat 48	16	12 / 4	6,83 (4,39)	4,05; 9,62	6,50 (0,00 - 12,00)
	Monat 54	14	8 / 6	7,12 (4,02)	3,77; 10,48	7,50 (2,00 - 12,00)
	Monat 60	12	7 / 5	7,43 (3,95)	3,77; 11,08	9,00 (3,00 - 12,00)
	Monat 78	3	1 / 2	11,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	11,00 (11,00 - 11,00)
	Monat 84	2	1 / 1	11,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	11,00 (11,00 - 11,00)
	Monat 96	2	1 / 1	10,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	10,00 (10,00 - 10,00)
	Monat 108	2	1 / 1	10,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	10,00 (10,00 - 10,00)
AIMS Stehend, Veränderung gegenüber Baseline						
AADC-010	Monat 3	10	10 / 0	0,30 (0,67)	-0,18; 0,78	0,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 6	10	10 / 0	0,90 (0,99)	0,19; 1,61	0,50 (0,00 - 2,00)
	Monat 9	10	10 / 0	1,20 (1,62)	0,04; 2,36	0,50 (0,00 - 5,00)
	Monat 12	10	9 / 1	1,44 (2,30)	-0,32; 3,21	0,00 (0,00 - 7,00)
	Monat 18	9	8 / 1	1,75 (2,76)	-0,56; 4,06	0,50 (0,00 - 8,00)
	Monat 24	9	9 / 0	2,22 (2,91)	-0,01; 4,46	1,00 (0,00 - 9,00)
	Monat 30	8	8 / 0	2,38 (3,42)	-0,48; 5,23	1,00 (0,00 - 10,00)
	Monat 36	8	8 / 0	3,00 (4,41)	-0,68; 6,68	1,50 (0,00 - 13,00)
	Monat 42	8	8 / 0	3,75 (4,80)	-0,27; 7,77	2,50 (0,00 - 15,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 48	8	8 / 0	3,75 (4,89)	-0,34; 7,84	2,00 (0,00 - 14,00)
	Monat 54	6	5 / 1	4,20 (5,63)	-2,79; 11,19	3,00 (0,00 - 14,00)
	Monat 60	4	4 / 0	4,25 (6,65)	-6,33; 14,83	1,50 (0,00 - 14,00)
AADC-011	Monat 3	3	3 / 0	0,33 (0,58)	-1,10; 1,77	0,00 (0,00 - 1,00)
	Monat 6	3	3 / 0	0,33 (0,58)	-1,10; 1,77	0,00 (0,00 - 1,00)
	Monat 9	3	3 / 0	0,67 (0,58)	-0,77; 2,10	1,00 (0,00 - 1,00)
	Monat 12	3	3 / 0	1,00 (1,00)	-1,48; 3,48	1,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 18	3	3 / 0	2,33 (2,31)	-3,40; 8,07	1,00 (1,00 - 5,00)
	Monat 24	3	3 / 0	4,00 (3,46)	-4,61; 12,61	2,00 (2,00 - 8,00)
	Monat 30	3	3 / 0	4,67 (4,62)	-6,81; 16,14	2,00 (2,00 - 10,00)
	Monat 36	2	2 / 0	7,50 (7,78)	-62,38; 77,38	7,50 (2,00 - 13,00)
AADC-1601	Monat 3	8	4 / 4	0,25 (1,26)	-1,75; 2,25	0,00 (-1,00 - 2,00)
	Monat 6	8	5 / 3	0,40 (1,52)	-1,48; 2,28	0,00 (-1,00 - 3,00)
	Monat 9	8	4 / 4	1,00 (1,41)	-1,25; 3,25	0,50 (0,00 - 3,00)
	Monat 12	8	4 / 4	1,00 (1,41)	-1,25; 3,25	0,50 (0,00 - 3,00)
	Monat 18	8	3 / 5	1,00 (1,73)	-3,30; 5,30	0,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 24	8	3 / 5	1,67 (1,15)	-1,20; 4,54	1,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 30	8	2 / 6	2,50 (0,71)	-3,85; 8,85	2,50 (2,00 - 3,00)
	Monat 36	8	4 / 4	2,75 (2,50)	-1,23; 6,73	2,50 (0,00 - 6,00)
	Monat 42	8	3 / 5	3,00 (1,00)	0,52; 5,48	3,00 (2,00 - 4,00)
	Monat 48	8	4 / 4	2,25 (2,06)	-1,03; 5,53	2,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 54	8	3 / 5	3,67 (2,08)	-1,50; 8,84	3,00 (2,00 - 6,00)
	Monat 60	8	3 / 5	2,67 (0,58)	1,23; 4,10	3,00 (2,00 - 3,00)
	Monat 78	3	1 / 2	2,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	2,00 (2,00 - 2,00)
	Monat 84	2	1 / 1	3,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	3,00 (3,00 - 3,00)
	Monat 96	2	1 / 1	3,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	3,00 (3,00 - 3,00)
	Monat 108	2	1 / 1	3,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	3,00 (3,00 - 3,00)
Gepoolte AADC-Studien	Monat 3	21	17 / 4	0,29 (0,77)	-0,10; 0,69	0,00 (-1,00 - 2,00)
	Monat 6	21	18 / 3	0,67 (1,08)	0,13; 1,21	0,00 (-1,00 - 3,00)
	Monat 9	21	17 / 4	1,06 (1,39)	0,34; 1,77	1,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 12	21	16 / 5	1,25 (1,84)	0,27; 2,23	0,50 (0,00 - 7,00)
	Monat 18	20	14 / 6	1,71 (2,37)	0,35; 3,08	1,00 (0,00 - 8,00)
	Monat 24	20	15 / 5	2,47 (2,72)	0,96; 3,97	2,00 (0,00 - 9,00)
	Monat 30	19	13 / 6	2,92 (3,38)	0,88; 4,96	2,00 (0,00 - 10,00)
	Monat 36	18	14 / 4	3,57 (4,40)	1,03; 6,11	2,00 (0,00 - 13,00)
	Monat 42	16	11 / 5	3,55 (4,06)	0,82; 6,27	3,00 (0,00 - 15,00)
	Monat 48	16	12 / 4	3,25 (4,11)	0,64; 5,86	2,00 (0,00 - 14,00)
	Monat 54	14	8 / 6	4,00 (4,41)	0,32; 7,68	3,00 (0,00 - 14,00)
	Monat 60	12	7 / 5	3,57 (4,79)	-0,86; 8,00	3,00 (0,00 - 14,00)
	Monat 78	3	1 / 2	2,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	2,00 (2,00 - 2,00)
	Monat 84	2	1 / 1	3,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	3,00 (3,00 - 3,00)
	Monat 96	2	1 / 1	3,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	3,00 (3,00 - 3,00)
	Monat 108	2	1 / 1	3,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	3,00 (3,00 - 3,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
AIMS Rückenlage, Veränderung gegenüber Baseline						
AADC-010	Monat 3	10	10 / 0	1,90 (1,91)	0,53; 3,27	2,00 (0,00 - 6,00)
	Monat 6	10	10 / 0	3,80 (2,78)	1,81; 5,79	3,00 (0,00 - 8,00)
	Monat 9	10	10 / 0	5,10 (2,92)	3,01; 7,19	5,50 (1,00 - 9,00)
	Monat 12	10	9 / 1	5,22 (3,15)	2,80; 7,65	7,00 (1,00 - 9,00)
	Monat 18	9	8 / 1	5,00 (3,07)	2,43; 7,57	5,50 (1,00 - 8,00)
	Monat 24	9	9 / 0	5,89 (3,02)	3,57; 8,21	8,00 (2,00 - 9,00)
	Monat 30	8	8 / 0	5,75 (2,96)	3,27; 8,23	7,00 (2,00 - 9,00)
	Monat 36	8	8 / 0	5,50 (3,29)	2,75; 8,25	7,00 (1,00 - 9,00)
	Monat 42	8	8 / 0	5,62 (2,97)	3,14; 8,11	6,50 (2,00 - 9,00)
	Monat 48	8	8 / 0	5,75 (2,87)	3,35; 8,15	6,50 (2,00 - 9,00)
	Monat 54	6	5 / 1	4,80 (3,03)	1,03; 8,57	4,00 (2,00 - 8,00)
	Monat 60	4	4 / 0	5,75 (2,87)	1,18; 10,32	6,50 (2,00 - 8,00)
AADC-011	Monat 3	3	3 / 0	1,00 (1,00)	-1,48; 3,48	1,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 6	3	3 / 0	2,00 (1,73)	-2,30; 6,30	3,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 9	3	3 / 0	3,00 (1,00)	0,52; 5,48	3,00 (2,00 - 4,00)
	Monat 12	3	3 / 0	4,67 (2,52)	-1,58; 10,92	5,00 (2,00 - 7,00)
	Monat 18	3	3 / 0	5,00 (2,65)	-1,57; 11,57	6,00 (2,00 - 7,00)
	Monat 24	3	3 / 0	6,00 (3,61)	-2,96; 14,96	7,00 (2,00 - 9,00)
	Monat 30	3	3 / 0	6,00 (3,61)	-2,96; 14,96	7,00 (2,00 - 9,00)
	Monat 36	2	2 / 0	8,00 (1,41)	-4,71; 20,71	8,00 (7,00 - 9,00)
AADC-1601	Monat 3	8	4 / 4	3,25 (3,20)	-1,84; 8,34	3,50 (0,00 - 6,00)
	Monat 6	8	5 / 3	3,00 (2,92)	-0,62; 6,62	2,00 (1,00 - 8,00)
	Monat 9	8	4 / 4	3,50 (2,08)	0,19; 6,81	3,50 (1,00 - 6,00)
	Monat 12	8	4 / 4	5,75 (3,30)	0,49; 11,01	6,00 (2,00 - 9,00)
	Monat 18	8	3 / 5	7,67 (1,53)	3,87; 11,46	8,00 (6,00 - 9,00)
	Monat 24	8	3 / 5	7,67 (1,53)	3,87; 11,46	8,00 (6,00 - 9,00)
	Monat 30	8	2 / 6	7,00 (1,41)	-5,71; 19,71	7,00 (6,00 - 8,00)
	Monat 36	8	4 / 4	6,50 (3,11)	1,55; 11,45	7,50 (2,00 - 9,00)
	Monat 42	8	3 / 5	8,67 (0,58)	7,23; 10,10	9,00 (8,00 - 9,00)
	Monat 48	8	4 / 4	6,50 (3,11)	1,55; 11,45	7,50 (2,00 - 9,00)
	Monat 54	8	3 / 5	8,67 (0,58)	7,23; 10,10	9,00 (8,00 - 9,00)
	Monat 60	8	3 / 5	8,67 (0,58)	7,23; 10,10	9,00 (8,00 - 9,00)
	Monat 78	3	1 / 2	9,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	9,00 (9,00 - 9,00)
	Monat 84	2	1 / 1	9,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	9,00 (9,00 - 9,00)
	Monat 96	2	1 / 1	9,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	9,00 (9,00 - 9,00)
	Monat 108	2	1 / 1	9,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	9,00 (9,00 - 9,00)
Gepoolte AADC-Studien	Monat 3	21	17 / 4	2,06 (2,16)	0,95; 3,17	2,00 (0,00 - 6,00)
	Monat 6	21	18 / 3	3,28 (2,63)	1,97; 4,59	2,50 (0,00 - 8,00)
	Monat 9	21	17 / 4	4,35 (2,57)	3,03; 5,68	4,00 (1,00 - 9,00)
	Monat 12	21	16 / 5	5,25 (2,91)	3,70; 6,80	6,00 (1,00 - 9,00)
	Monat 18	20	14 / 6	5,57 (2,79)	3,96; 7,18	6,50 (1,00 - 9,00)
	Monat 24	20	15 / 5	6,27 (2,81)	4,71; 7,83	8,00 (2,00 - 9,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 30	19	13 / 6	6,00 (2,77)	4,33; 7,67	7,00 (2,00 - 9,00)
	Monat 36	18	14 / 4	6,14 (3,01)	4,41; 7,88	7,50 (1,00 - 9,00)
	Monat 42	16	11 / 5	6,45 (2,88)	4,52; 8,39	8,00 (2,00 - 9,00)
	Monat 48	16	12 / 4	6,00 (2,83)	4,20; 7,80	7,50 (2,00 - 9,00)
	Monat 54	14	8 / 6	6,25 (3,06)	3,69; 8,81	8,00 (2,00 - 9,00)
	Monat 60	12	7 / 5	7,00 (2,58)	4,61; 9,39	8,00 (2,00 - 9,00)
	Monat 78	3	1 / 2	9,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	9,00 (9,00 - 9,00)
	Monat 84	2	1 / 1	9,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	9,00 (9,00 - 9,00)
	Monat 96	2	1 / 1	9,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	9,00 (9,00 - 9,00)
	Monat 108	2	1 / 1	9,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	9,00 (9,00 - 9,00)
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der zweite Datenschnitt der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt, die Auswertung erfolgte wie beobachtet.						
AIMS = Alberta Infant Motor Scale; Anz. = Anzahl; KI = Konfidenzintervall; n.b. = nicht berechenbar; Pat. = Patienten; SD = Standardabweichung						

Mit den Alberta Infant Motor Scales (AIMS) wurden die motorischen Fähigkeiten der Patienten auf den Subskalen „Geneigt“, „Sitzend“, „Stehend“ und „Rückenlage“ erfasst und bewertet. Der AIMS-Gesamtscore aller drei Studien stieg während der Beobachtungsdauer kontinuierlich über den Baseline-Wert an und erreichte nach 60 Monaten eine mediane Zunahme um 31,00 Punkte auf der von 0 bis 58 reichenden Skala. Bei gepoolter Betrachtung der drei Studien auf Ebene der Subskalen konnten Steigerungen um bis zu 13,00 Punkte im Median gegenüber Baseline für die Kategorie „Geneigt“ gezeigt werden, in der Kategorie „Sitzend“ noch bis zu 11,00 Punkte, in der Kategorie „Rückenlage“ bis zu 9,00 Punkte und in der Kategorie „Stehen“ maximal 3,00 Punkte.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für "Morbidität: Motorische Funktion - AIMS, Änderung im Vergleich zu Baseline, gemischtes Modell" aus weiteren Untersuchungen.

Endpunkt	AADC-010		AADC-011		AADC-1601		Gepoolte AADC-Studien	
	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]
AIMS Gesamtscore	10	19,4 (3,31) [11,6; 27,2] ^a	3	17,5 (1,52) [14,2; 20,8] ^a	5	24,7 (1,30) [19,2; 30,3] ^a	18	22,6 (2,71) [16,8; 28,4]
AIMS Geneigt	10	7,3 (1,47) [3,9; 10,8] ^a	3	n.b. ^b	5	n.b. ^b	18	8,5 (1,24) [5,8; 11,1]
AIMS Sitzend	10	4,6 (0,69) [3,0; 6,2]	3	3,8 (1,33) [1,0; 6,7] ^a	5	7,0 (0,61) [4,6; 9,4]	18	6,0 (0,58) [4,8; 7,2] ^a
AIMS Stehend	10	2,3 (0,76) [0,5; 4,1]	3	2,6 (0,68) [1,1; 4,1]	5	2,2 (0,35) [0,6; 3,8]	18	2,6 (0,71) [1,1; 4,1] ^a
AIMS Rückenlage	10	5,2 (0,66) [3,6; 6,7]	3	4,4 (0,28) [3,8; 5,0] ^a	5	n.b. ^b	18	6,0 (0,54) [4,8; 7,1]

Endpunkt	AADC-010		AADC-011		AADC-1601		Gepoolte AADC-Studien	
	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der zweite Datenschnitt der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Zur Auswertung wurde ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten Studie (nur für gepoolte Daten), Zeitpunkt, Alter bei Beginn der Gentherapie und Baseline Score genutzt. a: Konvergenzkriterien erfüllt, aber finale Hessematrix ist nicht positiv definit. b: Modellierung wegen unendlicher Likelihood angehalten. AIMS = Alberta Infant Motor Scale; Anz. = Anzahl; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Least-Squares Mittelwert; n.b. = nicht berechenbar; Pat. = Patienten; SE = Standardfehler								

Tabelle 4-54: Ergebnisse für "Morbidity: Motorische Funktion - AIMS, gemischtes Modell, Least-Squares Mittelwerte pro Zeitpunkt" aus weiteren Untersuchungen.

Zeitpunkt	AADC-010 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-011 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-1601 LS-MW (SE) [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien LS-MW (SE) [95%-KI]
AIMS Gesamtscore				
Monat 3	3,0 (3,69) [-5,1; 11,2]	3,1 (4,17) [-5,9; 12,1]	6,8 (2,46) [1,6; 12,0]	3,0 (2,91) [-3,1; 9,1]
Monat 6	8,7 (3,69) [0,6; 16,9]	6,5 (4,17) [-2,6; 15,5]	9,2 (2,24) [4,3; 14,0]	7,5 (2,89) [1,5; 13,5]
Monat 9	13,5 (3,69) [5,4; 21,7]	9,5 (4,17) [0,4; 18,5]	9,9 (2,44) [4,8; 15,1]	11,1 (2,90) [5,0; 17,1]
Monat 12	16,5 (3,75) [8,3; 24,7]	14,1 (4,17) [5,1; 23,1]	17,8 (2,46) [12,6; 23,0]	15,5 (2,93) [9,4; 21,6]
Monat 18	19,8 (3,82) [11,5; 28,1]	21,1 (4,17) [12,1; 30,1]	20,1 (2,76) [14,3; 25,8]	19,3 (2,97) [13,1; 25,5]
Monat 24	23,1 (3,75) [14,9; 31,3]	25,5 (4,17) [16,4; 34,5]	22,8 (2,76) [17,0; 28,5]	22,6 (2,95) [16,5; 28,8]
Monat 30	23,6 (3,82) [15,3; 31,9]	26,8 (4,17) [17,8; 35,8]	24,3 (3,36) [17,4; 31,3]	23,6 (3,01) [17,4; 29,9]
Monat 36	24,6 (3,82) [16,3; 32,9]	33,2 (5,21) [21,9; 44,4]	25,8 (2,46) [20,6; 31,0]	25,2 (2,99) [19,0; 31,4]
Monat 42	25,5 (3,82) [17,2; 33,7]	-	29,4 (2,76) [23,7; 35,2]	25,8 (3,10) [19,4; 32,1]
Monat 48	25,7 (3,82) [17,4; 34,0]	-	27,6 (2,46) [22,3; 32,8]	25,4 (3,06) [19,1; 31,8]
Monat 54	24,2 (4,13) [15,5; 33,0]	-	32,4 (2,76) [26,7; 38,2]	26,4 (3,27) [19,7; 33,1]
Monat 60	24,0 (4,32) [15,0; 33,1]	-	31,4 (2,76) [25,7; 37,2]	26,2 (3,35) [19,4; 33,1]
Monat 78	-	-	30,6 (4,68) [21,0; 40,1]	28,9 (6,23) [16,6; 41,2]
Monat 84	-	-	35,2 (4,64) [25,7; 44,7]	32,9 (6,21) [20,6; 45,2]
Monat 96	-	-	36,2 (4,64) [26,7; 45,7]	33,9 (6,21) [21,6; 46,2]

Zeitpunkt	AADC-010 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-011 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-1601 LS-MW (SE) [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien LS-MW (SE) [95%-KI]
Monat 108	-	-	36,2 (4,64) [26,7; 45,7]	33,9 (6,21) [21,6; 46,2]
AIMS Geneigt				
Monat 3	1,0 (1,67) [-2,7; 4,7]	n.b.	n.b.	1,0 (1,33) [-1,8; 3,8]
Monat 6	3,2 (1,67) [-0,5; 6,9]	n.b.	n.b.	2,7 (1,32) [-0,0; 5,5]
Monat 9	5,1 (1,67) [1,4; 8,8]	n.b.	n.b.	4,2 (1,33) [1,4; 7,0]
Monat 12	6,7 (1,70) [3,0; 10,4]	n.b.	n.b.	6,1 (1,34) [3,3; 8,9]
Monat 18	7,8 (1,74) [4,1; 11,6]	n.b.	n.b.	7,7 (1,37) [4,8; 10,5]
Monat 24	9,4 (1,70) [5,7; 13,0]	n.b.	n.b.	8,8 (1,36) [5,9; 11,6]
Monat 30	9,3 (1,74) [5,6; 13,1]	n.b.	n.b.	9,2 (1,38) [6,3; 12,0]
Monat 36	9,4 (1,74) [5,7; 13,2]	n.b.	n.b.	9,4 (1,37) [6,5; 12,2]
Monat 42	9,6 (1,74) [5,8; 13,3]	-	n.b.	9,6 (1,43) [6,7; 12,6]
Monat 48	9,4 (1,74) [5,7; 13,2]	-	n.b.	9,5 (1,41) [6,6; 12,4]
Monat 54	8,6 (1,90) [4,6; 12,5]	-	n.b.	9,6 (1,51) [6,5; 12,7]
Monat 60	8,7 (2,00) [4,6; 12,9]	-	n.b.	10,0 (1,55) [6,9; 13,2]
Monat 78	-	-	n.b.	11,0 (2,91) [5,2; 16,7]
Monat 84	-	-	n.b.	11,1 (2,90) [5,3; 16,8]
Monat 96	-	-	n.b.	13,1 (2,90) [7,3; 18,8]
Monat 108	-	-	n.b.	13,1 (2,90) [7,3; 18,8]
AIMS Sitzend				
Monat 3	0,2 (0,91) [-1,6; 2,1]	0,4 (1,70) [-3,2; 4,1]	1,0 (0,99) [-1,2; 3,1]	0,3 (0,68) [-1,0; 1,7]
Monat 6	1,2 (0,91) [-0,6; 3,1]	1,4 (1,70) [-2,2; 5,1]	1,8 (0,89) [-0,1; 3,8]	1,3 (0,67) [-0,0; 2,7]
Monat 9	2,5 (0,91) [0,7; 4,4]	2,1 (1,70) [-1,6; 5,7]	1,9 (0,96) [-0,2; 4,0]	2,3 (0,68) [0,9; 3,6]
Monat 12	3,4 (0,94) [1,5; 5,4]	3,4 (1,70) [-0,2; 7,1]	4,0 (0,99) [1,8; 6,1]	3,4 (0,69) [2,0; 4,9]
Monat 18	5,0 (0,97) [3,0; 7,0]	4,7 (1,70) [1,1; 8,4]	5,5 (1,10) [3,2; 7,8]	5,0 (0,72) [3,6; 6,4]
Monat 24	5,9 (0,94) [3,9; 7,8]	5,7 (1,70) [2,1; 9,4]	7,1 (1,10) [4,8; 9,5]	6,0 (0,70) [4,6; 7,5]
Monat 30	5,9 (0,97) [3,9; 7,9]	5,7 (1,70) [2,1; 9,4]	7,3 (1,31) [4,6; 10,1]	6,1 (0,73) [4,6; 7,6]

Zeitpunkt	AADC-010 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-011 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-1601 LS-MW (SE) [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien LS-MW (SE) [95%-KI]
Monat 36	6,4 (0,97) [4,4; 8,4]	7,2 (1,89) [3,1; 11,2]	7,5 (0,99) [5,3; 9,6]	6,7 (0,72) [5,2; 8,2]
Monat 42	6,3 (0,97) [4,3; 8,3]	-	8,5 (1,10) [6,2; 10,8]	6,8 (0,78) [5,2; 8,3]
Monat 48	6,5 (0,97) [4,5; 8,5]	-	8,0 (0,99) [5,8; 10,1]	6,8 (0,76) [5,3; 8,4]
Monat 54	5,7 (1,13) [3,4; 8,0]	-	9,5 (1,10) [7,2; 11,8]	6,9 (0,85) [5,2; 8,6]
Monat 60	5,6 (1,22) [3,2; 8,1]	-	9,1 (1,10) [6,8; 11,5]	6,9 (0,89) [5,1; 8,6]
Monat 78	-	-	9,7 (1,78) [6,1; 13,4]	8,9 (2,00) [4,9; 12,9]
Monat 84	-	-	11,1 (1,79) [7,4; 14,8]	10,1 (2,00) [6,1; 14,0]
Monat 96	-	-	10,1 (1,79) [6,4; 13,8]	9,1 (2,00) [5,1; 13,0]
Monat 108	-	-	10,1 (1,79) [6,4; 13,8]	9,1 (2,00) [5,1; 13,0]
AIMS Stehend				
Monat 3	0,2 (0,91) [-1,8; 2,1]	0,4 (1,40) [-2,6; 3,4]	0,6 (0,50) [-0,6; 1,7]	0,2 (0,72) [-1,3; 1,7]
Monat 6	0,8 (0,91) [-1,2; 2,7]	0,4 (1,40) [-2,6; 3,4]	0,9 (0,46) [-0,2; 2,0]	0,6 (0,72) [-0,9; 2,1]
Monat 9	1,1 (0,91) [-0,9; 3,0]	0,7 (1,40) [-2,3; 3,7]	1,1 (0,49) [-0,0; 2,3]	0,9 (0,72) [-0,6; 2,4]
Monat 12	1,3 (0,93) [-0,7; 3,3]	1,0 (1,40) [-2,0; 4,1]	1,3 (0,50) [0,1; 2,5]	1,2 (0,72) [-0,3; 2,6]
Monat 18	1,7 (0,95) [-0,3; 3,7]	2,4 (1,40) [-0,6; 5,4]	0,8 (0,54) [-0,4; 2,0]	1,5 (0,74) [-0,0; 3,0]
Monat 24	2,1 (0,93) [0,1; 4,1]	4,0 (1,40) [1,0; 7,1]	1,4 (0,54) [0,2; 2,7]	2,2 (0,73) [0,7; 3,7]
Monat 30	2,3 (0,95) [0,3; 4,3]	4,7 (1,40) [1,7; 7,7]	1,8 (0,62) [0,5; 3,1]	2,6 (0,75) [1,1; 4,2]
Monat 36	2,9 (0,95) [0,9; 5,0]	7,1 (1,68) [3,5; 10,7]	3,1 (0,50) [1,9; 4,2]	3,5 (0,75) [2,0; 5,0]
Monat 42	3,7 (0,95) [1,7; 5,7]	-	2,8 (0,54) [1,6; 4,0]	3,5 (0,78) [1,9; 5,1]
Monat 48	3,7 (0,95) [1,7; 5,7]	-	2,6 (0,50) [1,4; 3,7]	3,4 (0,77) [1,8; 5,0]
Monat 54	4,1 (1,07) [1,9; 6,3]	-	3,4 (0,54) [2,2; 4,7]	4,0 (0,84) [2,3; 5,7]
Monat 60	4,0 (1,14) [1,7; 6,3]	-	2,4 (0,54) [1,2; 3,7]	3,5 (0,87) [1,7; 5,2]
Monat 78	-	-	2,7 (0,84) [1,0; 4,4]	3,0 (1,78) [-0,5; 6,5]
Monat 84	-	-	3,4 (0,83) [1,7; 5,1]	3,9 (1,77) [0,4; 7,4]
Monat 96	-	-	3,4 (0,83) [1,7; 5,1]	3,9 (1,77) [0,4; 7,4]

Zeitpunkt	AADC-010 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-011 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-1601 LS-MW (SE) [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien LS-MW (SE) [95%-KI]
Monat 108	-	-	3,4 (0,83) [1,7; 5,1]	3,9 (1,77) [0,4; 7,4]
AIMS Rückenlage				
Monat 3	1,6 (0,75) [0,0; 3,3]	n.b.	n.b.	2,0 (0,59) [0,7; 3,2]
Monat 6	3,5 (0,75) [1,9; 5,2]	n.b.	n.b.	3,3 (0,59) [2,1; 4,6]
Monat 9	4,8 (0,75) [3,2; 6,5]	n.b.	n.b.	4,2 (0,59) [3,0; 5,5]
Monat 12	5,1 (0,76) [3,5; 6,8]	n.b.	n.b.	5,3 (0,60) [4,0; 6,5]
Monat 18	5,3 (0,78) [3,6; 7,0]	n.b.	n.b.	5,6 (0,61) [4,3; 6,9]
Monat 24	5,8 (0,76) [4,2; 7,5]	n.b.	n.b.	6,1 (0,61) [4,8; 7,3]
Monat 30	6,1 (0,78) [4,4; 7,7]	n.b.	n.b.	6,2 (0,62) [5,0; 7,5]
Monat 36	5,8 (0,78) [4,1; 7,5]	n.b.	n.b.	6,2 (0,61) [4,9; 7,4]
Monat 42	5,9 (0,78) [4,3; 7,6]	-	n.b.	6,3 (0,65) [5,0; 7,6]
Monat 48	6,1 (0,78) [4,4; 7,7]	-	n.b.	6,1 (0,64) [4,8; 7,4]
Monat 54	5,9 (0,85) [4,1; 7,7]	-	n.b.	6,4 (0,69) [5,0; 7,8]
Monat 60	5,9 (0,90) [4,0; 7,7]	-	n.b.	6,4 (0,71) [5,0; 7,9]
Monat 78	-	-	n.b.	6,5 (1,43) [3,6; 9,3]
Monat 84	-	-	n.b.	8,4 (1,43) [5,6; 11,3]
Monat 96	-	-	n.b.	8,4 (1,43) [5,6; 11,3]
Monat 108	-	-	n.b.	8,4 (1,43) [5,6; 11,3]
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der zweite Datenschnitt der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Zur Auswertung wurde ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten Studie (nur für gepoolte Daten), Zeitpunkt, Alter bei Beginn der Gentherapie und Baseline Score genutzt.				
AIMS = Alberta Infant Motor Scale; Anz. = Anzahl; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Least-Squares Mittelwert; n.b. = nicht berechenbar; Pat. = Patienten; SE = Standardfehler				

Die Auswertung des AIMS mittels MMRM ergab für den AIMS-Gesamtscore eine Verbesserung über die Zeit gegenüber Baseline um einen Least-Squares-Mittelwert von 22,6 Punkten (95%-KI: [16,8; 28,4]) für die gepoolte Betrachtung der drei vorgelegten Studien. Der Vorteil bestand in jeder der drei Studien. Für die Entwicklung der einzelnen Subskalen über die Zeit ergaben sich in der gepoolten Analyse für den Least-Square-Mittelwert gegenüber Baseline

Werte zwischen 2,6 Punkten („Stehend“) und 8,5 Punkten („Geneigt“). Auch zu den einzelnen Zeitpunkten zeigte sich gegenüber Baseline jeweils ein Vorteil.

4.3.2.3.2.3 Endpunkt Morbidität: Motorische Funktion – historischer Vergleich

Tabelle 4-55: Erreichen der motorischen Meilensteine - historischer Vergleich AADC-Studien vs. NHDB.

AADC-Studien	NHDB	AADC-Studien vs. NHDB	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert ¹
Erreichen der Kopfkontrolle			
13/21 (61,9)	3/46 (6,5)	8,51 [2,42; 29,91]	0,0008
Erreichen des Sitzens ohne Unterstützung			
10/21 (47,6)	2/46 (4,3)	9,07 [1,98; 41,45]	0,0045
Erreichen des Gehens mit Unterstützung			
2/21 (9,5)	2/46 (4,3)	1,49 [0,21; 10,65]	0,6921
1) p-Wert des Cox-Modells			
KI: Konfidenzintervall			
Quelle: PTC-NHDB Analysen [43]			

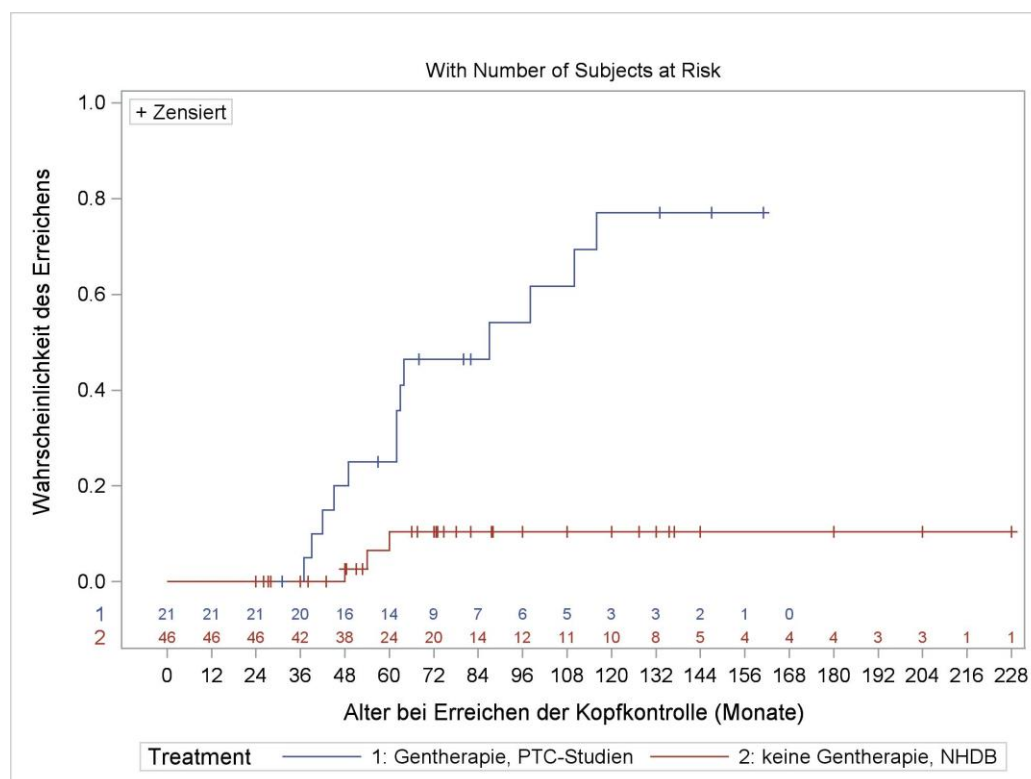


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für "Alter bei Erreichen der Kopfkontrolle" AADC-Studien vs. NHDB - historischer Vergleich.

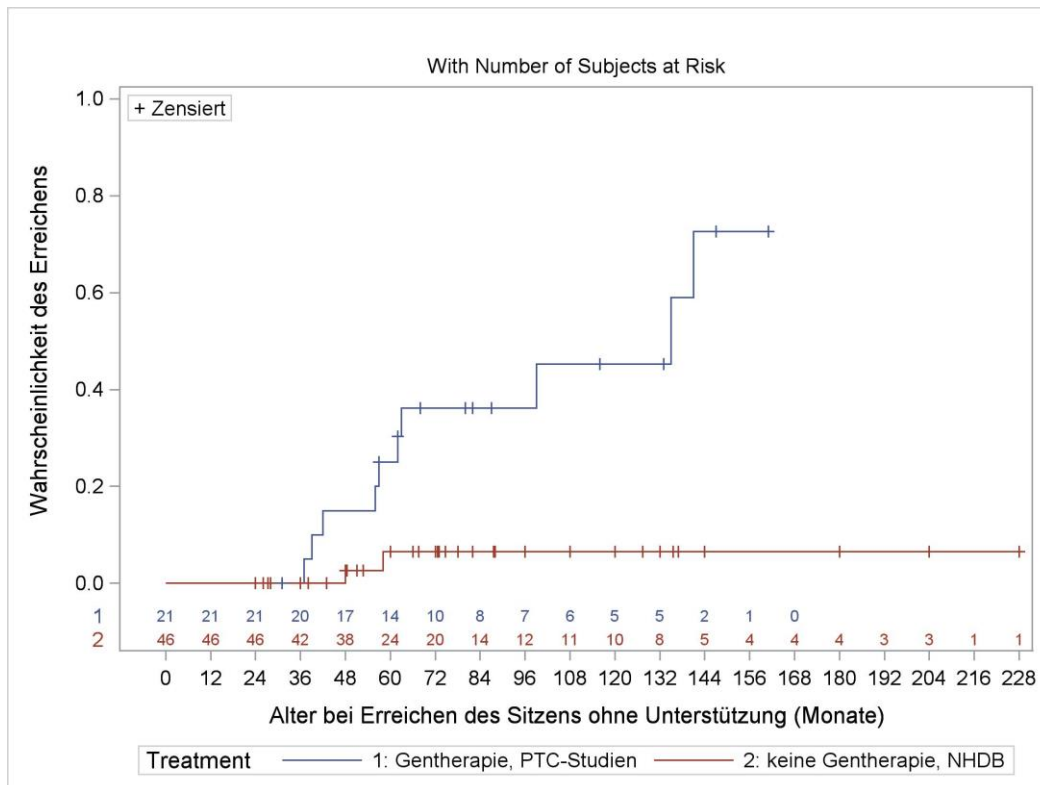


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für "Alter bei Erreichen des Sitzens ohne Unterstützung" AADC-Studien vs. NHDB - historischer Vergleich.

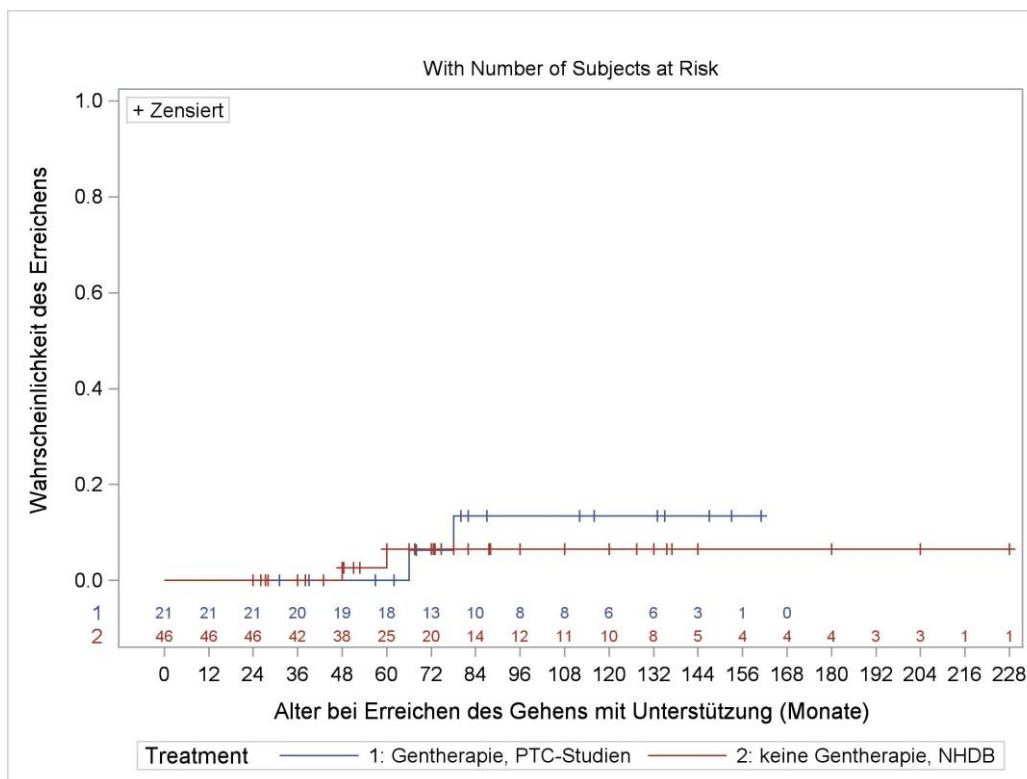


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für "Alter bei Erreichen des Gehens mit Unterstützung" AADC-Studien vs. NHDB - historischer Vergleich.

In den AADC-Studien erreichten insgesamt 61,9% (13 von 21 Patienten) eine Kontrolle des Kopfes, in der natürlichen Kohorte (NHDB) waren es 6,5% (3 von 46 Patienten), dies bedeutet einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Eladocagene exuparvovec mit einer Hazard-Ratio von 8,51 (95%-KI: [2,42; 29,91]), p-Wert: 0,0008). Ebenfalls signifikant mehr Patienten (47,6%; 10 von 21 Patienten) konnten in den AADC-Studien ohne Unterstützung sitzen im Vergleich zur natürlichen Kohorte (4,3%; 2 von 46 Patienten), die Hazard Ratio beträgt 9,07 (95%-KI: [1,98; 41,45]), p-Wert: 0,0045). Beim Gehen mit Unterstützung ergab sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Eladocagene exuparvovec (9,5% in den AADC-Studien gegenüber 4,3% in der natürlichen Kohorte) mit einer Hazard Ratio von 1,49 (95%-KI: [0,21; 10,65]; p-Wert: 0,6921). Zu berücksichtigen ist dabei, dass die Mehrheit der Patienten in den herstellereigenen Studien bei Studienende noch nicht das Alter erreicht hatten, zu dem Meilensteine wie Gehen mit Unterstützung zu erwarten sind.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext: Von einer Übertragbarkeit der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-1601 sowie des historischen Vergleichs auf den deutschen Versorgungskontext wird ausgegangen, siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

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 Endpunkt Morbidität: Kognitive und Sprachentwicklung – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung von Morbidität: Kognitive und Sprachentwicklung – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AADC-010	Der Morbiditätsendpunkt „Kognitive und Sprachentwicklung“ wurde in der Studie AADC-010 mit dem Bayley-III-Fragebogen erfasst. Der Gesamtscore und die Ergebnisse der Subskalen „Kognitive Entwicklung“, „Ausdrückende Kommunikation“ und „Empfangende Kommunikation“ wurden zu Beginn der Studie (Baseline) erhoben und zu weiteren Untersuchungen nach 3, 6, 9 und 12 Monaten wiederholt. Neben der Auswertung der Absolutwerte wurde auch die Veränderung des Gesamtscores und der Subskalen gegenüber Baseline ermittelt. Da das Vorhandensein der jeweils untersuchten Fähigkeiten gewertet wird, zeigen höhere Werte somit auch eine altersgerechte Entwicklung an. Dargestellt wird für den Bayley-III-Gesamtscore und die Subskalen kognitive Entwicklung, ausdrückende Kommunikation und empfangende Kommunikation: - Absolutwerte, Mittelwert mit Standardabweichung (SD) und 95%-Konfidenzintervall (KI), Median (Minimum – Maximum), analysiert für jeden Zeitpunkt auf Basis der ITT-Population wie beobachtet (ohne Imputation fehlender Werte) - Veränderung gegenüber Baseline, Mittelwert mit Standardabweichung (SD) und 95%-Konfidenzintervall (KI), Median (Minimum – Maximum), analysiert für jeden Zeitpunkt auf Basis der ITT-Population wie beobachtet (ohne Imputation fehlender Werte). - Veränderung gegenüber Baseline, analysiert auf Basis der ITT-Population mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholung (Mixed Model Repeated Measures, MMRM) mit den Kovariaten Studie (für gepoolte Daten), Zeitpunkt, Alter bei Beginn der Gentherapie und Baseline-Score. Dargestellt wird der Least-Square-Mittelwert (LS-MW) mit Standardfehler (SE) und 95%-KI über den gesamten Zeitraum sowie für jeden Zeitpunkt nach Baseline. Es wurde der zweite Datenschnitt der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Die Daten werden auch gepoolt für die AADC-Studien dargestellt.
AADC-011	Der Morbiditätsendpunkt „Kognitive und Sprachentwicklung“ wurde in der Studie AADC-011 mit dem Bayley-III-Fragebogen erfasst. Der Gesamtscore und die Ergebnisse der Subskalen „Kognitive Entwicklung“, „Ausdrückende Kommunikation“ und „Empfangende Kommunikation“ wurden zu Beginn der Studie (Baseline) erhoben und zu weiteren Untersuchungen nach 3, 6, 9 und 12 Monaten wiederholt und bis 48 Monate nach der Behandlung alle 6 Monate erneut durchgeführt. Neben der Auswertung der Absolutwerte wurde auch die Veränderung des Gesamtscores und der Subskalen gegenüber Baseline ermittelt. Da das Vorhandensein der jeweils untersuchten Fähigkeiten gewertet wird, zeigen höhere Werte somit auch eine altersgerechte Entwicklung an. Dargestellt wird für den Bayley-III-Gesamtscore und die Subskalen kognitive Entwicklung, ausdrückende Kommunikation und empfangende Kommunikation: - Absolutwerte, Mittelwert mit Standardabweichung (SD) und 95%-Konfidenzintervall (KI), Median (Minimum – Maximum), analysiert für jeden Zeitpunkt auf Basis der ITT-Population wie beobachtet (ohne Imputation fehlender Werte)

	- Veränderung gegenüber Baseline, Mittelwert mit Standardabweichung (SD) und 95%-Konfidenzintervall (KI), Median (Minimum – Maximum), analysiert für jeden Zeitpunkt auf Basis der ITT-Population wie beobachtet (ohne Imputation fehlender Werte). - Veränderung gegenüber Baseline, analysiert auf Basis der ITT-Population mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholung (Mixed Model Repeated Measures, MMRM) mit den Kovariaten Studie (für gepoolte Daten), Zeitpunkt, Alter bei Beginn der Gentherapie und Baseline-Score. Dargestellt wird der Least-Square-Mittelwert (LS-MW) mit Standardfehler (SE) und 95%-KI über den gesamten Zeitraum sowie für jeden Zeitpunkt nach Baseline. Es wurde der zweite Datenschnitt der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Die Daten werden auch gepoolt für die AADC-Studien dargestellt.
AADC-1601	In der Studie AADC-1601 wurden die kognitive Entwicklung der Patienten sowie die Sprachentwicklung mit dem CDIIT-Fragebogen erfasst. Der Gesamtscore und die Ergebnisse der Subskalen „Kognition“, „Sprache“, „Motorik“, „Selbsthilfe“ und „Sozialverhalten“ wurden zu Beginn der Studie (Baseline) erhoben und zu weiteren Untersuchungen wiederholt; im ersten Jahr nach der Behandlung alle 3 Monate, danach alle 6 Monate bis zum Ende der Beobachtungsdauer nach insgesamt 60 Monaten. Insgesamt umfasst der Test 343 Elemente zur Bewertung der Entwicklung. Jedes Element wird mit 1 (bestanden) oder 0 (nicht bestanden) bewertet, womit höhere Werte auf eine altersgerechte Entwicklung hindeuten. Zu Beginn wurde für jeden Patienten alle Elemente des Tests ausgewertet. Mit Voranschreiten der Studie wurde der motorische Teil des Tests nicht mehr durchgeführt, da dieser von den PDMS-2- und AIMS-Fragebögen mit abgedeckt wurden. Dargestellt wird für den CDIIT-Gesamtscore und die Subskalen Kognition, Sprache, Motorik, Selbsthilfe und Sozialverhalten: - Absolutwerte, Mittelwert mit Standardabweichung (SD) und 95%-Konfidenzintervall (KI), Median (Minimum – Maximum), analysiert für jeden Zeitpunkt auf Basis der ITT-Population wie beobachtet (ohne Imputation fehlender Werte) - Veränderung gegenüber Baseline, Mittelwert mit Standardabweichung (SD) und 95%-Konfidenzintervall (KI), Median (Minimum – Maximum), analysiert für jeden Zeitpunkt auf Basis der ITT-Population wie beobachtet (ohne Imputation fehlender Werte). - Veränderung gegenüber Baseline, analysiert auf Basis der ITT-Population mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholung (Mixed Model Repeated Measures, MMRM) mit den Kovariaten Studie (für gepoolte Daten), Zeitpunkt, Alter bei Beginn der Gentherapie und Baseline-Score. Dargestellt wird der Least-Square-Mittelwert (LS-MW) mit Standardfehler (SE) und 95%-KI über den gesamten Zeitraum sowie für jeden Zeitpunkt nach Baseline. Es wurde der zweite Datenschnitt der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Die Daten werden auch gepoolt für die AADC-Studien dargestellt.
Natürliche Kohorte (NHDB)	Es liegen keine Daten für diesen Endpunkt vor.

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.

Da die Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-1601 keine RCT sind, kann entsprechend den Dossievorgaben keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotentials vorgenommen werden. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte nicht verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Verzerrungsaspekte vor.

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.

4.3.2.3.3.1 Bayley-III

Tabelle 4-57: Ergebnisse für "Morbidity: Kognitive und Sprachentwicklung: Bayley-III, Absolutwerte" aus weiteren Untersuchungen.

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
Bayley-III Gesamtscore, Absolutwerte						
AADC-010	Baseline	10	10 / 0	25,50 (3,66)	22,88; 28,12	25,50 (20,00 - 30,00)
	Monat 3	10	10 / 0	31,20 (2,86)	29,15; 33,25	31,50 (28,00 - 37,00)
	Monat 6	10	10 / 0	36,10 (6,01)	31,80; 40,40	34,50 (30,00 - 45,00)
	Monat 9	10	10 / 0	42,10 (8,84)	35,78; 48,42	42,00 (27,00 - 54,00)
	Monat 12	10	9 / 1	45,78 (8,69)	39,10; 52,45	43,00 (35,00 - 61,00)
	Monat 18	9	8 / 1	48,62 (10,58)	39,78; 57,47	43,00 (39,00 - 65,00)
	Monat 24	9	9 / 0	53,33 (11,63)	44,39; 62,27	49,00 (40,00 - 73,00)
	Monat 30	8	8 / 0	55,00 (15,08)	42,39; 67,61	49,50 (41,00 - 79,00)
	Monat 36	8	8 / 0	56,12 (16,81)	42,07; 70,18	50,50 (40,00 - 85,00)
	Monat 42	8	8 / 0	60,38 (18,20)	45,16; 75,59	53,00 (43,00 - 92,00)
	Monat 48	8	8 / 0	62,75 (19,23)	46,68; 78,82	55,00 (43,00 - 99,00)
	Monat 54	6	5 / 1	56,00 (12,71)	40,22; 71,78	54,00 (43,00 - 76,00)
	Monat 60	4	4 / 0	59,00 (15,90)	33,71; 84,29	55,50 (44,00 - 81,00)
AADC-011	Baseline	3	3 / 0	35,00 (4,36)	24,17; 45,83	33,00 (32,00 - 40,00)
	Monat 3	3	3 / 0	35,33 (3,21)	27,35; 43,32	34,00 (33,00 - 39,00)
	Monat 6	3	3 / 0	37,67 (3,21)	29,68; 45,65	39,00 (34,00 - 40,00)
	Monat 9	3	3 / 0	39,67 (3,51)	30,94; 48,39	40,00 (36,00 - 43,00)
	Monat 12	3	3 / 0	45,00 (4,00)	35,06; 54,94	45,00 (41,00 - 49,00)
	Monat 18	3	3 / 0	47,00 (6,25)	31,49; 62,51	45,00 (42,00 - 54,00)
	Monat 24	3	3 / 0	50,00 (7,81)	30,60; 69,40	46,00 (45,00 - 59,00)
	Monat 30	3	3 / 0	53,00 (11,27)	25,01; 80,99	47,00 (46,00 - 66,00)
	Monat 36	2	2 / 0	58,00 (14,14)	-69,06; 185,06	58,00 (48,00 - 68,00)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	13 / 8	27,69 (5,53)	24,35; 31,03	28,00 (20,00 - 40,00)
	Monat 3	21	13 / 8	32,15 (3,34)	30,14; 34,17	32,00 (28,00 - 39,00)
	Monat 6	21	13 / 8	36,46 (5,41)	33,19; 39,73	35,00 (30,00 - 45,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 9	21	13 / 8	41,54 (7,86)	36,79; 46,29	41,00 (27,00 - 54,00)
	Monat 12	21	12 / 9	45,58 (7,61)	40,75; 50,42	44,00 (35,00 - 61,00)
	Monat 18	20	11 / 9	48,18 (9,31)	41,92; 54,44	43,00 (39,00 - 65,00)
	Monat 24	20	12 / 8	52,50 (10,57)	45,78; 59,22	49,00 (40,00 - 73,00)
	Monat 30	19	11 / 8	54,45 (13,62)	45,31; 63,60	49,00 (41,00 - 79,00)
	Monat 36	18	10 / 8	56,50 (15,58)	45,36; 67,64	50,50 (40,00 - 85,00)
	Monat 42	16	8 / 8	60,38 (18,20)	45,16; 75,59	53,00 (43,00 - 92,00)
	Monat 48	16	8 / 8	62,75 (19,23)	46,68; 78,82	55,00 (43,00 - 99,00)
	Monat 54	14	5 / 9	56,00 (12,71)	40,22; 71,78	54,00 (43,00 - 76,00)
	Monat 60	12	4 / 8	59,00 (15,90)	33,71; 84,29	55,50 (44,00 - 81,00)
Bayley-III Kognitive Entwicklung, Absolutwerte						
AADC-010	Baseline	10	10 / 0	9,80 (2,86)	7,75; 11,85	9,50 (6,00 - 14,00)
	Monat 3	10	10 / 0	11,40 (2,27)	9,78; 13,02	11,00 (8,00 - 16,00)
	Monat 6	10	10 / 0	14,10 (4,43)	10,93; 17,27	13,50 (8,00 - 21,00)
	Monat 9	10	10 / 0	17,80 (6,86)	12,89; 22,71	16,50 (9,00 - 29,00)
	Monat 12	10	9 / 1	20,56 (6,88)	15,27; 25,84	18,00 (11,00 - 32,00)
	Monat 18	9	8 / 1	22,12 (7,45)	15,89; 28,36	18,50 (15,00 - 35,00)
	Monat 24	9	9 / 0	25,22 (7,48)	19,47; 30,97	27,00 (16,00 - 37,00)
	Monat 30	8	8 / 0	26,12 (9,85)	17,89; 34,36	24,50 (15,00 - 40,00)
	Monat 36	8	8 / 0	27,38 (10,43)	18,65; 36,10	25,50 (17,00 - 40,00)
	Monat 42	8	8 / 0	29,88 (11,48)	20,28; 39,47	27,00 (18,00 - 44,00)
	Monat 48	8	8 / 0	30,88 (11,09)	21,60; 40,15	28,50 (18,00 - 44,00)
	Monat 54	6	5 / 1	28,60 (9,71)	16,54; 40,66	25,00 (18,00 - 42,00)
	Monat 60	4	4 / 0	30,50 (13,18)	9,53; 51,47	28,50 (18,00 - 47,00)
AADC-011	Baseline	3	3 / 0	14,00 (1,73)	9,70; 18,30	15,00 (12,00 - 15,00)
	Monat 3	3	3 / 0	13,33 (0,58)	11,90; 14,77	13,00 (13,00 - 14,00)
	Monat 6	3	3 / 0	15,00 (3,00)	7,55; 22,45	15,00 (12,00 - 18,00)
	Monat 9	3	3 / 0	17,00 (2,65)	10,43; 23,57	16,00 (15,00 - 20,00)
	Monat 12	3	3 / 0	21,00 (4,36)	10,17; 31,83	19,00 (18,00 - 26,00)
	Monat 18	3	3 / 0	23,33 (6,66)	6,79; 39,87	20,00 (19,00 - 31,00)
	Monat 24	3	3 / 0	25,33 (7,57)	6,52; 44,14	22,00 (20,00 - 34,00)
	Monat 30	3	3 / 0	27,00 (9,64)	3,04; 50,96	23,00 (20,00 - 38,00)
	Monat 36	2	2 / 0	30,00 (9,90)	-58,94; 118,94	30,00 (23,00 - 37,00)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	13 / 8	10,77 (3,17)	8,86; 12,68	10,00 (6,00 - 15,00)
	Monat 3	21	13 / 8	11,85 (2,15)	10,54; 13,15	12,00 (8,00 - 16,00)
	Monat 6	21	13 / 8	14,31 (4,05)	11,86; 16,75	14,00 (8,00 - 21,00)
	Monat 9	21	13 / 8	17,62 (6,05)	13,96; 21,27	16,00 (9,00 - 29,00)
	Monat 12	21	12 / 9	20,67 (6,15)	16,76; 24,58	18,50 (11,00 - 32,00)
	Monat 18	20	11 / 9	22,45 (6,93)	17,80; 27,11	19,00 (15,00 - 35,00)
	Monat 24	20	12 / 8	25,25 (7,15)	20,71; 29,79	24,50 (16,00 - 37,00)
	Monat 30	19	11 / 8	26,36 (9,31)	20,11; 32,62	23,00 (15,00 - 40,00)
	Monat 36	18	10 / 8	27,90 (9,84)	20,86; 34,94	26,00 (17,00 - 40,00)
	Monat 42	16	8 / 8	29,88 (11,48)	20,28; 39,47	27,00 (18,00 - 44,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 48	16	8 / 8	30,88 (11,09)	21,60; 40,15	28,50 (18,00 - 44,00)
	Monat 54	14	5 / 9	28,60 (9,71)	16,54; 40,66	25,00 (18,00 - 42,00)
	Monat 60	12	4 / 8	30,50 (13,18)	9,53; 51,47	28,50 (18,00 - 47,00)
Bayley-III Ausdrückende Kommunikation, Absolutwerte						
AADC-010	Baseline	10	10 / 0	7,30 (1,42)	6,29; 8,31	7,00 (5,00 - 9,00)
	Monat 3	10	10 / 0	9,40 (1,96)	8,00; 10,80	9,50 (5,00 - 12,00)
	Monat 6	10	10 / 0	10,40 (2,22)	8,81; 11,99	11,00 (5,00 - 13,00)
	Monat 9	10	10 / 0	11,10 (1,91)	9,73; 12,47	11,50 (6,00 - 13,00)
	Monat 12	10	9 / 1	11,56 (1,94)	10,06; 13,05	12,00 (7,00 - 14,00)
	Monat 18	9	8 / 1	12,75 (2,71)	10,48; 15,02	12,00 (9,00 - 18,00)
	Monat 24	9	9 / 0	13,44 (3,64)	10,64; 16,25	13,00 (9,00 - 22,00)
	Monat 30	8	8 / 0	14,00 (4,69)	10,08; 17,92	13,00 (10,00 - 25,00)
	Monat 36	8	8 / 0	14,00 (5,53)	9,38; 18,62	13,00 (10,00 - 27,00)
	Monat 42	8	8 / 0	15,12 (6,77)	9,46; 20,79	13,50 (10,00 - 31,00)
	Monat 48	8	8 / 0	15,88 (7,18)	9,87; 21,88	14,50 (11,00 - 33,00)
	Monat 54	6	5 / 1	13,00 (2,35)	10,09; 15,91	12,00 (11,00 - 16,00)
	Monat 60	4	4 / 0	13,50 (2,38)	9,71; 17,29	13,50 (11,00 - 16,00)
AADC-011	Baseline	3	3 / 0	9,33 (2,52)	3,08; 15,58	9,00 (7,00 - 12,00)
	Monat 3	3	3 / 0	9,67 (2,08)	4,50; 14,84	9,00 (8,00 - 12,00)
	Monat 6	3	3 / 0	9,67 (2,08)	4,50; 14,84	9,00 (8,00 - 12,00)
	Monat 9	3	3 / 0	9,67 (1,15)	6,80; 12,54	9,00 (9,00 - 11,00)
	Monat 12	3	3 / 0	10,33 (1,53)	6,54; 14,13	10,00 (9,00 - 12,00)
	Monat 18	3	3 / 0	10,33 (0,58)	8,90; 11,77	10,00 (10,00 - 11,00)
	Monat 24	3	3 / 0	10,67 (0,58)	9,23; 12,10	11,00 (10,00 - 11,00)
	Monat 30	3	3 / 0	11,00 (1,00)	8,52; 13,48	11,00 (10,00 - 12,00)
	Monat 36	2	2 / 0	12,00 (1,41)	-0,71; 24,71	12,00 (11,00 - 13,00)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	13 / 8	7,77 (1,83)	6,66; 8,88	7,00 (5,00 - 12,00)
	Monat 3	21	13 / 8	9,46 (1,90)	8,31; 10,61	9,00 (5,00 - 12,00)
	Monat 6	21	13 / 8	10,23 (2,13)	8,95; 11,52	11,00 (5,00 - 13,00)
	Monat 9	21	13 / 8	10,77 (1,83)	9,66; 11,88	11,00 (6,00 - 13,00)
	Monat 12	21	12 / 9	11,25 (1,86)	10,07; 12,43	12,00 (7,00 - 14,00)
	Monat 18	20	11 / 9	12,09 (2,55)	10,38; 13,80	12,00 (9,00 - 18,00)
	Monat 24	20	12 / 8	12,75 (3,36)	10,61; 14,89	12,00 (9,00 - 22,00)
	Monat 30	19	11 / 8	13,18 (4,19)	10,37; 16,00	12,00 (10,00 - 25,00)
	Monat 36	18	10 / 8	13,60 (4,97)	10,04; 17,16	13,00 (10,00 - 27,00)
	Monat 42	16	8 / 8	15,12 (6,77)	9,46; 20,79	13,50 (10,00 - 31,00)
	Monat 48	16	8 / 8	15,88 (7,18)	9,87; 21,88	14,50 (11,00 - 33,00)
	Monat 54	14	5 / 9	13,00 (2,35)	10,09; 15,91	12,00 (11,00 - 16,00)
	Monat 60	12	4 / 8	13,50 (2,38)	9,71; 17,29	13,50 (11,00 - 16,00)
Bayley-III Empfangende Kommunikation, Absolutwerte						
AADC-010	Baseline	10	10 / 0	8,40 (1,17)	7,56; 9,24	8,50 (7,00 - 10,00)
	Monat 3	10	10 / 0	10,40 (1,35)	9,43; 11,37	10,00 (9,00 - 13,00)
	Monat 6	10	10 / 0	11,60 (1,43)	10,58; 12,62	11,50 (9,00 - 13,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 9	10	10 / 0	13,20 (1,32)	12,26; 14,14	14,00 (10,00 - 14,00)
	Monat 12	10	9 / 1	13,67 (0,87)	13,00; 14,33	14,00 (12,00 - 15,00)
	Monat 18	9	8 / 1	13,75 (1,49)	12,51; 14,99	14,00 (11,00 - 16,00)
	Monat 24	9	9 / 0	14,67 (2,35)	12,86; 16,47	14,00 (12,00 - 19,00)
	Monat 30	8	8 / 0	14,88 (2,64)	12,67; 17,08	13,50 (13,00 - 19,00)
	Monat 36	8	8 / 0	14,75 (2,82)	12,40; 17,10	13,50 (12,00 - 20,00)
	Monat 42	8	8 / 0	15,38 (2,72)	13,10; 17,65	14,00 (13,00 - 20,00)
	Monat 48	8	8 / 0	16,00 (3,38)	13,17; 18,83	14,50 (13,00 - 22,00)
	Monat 54	6	5 / 1	14,40 (2,07)	11,83; 16,97	14,00 (13,00 - 18,00)
	Monat 60	4	4 / 0	15,00 (2,16)	11,56; 18,44	14,50 (13,00 - 18,00)
AADC-011	Baseline	3	3 / 0	11,67 (1,15)	8,80; 14,54	11,00 (11,00 - 13,00)
	Monat 3	3	3 / 0	12,33 (1,53)	8,54; 16,13	12,00 (11,00 - 14,00)
	Monat 6	3	3 / 0	13,00 (1,00)	10,52; 15,48	13,00 (12,00 - 14,00)
	Monat 9	3	3 / 0	13,00 (1,00)	10,52; 15,48	13,00 (12,00 - 14,00)
	Monat 12	3	3 / 0	13,67 (0,58)	12,23; 15,10	14,00 (13,00 - 14,00)
	Monat 18	3	3 / 0	13,33 (0,58)	11,90; 14,77	13,00 (13,00 - 14,00)
	Monat 24	3	3 / 0	14,00 (0,00)	n.b.; n.b.	14,00 (14,00 - 14,00)
	Monat 30	3	3 / 0	15,00 (1,00)	12,52; 17,48	15,00 (14,00 - 16,00)
	Monat 36	2	2 / 0	16,00 (2,83)	-9,41; 41,41	16,00 (14,00 - 18,00)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	13 / 8	9,15 (1,82)	8,05; 10,25	9,00 (7,00 - 13,00)
	Monat 3	21	13 / 8	10,85 (1,57)	9,90; 11,80	11,00 (9,00 - 14,00)
	Monat 6	21	13 / 8	11,92 (1,44)	11,05; 12,79	12,00 (9,00 - 14,00)
	Monat 9	21	13 / 8	13,15 (1,21)	12,42; 13,89	14,00 (10,00 - 14,00)
	Monat 12	21	12 / 9	13,67 (0,78)	13,17; 14,16	14,00 (12,00 - 15,00)
	Monat 18	20	11 / 9	13,64 (1,29)	12,77; 14,50	14,00 (11,00 - 16,00)
	Monat 24	20	12 / 8	14,50 (2,02)	13,21; 15,79	14,00 (12,00 - 19,00)
	Monat 30	19	11 / 8	14,91 (2,26)	13,39; 16,42	14,00 (13,00 - 19,00)
	Monat 36	18	10 / 8	15,00 (2,71)	13,06; 16,94	14,00 (12,00 - 20,00)
	Monat 42	16	8 / 8	15,38 (2,72)	13,10; 17,65	14,00 (13,00 - 20,00)
	Monat 48	16	8 / 8	16,00 (3,38)	13,17; 18,83	14,50 (13,00 - 22,00)
	Monat 54	14	5 / 9	14,40 (2,07)	11,83; 16,97	14,00 (13,00 - 18,00)
	Monat 60	12	4 / 8	15,00 (2,16)	11,56; 18,44	14,50 (13,00 - 18,00)
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der zweite Datenschnitt der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt, die Auswertung erfolgte wie beobachtet.						
Anz. = Anzahl; Bayley-III = Bayley Scales of Infant Development - Third Edition; KI = Konfidenzintervall; n.b. = nicht berechenbar; Pat. = Patienten; SD = Standardabweichung						

Tabelle 4-58: Ergebnisse für "Morbidität: Kognitive und Sprachentwicklung - Bayley-III, Veränderung gegenüber Baseline" aus weiteren Untersuchungen.

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
Bayley-III Gesamtscore, Veränderung gegenüber Baseline						
AADC-010	Monat 3	10	10 / 0	5,70 (3,74)	3,02; 8,38	6,00 (1,00 - 12,00)
	Monat 6	10	10 / 0	10,60 (5,87)	6,40; 14,80	10,50 (4,00 - 20,00)
	Monat 9	10	10 / 0	16,60 (9,35)	9,91; 23,29	16,50 (1,00 - 29,00)
	Monat 12	10	9 / 1	20,22 (9,63)	12,82; 27,62	20,00 (9,00 - 38,00)
	Monat 18	9	8 / 1	23,38 (11,56)	13,71; 33,04	23,00 (9,00 - 42,00)
	Monat 24	9	9 / 0	27,78 (11,65)	18,82; 36,73	23,00 (10,00 - 45,00)
	Monat 30	8	8 / 0	29,75 (14,84)	17,34; 42,16	22,50 (12,00 - 51,00)
	Monat 36	8	8 / 0	30,88 (16,57)	17,02; 44,73	24,50 (10,00 - 57,00)
	Monat 42	8	8 / 0	35,12 (17,90)	20,16; 50,09	27,50 (15,00 - 64,00)
	Monat 48	8	8 / 0	37,50 (18,85)	21,74; 53,26	31,50 (17,00 - 71,00)
	Monat 54	6	5 / 1	30,20 (13,85)	13,01; 47,39	24,00 (18,00 - 53,00)
	Monat 60	4	4 / 0	36,75 (14,73)	13,31; 60,19	32,50 (24,00 - 58,00)
AADC-011	Monat 3	3	3 / 0	0,33 (1,53)	-3,46; 4,13	0,00 (-1,00 - 2,00)
	Monat 6	3	3 / 0	2,67 (4,04)	-7,37; 12,71	2,00 (-1,00 - 7,00)
	Monat 9	3	3 / 0	4,67 (5,03)	-7,84; 17,17	4,00 (0,00 - 10,00)
	Monat 12	3	3 / 0	10,00 (5,57)	-3,83; 23,83	9,00 (5,00 - 16,00)
	Monat 18	3	3 / 0	12,00 (8,19)	-8,33; 32,33	10,00 (5,00 - 21,00)
	Monat 24	3	3 / 0	15,00 (10,54)	-11,17; 41,17	14,00 (5,00 - 26,00)
	Monat 30	3	3 / 0	18,00 (13,75)	-16,15; 52,15	15,00 (6,00 - 33,00)
	Monat 36	2	2 / 0	25,50 (13,44)	-95,21; 146,21	25,50 (16,00 - 35,00)
Gepoolte AADC-Studien	Monat 3	21	13 / 8	4,46 (4,05)	2,01; 6,91	3,00 (-1,00 - 12,00)
	Monat 6	21	13 / 8	8,77 (6,38)	4,91; 12,62	7,00 (-1,00 - 20,00)
	Monat 9	21	13 / 8	13,85 (9,86)	7,89; 19,80	13,00 (0,00 - 29,00)
	Monat 12	21	12 / 9	17,67 (9,72)	11,49; 23,84	16,50 (5,00 - 38,00)
	Monat 18	20	11 / 9	20,27 (11,63)	12,46; 28,08	21,00 (5,00 - 42,00)
	Monat 24	20	12 / 8	24,58 (12,34)	16,74; 32,42	23,00 (5,00 - 45,00)
	Monat 30	19	11 / 8	26,55 (14,90)	16,53; 36,56	21,00 (6,00 - 51,00)
	Monat 36	18	10 / 8	29,80 (15,45)	18,74; 40,86	24,50 (10,00 - 57,00)
	Monat 42	16	8 / 8	35,12 (17,90)	20,16; 50,09	27,50 (15,00 - 64,00)
	Monat 48	16	8 / 8	37,50 (18,85)	21,74; 53,26	31,50 (17,00 - 71,00)
	Monat 54	14	5 / 9	30,20 (13,85)	13,01; 47,39	24,00 (18,00 - 53,00)
	Monat 60	12	4 / 8	36,75 (14,73)	13,31; 60,19	32,50 (24,00 - 58,00)
Bayley-III Kognitive Entwicklung, Veränderung gegenüber Baseline						
AADC-010	Monat 3	10	10 / 0	1,60 (2,72)	-0,34; 3,54	2,00 (-1,00 - 8,00)
	Monat 6	10	10 / 0	4,30 (5,01)	0,71; 7,89	4,00 (-1,00 - 13,00)
	Monat 9	10	10 / 0	8,00 (8,01)	2,27; 13,73	6,50 (-5,00 - 21,00)
	Monat 12	10	9 / 1	10,56 (7,67)	4,66; 16,45	11,00 (2,00 - 23,00)
	Monat 18	9	8 / 1	12,12 (8,66)	4,89; 19,36	11,50 (2,00 - 26,00)
	Monat 24	9	9 / 0	15,22 (7,66)	9,33; 21,11	13,00 (5,00 - 28,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 30	8	8 / 0	16,12 (9,89)	7,86; 24,39	11,50 (6,00 - 31,00)
	Monat 36	8	8 / 0	17,38 (10,60)	8,52; 26,23	13,00 (5,00 - 31,00)
	Monat 42	8	8 / 0	19,88 (11,58)	10,19; 29,56	15,00 (8,00 - 35,00)
	Monat 48	8	8 / 0	20,88 (11,14)	11,56; 30,19	17,50 (9,00 - 35,00)
	Monat 54	6	5 / 1	17,60 (9,58)	5,70; 29,50	12,00 (11,00 - 33,00)
	Monat 60	4	4 / 0	21,75 (11,44)	3,54; 39,96	18,50 (12,00 - 38,00)
AADC-011	Monat 3	3	3 / 0	-0,67 (2,31)	-6,40; 5,07	-2,00 (-2,00 - 2,00)
	Monat 6	3	3 / 0	1,00 (1,73)	-3,30; 5,30	0,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 9	3	3 / 0	3,00 (2,00)	-1,97; 7,97	3,00 (1,00 - 5,00)
	Monat 12	3	3 / 0	7,00 (3,61)	-1,96; 15,96	6,00 (4,00 - 11,00)
	Monat 18	3	3 / 0	9,33 (5,86)	-5,22; 23,89	7,00 (5,00 - 16,00)
	Monat 24	3	3 / 0	11,33 (7,09)	-6,29; 28,96	10,00 (5,00 - 19,00)
	Monat 30	3	3 / 0	13,00 (9,17)	-9,77; 35,77	11,00 (5,00 - 23,00)
	Monat 36	2	2 / 0	16,50 (7,78)	-53,38; 86,38	16,50 (11,00 - 22,00)
Gepoolte AADC-Studien	Monat 3	21	13 / 8	1,08 (2,72)	-0,57; 2,72	2,00 (-2,00 - 8,00)
	Monat 6	21	13 / 8	3,54 (4,63)	0,74; 6,34	3,00 (-1,00 - 13,00)
	Monat 9	21	13 / 8	6,85 (7,32)	2,42; 11,27	5,00 (-5,00 - 21,00)
	Monat 12	21	12 / 9	9,67 (6,91)	5,28; 14,05	8,50 (2,00 - 23,00)
	Monat 18	20	11 / 9	11,36 (7,81)	6,11; 16,61	11,00 (2,00 - 26,00)
	Monat 24	20	12 / 8	14,25 (7,41)	9,54; 18,96	12,50 (5,00 - 28,00)
	Monat 30	19	11 / 8	15,27 (9,35)	8,99; 21,55	11,00 (5,00 - 31,00)
	Monat 36	18	10 / 8	17,20 (9,70)	10,26; 24,14	13,00 (5,00 - 31,00)
	Monat 42	16	8 / 8	19,88 (11,58)	10,19; 29,56	15,00 (8,00 - 35,00)
	Monat 48	16	8 / 8	20,88 (11,14)	11,56; 30,19	17,50 (9,00 - 35,00)
	Monat 54	14	5 / 9	17,60 (9,58)	5,70; 29,50	12,00 (11,00 - 33,00)
	Monat 60	12	4 / 8	21,75 (11,44)	3,54; 39,96	18,50 (12,00 - 38,00)
Bayley-III Ausdrückende Kommunikation, Veränderung gegenüber Baseline						
AADC-010	Monat 3	10	10 / 0	2,10 (1,52)	1,01; 3,19	2,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 6	10	10 / 0	3,10 (1,73)	1,86; 4,34	3,00 (0,00 - 6,00)
	Monat 9	10	10 / 0	3,80 (1,62)	2,64; 4,96	4,00 (1,00 - 6,00)
	Monat 12	10	9 / 1	4,22 (1,79)	2,85; 5,60	4,00 (2,00 - 7,00)
	Monat 18	9	8 / 1	5,50 (2,39)	3,50; 7,50	6,00 (2,00 - 9,00)
	Monat 24	9	9 / 0	6,11 (3,14)	3,70; 8,52	6,00 (2,00 - 13,00)
	Monat 30	8	8 / 0	6,75 (4,17)	3,27; 10,23	6,00 (2,00 - 16,00)
	Monat 36	8	8 / 0	6,75 (5,01)	2,56; 10,94	5,50 (1,00 - 18,00)
	Monat 42	8	8 / 0	7,88 (6,27)	2,64; 13,11	7,00 (1,00 - 22,00)
	Monat 48	8	8 / 0	8,62 (6,63)	3,08; 14,17	7,00 (2,00 - 24,00)
	Monat 54	6	5 / 1	6,20 (2,68)	2,87; 9,53	6,00 (2,00 - 9,00)
	Monat 60	4	4 / 0	7,50 (1,73)	4,74; 10,26	7,50 (6,00 - 9,00)
AADC-011	Monat 3	3	3 / 0	0,33 (0,58)	-1,10; 1,77	0,00 (0,00 - 1,00)
	Monat 6	3	3 / 0	0,33 (0,58)	-1,10; 1,77	0,00 (0,00 - 1,00)
	Monat 9	3	3 / 0	0,33 (1,53)	-3,46; 4,13	0,00 (-1,00 - 2,00)
	Monat 12	3	3 / 0	1,00 (1,00)	-1,48; 3,48	1,00 (0,00 - 2,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 18	3	3 / 0	1,00 (2,00)	-3,97; 5,97	1,00 (-1,00 - 3,00)
	Monat 24	3	3 / 0	1,33 (2,52)	-4,92; 7,58	1,00 (-1,00 - 4,00)
	Monat 30	3	3 / 0	1,67 (3,06)	-5,92; 9,26	1,00 (-1,00 - 5,00)
	Monat 36	2	2 / 0	4,00 (2,83)	-21,41; 29,41	4,00 (2,00 - 6,00)
Gepoolte AADC-Studien	Monat 3	21	13 / 8	1,69 (1,55)	0,76; 2,63	1,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 6	21	13 / 8	2,46 (1,94)	1,29; 3,63	2,00 (0,00 - 6,00)
	Monat 9	21	13 / 8	3,00 (2,16)	1,69; 4,31	3,00 (-1,00 - 6,00)
	Monat 12	21	12 / 9	3,42 (2,15)	2,05; 4,78	3,50 (0,00 - 7,00)
	Monat 18	20	11 / 9	4,27 (3,04)	2,23; 6,31	4,00 (-1,00 - 9,00)
	Monat 24	20	12 / 8	4,92 (3,60)	2,63; 7,21	4,50 (-1,00 - 13,00)
	Monat 30	19	11 / 8	5,36 (4,43)	2,39; 8,34	5,00 (-1,00 - 16,00)
	Monat 36	18	10 / 8	6,20 (4,66)	2,87; 9,53	5,50 (1,00 - 18,00)
	Monat 42	16	8 / 8	7,88 (6,27)	2,64; 13,11	7,00 (1,00 - 22,00)
	Monat 48	16	8 / 8	8,62 (6,63)	3,08; 14,17	7,00 (2,00 - 24,00)
	Monat 54	14	5 / 9	6,20 (2,68)	2,87; 9,53	6,00 (2,00 - 9,00)
	Monat 60	12	4 / 8	7,50 (1,73)	4,74; 10,26	7,50 (6,00 - 9,00)
Bayley-III Empfangende Kommunikation, Veränderung gegenüber Baseline						
AADC-010	Monat 3	10	10 / 0	2,00 (1,49)	0,93; 3,07	1,50 (0,00 - 5,00)
	Monat 6	10	10 / 0	3,20 (1,55)	2,09; 4,31	3,00 (1,00 - 6,00)
	Monat 9	10	10 / 0	4,80 (1,40)	3,80; 5,80	5,00 (2,00 - 7,00)
	Monat 12	10	9 / 1	5,44 (1,33)	4,42; 6,47	5,00 (4,00 - 8,00)
	Monat 18	9	8 / 1	5,75 (1,49)	4,51; 6,99	5,50 (4,00 - 8,00)
	Monat 24	9	9 / 0	6,44 (2,70)	4,37; 8,52	6,00 (3,00 - 11,00)
	Monat 30	8	8 / 0	6,88 (2,85)	4,49; 9,26	5,50 (4,00 - 12,00)
	Monat 36	8	8 / 0	6,75 (2,92)	4,31; 9,19	5,50 (4,00 - 11,00)
	Monat 42	8	8 / 0	7,38 (2,88)	4,97; 9,78	6,00 (5,00 - 12,00)
	Monat 48	8	8 / 0	8,00 (3,51)	5,07; 10,93	6,50 (5,00 - 13,00)
	Monat 54	6	5 / 1	6,40 (2,61)	3,16; 9,64	5,00 (5,00 - 11,00)
	Monat 60	4	4 / 0	7,50 (2,38)	3,71; 11,29	6,50 (6,00 - 11,00)
AADC-011	Monat 3	3	3 / 0	0,67 (0,58)	-0,77; 2,10	1,00 (0,00 - 1,00)
	Monat 6	3	3 / 0	1,33 (2,08)	-3,84; 6,50	2,00 (-1,00 - 3,00)
	Monat 9	3	3 / 0	1,33 (1,53)	-2,46; 5,13	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 12	3	3 / 0	2,00 (1,00)	-0,48; 4,48	2,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 18	3	3 / 0	1,67 (0,58)	0,23; 3,10	2,00 (1,00 - 2,00)
	Monat 24	3	3 / 0	2,33 (1,15)	-0,54; 5,20	3,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 30	3	3 / 0	3,33 (1,53)	-0,46; 7,13	3,00 (2,00 - 5,00)
	Monat 36	2	2 / 0	5,00 (2,83)	-20,41; 30,41	5,00 (3,00 - 7,00)
Gepoolte AADC-Studien	Monat 3	21	13 / 8	1,69 (1,44)	0,82; 2,56	1,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 6	21	13 / 8	2,77 (1,79)	1,69; 3,85	3,00 (-1,00 - 6,00)
	Monat 9	21	13 / 8	4,00 (2,04)	2,77; 5,23	4,00 (0,00 - 7,00)
	Monat 12	21	12 / 9	4,58 (1,98)	3,33; 5,84	5,00 (1,00 - 8,00)
	Monat 18	20	11 / 9	4,64 (2,29)	3,10; 6,18	5,00 (1,00 - 8,00)
	Monat 24	20	12 / 8	5,42 (3,00)	3,51; 7,32	5,00 (1,00 - 11,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 30	19	11 / 8	5,91 (2,98)	3,91; 7,91	5,00 (2,00 - 12,00)
	Monat 36	18	10 / 8	6,40 (2,84)	4,37; 8,43	5,50 (3,00 - 11,00)
	Monat 42	16	8 / 8	7,38 (2,88)	4,97; 9,78	6,00 (5,00 - 12,00)
	Monat 48	16	8 / 8	8,00 (3,51)	5,07; 10,93	6,50 (5,00 - 13,00)
	Monat 54	14	5 / 9	6,40 (2,61)	3,16; 9,64	5,00 (5,00 - 11,00)
	Monat 60	12	4 / 8	7,50 (2,38)	3,71; 11,29	6,50 (6,00 - 11,00)
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der zweite Datenschnitt der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt, die Auswertung erfolgte wie beobachtet.						
Anz. = Anzahl; Bayley-III = Bayley Scales of Infant Development - Third Edition; KI = Konfidenzintervall; Pat. = Patienten; SD = Standardabweichung						

Die Auswertung der Bayley-III-Fragebögen der Studien AADC-010 und AADC-011 zur kognitiven und Sprachentwicklung zeigten einen klaren Anstieg der Gesamtscores im Verlauf der Zeit nach Behandlung. Bei gemeinsamer Betrachtung stieg der Gesamtscore über 60 Monate (Nachbeobachtungszeit AADC-010) kontinuierlich um bis zu 32,50 Punkte im Median im Vergleich zu Baseline. Damit ist gibt es klare Hinweise auf eine Entwicklung der kognitiven und sprachlichen Fähigkeiten der Patienten. In allen Subskalen wurde im Median eine Verbesserung über die Zeit ermittelt, in der Subskala „Kognitive Entwicklung“ um 18,50 Punkte, in der Subskala „Ausdrückende Kommunikation“ um 7,50 Punkte und in der Subskala „Empfangende Kommunikation“ um 6,50 Punkte gegenüber Baseline.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für "Morbidity: Kognitive und Sprachentwicklung - Bayley-III, Änderung im Vergleich zu Baseline, gemischtes Modell" aus weiteren Untersuchungen.

Endpunkt	AADC-010		AADC-011		AADC-1601		Gepoolte AADC-Studien	
	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]
Bayley-III Gesamtscore	10	25,7 (1,48) [22,3; 29,2] ^a	3	10,9 (1,00) [8,7; 13,1]	-	-	13	26,5 (3,47) [19,6; 33,4] ^a
Bayley-III Kognitive Entwicklung	10	14,1 (1,31) [11,0; 17,1] ^a	3	7,5 (0,75) [5,9; 9,1] ^a	-	-	13	14,2 (1,53) [10,8; 17,6]
Bayley-III Ausdrückende Kommunikation	10	5,7 (1,10) [3,3; 8,0] ^a	3	1,2 (0,22) [0,8; 1,7] ^a	-	-	13	4,2 (0,91) [2,2; 6,2] ^a
Bayley-III Empfangende Kommunikation	10	5,9 (0,33) [5,2; 6,7] ^a	3	2,2 (0,20) [1,8; 2,6] ^a	-	-	13	5,5 (0,42) [4,6; 6,5]
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der zweite Datenschnitt der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Zur Auswertung wurde ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten Studie (nur für gepoolte Daten), Zeitpunkt, Alter bei Beginn der Gentherapie und Baseline Score genutzt. a: Konvergenzkriterien erfüllt, aber finale Hessematrix ist nicht positiv definit.								

Endpunkt	AADC-010		AADC-011		AADC-1601		Gepoolte AADC-Studien	
	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]
Anz. = Anzahl; Bayley-III = Bayley Scales of Infant Development - Third Edition; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Least-Squares Mittelwert; Pat. = Patienten; SE = Standardfehler								

Tabelle 4-60: Ergebnisse für "Morbidity: Kognitive und Sprachentwicklung - Bayley-III, gemischtes Modell, Least-Squares Mittelwerte pro Zeitpunkt" aus weiteren Untersuchungen.

Zeitpunkt	AADC-010 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-011 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-1601 LS-MW (SE) [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien LS-MW (SE) [95%-KI]
Bayley-III Gesamtscore				
Monat 3	4,8 (2,58) [-0,4; 10,0]	0,6 (2,75) [-5,3; 6,5]	-	6,9 (2,49) [1,8; 11,9]
Monat 6	9,7 (2,58) [4,5; 14,9]	2,9 (2,75) [-3,0; 8,9]	-	11,2 (2,49) [6,1; 16,2]
Monat 9	15,7 (2,58) [10,5; 20,9]	4,9 (2,75) [-1,0; 10,9]	-	16,3 (2,49) [11,2; 21,3]
Monat 12	20,3 (2,70) [14,9; 25,7]	10,3 (2,75) [4,3; 16,2]	-	21,0 (2,57) [15,8; 26,2]
Monat 18	23,8 (2,85) [18,1; 29,5]	12,3 (2,75) [6,3; 18,2]	-	24,0 (2,62) [18,7; 29,3]
Monat 24	27,8 (2,70) [22,4; 33,3]	15,3 (2,75) [9,3; 21,2]	-	27,9 (2,57) [22,7; 33,1]
Monat 30	30,1 (2,85) [24,4; 35,8]	18,3 (2,75) [12,3; 24,2]	-	30,3 (2,62) [25,0; 35,6]
Monat 36	31,3 (2,85) [25,6; 37,0]	22,7 (3,43) [15,2; 30,1]	-	32,3 (2,70) [26,8; 37,7]
Monat 42	35,5 (2,85) [29,8; 41,2]	-	-	36,3 (2,99) [30,3; 42,3]
Monat 48	37,9 (2,85) [32,2; 43,6]	-	-	38,7 (2,99) [32,7; 44,7]
Monat 54	34,4 (3,50) [27,4; 41,4]	-	-	35,2 (3,57) [28,1; 42,3]
Monat 60	37,4 (3,88) [29,7; 45,1]	-	-	38,2 (3,83) [30,6; 45,8]
Bayley-III Kognitive Entwicklung				
Monat 3	0,6 (1,88) [-3,2; 4,5]	-0,5 (1,96) [-4,8; 3,8]	-	1,2 (1,87) [-2,7; 5,1]
Monat 6	3,3 (1,88) [-0,5; 7,2]	1,2 (1,96) [-3,2; 5,5]	-	3,7 (1,87) [-0,2; 7,6]
Monat 9	7,0 (1,88) [3,2; 10,9]	3,2 (1,96) [-1,2; 7,5]	-	7,0 (1,87) [3,1; 10,9]
Monat 12	10,5 (1,96) [6,5; 14,5]	7,2 (1,96) [2,8; 11,5]	-	10,6 (1,91) [6,7; 14,6]
Monat 18	12,7 (2,04) [8,5; 16,8]	9,5 (1,96) [5,2; 13,8]	-	12,8 (1,95) [8,8; 16,8]
Monat 24	15,2 (1,96) [11,2; 19,2]	11,5 (1,96) [7,2; 15,8]	-	15,2 (1,91) [11,2; 19,1]

Zeitpunkt	AADC-010 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-011 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-1601 LS-MW (SE) [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien LS-MW (SE) [95%-KI]
Monat 30	16,7 (2,04) [12,5; 20,8]	13,2 (1,96) [8,8; 17,5]	-	16,7 (1,95) [12,7; 20,7]
Monat 36	17,9 (2,04) [13,8; 22,0]	14,8 (2,49) [9,3; 20,3]	-	18,1 (2,01) [14,0; 22,2]
Monat 42	20,4 (2,04) [16,3; 24,5]	-	-	20,6 (2,16) [16,2; 25,0]
Monat 48	21,4 (2,04) [17,3; 25,5]	-	-	21,6 (2,16) [17,2; 26,0]
Monat 54	20,5 (2,42) [15,6; 25,4]	-	-	20,7 (2,50) [15,7; 25,7]
Monat 60	22,4 (2,65) [17,1; 27,7]	-	-	22,6 (2,67) [17,2; 27,9]
Bayley-III Ausdrückende Kommunikation				
Monat 3	2,0 (1,17) [-0,5; 4,4]	0,4 (0,59) [-0,9; 1,7]	-	1,0 (1,08) [-1,3; 3,2]
Monat 6	3,0 (1,17) [0,5; 5,4]	0,4 (0,59) [-0,9; 1,7]	-	1,7 (1,08) [-0,5; 4,0]
Monat 9	3,7 (1,17) [1,2; 6,1]	0,4 (0,59) [-0,9; 1,7]	-	2,3 (1,08) [0,0; 4,5]
Monat 12	4,1 (1,21) [1,6; 6,6]	1,1 (0,59) [-0,2; 2,3]	-	2,8 (1,10) [0,5; 5,1]
Monat 18	5,3 (1,25) [2,8; 7,9]	1,1 (0,59) [-0,2; 2,3]	-	3,7 (1,12) [1,3; 6,0]
Monat 24	6,0 (1,21) [3,5; 8,5]	1,4 (0,59) [0,1; 2,7]	-	4,3 (1,10) [2,0; 6,6]
Monat 30	6,6 (1,25) [4,0; 9,2]	1,7 (0,59) [0,5; 3,0]	-	4,7 (1,12) [2,4; 7,1]
Monat 36	6,6 (1,25) [4,0; 9,2]	3,3 (0,74) [1,8; 4,9]	-	5,2 (1,15) [2,8; 7,5]
Monat 42	7,7 (1,25) [5,1; 10,3]	-	-	6,3 (1,23) [3,7; 8,8]
Monat 48	8,5 (1,25) [5,9; 11,1]	-	-	7,0 (1,23) [4,5; 9,5]
Monat 54	7,0 (1,45) [4,1; 9,9]	-	-	5,5 (1,40) [2,7; 8,3]
Monat 60	7,4 (1,57) [4,2; 10,5]	-	-	5,9 (1,50) [2,9; 8,9]
Bayley-III Empfangende Kommunikation				
Monat 3	2,1 (0,52) [1,0; 3,1]	0,7 (0,55) [-0,5; 1,9]	-	2,1 (0,55) [0,9; 3,2]
Monat 6	3,3 (0,52) [2,2; 4,3]	1,4 (0,55) [0,2; 2,6]	-	3,1 (0,55) [2,0; 4,3]
Monat 9	4,9 (0,52) [3,8; 5,9]	1,4 (0,55) [0,2; 2,6]	-	4,4 (0,55) [3,2; 5,5]
Monat 12	5,5 (0,54) [4,4; 6,6]	2,0 (0,55) [0,9; 3,2]	-	5,0 (0,55) [3,8; 6,1]
Monat 18	5,7 (0,57) [4,5; 6,8]	1,7 (0,55) [0,5; 2,9]	-	5,0 (0,56) [3,8; 6,1]
Monat 24	6,5 (0,54) [5,4; 7,6]	2,4 (0,55) [1,2; 3,6]	-	5,8 (0,55) [4,7; 6,9]

Zeitpunkt	AADC-010 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-011 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-1601 LS-MW (SE) [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien LS-MW (SE) [95%-KI]
Monat 30	6,8 (0,57) [5,6; 7,9]	3,4 (0,55) [2,2; 4,6]	-	6,3 (0,56) [5,1; 7,4]
Monat 36	6,7 (0,57) [5,5; 7,8]	4,5 (0,69) [3,0; 6,0]	-	6,4 (0,57) [5,2; 7,6]
Monat 42	7,3 (0,57) [6,1; 8,4]	-	-	6,9 (0,62) [5,6; 8,1]
Monat 48	7,9 (0,57) [6,8; 9,1]	-	-	7,5 (0,62) [6,2; 8,8]
Monat 54	7,0 (0,69) [5,6; 8,4]	-	-	6,6 (0,73) [5,1; 8,0]
Monat 60	7,8 (0,76) [6,3; 9,3]	-	-	7,3 (0,79) [5,8; 8,9]
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der zweite Datenschnitt der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Zur Auswertung wurde ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten Studie (nur für gepoolte Daten), Zeitpunkt, Alter bei Beginn der Gentherapie und Baseline Score genutzt.				
Anz. = Anzahl; Bayley-III = Bayley Scales of Infant Development - Third Edition; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Least-Squares Mittelwert; n.b. = nicht berechenbar; Pat. = Patienten; SE = Standardfehler				

Die Auswertung des Bayley-III-Fragebogens mittels MMRM bestätigte die Entwicklung der 13 Patienten aus den Studien AADC-010 und AADC-011. Im Gesamtscore ergab sich für die Veränderung über die Zeit gegenüber Baseline ein Least-Squares-Mittelwert von 26,5 (95%-KI: [19,6; 33,4]), welcher sich auf die Bereiche „Kognitive Entwicklung“ (LS-MW: 14,2), „Ausdrückende Kommunikation“ (4,2) und „Empfangende Kommunikation“ (5,5) verteilte. Auch zu den einzelnen Zeitpunkten zeigte sich gegenüber Baseline jeweils ein Vorteil.

4.3.2.3.3.2 CDIIT

Tabelle 4-61: Ergebnisse für "Morbidity: Kognitive und Sprachentwicklung: CDIIT, Absolutwerte" aus weiteren Untersuchungen.

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vor- liegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
CDIIT Gesamtscore, Absolutwerte						
AADC-1601	Baseline	8	8 / 0	21,75 (10,48)	12,98; 30,52	19,50 (9,00 - 35,00)
	Monat 3	8	7 / 1	24,43 (14,88)	10,67; 38,19	23,00 (13,00 - 55,00)
	Monat 6	8	8 / 0	36,12 (16,69)	22,17; 50,08	37,50 (14,00 - 70,00)
	Monat 9	8	6 / 2	41,33 (14,07)	26,57; 56,10	38,50 (20,00 - 59,00)
	Monat 12	8	6 / 2	48,67 (18,83)	28,90; 68,43	41,50 (27,00 - 79,00)
	Monat 18	8	6 / 2	55,67 (20,34)	34,32; 77,02	52,50 (26,00 - 86,00)
	Monat 24	8	5 / 3	70,20 (19,54)	45,94; 94,46	64,00 (47,00 - 91,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 30	8	2 / 6	82,50 (21,92)	-114,45; 279,45	82,50 (67,00 - 98,00)
	Monat 36	8	5 / 3	78,60 (21,13)	52,37; 104,83	75,00 (47,00 - 100,00)
	Monat 42	8	2 / 6	76,00 (35,36)	-241,66; 393,66	76,00 (51,00 - 101,00)
	Monat 48	8	0 / 8	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 54	8	2 / 6	59,00 (15,56)	-80,77; 198,77	59,00 (48,00 - 70,00)
	Monat 60	8	2 / 6	61,00 (9,90)	-27,94; 149,94	61,00 (54,00 - 68,00)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	8 / 13	21,75 (10,48)	12,98; 30,52	19,50 (9,00 - 35,00)
	Monat 3	21	7 / 14	24,43 (14,88)	10,67; 38,19	23,00 (13,00 - 55,00)
	Monat 6	21	8 / 13	36,12 (16,69)	22,17; 50,08	37,50 (14,00 - 70,00)
	Monat 9	21	6 / 15	41,33 (14,07)	26,57; 56,10	38,50 (20,00 - 59,00)
	Monat 12	21	6 / 15	48,67 (18,83)	28,90; 68,43	41,50 (27,00 - 79,00)
	Monat 18	20	6 / 14	55,67 (20,34)	34,32; 77,02	52,50 (26,00 - 86,00)
	Monat 24	20	5 / 15	70,20 (19,54)	45,94; 94,46	64,00 (47,00 - 91,00)
	Monat 30	19	2 / 17	82,50 (21,92)	-114,45; 279,45	82,50 (67,00 - 98,00)
	Monat 36	18	5 / 13	78,60 (21,13)	52,37; 104,83	75,00 (47,00 - 100,00)
	Monat 42	16	2 / 14	76,00 (35,36)	-241,66; 393,66	76,00 (51,00 - 101,00)
	Monat 48	16	0 / 16	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 54	14	2 / 12	59,00 (15,56)	-80,77; 198,77	59,00 (48,00 - 70,00)
	Monat 60	12	2 / 10	61,00 (9,90)	-27,94; 149,94	61,00 (54,00 - 68,00)
CDIT Kognition, Absolutwerte						
AADC-1601	Baseline	8	8 / 0	3,25 (2,25)	1,37; 5,13	2,50 (1,00 - 7,00)
	Monat 3	8	8 / 0	3,25 (3,54)	0,29; 6,21	2,00 (0,00 - 9,00)
	Monat 6	8	8 / 0	5,50 (4,81)	1,48; 9,52	5,50 (0,00 - 15,00)
	Monat 9	8	6 / 2	7,67 (3,98)	3,49; 11,85	7,50 (2,00 - 13,00)
	Monat 12	8	6 / 2	8,50 (5,28)	2,96; 14,04	6,50 (3,00 - 15,00)
	Monat 18	8	6 / 2	9,83 (6,05)	3,49; 16,18	9,50 (1,00 - 17,00)
	Monat 24	8	5 / 3	12,60 (3,91)	7,74; 17,46	11,00 (8,00 - 18,00)
	Monat 30	8	2 / 6	15,50 (0,71)	9,15; 21,85	15,50 (15,00 - 16,00)
	Monat 36	8	6 / 2	13,33 (3,83)	9,31; 17,35	13,00 (9,00 - 18,00)
	Monat 42	8	4 / 4	14,75 (4,03)	8,34; 21,16	16,00 (9,00 - 18,00)
	Monat 48	8	4 / 4	15,50 (2,65)	11,29; 19,71	16,00 (12,00 - 18,00)
	Monat 54	8	5 / 3	13,40 (4,22)	8,16; 18,64	15,00 (8,00 - 18,00)
	Monat 60	8	5 / 3	13,00 (4,00)	8,03; 17,97	14,00 (8,00 - 18,00)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	8 / 13	3,25 (2,25)	1,37; 5,13	2,50 (1,00 - 7,00)
	Monat 3	21	8 / 13	3,25 (3,54)	0,29; 6,21	2,00 (0,00 - 9,00)
	Monat 6	21	8 / 13	5,50 (4,81)	1,48; 9,52	5,50 (0,00 - 15,00)
	Monat 9	21	6 / 15	7,67 (3,98)	3,49; 11,85	7,50 (2,00 - 13,00)
	Monat 12	21	6 / 15	8,50 (5,28)	2,96; 14,04	6,50 (3,00 - 15,00)
	Monat 18	20	6 / 14	9,83 (6,05)	3,49; 16,18	9,50 (1,00 - 17,00)
	Monat 24	20	5 / 15	12,60 (3,91)	7,74; 17,46	11,00 (8,00 - 18,00)
	Monat 30	19	2 / 17	15,50 (0,71)	9,15; 21,85	15,50 (15,00 - 16,00)
	Monat 36	18	6 / 12	13,33 (3,83)	9,31; 17,35	13,00 (9,00 - 18,00)
	Monat 42	16	4 / 12	14,75 (4,03)	8,34; 21,16	16,00 (9,00 - 18,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 48	16	4 / 12	15,50 (2,65)	11,29; 19,71	16,00 (12,00 - 18,00)
	Monat 54	14	5 / 9	13,40 (4,22)	8,16; 18,64	15,00 (8,00 - 18,00)
	Monat 60	12	5 / 7	13,00 (4,00)	8,03; 17,97	14,00 (8,00 - 18,00)
CDIT Sprache, Absolutwerte						
AADC-1601	Baseline	8	8 / 0	5,75 (3,81)	2,57; 8,93	5,00 (1,00 - 11,00)
	Monat 3	8	8 / 0	6,00 (3,89)	2,75; 9,25	5,00 (2,00 - 13,00)
	Monat 6	8	8 / 0	8,12 (4,58)	4,30; 11,95	9,00 (1,00 - 15,00)
	Monat 9	8	6 / 2	8,50 (3,45)	4,88; 12,12	9,00 (4,00 - 13,00)
	Monat 12	8	6 / 2	10,67 (3,27)	7,24; 14,09	10,50 (6,00 - 15,00)
	Monat 18	8	6 / 2	10,00 (4,52)	5,26; 14,74	9,00 (3,00 - 15,00)
	Monat 24	8	5 / 3	11,80 (4,92)	5,69; 17,91	10,00 (7,00 - 18,00)
	Monat 30	8	2 / 6	14,00 (5,66)	-36,82; 64,82	14,00 (10,00 - 18,00)
	Monat 36	8	6 / 2	13,67 (4,50)	8,94; 18,39	12,50 (8,00 - 20,00)
	Monat 42	8	4 / 4	15,00 (4,24)	8,25; 21,75	15,50 (10,00 - 19,00)
	Monat 48	8	4 / 4	16,25 (4,43)	9,21; 23,29	16,00 (12,00 - 21,00)
	Monat 54	8	5 / 3	14,80 (5,89)	7,49; 22,11	12,00 (10,00 - 23,00)
	Monat 60	8	5 / 3	13,20 (5,85)	5,94; 20,46	11,00 (9,00 - 23,00)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	8 / 13	5,75 (3,81)	2,57; 8,93	5,00 (1,00 - 11,00)
	Monat 3	21	8 / 13	6,00 (3,89)	2,75; 9,25	5,00 (2,00 - 13,00)
	Monat 6	21	8 / 13	8,12 (4,58)	4,30; 11,95	9,00 (1,00 - 15,00)
	Monat 9	21	6 / 15	8,50 (3,45)	4,88; 12,12	9,00 (4,00 - 13,00)
	Monat 12	21	6 / 15	10,67 (3,27)	7,24; 14,09	10,50 (6,00 - 15,00)
	Monat 18	20	6 / 14	10,00 (4,52)	5,26; 14,74	9,00 (3,00 - 15,00)
	Monat 24	20	5 / 15	11,80 (4,92)	5,69; 17,91	10,00 (7,00 - 18,00)
	Monat 30	19	2 / 17	14,00 (5,66)	-36,82; 64,82	14,00 (10,00 - 18,00)
	Monat 36	18	6 / 12	13,67 (4,50)	8,94; 18,39	12,50 (8,00 - 20,00)
	Monat 42	16	4 / 12	15,00 (4,24)	8,25; 21,75	15,50 (10,00 - 19,00)
	Monat 48	16	4 / 12	16,25 (4,43)	9,21; 23,29	16,00 (12,00 - 21,00)
	Monat 54	14	5 / 9	14,80 (5,89)	7,49; 22,11	12,00 (10,00 - 23,00)
	Monat 60	12	5 / 7	13,20 (5,85)	5,94; 20,46	11,00 (9,00 - 23,00)
CDIT Motorik, Absolutwerte						
AADC-1601	Baseline	8	8 / 0	0,12 (0,35)	-0,17; 0,42	0,00 (0,00 - 1,00)
	Monat 3	8	7 / 1	2,43 (3,95)	-1,23; 6,08	1,00 (0,00 - 11,00)
	Monat 6	8	8 / 0	4,50 (5,40)	-0,01; 9,01	2,00 (1,00 - 16,00)
	Monat 9	8	5 / 3	4,80 (3,90)	-0,04; 9,64	3,00 (1,00 - 9,00)
	Monat 12	8	6 / 2	8,83 (7,22)	1,25; 16,41	7,00 (2,00 - 21,00)
	Monat 18	8	6 / 2	13,67 (6,53)	6,81; 20,52	13,00 (7,00 - 24,00)
	Monat 24	8	5 / 3	18,80 (6,53)	10,69; 26,91	21,00 (10,00 - 25,00)
	Monat 30	8	2 / 6	20,00 (9,90)	-68,94; 108,94	20,00 (13,00 - 27,00)
	Monat 36	8	5 / 3	20,80 (8,04)	10,81; 30,79	25,00 (8,00 - 28,00)
	Monat 42	8	2 / 6	20,00 (11,31)	-81,65; 121,65	20,00 (12,00 - 28,00)
	Monat 48	8	0 / 8	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 54	8	2 / 6	15,00 (9,90)	-73,94; 103,94	15,00 (8,00 - 22,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 60	8	2 / 6	17,00 (2,83)	-8,41; 42,41	17,00 (15,00 - 19,00)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	8 / 13	0,12 (0,35)	-0,17; 0,42	0,00 (0,00 - 1,00)
	Monat 3	21	7 / 14	2,43 (3,95)	-1,23; 6,08	1,00 (0,00 - 11,00)
	Monat 6	21	8 / 13	4,50 (5,40)	-0,01; 9,01	2,00 (1,00 - 16,00)
	Monat 9	21	5 / 16	4,80 (3,90)	-0,04; 9,64	3,00 (1,00 - 9,00)
	Monat 12	21	6 / 15	8,83 (7,22)	1,25; 16,41	7,00 (2,00 - 21,00)
	Monat 18	20	6 / 14	13,67 (6,53)	6,81; 20,52	13,00 (7,00 - 24,00)
	Monat 24	20	5 / 15	18,80 (6,53)	10,69; 26,91	21,00 (10,00 - 25,00)
	Monat 30	19	2 / 17	20,00 (9,90)	-68,94; 108,94	20,00 (13,00 - 27,00)
	Monat 36	18	5 / 13	20,80 (8,04)	10,81; 30,79	25,00 (8,00 - 28,00)
	Monat 42	16	2 / 14	20,00 (11,31)	-81,65; 121,65	20,00 (12,00 - 28,00)
	Monat 48	16	0 / 16	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 54	14	2 / 12	15,00 (9,90)	-73,94; 103,94	15,00 (8,00 - 22,00)
	Monat 60	12	2 / 10	17,00 (2,83)	-8,41; 42,41	17,00 (15,00 - 19,00)
CDIT Selbsthilfe, Absolutwerte						
AADC-1601	Baseline	8	8 / 0	1,50 (2,14)	-0,29; 3,29	0,50 (0,00 - 6,00)
	Monat 3	8	8 / 0	2,12 (2,23)	0,26; 3,99	1,50 (0,00 - 5,00)
	Monat 6	8	8 / 0	3,12 (2,10)	1,37; 4,88	3,00 (0,00 - 6,00)
	Monat 9	8	6 / 2	3,50 (2,81)	0,55; 6,45	4,00 (0,00 - 6,00)
	Monat 12	8	6 / 2	4,17 (2,79)	1,24; 7,09	3,50 (1,00 - 8,00)
	Monat 18	8	6 / 2	4,83 (3,06)	1,62; 8,05	5,00 (1,00 - 9,00)
	Monat 24	8	5 / 3	6,60 (3,29)	2,52; 10,68	6,00 (3,00 - 10,00)
	Monat 30	8	2 / 6	9,00 (2,83)	-16,41; 34,41	9,00 (7,00 - 11,00)
	Monat 36	8	6 / 2	7,67 (2,94)	4,58; 10,76	7,50 (4,00 - 11,00)
	Monat 42	8	4 / 4	8,00 (4,55)	0,77; 15,23	9,00 (2,00 - 12,00)
	Monat 48	8	4 / 4	9,25 (3,86)	3,10; 15,40	9,50 (5,00 - 13,00)
	Monat 54	8	5 / 3	8,60 (3,78)	3,90; 13,30	7,00 (4,00 - 13,00)
	Monat 60	8	5 / 3	8,20 (3,27)	4,14; 12,26	8,00 (4,00 - 13,00)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	8 / 13	1,50 (2,14)	-0,29; 3,29	0,50 (0,00 - 6,00)
	Monat 3	21	8 / 13	2,12 (2,23)	0,26; 3,99	1,50 (0,00 - 5,00)
	Monat 6	21	8 / 13	3,12 (2,10)	1,37; 4,88	3,00 (0,00 - 6,00)
	Monat 9	21	6 / 15	3,50 (2,81)	0,55; 6,45	4,00 (0,00 - 6,00)
	Monat 12	21	6 / 15	4,17 (2,79)	1,24; 7,09	3,50 (1,00 - 8,00)
	Monat 18	20	6 / 14	4,83 (3,06)	1,62; 8,05	5,00 (1,00 - 9,00)
	Monat 24	20	5 / 15	6,60 (3,29)	2,52; 10,68	6,00 (3,00 - 10,00)
	Monat 30	19	2 / 17	9,00 (2,83)	-16,41; 34,41	9,00 (7,00 - 11,00)
	Monat 36	18	6 / 12	7,67 (2,94)	4,58; 10,76	7,50 (4,00 - 11,00)
	Monat 42	16	4 / 12	8,00 (4,55)	0,77; 15,23	9,00 (2,00 - 12,00)
	Monat 48	16	4 / 12	9,25 (3,86)	3,10; 15,40	9,50 (5,00 - 13,00)
	Monat 54	14	5 / 9	8,60 (3,78)	3,90; 13,30	7,00 (4,00 - 13,00)
	Monat 60	12	5 / 7	8,20 (3,27)	4,14; 12,26	8,00 (4,00 - 13,00)
CDIT Sozialverhalten, Absolutwerte						
	Baseline	8	8 / 0	11,12 (3,87)	7,89; 14,36	11,50 (6,00 - 17,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
AADC-1601	Monat 3	8	8 / 0	12,00 (2,88)	9,59; 14,41	11,50 (9,00 - 17,00)
	Monat 6	8	8 / 0	14,88 (3,48)	11,96; 17,79	14,50 (9,00 - 19,00)
	Monat 9	8	6 / 2	15,17 (3,06)	11,95; 18,38	15,00 (11,00 - 19,00)
	Monat 12	8	6 / 2	16,50 (3,02)	13,33; 19,67	16,00 (13,00 - 20,00)
	Monat 18	8	6 / 2	17,33 (3,44)	13,72; 20,95	17,50 (13,00 - 22,00)
	Monat 24	8	5 / 3	20,40 (2,97)	16,72; 24,08	20,00 (17,00 - 25,00)
	Monat 30	8	2 / 6	24,00 (2,83)	-1,41; 49,41	24,00 (22,00 - 26,00)
	Monat 36	8	6 / 2	21,00 (3,22)	17,62; 24,38	21,50 (17,00 - 26,00)
	Monat 42	8	4 / 4	22,00 (3,27)	16,80; 27,20	22,00 (18,00 - 26,00)
	Monat 48	8	4 / 4	21,50 (3,32)	16,22; 26,78	22,00 (17,00 - 25,00)
	Monat 54	8	5 / 3	22,00 (2,92)	18,38; 25,62	22,00 (18,00 - 26,00)
	Monat 60	8	5 / 3	21,00 (2,00)	18,52; 23,48	22,00 (18,00 - 23,00)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	8 / 13	11,12 (3,87)	7,89; 14,36	11,50 (6,00 - 17,00)
	Monat 3	21	8 / 13	12,00 (2,88)	9,59; 14,41	11,50 (9,00 - 17,00)
	Monat 6	21	8 / 13	14,88 (3,48)	11,96; 17,79	14,50 (9,00 - 19,00)
	Monat 9	21	6 / 15	15,17 (3,06)	11,95; 18,38	15,00 (11,00 - 19,00)
	Monat 12	21	6 / 15	16,50 (3,02)	13,33; 19,67	16,00 (13,00 - 20,00)
	Monat 18	20	6 / 14	17,33 (3,44)	13,72; 20,95	17,50 (13,00 - 22,00)
	Monat 24	20	5 / 15	20,40 (2,97)	16,72; 24,08	20,00 (17,00 - 25,00)
	Monat 30	19	2 / 17	24,00 (2,83)	-1,41; 49,41	24,00 (22,00 - 26,00)
	Monat 36	18	6 / 12	21,00 (3,22)	17,62; 24,38	21,50 (17,00 - 26,00)
	Monat 42	16	4 / 12	22,00 (3,27)	16,80; 27,20	22,00 (18,00 - 26,00)
	Monat 48	16	4 / 12	21,50 (3,32)	16,22; 26,78	22,00 (17,00 - 25,00)
	Monat 54	14	5 / 9	22,00 (2,92)	18,38; 25,62	22,00 (18,00 - 26,00)
	Monat 60	12	5 / 7	21,00 (2,00)	18,52; 23,48	22,00 (18,00 - 23,00)
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der zweite Datenschnitt der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt.						
Fehlende Werte wurden nicht ersetzt, die Auswertung erfolgte wie beobachtet.						
Anz. = Anzahl; CDIIT = Comprehensive Development Inventory of Infants and Toddlers; KI = Konfidenzintervall; n.b. = nicht berechenbar; Pat. = Patienten; SD = Standardabweichung						

Tabelle 4-62: Ergebnisse für "Morbidität: Kognitive und Sprachentwicklung - CDIIT, Veränderung gegenüber Baseline" aus weiteren Untersuchungen.

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
CDIIT Gesamtscore, Veränderung gegenüber Baseline						
AADC-1601	Monat 3	8	7 / 1	0,86 (13,96)	-12,05; 13,77	4,00 (-22,00 - 22,00)
	Monat 6	8	8 / 0	14,38 (13,22)	3,32; 25,43	10,50 (2,00 - 37,00)
	Monat 9	8	6 / 2	19,17 (13,47)	5,03; 33,30	22,50 (3,00 - 34,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 12	8	6 / 2	27,00 (15,47)	10,77; 43,23	27,00 (10,00 - 46,00)
	Monat 18	8	6 / 2	37,83 (12,84)	24,35; 51,31	39,00 (17,00 - 53,00)
	Monat 24	8	5 / 3	50,60 (14,48)	32,62; 68,58	50,00 (30,00 - 69,00)
	Monat 30	8	2 / 6	61,50 (4,95)	17,03; 105,97	61,50 (58,00 - 65,00)
	Monat 36	8	5 / 3	59,00 (17,42)	37,37; 80,63	66,00 (30,00 - 75,00)
	Monat 42	8	2 / 6	51,00 (24,04)	-165,01; 267,01	51,00 (34,00 - 68,00)
	Monat 48	8	0 / 8	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 54	8	2 / 6	41,50 (14,85)	-91,92; 174,92	41,50 (31,00 - 52,00)
	Monat 60	8	2 / 6	43,50 (9,19)	-39,09; 126,09	43,50 (37,00 - 50,00)
Gepoolte AADC-Studien	Monat 3	21	7 / 14	0,86 (13,96)	-12,05; 13,77	4,00 (-22,00 - 22,00)
	Monat 6	21	8 / 13	14,38 (13,22)	3,32; 25,43	10,50 (2,00 - 37,00)
	Monat 9	21	6 / 15	19,17 (13,47)	5,03; 33,30	22,50 (3,00 - 34,00)
	Monat 12	21	6 / 15	27,00 (15,47)	10,77; 43,23	27,00 (10,00 - 46,00)
	Monat 18	20	6 / 14	37,83 (12,84)	24,35; 51,31	39,00 (17,00 - 53,00)
	Monat 24	20	5 / 15	50,60 (14,48)	32,62; 68,58	50,00 (30,00 - 69,00)
	Monat 30	19	2 / 17	61,50 (4,95)	17,03; 105,97	61,50 (58,00 - 65,00)
	Monat 36	18	5 / 13	59,00 (17,42)	37,37; 80,63	66,00 (30,00 - 75,00)
	Monat 42	16	2 / 14	51,00 (24,04)	-165,01; 267,01	51,00 (34,00 - 68,00)
	Monat 48	16	0 / 16	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 54	14	2 / 12	41,50 (14,85)	-91,92; 174,92	41,50 (31,00 - 52,00)
	Monat 60	12	2 / 10	43,50 (9,19)	-39,09; 126,09	43,50 (37,00 - 50,00)
CDIT Kognition, Veränderung gegenüber Baseline						
AADC-1601	Monat 3	8	8 / 0	0,00 (3,51)	-2,93; 2,93	-1,00 (-5,00 - 6,00)
	Monat 6	8	8 / 0	2,25 (3,77)	-0,90; 5,40	1,50 (-3,00 - 8,00)
	Monat 9	8	6 / 2	4,00 (4,52)	-0,74; 8,74	2,50 (0,00 - 12,00)
	Monat 12	8	6 / 2	5,33 (5,13)	-0,05; 10,71	4,00 (1,00 - 14,00)
	Monat 18	8	6 / 2	7,00 (5,66)	1,06; 12,94	7,50 (0,00 - 16,00)
	Monat 24	8	5 / 3	9,40 (4,39)	3,95; 14,85	8,00 (6,00 - 17,00)
	Monat 30	8	2 / 6	11,00 (2,83)	-14,41; 36,41	11,00 (9,00 - 13,00)
	Monat 36	8	6 / 2	10,17 (4,17)	5,79; 14,54	9,00 (6,00 - 17,00)
	Monat 42	8	4 / 4	11,75 (4,27)	4,95; 18,55	11,50 (7,00 - 17,00)
	Monat 48	8	4 / 4	12,25 (3,59)	6,53; 17,97	11,50 (9,00 - 17,00)
	Monat 54	8	5 / 3	10,20 (4,76)	4,28; 16,12	9,00 (6,00 - 17,00)
	Monat 60	8	5 / 3	9,80 (4,97)	3,63; 15,97	7,00 (6,00 - 17,00)
Gepoolte AADC-Studien	Monat 3	21	8 / 13	0,00 (3,51)	-2,93; 2,93	-1,00 (-5,00 - 6,00)
	Monat 6	21	8 / 13	2,25 (3,77)	-0,90; 5,40	1,50 (-3,00 - 8,00)
	Monat 9	21	6 / 15	4,00 (4,52)	-0,74; 8,74	2,50 (0,00 - 12,00)
	Monat 12	21	6 / 15	5,33 (5,13)	-0,05; 10,71	4,00 (1,00 - 14,00)
	Monat 18	20	6 / 14	7,00 (5,66)	1,06; 12,94	7,50 (0,00 - 16,00)
	Monat 24	20	5 / 15	9,40 (4,39)	3,95; 14,85	8,00 (6,00 - 17,00)
	Monat 30	19	2 / 17	11,00 (2,83)	-14,41; 36,41	11,00 (9,00 - 13,00)
	Monat 36	18	6 / 12	10,17 (4,17)	5,79; 14,54	9,00 (6,00 - 17,00)
	Monat 42	16	4 / 12	11,75 (4,27)	4,95; 18,55	11,50 (7,00 - 17,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 48	16	4 / 12	12,25 (3,59)	6,53; 17,97	11,50 (9,00 - 17,00)
	Monat 54	14	5 / 9	10,20 (4,76)	4,28; 16,12	9,00 (6,00 - 17,00)
	Monat 60	12	5 / 7	9,80 (4,97)	3,63; 15,97	7,00 (6,00 - 17,00)
CDiIT Sprache, Veränderung gegenüber Baseline						
AADC-1601	Monat 3	8	8 / 0	0,25 (4,56)	-3,56; 4,06	0,00 (-8,00 - 8,00)
	Monat 6	8	8 / 0	2,38 (3,34)	-0,41; 5,16	2,50 (-2,00 - 8,00)
	Monat 9	8	6 / 2	2,67 (4,27)	-1,82; 7,15	1,00 (-1,00 - 8,00)
	Monat 12	8	6 / 2	5,17 (2,79)	2,24; 8,09	5,50 (1,00 - 8,00)
	Monat 18	8	6 / 2	5,67 (3,14)	2,37; 8,96	5,50 (1,00 - 10,00)
	Monat 24	8	5 / 3	7,00 (4,06)	1,96; 12,04	6,00 (3,00 - 13,00)
	Monat 30	8	2 / 6	8,50 (0,71)	2,15; 14,85	8,50 (8,00 - 9,00)
	Monat 36	8	6 / 2	8,17 (4,79)	3,14; 13,20	8,00 (3,00 - 15,00)
	Monat 42	8	4 / 4	9,75 (4,03)	3,34; 16,16	10,00 (5,00 - 14,00)
	Monat 48	8	4 / 4	10,00 (5,48)	1,28; 18,72	10,50 (3,00 - 16,00)
	Monat 54	8	5 / 3	10,00 (5,00)	3,79; 16,21	9,00 (5,00 - 18,00)
	Monat 60	8	5 / 3	8,40 (5,90)	1,08; 15,72	6,00 (4,00 - 18,00)
Gepoolte AADC-Studien	Monat 3	21	8 / 13	0,25 (4,56)	-3,56; 4,06	0,00 (-8,00 - 8,00)
	Monat 6	21	8 / 13	2,38 (3,34)	-0,41; 5,16	2,50 (-2,00 - 8,00)
	Monat 9	21	6 / 15	2,67 (4,27)	-1,82; 7,15	1,00 (-1,00 - 8,00)
	Monat 12	21	6 / 15	5,17 (2,79)	2,24; 8,09	5,50 (1,00 - 8,00)
	Monat 18	20	6 / 14	5,67 (3,14)	2,37; 8,96	5,50 (1,00 - 10,00)
	Monat 24	20	5 / 15	7,00 (4,06)	1,96; 12,04	6,00 (3,00 - 13,00)
	Monat 30	19	2 / 17	8,50 (0,71)	2,15; 14,85	8,50 (8,00 - 9,00)
	Monat 36	18	6 / 12	8,17 (4,79)	3,14; 13,20	8,00 (3,00 - 15,00)
	Monat 42	16	4 / 12	9,75 (4,03)	3,34; 16,16	10,00 (5,00 - 14,00)
	Monat 48	16	4 / 12	10,00 (5,48)	1,28; 18,72	10,50 (3,00 - 16,00)
	Monat 54	14	5 / 9	10,00 (5,00)	3,79; 16,21	9,00 (5,00 - 18,00)
	Monat 60	12	5 / 7	8,40 (5,90)	1,08; 15,72	6,00 (4,00 - 18,00)
CDiIT Motorik, Veränderung gegenüber Baseline						
AADC-1601	Monat 3	8	7 / 1	2,29 (4,07)	-1,48; 6,05	1,00 (-1,00 - 11,00)
	Monat 6	8	8 / 0	4,38 (5,50)	-0,22; 8,97	2,00 (0,00 - 16,00)
	Monat 9	8	5 / 3	4,80 (3,90)	-0,04; 9,64	3,00 (1,00 - 9,00)
	Monat 12	8	6 / 2	8,67 (7,34)	0,96; 16,37	6,50 (2,00 - 21,00)
	Monat 18	8	6 / 2	13,67 (6,53)	6,81; 20,52	13,00 (7,00 - 24,00)
	Monat 24	8	5 / 3	18,80 (6,53)	10,69; 26,91	21,00 (10,00 - 25,00)
	Monat 30	8	2 / 6	20,00 (9,90)	-68,94; 108,94	20,00 (13,00 - 27,00)
	Monat 36	8	5 / 3	20,80 (8,04)	10,81; 30,79	25,00 (8,00 - 28,00)
	Monat 42	8	2 / 6	20,00 (11,31)	-81,65; 121,65	20,00 (12,00 - 28,00)
	Monat 48	8	0 / 8	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 54	8	2 / 6	15,00 (9,90)	-73,94; 103,94	15,00 (8,00 - 22,00)
	Monat 60	8	2 / 6	17,00 (2,83)	-8,41; 42,41	17,00 (15,00 - 19,00)
	Monat 3	21	7 / 14	2,29 (4,07)	-1,48; 6,05	1,00 (-1,00 - 11,00)
	Monat 6	21	8 / 13	4,38 (5,50)	-0,22; 8,97	2,00 (0,00 - 16,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
Gepoolte AADC-Studien	Monat 9	21	5 / 16	4,80 (3,90)	-0,04; 9,64	3,00 (1,00 - 9,00)
	Monat 12	21	6 / 15	8,67 (7,34)	0,96; 16,37	6,50 (2,00 - 21,00)
	Monat 18	20	6 / 14	13,67 (6,53)	6,81; 20,52	13,00 (7,00 - 24,00)
	Monat 24	20	5 / 15	18,80 (6,53)	10,69; 26,91	21,00 (10,00 - 25,00)
	Monat 30	19	2 / 17	20,00 (9,90)	-68,94; 108,94	20,00 (13,00 - 27,00)
	Monat 36	18	5 / 13	20,80 (8,04)	10,81; 30,79	25,00 (8,00 - 28,00)
	Monat 42	16	2 / 14	20,00 (11,31)	-81,65; 121,65	20,00 (12,00 - 28,00)
	Monat 48	16	0 / 16	n.b. (n.b.)	n.b.; n.b.	n.b. (n.b. - n.b.)
	Monat 54	14	2 / 12	15,00 (9,90)	-73,94; 103,94	15,00 (8,00 - 22,00)
	Monat 60	12	2 / 10	17,00 (2,83)	-8,41; 42,41	17,00 (15,00 - 19,00)
CDIT Selbsthilfe, Veränderung gegenüber Baseline						
AADC-1601	Monat 3	8	8 / 0	0,62 (2,97)	-1,86; 3,11	1,50 (-6,00 - 4,00)
	Monat 6	8	8 / 0	1,62 (1,92)	0,02; 3,23	1,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 9	8	6 / 2	1,83 (1,94)	-0,20; 3,87	1,50 (0,00 - 5,00)
	Monat 12	8	6 / 2	3,17 (2,32)	0,74; 5,60	3,00 (1,00 - 7,00)
	Monat 18	8	6 / 2	4,17 (2,79)	1,24; 7,09	3,50 (1,00 - 8,00)
	Monat 24	8	5 / 3	5,80 (2,39)	2,84; 8,76	6,00 (3,00 - 9,00)
	Monat 30	8	2 / 6	8,50 (2,12)	-10,56; 27,56	8,50 (7,00 - 10,00)
	Monat 36	8	6 / 2	6,67 (2,66)	3,88; 9,46	7,50 (3,00 - 10,00)
	Monat 42	8	4 / 4	7,00 (3,74)	1,05; 12,95	7,50 (2,00 - 11,00)
	Monat 48	8	4 / 4	7,75 (3,59)	2,03; 13,47	8,50 (3,00 - 11,00)
	Monat 54	8	5 / 3	7,80 (2,77)	4,35; 11,25	7,00 (4,00 - 11,00)
	Monat 60	8	5 / 3	7,40 (2,19)	4,68; 10,12	8,00 (4,00 - 10,00)
Gepoolte AADC-Studien	Monat 3	21	8 / 13	0,62 (2,97)	-1,86; 3,11	1,50 (-6,00 - 4,00)
	Monat 6	21	8 / 13	1,62 (1,92)	0,02; 3,23	1,00 (0,00 - 5,00)
	Monat 9	21	6 / 15	1,83 (1,94)	-0,20; 3,87	1,50 (0,00 - 5,00)
	Monat 12	21	6 / 15	3,17 (2,32)	0,74; 5,60	3,00 (1,00 - 7,00)
	Monat 18	20	6 / 14	4,17 (2,79)	1,24; 7,09	3,50 (1,00 - 8,00)
	Monat 24	20	5 / 15	5,80 (2,39)	2,84; 8,76	6,00 (3,00 - 9,00)
	Monat 30	19	2 / 17	8,50 (2,12)	-10,56; 27,56	8,50 (7,00 - 10,00)
	Monat 36	18	6 / 12	6,67 (2,66)	3,88; 9,46	7,50 (3,00 - 10,00)
	Monat 42	16	4 / 12	7,00 (3,74)	1,05; 12,95	7,50 (2,00 - 11,00)
	Monat 48	16	4 / 12	7,75 (3,59)	2,03; 13,47	8,50 (3,00 - 11,00)
	Monat 54	14	5 / 9	7,80 (2,77)	4,35; 11,25	7,00 (4,00 - 11,00)
	Monat 60	12	5 / 7	7,40 (2,19)	4,68; 10,12	8,00 (4,00 - 10,00)
CDIT Sozialverhalten, Veränderung gegenüber Baseline						
AADC-1601	Monat 3	8	8 / 0	0,88 (4,42)	-2,82; 4,57	1,00 (-6,00 - 9,00)
	Monat 6	8	8 / 0	3,75 (3,99)	0,41; 7,09	3,00 (0,00 - 13,00)
	Monat 9	8	6 / 2	4,17 (4,58)	-0,64; 8,97	2,50 (1,00 - 13,00)
	Monat 12	8	6 / 2	4,67 (4,84)	-0,42; 9,75	3,00 (0,00 - 14,00)
	Monat 18	8	6 / 2	7,33 (3,88)	3,26; 11,41	7,00 (2,00 - 14,00)
	Monat 24	8	5 / 3	9,60 (3,21)	5,62; 13,58	8,00 (7,00 - 15,00)
	Monat 30	8	2 / 6	13,50 (3,54)	-18,27; 45,27	13,50 (11,00 - 16,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 36	8	6 / 2	9,17 (5,23)	3,68; 14,66	10,00 (0,00 - 16,00)
	Monat 42	8	4 / 4	11,25 (3,40)	5,83; 16,67	10,50 (8,00 - 16,00)
	Monat 48	8	4 / 4	9,00 (6,63)	-1,55; 19,55	10,00 (0,00 - 16,00)
	Monat 54	8	5 / 3	11,20 (2,95)	7,54; 14,86	11,00 (8,00 - 16,00)
	Monat 60	8	5 / 3	10,20 (4,09)	5,13; 15,27	11,00 (5,00 - 16,00)
Gepoolte AADC-Studien	Monat 3	21	8 / 13	0,88 (4,42)	-2,82; 4,57	1,00 (-6,00 - 9,00)
	Monat 6	21	8 / 13	3,75 (3,99)	0,41; 7,09	3,00 (0,00 - 13,00)
	Monat 9	21	6 / 15	4,17 (4,58)	-0,64; 8,97	2,50 (1,00 - 13,00)
	Monat 12	21	6 / 15	4,67 (4,84)	-0,42; 9,75	3,00 (0,00 - 14,00)
	Monat 18	20	6 / 14	7,33 (3,88)	3,26; 11,41	7,00 (2,00 - 14,00)
	Monat 24	20	5 / 15	9,60 (3,21)	5,62; 13,58	8,00 (7,00 - 15,00)
	Monat 30	19	2 / 17	13,50 (3,54)	-18,27; 45,27	13,50 (11,00 - 16,00)
	Monat 36	18	6 / 12	9,17 (5,23)	3,68; 14,66	10,00 (0,00 - 16,00)
	Monat 42	16	4 / 12	11,25 (3,40)	5,83; 16,67	10,50 (8,00 - 16,00)
	Monat 48	16	4 / 12	9,00 (6,63)	-1,55; 19,55	10,00 (0,00 - 16,00)
	Monat 54	14	5 / 9	11,20 (2,95)	7,54; 14,86	11,00 (8,00 - 16,00)
	Monat 60	12	5 / 7	10,20 (4,09)	5,13; 15,27	11,00 (5,00 - 16,00)
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der zweite Datenschnitt der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt, die Auswertung erfolgte wie beobachtet.						
Anz. = Anzahl; CDIIT = Comprehensive Development Inventory of Infants and Toddlers; KI = Konfidenzintervall; n.b. = nicht berechenbar; Pat. = Patienten; SD = Standardabweichung						

In der Studie AADC-1601 wurde die kognitive und sprachliche Entwicklung der Patienten statt mit dem Bayley-III-Fragebogen mit dem CDIIT-Fragebogen (Comprehensive Development Inventory of Infants and Toddlers) erfasst, welcher für Babys und Kleinkinder entwickelt wurde. Sowohl bei Betrachtung der Absolutwerte als auch der Veränderung gegenüber Baseline zeigte sich ein stetiger Anstieg des Gesamtscores bis Monat 36 mit einer Veränderung von 66,00 Punkten im Median gegenüber Baseline. Im weiteren Verlauf sank die Veränderung gegenüber Baseline bis zum Studienende nach insgesamt 60 Monaten wieder leicht auf 43,50 Punkte (Median), was auf das Ausscheiden von Patienten aus der Studie zurückzuführen ist. Den größten Anteil am Gesamtscore machte dabei die motorische Entwicklung aus, welche eine Veränderung von bis zu 25,00 Punkten (Median) gegenüber Baseline aufwies. Die Patienten zeigten jedoch auch Entwicklungsfortschritte auf allen anderen Subskalen des Fragebogens mit maximalen medianen Veränderungen zwischen 8,50 Punkten („Selbsthilfe“) und 13,50 Punkten („Sozialverhalten“) gegenüber Baseline.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für "Morbidity: Kognitive und Sprachentwicklung - CDIIT, Änderung im Vergleich zu Baseline, gemischtes Modell" aus weiteren Untersuchungen.

Endpunkt	AADC-010		AADC-011		AADC-1601		Gepoolte AADC-Studien	
	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]
CDIIT Gesamtscore	-	-	-	-	8	36,4 (4,43) [25,1; 47,7]	8	36,4 (4,43) [25,1; 47,7]
CDIIT Kognition	-	-	-	-	8	6,8 (1,48) [3,0; 10,6] ^a	8	6,8 (1,48) [3,0; 10,6] ^a
CDIIT Sprache	-	-	-	-	8	5,7 (1,34) [2,2; 9,1]	8	5,7 (1,34) [2,2; 9,1]
CDIIT Motorik	-	-	-	-	8	13,2 (1,32) [9,9; 16,5]	8	13,2 (1,32) [9,9; 16,5]
CDIIT Selbsthilfe	-	-	-	-	8	4,9 (0,57) [3,4; 6,4]	8	4,9 (0,57) [3,4; 6,4]
CDIIT Sozialverhalten	-	-	-	-	8	6,9 (1,07) [4,2; 9,7] ^a	8	6,9 (1,07) [4,2; 9,7] ^a
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der zweite Datenschnitt der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Zur Auswertung wurde ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten Studie (nur für gepoolte Daten), Zeitpunkt, Alter bei Beginn der Genterapie und Baseline Score genutzt. a: Konvergenzkriterien erfüllt, aber finale Hessematrix ist nicht positiv definit.								
Anz. = Anzahl; CDIIT = Comprehensive Development Inventory of Infants and Toddlers; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Least-Squares Mittelwert; Pat. = Patienten; SE = Standardfehler								

Tabelle 4-64: Ergebnisse für "Morbidity: Kognitive und Sprachentwicklung - CDIIT, gemischtes Modell, Least-Squares Mittelwerte pro Zeitpunkt" aus weiteren Untersuchungen.

Zeitpunkt	AADC-010 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-011 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-1601 LS-MW (SE) [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien LS-MW (SE) [95%-KI]
CDIIT Gesamtscore				
Monat 3	-	-	4,6 (4,88) [-6,7; 16,0]	4,6 (4,88) [-6,7; 16,0]
Monat 6	-	-	16,7 (4,80) [5,4; 28,0]	16,7 (4,80) [5,4; 28,0]
Monat 9	-	-	18,4 (4,99) [6,9; 29,8]	18,4 (4,99) [6,9; 29,8]
Monat 12	-	-	25,5 (5,00) [14,0; 37,0]	25,5 (5,00) [14,0; 37,0]
Monat 18	-	-	35,6 (4,97) [24,2; 47,1]	35,6 (4,97) [24,2; 47,1]
Monat 24	-	-	46,1 (5,13) [34,5; 57,7]	46,1 (5,13) [34,5; 57,7]
Monat 30	-	-	49,8 (6,25) [36,7; 63,0]	49,8 (6,25) [36,7; 63,0]
Monat 36	-	-	54,5 (5,13) [42,9; 66,1]	54,5 (5,13) [42,9; 66,1]
Monat 42	-	-	50,4 (6,21) [37,3; 63,5]	50,4 (6,21) [37,3; 63,5]

Zeitpunkt	AADC-010 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-011 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-1601 LS-MW (SE) [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien LS-MW (SE) [95%-KI]
Monat 48	-	-	n.b.	n.b.
Monat 54	-	-	48,2 (6,23) [35,1; 61,4]	48,2 (6,23) [35,1; 61,4]
Monat 60	-	-	50,2 (6,23) [37,1; 63,4]	50,2 (6,23) [37,1; 63,4]
CDIT Kognition				
Monat 3	-	-	0,4 (1,60) [-3,4; 4,2]	0,4 (1,60) [-3,4; 4,2]
Monat 6	-	-	2,6 (1,60) [-1,2; 6,4]	2,6 (1,60) [-1,2; 6,4]
Monat 9	-	-	3,6 (1,66) [-0,3; 7,4]	3,6 (1,66) [-0,3; 7,4]
Monat 12	-	-	4,7 (1,67) [0,9; 8,5]	4,7 (1,67) [0,9; 8,5]
Monat 18	-	-	6,6 (1,66) [2,8; 10,5]	6,6 (1,66) [2,8; 10,5]
Monat 24	-	-	8,3 (1,70) [4,4; 12,1]	8,3 (1,70) [4,4; 12,1]
Monat 30	-	-	9,0 (2,04) [4,7; 13,3]	9,0 (2,04) [4,7; 13,3]
Monat 36	-	-	9,5 (1,67) [5,7; 13,4]	9,5 (1,67) [5,7; 13,4]
Monat 42	-	-	9,6 (1,77) [5,6; 13,5]	9,6 (1,77) [5,6; 13,5]
Monat 48	-	-	9,9 (1,77) [6,0; 13,9]	9,9 (1,77) [6,0; 13,9]
Monat 54	-	-	9,1 (1,70) [5,2; 12,9]	9,1 (1,70) [5,2; 12,9]
Monat 60	-	-	8,7 (1,70) [4,8; 12,5]	8,7 (1,70) [4,8; 12,5]
CDIT Sprache				
Monat 3	-	-	0,7 (1,51) [-2,8; 4,2]	0,7 (1,51) [-2,8; 4,2]
Monat 6	-	-	2,8 (1,51) [-0,6; 6,3]	2,8 (1,51) [-0,6; 6,3]
Monat 9	-	-	2,4 (1,59) [-1,1; 5,9]	2,4 (1,59) [-1,1; 5,9]
Monat 12	-	-	4,6 (1,59) [1,1; 8,2]	4,6 (1,59) [1,1; 8,2]
Monat 18	-	-	5,0 (1,58) [1,5; 8,6]	5,0 (1,58) [1,5; 8,6]
Monat 24	-	-	5,8 (1,64) [2,2; 9,4]	5,8 (1,64) [2,2; 9,4]
Monat 30	-	-	6,6 (2,07) [2,3; 10,8]	6,6 (2,07) [2,3; 10,8]
Monat 36	-	-	7,6 (1,59) [4,1; 11,2]	7,6 (1,59) [4,1; 11,2]
Monat 42	-	-	8,1 (1,72) [4,4; 11,9]	8,1 (1,72) [4,4; 11,9]

Zeitpunkt	AADC-010 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-011 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-1601 LS-MW (SE) [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien LS-MW (SE) [95%-KI]
Monat 48	-	-	8,3 (1,73) [4,6; 12,1]	8,3 (1,73) [4,6; 12,1]
Monat 54	-	-	8,8 (1,64) [5,2; 12,4]	8,8 (1,64) [5,2; 12,4]
Monat 60	-	-	7,2 (1,64) [3,6; 10,8]	7,2 (1,64) [3,6; 10,8]
CDIT Motorik				
Monat 3	-	-	2,7 (1,58) [-0,8; 6,2]	2,7 (1,58) [-0,8; 6,2]
Monat 6	-	-	5,3 (1,54) [1,8; 8,7]	5,3 (1,54) [1,8; 8,7]
Monat 9	-	-	6,7 (1,72) [3,0; 10,3]	6,7 (1,72) [3,0; 10,3]
Monat 12	-	-	8,6 (1,65) [5,1; 12,2]	8,6 (1,65) [5,1; 12,2]
Monat 18	-	-	13,3 (1,63) [9,8; 16,9]	13,3 (1,63) [9,8; 16,9]
Monat 24	-	-	17,9 (1,72) [14,2; 21,5]	17,9 (1,72) [14,2; 21,5]
Monat 30	-	-	17,4 (2,29) [12,7; 22,1]	17,4 (2,29) [12,7; 22,1]
Monat 36	-	-	19,9 (1,72) [16,2; 23,5]	19,9 (1,72) [16,2; 23,5]
Monat 42	-	-	18,2 (2,28) [13,5; 22,8]	18,2 (2,28) [13,5; 22,8]
Monat 48	-	-	n.b.	n.b.
Monat 54	-	-	16,6 (2,28) [11,9; 21,3]	16,6 (2,28) [11,9; 21,3]
Monat 60	-	-	18,6 (2,28) [13,9; 23,3]	18,6 (2,28) [13,9; 23,3]
CDIT Selbsthilfe				
Monat 3	-	-	1,1 (0,76) [-0,5; 2,7]	1,1 (0,76) [-0,5; 2,7]
Monat 6	-	-	2,1 (0,76) [0,5; 3,7]	2,1 (0,76) [0,5; 3,7]
Monat 9	-	-	1,9 (0,83) [0,2; 3,7]	1,9 (0,83) [0,2; 3,7]
Monat 12	-	-	3,1 (0,83) [1,3; 4,8]	3,1 (0,83) [1,3; 4,8]
Monat 18	-	-	3,8 (0,82) [2,1; 5,5]	3,8 (0,82) [2,1; 5,5]
Monat 24	-	-	5,2 (0,88) [3,4; 7,0]	5,2 (0,88) [3,4; 7,0]
Monat 30	-	-	7,3 (1,25) [4,8; 9,8]	7,3 (1,25) [4,8; 9,8]
Monat 36	-	-	6,6 (0,83) [4,8; 8,3]	6,6 (0,83) [4,8; 8,3]
Monat 42	-	-	6,6 (0,95) [4,6; 8,5]	6,6 (0,95) [4,6; 8,5]

Zeitpunkt	AADC-010 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-011 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-1601 LS-MW (SE) [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien LS-MW (SE) [95%-KI]
Monat 48	-	-	7,4 (0,96) [5,5; 9,4]	7,4 (0,96) [5,5; 9,4]
Monat 54	-	-	7,2 (0,88) [5,4; 9,0]	7,2 (0,88) [5,4; 9,0]
Monat 60	-	-	6,8 (0,88) [5,0; 8,6]	6,8 (0,88) [5,0; 8,6]
CDIIT Sozialverhalten				
Monat 3	-	-	1,1 (1,20) [-1,6; 3,9]	1,1 (1,20) [-1,6; 3,9]
Monat 6	-	-	4,0 (1,20) [1,2; 6,8]	4,0 (1,20) [1,2; 6,8]
Monat 9	-	-	3,6 (1,25) [0,7; 6,4]	3,6 (1,25) [0,7; 6,4]
Monat 12	-	-	4,7 (1,26) [1,8; 7,5]	4,7 (1,26) [1,8; 7,5]
Monat 18	-	-	6,0 (1,25) [3,2; 8,9]	6,0 (1,25) [3,2; 8,9]
Monat 24	-	-	8,2 (1,30) [5,4; 11,1]	8,2 (1,30) [5,4; 11,1]
Monat 30	-	-	9,5 (1,61) [6,2; 12,9]	9,5 (1,61) [6,2; 12,9]
Monat 36	-	-	9,2 (1,26) [6,3; 12,0]	9,2 (1,26) [6,3; 12,0]
Monat 42	-	-	9,6 (1,35) [6,6; 12,5]	9,6 (1,35) [6,6; 12,5]
Monat 48	-	-	8,8 (1,36) [5,8; 11,7]	8,8 (1,36) [5,8; 11,7]
Monat 54	-	-	9,8 (1,30) [7,0; 12,7]	9,8 (1,30) [7,0; 12,7]
Monat 60	-	-	8,8 (1,30) [6,0; 11,7]	8,8 (1,30) [6,0; 11,7]
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der zweite Datenschnitt der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Zur Auswertung wurde ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten Studie (nur für gepoolte Daten), Zeitpunkt, Alter bei Beginn der Gentherapie und Baseline Score genutzt.				
Anz. = Anzahl; CDIIT = Comprehensive Development Inventory of Infants and Toddlers; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Least-Squares Mittelwert; n.b. = nicht berechenbar; Pat. = Patienten; SE = Standardfehler				

Die Auswertung des CDIIT-Fragebogens mittels MMRM bestätigte die Entwicklung der 8 Patienten aus der Studie AADC-1601. Im Gesamtscore ergab sich eine Verbesserung über die Zeit gegenüber Baseline um einen Least-Squares-Mittelwert von 36,4 (95%-KI: [25,1; 47,7]), welcher sich auf die Bereiche „Kognition“ (LS-MW: 6,8), „Sprache“ (5,7), „Motorik“ (13,2), „Selbsthilfe“ (4,9) und „Sozialverhalten“ (6,9) verteilte. Auch zu den einzelnen Zeitpunkten zeigte sich gegenüber Baseline jeweils ein Vorteil.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext: Von einer Übertragbarkeit der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-1601 auf den deutschen Versorgungskontext wird ausgegangen, siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.4 Endpunkt Morbidität: Körperliche Entwicklung – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung von Morbidität: Körperliche Entwicklung – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AADC-010	Unter dem Morbiditätsendpunkt „Körperliche Entwicklung“ wurden die Aspekte Körpergewicht, AADC-bezogene Symptome, Muskelkraft und DTR-Ansprechen (Sehnenreflexe) zusammengefasst. Das Körpergewicht wurde bei den Grunduntersuchungen zu Baseline sowie 3, 6, 9 und 12 Monate nach der Behandlung bestimmt und die Veränderung gegenüber Baseline bzw. der letzten Untersuchung ermittelt. Die AADC-bezogenen Symptome wurden im Rahmen neurologischer Untersuchungen zu Baseline sowie 3, 6, 9 und 12 Monate nach der Behandlung bestimmt. Diese Untersuchungen erfassten neben AADC-bezogenen Symptomen wie Blickkrämpfen, Schlappheit, Körperglied-Dystonien und Stimulus-provozierten Dystonien auch die Entwicklung der Muskelkraft und tiefe Sehnenreflexe (deep tendon reflex, DTR). Die AADC-bezogenen Symptome okulogyre Krise (Blickkrampf), Schlappheit, Körperglied-Dystonie und Stimulus-provozierte Dystonie wurden bei jeder Grunduntersuchung erfasst. Höhere Werte weisen auf das Vorhandensein der Symptome hin, geringere Werte auf deren Abwesenheit. Die Muskelkraft wurde zu Baseline sowie 3, 6, 9 und 12 Monate nach Behandlung für alle vier Extremitäten (I: rechter Arm, II: linker Arm, III: rechtes Bein, IV: linkes Bein) auf einer 6-stufigen Skala erfasst (1 = keine Bewegung bis 6 = normale Muskelkraft). Höhere Scores entsprechen einer normalen Entwicklung der Muskelkraft. Die Sehnenreflexe der vier Extremitäten wurden zu Baseline sowie 3, 6, 9 und 12 Monate nach Behandlung auf einer 5-stufigen Skala (1 = keine Reaktion bis 4 = lebhaft, überaktive Reaktion mit Klonus) erfasst. Eine normale Ausprägung der tiefen Sehnenreflexe entspricht einem Wert von 3 auf der 5-stufigen Skala; geringere Werte weisen auf keine bzw. eine zu geringe Reaktion hin, höhere Werte auf eine überaktive Reaktion. Analysen: Für das Körpergewicht wird dargestellt: - Absolutwerte, Mittelwert mit Standardabweichung (SD) und 95%-Konfidenzintervall (KI), Median (Minimum – Maximum), analysiert für jeden Zeitpunkt auf Basis der ITT-Population wie beobachtet (ohne Imputation fehlender Werte) - Veränderung gegenüber Baseline, Mittelwert mit Standardabweichung (SD) und 95%-KI, Median (Minimum – Maximum), analysiert für jeden Zeitpunkt auf Basis der ITT-Population wie beobachtet (ohne Imputation fehlender Werte). - Veränderung gegenüber Baseline, analysiert auf Basis der ITT-Population mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholung (Mixed Model Repeated Measures, MMRM) mit den Kovariaten Studie (für gepoolte Daten), Zeitpunkt, Alter bei Beginn der Gentherapie und Baseline-Score. Dargestellt wird der Least-Square-Mittelwert (LS-MW) mit Standardfehler (SE) und 95%-KI über den gesamten Zeitraum sowie für jeden Zeitpunkt nach Baseline. Für die AADC-bezogenen Symptome (oculogyre Krise, Schlappheit, Körperglied-Dystonie, Stimulus-provozierte Dystonie) wird dargestellt: - Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis (Symptom), mit 95%-KI, analysiert für jeden Zeitpunkt auf Basis der ITT-Population, fehlende Werte wurden mittels Non-Responder-Imputation (NRI) ersetzt

	- Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis (Symptom), mit 95%-KI, analysiert für jeden Zeitpunkt auf Basis der ITT-Population wie beobachtet (ohne Imputation fehlender Werte) Für die Muskelkraft wird dargestellt: - Anzahl und Anteil der Patienten der Patienten pro Kategorie für die Muskelkraft (1 = keine Bewegung bis 6 = normale Muskelkraft, sowie fehlende Werte), analysiert für jeden Zeitpunkt auf Basis der ITT-Population wie beobachtet (ohne Imputation fehlender Werte) - Absolutwerte, Mittelwert mit Standardabweichung (SD) und 95%-KI, Median (Minimum – Maximum), analysiert für jeden Zeitpunkt auf Basis der ITT-Population wie beobachtet (ohne Imputation fehlender Werte) - Veränderung gegenüber Baseline, Mittelwert mit Standardabweichung (SD) und 95%-KI, Median (Minimum – Maximum), analysiert für jeden Zeitpunkt auf Basis der ITT-Population wie beobachtet (ohne Imputation fehlender Werte). - Veränderung gegenüber Baseline, analysiert auf Basis der ITT-Population mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholung (Mixed Model Repeated Measures, MMRM) mit den Kovariaten Studie (für gepoolte Daten), Alter bei Beginn der Gentherapie und Baseline-Score. Dargestellt wird der Least-Square-Mittelwert (LS-MW) mit Standardfehler (SE) und 95%-KI über den gesamten Zeitraum sowie für jeden Zeitpunkt nach Baseline. Für das DTR-Ansprechen (Sehnenreflexe) wird dargestellt: - Anzahl und Anteil der Patienten der Patienten pro Kategorie für die Muskelkraft (1 = keine Bewegung bis 6 = normale Muskelkraft, sowie fehlende Werte), analysiert für jeden Zeitpunkt auf Basis der ITT-Population wie beobachtet (ohne Imputation fehlender Werte) Es wurde jeweils der zweite Datenschnitt der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Die Daten werden auch gepoolt für die AADC-Studien dargestellt.
AADC-011	Unter dem Morbiditätsendpunkt „Körperliche Entwicklung“ wurden die Aspekte Körpergewicht, Symptome, Muskelkraft und DTR-Ansprechen (Sehnenreflexe) zusammengefasst. Der Morbiditätsendpunkt „Körperliche Entwicklung“ wurde in der Studie AADC-011 analog zur Studie AADC-010 erfasst und ausgewertet. Die Daten werden auch gepoolt für die AADC-Studien dargestellt.
AADC-1601	Unter dem Morbiditätsendpunkt „Körperliche Entwicklung“ wurden die Aspekte Körpergewicht, Symptome, Muskelkraft und DTR-Ansprechen (Sehnenreflexe) zusammengefasst. Der Morbiditätsendpunkt „Körperliche Entwicklung“ wurde in der Studie AADC-1601 analog zur Studie AADC-010 ausgewertet. Die Daten werden auch gepoolt für die AADC-Studien dargestellt. Erhebungszeitpunkte: Körpergewicht zu Baseline sowie monatlich bis 12 Monate nach der Behandlung und danach alle 6 Monate bis Monat 60; AADC-bezogene Symptome (neurologische Untersuchungen) zu Baseline sowie monatlich bis 12 Monate nach der Behandlung; Muskelkraft und Sehnenreflexe zu Baseline sowie jeden Monat bis Monat 12.
Natürliche Kohorte (NHDB)	Es liegen keine Daten für diesen Endpunkt vor.

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.

Da die Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-1601 keine RCT sind, kann entsprechend den Dossievorgaben keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotentials vorgenommen werden. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte nicht verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Verzerrungsaspekte vor.

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.

4.3.2.3.3.4.1 Körpergewicht

Tabelle 4-66: Ergebnisse für "Morbidität: Körperliche Entwicklung - Körpergewicht, Absolutwerte" aus weiteren Untersuchungen.

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

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 11	8	5 / 3	15,86 (5,57)	8,94; 22,78	12,90 (10,00 - 22,60)
	Monat 12	8	7 / 1	14,69 (4,33)	10,68; 18,69	12,80 (9,50 - 21,00)
	Monat 18	8	4 / 4	14,35 (1,07)	12,65; 16,05	14,05 (13,50 - 15,80)
	Monat 24	8	4 / 4	16,64 (3,16)	11,61; 21,67	15,78 (14,00 - 21,00)
	Monat 30	8	4 / 4	17,75 (2,41)	13,91; 21,59	17,30 (15,40 - 21,00)
	Monat 36	8	3 / 5	17,93 (2,66)	11,33; 24,54	16,50 (16,30 - 21,00)
	Monat 42	8	2 / 6	19,80 (3,11)	-8,15; 47,75	19,80 (17,60 - 22,00)
	Monat 48	8	3 / 5	20,73 (3,75)	11,41; 30,06	22,80 (16,40 - 23,00)
	Monat 60	8	4 / 4	20,48 (4,03)	14,07; 26,88	21,10 (15,00 - 24,70)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	21 / 0	11,99 (3,58)	10,36; 13,62	10,50 (7,70 - 20,50)
	Monat 1	21	8 / 13	11,81 (2,46)	9,75; 13,87	11,78 (8,30 - 16,00)
	Monat 2	21	7 / 14	12,27 (3,20)	9,31; 15,23	11,50 (9,00 - 17,00)
	Monat 3	21	13 / 8	12,25 (2,49)	10,74; 13,75	12,20 (9,00 - 17,30)
	Monat 4	21	7 / 14	12,86 (3,00)	10,08; 15,63	11,00 (9,90 - 17,10)
	Monat 5	21	7 / 14	13,36 (3,16)	10,44; 16,28	11,90 (10,20 - 18,00)
	Monat 6	21	15 / 6	12,82 (2,86)	11,23; 14,41	11,20 (9,30 - 18,80)
	Monat 7	21	7 / 14	14,20 (3,55)	10,92; 17,48	12,60 (11,00 - 19,40)
	Monat 8	21	6 / 15	13,62 (3,25)	10,21; 17,02	12,05 (11,10 - 19,00)
	Monat 9	21	15 / 6	14,22 (4,72)	11,61; 16,83	12,00 (11,00 - 26,00)
	Monat 10	21	6 / 15	15,72 (4,90)	10,58; 20,86	14,40 (11,00 - 23,00)
	Monat 11	21	5 / 16	15,86 (5,57)	8,94; 22,78	12,90 (10,00 - 22,60)
	Monat 12	21	19 / 2	15,19 (4,51)	13,02; 17,36	13,20 (9,50 - 27,00)
	Monat 18	20	4 / 16	14,35 (1,07)	12,65; 16,05	14,05 (13,50 - 15,80)
	Monat 24	20	4 / 16	16,64 (3,16)	11,61; 21,67	15,78 (14,00 - 21,00)
	Monat 30	19	4 / 15	17,75 (2,41)	13,91; 21,59	17,30 (15,40 - 21,00)
	Monat 36	18	3 / 15	17,93 (2,66)	11,33; 24,54	16,50 (16,30 - 21,00)
	Monat 42	16	2 / 14	19,80 (3,11)	-8,15; 47,75	19,80 (17,60 - 22,00)
	Monat 48	16	3 / 13	20,73 (3,75)	11,41; 30,06	22,80 (16,40 - 23,00)
	Monat 60	12	4 / 8	20,48 (4,03)	14,07; 26,88	21,10 (15,00 - 24,70)
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der zweite Datenschnitt der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt.						
Fehlende Werte wurden nicht ersetzt, die Auswertung erfolgte wie beobachtet.						
Anz. = Anzahl; KI = Konfidenzintervall; Pat. = Patienten; SD = Standardabweichung						

Das Körpergewicht der Patienten aller drei Studien betrug zu Baseline 10,50 kg im Median und stieg im ersten Jahr der Beobachtung auf 13,20 kg. Der Gewichtszuwachs war dabei im ersten Jahr in allen drei Studien vergleichbar. In der Studie AADC-1601 wurde das Körpergewicht auch darüber hinaus bis 60 Monate nach der Behandlung erfasst, wobei das Gewicht im Median bei 21,10 kg lag. Auch wenn eine vergleichende Einordnung dieser Entwicklung nur unter Berücksichtigung des Alters der Patienten geschehen kann, ist eine klare Zunahme des Körpergewichts nach der Behandlung zu erkennen.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für "Morbidität: Körperliche Entwicklung - Körpergewicht, Veränderung gegenüber Baseline" aus weiteren Untersuchungen.

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
Gewicht, Veränderung gegenüber Baseline						
AADC-010	Monat 3	10	2 / 8	1,12 (0,25)	-1,17; 3,41	1,12 (0,94 - 1,30)
	Monat 6	10	4 / 6	0,76 (1,20)	-1,15; 2,67	1,22 (-1,00 - 1,60)
	Monat 9	10	7 / 3	2,15 (2,05)	0,25; 4,04	1,94 (-1,00 - 5,50)
	Monat 12	10	9 / 1	3,39 (2,05)	1,82; 4,96	3,54 (0,90 - 6,50)
AADC-011	Monat 3	3	3 / 0	1,17 (0,59)	-0,29; 2,62	1,40 (0,50 - 1,60)
	Monat 6	3	3 / 0	0,33 (0,99)	-2,12; 2,78	0,80 (-0,80 - 1,00)
	Monat 9	3	3 / 0	0,77 (0,95)	-1,59; 3,13	0,80 (-0,20 - 1,70)
	Monat 12	3	3 / 0	1,77 (1,14)	-1,06; 4,59	2,10 (0,50 - 2,70)
AADC-1601	Monat 1	8	8 / 0	0,32 (1,62)	-1,04; 1,68	-0,10 (-1,00 - 4,10)
	Monat 2	8	7 / 1	0,94 (2,87)	-1,71; 3,60	0,20 (-1,60 - 7,10)
	Monat 3	8	8 / 0	1,36 (2,73)	-0,92; 3,64	0,55 (-0,90 - 7,40)
	Monat 4	8	7 / 1	1,53 (3,13)	-1,37; 4,42	0,60 (-2,10 - 7,20)
	Monat 5	8	7 / 1	2,03 (3,41)	-1,12; 5,18	0,90 (-1,20 - 8,10)
	Monat 6	8	8 / 0	2,34 (3,58)	-0,65; 5,33	1,40 (-1,20 - 8,90)
	Monat 7	8	7 / 1	2,87 (4,05)	-0,87; 6,61	1,20 (-1,00 - 9,50)
	Monat 8	8	6 / 2	2,05 (3,41)	-1,52; 5,62	1,35 (-0,80 - 8,50)
	Monat 9	8	5 / 3	4,80 (5,87)	-2,49; 12,09	2,20 (-1,10 - 13,10)
	Monat 10	8	6 / 2	4,23 (5,73)	-1,78; 10,24	2,05 (-1,00 - 13,10)
	Monat 11	8	5 / 3	5,48 (5,77)	-1,68; 12,64	3,10 (-0,30 - 12,70)
	Monat 12	8	7 / 1	3,99 (4,47)	-0,14; 8,12	2,90 (-0,30 - 10,50)
	Monat 18	8	4 / 4	3,88 (1,41)	1,63; 6,12	3,45 (2,70 - 5,90)
	Monat 24	8	4 / 4	5,84 (3,51)	0,25; 11,43	4,22 (3,80 - 11,10)
	Monat 30	8	4 / 4	7,10 (3,38)	1,73; 12,47	7,20 (3,50 - 10,50)
	Monat 36	8	3 / 5	7,23 (4,65)	-4,31; 18,77	5,90 (3,40 - 12,40)
	Monat 42	8	2 / 6	10,60 (3,96)	-24,98; 46,18	10,60 (7,80 - 13,40)
	Monat 48	8	3 / 5	11,30 (4,14)	1,02; 21,58	12,90 (6,60 - 14,40)
	Monat 60	8	4 / 4	9,97 (4,91)	2,15; 17,80	9,60 (4,60 - 16,10)
Gepoolte AADC-Studien	Monat 1	21	8 / 13	0,32 (1,62)	-1,04; 1,68	-0,10 (-1,00 - 4,10)
	Monat 2	21	7 / 14	0,94 (2,87)	-1,71; 3,60	0,20 (-1,60 - 7,10)
	Monat 3	21	13 / 8	1,28 (2,10)	0,01; 2,55	0,90 (-0,90 - 7,40)
	Monat 4	21	7 / 14	1,53 (3,13)	-1,37; 4,42	0,60 (-2,10 - 7,20)
	Monat 5	21	7 / 14	2,03 (3,41)	-1,12; 5,18	0,90 (-1,20 - 8,10)
	Monat 6	21	15 / 6	1,52 (2,77)	-0,02; 3,05	1,00 (-1,20 - 8,90)
	Monat 7	21	7 / 14	2,87 (4,05)	-0,87; 6,61	1,20 (-1,00 - 9,50)
	Monat 8	21	6 / 15	2,05 (3,41)	-1,52; 5,62	1,35 (-0,80 - 8,50)
	Monat 9	21	15 / 6	2,76 (3,78)	0,66; 4,85	1,70 (-1,10 - 13,10)
	Monat 10	21	6 / 15	4,23 (5,73)	-1,78; 10,24	2,05 (-1,00 - 13,10)
	Monat 11	21	5 / 16	5,48 (5,77)	-1,68; 12,64	3,10 (-0,30 - 12,70)
	Monat 12	21	19 / 2	3,35 (3,04)	1,89; 4,82	2,70 (-0,30 - 10,50)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 18	20	4 / 16	3,88 (1,41)	1,63; 6,12	3,45 (2,70 - 5,90)
	Monat 24	20	4 / 16	5,84 (3,51)	0,25; 11,43	4,22 (3,80 - 11,10)
	Monat 30	19	4 / 15	7,10 (3,38)	1,73; 12,47	7,20 (3,50 - 10,50)
	Monat 36	18	3 / 15	7,23 (4,65)	-4,31; 18,77	5,90 (3,40 - 12,40)
	Monat 42	16	2 / 14	10,60 (3,96)	-24,98; 46,18	10,60 (7,80 - 13,40)
	Monat 48	16	3 / 13	11,30 (4,14)	1,02; 21,58	12,90 (6,60 - 14,40)
	Monat 60	12	4 / 8	9,97 (4,91)	2,15; 17,80	9,60 (4,60 - 16,10)
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der zweite Datenschnitt der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt, die Auswertung erfolgte wie beobachtet.						
Anz. = Anzahl; KI = Konfidenzintervall; Pat. = Patienten; SD = Standardabweichung						

Bei Betrachtung der Veränderung des Körpergewichts gegenüber Baseline zeigte sich im ersten Monat nach der Behandlung eine leichte Gewichtsabnahme um 100 g im Median. In den darauffolgenden Monaten stieg das Körpergewicht der Patienten dann jedoch kontinuierlich an und erreichte einen Zuwachs um bis zu 12,90 kg (Median) gegenüber Baseline nach 48 Monaten. Somit ist in allen drei Studien eine klare Zunahme des Körpergewichts nach der Behandlung zu erkennen.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für "Morbidity: Körperliche Entwicklung - Körpergewicht, Änderung im Vergleich zu Baseline, gemischtes Modell" aus weiteren Untersuchungen.

Endpunkt	AADC-010		AADC-011		AADC-1601		Gepoolte AADC-Studien	
	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]
Gewicht	10	1,7 (0,60) [0,4; 3,1] ^a	3	1,0 (2,19) [-4,4; 6,4] ^a	8	4,8 (1,13) [1,9; 7,7]	21	3,9 (0,65) [2,6; 5,3]
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der zweite Datenschnitt der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Zur Auswertung wurde ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten Studie (nur für gepoolte Daten), Zeitpunkt, Alter bei Beginn der Gentherapie und Baseline Score genutzt. a: Konvergenzkriterien erfüllt, aber finale Hessematrix ist nicht positiv definit.								
Anz. = Anzahl; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Least-Squares Mittelwert; Pat. = Patienten; SE = Standardfehler								

Tabelle 4-69: Ergebnisse für "Morbidity: Körperliche Entwicklung - Körpergewicht, gemischtes Modell, Least-Squares Mittelwerte pro Zeitpunkt" aus weiteren Untersuchungen.

Zeitpunkt	AADC-010 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-011 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-1601 LS-MW (SE) [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien LS-MW (SE) [95%-KI]
Gewicht				

Zeitpunkt	AADC-010 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-011 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-1601 LS-MW (SE) [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien LS-MW (SE) [95%-KI]
Monat 1	-	-	0,5 (1,29) [-2,5; 3,4]	-0,4 (0,88) [-2,2; 1,3]
Monat 2	-	-	1,0 (1,32) [-1,9; 4,0]	0,2 (0,91) [-1,6; 2,0]
Monat 3	0,5 (0,73) [-1,0; 2,1]	1,2 (0,52) [-0,1; 2,4]	1,5 (1,29) [-1,5; 4,4]	1,0 (0,75) [-0,5; 2,6]
Monat 4	-	-	1,6 (1,32) [-1,3; 4,6]	0,8 (0,91) [-1,0; 2,6]
Monat 5	-	-	2,1 (1,32) [-0,8; 5,1]	1,3 (0,91) [-0,5; 3,1]
Monat 6	1,1 (0,65) [-0,4; 2,5]	0,3 (0,52) [-0,9; 1,6]	2,5 (1,29) [-0,5; 5,4]	1,5 (0,73) [0,0; 3,0]
Monat 7	-	-	3,0 (1,32) [-0,0; 5,9]	2,1 (0,91) [0,3; 3,9]
Monat 8	-	-	3,1 (1,35) [0,1; 6,1]	2,3 (0,95) [0,4; 4,2]
Monat 9	2,1 (0,61) [0,7; 3,4]	0,8 (0,52) [-0,5; 2,0]	4,4 (1,39) [1,4; 7,5]	2,7 (0,73) [1,2; 4,2]
Monat 10	-	-	4,0 (1,35) [1,0; 7,0]	3,2 (0,95) [1,3; 5,1]
Monat 11	-	-	4,6 (1,39) [1,6; 7,7]	3,8 (1,00) [1,8; 5,7]
Monat 12	3,2 (0,59) [1,8; 4,6]	1,8 (0,52) [0,5; 3,0]	3,7 (1,32) [0,7; 6,7]	3,1 (0,70) [1,7; 4,5]
Monat 18	-	-	5,6 (1,45) [2,5; 8,7]	4,7 (1,07) [2,6; 6,8]
Monat 24	-	-	6,2 (1,46) [3,1; 9,4]	5,4 (1,07) [3,2; 7,5]
Monat 30	-	-	7,4 (1,45) [4,3; 10,6]	6,6 (1,07) [4,5; 8,7]
Monat 36	-	-	8,9 (1,55) [5,6; 12,1]	8,0 (1,18) [5,7; 10,3]
Monat 42	-	-	11,3 (1,73) [7,8; 14,9]	10,5 (1,38) [7,8; 13,2]
Monat 48	-	-	9,9 (1,55) [6,6; 13,2]	9,0 (1,18) [6,7; 11,4]
Monat 60	-	-	9,8 (1,45) [6,6; 12,9]	8,9 (1,07) [6,8; 11,0]
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der zweite Datenschnitt der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Zur Auswertung wurde ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten Studie (nur für gepoolte Daten), Zeitpunkt, Alter bei Beginn der Gentherapie und Baseline Score genutzt.				
Anz. = Anzahl; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Least-Squares Mittelwert; n.b. = nicht berechenbar; Pat. = Patienten; SE = Standardfehler				

Die Analyse des Körpergewichts mittels MMRM ergab in der Gesamtbetrachtung aller drei Studien über den gesamten Studienzeitraum eine Zunahme um einen Least-Squares-Mittelwert

von 3,9 kg (95%-KI: [2,6; 5,3]), zu welchem die Studie AADC-1601 mit einem Least-Squares-Mittelwert von 4,8 kg aufgrund der längeren Beobachtungsdauer maßgeblich beiträgt.

Die MMRM-Auswertung zur Entwicklung des Körpergewichts nach Erfassungszeitpunkten offenbart gleichermaßen einen kontinuierlichen Anstieg des Körpergewichts der Patienten aller drei Studien. Der Least-Squares-Mittelwert gegenüber Baseline war zum ersten, nur in der Studie AADC-1601 erfassten Erhebungszeitraum (Monat 1) noch negativ (−0,4 kg), im weiteren Verlauf der Nachbeobachtungsdauer steigen dann aber die Least-Squares-Mittelwerte für das Körpergewicht gegenüber Baseline kontinuierlich an (bis zu 10,5 kg zu Monat 42).

4.3.2.3.4.2 AADC-bezogene Symptome

Tabelle 4-70: Ergebnisse für "Morbidität: Körperliche Entwicklung - Symptome (NRI)" aus weiteren Untersuchungen.

Zeitpunkt	AADC-010		AADC-011		AADC-1601		Gepoolte AADC-Studien	
	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)
Oculogyre Krise (Blickkrampf, NRI)								
Baseline	6/10 60,0 [26,2; 87,8]	2 (20,0)	3/3 100,0 [29,2; 100,0]	0 (0,0)	6/8 75,0 [34,9; 96,8]	0 (0,0)	15/21 71,4 [47,8; 88,7]	2 (9,5)
Monat 1	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	7/8 87,5 [47,3; 99,7]	1 (12,5)	7/21 33,3 [14,6; 57,0]	14 (66,7)
Monat 2	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	5/8 62,5 [24,5; 91,5]	3 (37,5)	5/21 23,8 [8,2; 47,2]	16 (76,2)
Monat 3	5/10 50,0 [18,7; 81,3]	3 (30,0)	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	0 (0,0)	6/8 75,0 [34,9; 96,8]	2 (25,0)	13/21 61,9 [38,4; 81,9]	5 (23,8)
Monat 4	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	6/8 75,0 [34,9; 96,8]	2 (25,0)	6/21 28,6 [11,3; 52,2]	15 (71,4)
Monat 5	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	5/8 62,5 [24,5; 91,5]	3 (37,5)	5/21 23,8 [8,2; 47,2]	16 (76,2)
Monat 6	6/10 60,0 [26,2; 87,8]	2 (20,0)	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	0 (0,0)	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	6 (75,0)	10/21 47,6 [25,7; 70,2]	8 (38,1)
Monat 7	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	4 (50,0)	4/21 19,0 [5,4; 41,9]	17 (81,0)
Monat 8	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	4 (50,0)	4/21 19,0 [5,4; 41,9]	17 (81,0)

Zeitpunkt	AADC-010		AADC-011		AADC-1601		Gepoolte AADC-Studien	
	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)
Monat 9	5/10 50,0 [18,7; 81,3]	4 (40,0)	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0 (0,0)	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	5 (62,5)	8/21 38,1 [18,1; 61,6]	9 (42,9)
Monat 10	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	4 (50,0)	4/21 19,0 [5,4; 41,9]	17 (81,0)
Monat 11	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	5/8 62,5 [24,5; 91,5]	3 (37,5)	5/21 23,8 [8,2; 47,2]	16 (76,2)
Monat 12	5/10 50,0 [18,7; 81,3]	3 (30,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0 (0,0)	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	6 (75,0)	7/21 33,3 [14,6; 57,0]	9 (42,9)
Schlappheit (NRI)								
Baseline	5/10 50,0 [18,7; 81,3]	2 (20,0)	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	0 (0,0)	6/8 75,0 [34,9; 96,8]	0 (0,0)	13/21 61,9 [38,4; 81,9]	2 (9,5)
Monat 1	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	1 (12,5)	4/21 19,0 [5,4; 41,9]	14 (66,7)
Monat 2	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	3 (37,5)	3/21 14,3 [3,0; 36,3]	16 (76,2)
Monat 3	1/10 10,0 [0,3; 44,5]	3 (30,0)	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0 (0,0)	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	2 (25,0)	3/21 14,3 [3,0; 36,3]	5 (23,8)
Monat 4	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	2 (25,0)	2/21 9,5 [1,2; 30,4]	15 (71,4)
Monat 5	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	3 (37,5)	1/21 4,8 [0,1; 23,8]	16 (76,2)
Monat 6	1/10 10,0 [0,3; 44,5]	2 (20,0)	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	0 (0,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	6 (75,0)	3/21 14,3 [3,0; 36,3]	8 (38,1)
Monat 7	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	4 (50,0)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	17 (81,0)
Monat 8	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	4 (50,0)	2/21 9,5 [1,2; 30,4]	17 (81,0)
Monat 9	2/10 20,0 [2,5; 55,6]	4 (40,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0 (0,0)	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	5 (62,5)	3/21 14,3 [3,0; 36,3]	9 (42,9)
Monat 10	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	4 (50,0)	2/21 9,5 [1,2; 30,4]	17 (81,0)

Zeitpunkt	AADC-010		AADC-011		AADC-1601		Gepoolte AADC-Studien	
	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)
Monat 11	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	3 (37,5)	2/21 9,5 [1,2; 30,4]	16 (76,2)
Monat 12	3/10 30,0 [6,7; 65,2]	3 (30,0)	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0 (0,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	6 (75,0)	4/21 19,0 [5,4; 41,9]	9 (42,9)
Körperglied-Dystonie (NRI)								
Baseline	6/10 60,0 [26,2; 87,8]	2 (20,0)	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	0 (0,0)	7/8 87,5 [47,3; 99,7]	0 (0,0)	15/21 71,4 [47,8; 88,7]	2 (9,5)
Monat 1	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	1 (12,5)	3/21 14,3 [3,0; 36,3]	14 (66,7)
Monat 2	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	3 (37,5)	3/21 14,3 [3,0; 36,3]	16 (76,2)
Monat 3	2/10 20,0 [2,5; 55,6]	3 (30,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0 (0,0)	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	2 (25,0)	4/21 19,0 [5,4; 41,9]	5 (23,8)
Monat 4	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	2 (25,0)	3/21 14,3 [3,0; 36,3]	15 (71,4)
Monat 5	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	5/8 62,5 [24,5; 91,5]	3 (37,5)	5/21 23,8 [8,2; 47,2]	16 (76,2)
Monat 6	2/10 20,0 [2,5; 55,6]	2 (20,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0 (0,0)	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	6 (75,0)	3/21 14,3 [3,0; 36,3]	8 (38,1)
Monat 7	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	4 (50,0)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	17 (81,0)
Monat 8	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	4 (50,0)	1/21 4,8 [0,1; 23,8]	17 (81,0)
Monat 9	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	4 (40,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0 (0,0)	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	5 (62,5)	2/21 9,5 [1,2; 30,4]	9 (42,9)
Monat 10	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	4 (50,0)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	17 (81,0)
Monat 11	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	3 (37,5)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	16 (76,2)
Monat 12	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	3 (30,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0 (0,0)	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	6 (75,0)	1/21 4,8 [0,1; 23,8]	9 (42,9)
Stimulus-provozierte Dystonie (NRI)								

Zeitpunkt	AADC-010		AADC-011		AADC-1601		Gepoolte AADC-Studien	
	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)
Baseline	2/10 20,0 [2,5; 55,6]	2 (20,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0 (0,0)	5/8 62,5 [24,5; 91,5]	0 (0,0)	7/21 33,3 [14,6; 57,0]	2 (9,5)
Monat 1	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1 (12,5)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	14 (66,7)
Monat 2	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	3 (37,5)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	16 (76,2)
Monat 3	1/10 10,0 [0,3; 44,5]	3 (30,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0 (0,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	2 (25,0)	1/21 4,8 [0,1; 23,8]	5 (23,8)
Monat 4	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	2 (25,0)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	15 (71,4)
Monat 5	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	3 (37,5)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	16 (76,2)
Monat 6	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	2 (20,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0 (0,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	6 (75,0)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	8 (38,1)
Monat 7	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	4 (50,0)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	17 (81,0)
Monat 8	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	4 (50,0)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	17 (81,0)
Monat 9	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	4 (40,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0 (0,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	5 (62,5)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	9 (42,9)
Monat 10	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	4 (50,0)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	17 (81,0)
Monat 11	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	3 (37,5)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	16 (76,2)
Monat 12	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	3 (30,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0 (0,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	6 (75,0)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	9 (42,9)
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der zweite Datenschnitt der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Fehlende Werte wurden mit Hilfe der Non-Responder-Imputation ersetzt.								
KI = Konfidenzintervall; imp. Beob. = Anzahl imputierter Beobachtungen; Pat. = Patienten; N = Anzahl Patienten in der Studie; NRI = Non-Responder Imputation								

Tabelle 4-71: Ergebnisse für "Morbidität: Körperliche Entwicklung - Symptome (wie beobachtet)" aus weiteren Untersuchungen.

Zeitpunkt	AADC-010	AADC-011	AADC-1601	Gepoolte AADC-Studien
	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
Oculogyre Krise (Blickkrampf, wie beobachtet)				
Baseline	6/8 75,0 [34,9; 96,8]	3/3 100,0 [29,2; 100,0]	6/8 75,0 [34,9; 96,8]	15/19 78,9 [54,4; 93,9]
Monat 1	-	-	7/7 100,0 [59,0; 100,0]	7/7 100,0 [59,0; 100,0]
Monat 2	-	-	5/5 100,0 [47,8; 100,0]	5/5 100,0 [47,8; 100,0]
Monat 3	5/7 71,4 [29,0; 96,3]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	6/6 100,0 [54,1; 100,0]	13/16 81,2 [54,4; 96,0]
Monat 4	-	-	6/6 100,0 [54,1; 100,0]	6/6 100,0 [54,1; 100,0]
Monat 5	-	-	5/5 100,0 [47,8; 100,0]	5/5 100,0 [47,8; 100,0]
Monat 6	6/8 75,0 [34,9; 96,8]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	2/2 100,0 [15,8; 100,0]	10/13 76,9 [46,2; 95,0]
Monat 7	-	-	4/4 100,0 [39,8; 100,0]	4/4 100,0 [39,8; 100,0]
Monat 8	-	-	4/4 100,0 [39,8; 100,0]	4/4 100,0 [39,8; 100,0]
Monat 9	5/6 83,3 [35,9; 99,6]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	8/12 66,7 [34,9; 90,1]
Monat 10	-	-	4/4 100,0 [39,8; 100,0]	4/4 100,0 [39,8; 100,0]
Monat 11	-	-	5/5 100,0 [47,8; 100,0]	5/5 100,0 [47,8; 100,0]
Monat 12	5/7 71,4 [29,0; 96,3]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2/2 100,0 [15,8; 100,0]	7/12 58,3 [27,7; 84,8]
Schlappheit (wie beobachtet)				
Baseline	5/8 62,5 [24,5; 91,5]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	6/8 75,0 [34,9; 96,8]	13/19 68,4 [43,4; 87,4]
Monat 1	-	-	4/7 57,1 [18,4; 90,1]	4/7 57,1 [18,4; 90,1]
Monat 2	-	-	3/5 60,0 [14,7; 94,7]	3/5 60,0 [14,7; 94,7]
Monat 3	1/7 14,3 [0,4; 57,9]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	1/6 16,7 [0,4; 64,1]	3/16 18,8 [4,0; 45,6]
Monat 4	-	-	2/6 33,3 [4,3; 77,7]	2/6 33,3 [4,3; 77,7]
Monat 5	-	-	1/5 20,0 [0,5; 71,6]	1/5 20,0 [0,5; 71,6]
Monat 6	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	0/2 0,0 [0,0; 84,2]	3/13 23,1 [5,0; 53,8]
Monat 7	-	-	0/4 0,0 [0,0; 60,2]	0/4 0,0 [0,0; 60,2]
Monat 8	-	-	2/4 50,0 [6,8; 93,2]	2/4 50,0 [6,8; 93,2]

Zeitpunkt	AADC-010	AADC-011	AADC-1601	Gepoolte AADC-Studien
	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
Monat 9	2/6 33,3 [4,3; 77,7]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	3/12 25,0 [5,5; 57,2]
Monat 10	-	-	2/4 50,0 [6,8; 93,2]	2/4 50,0 [6,8; 93,2]
Monat 11	-	-	2/5 40,0 [5,3; 85,3]	2/5 40,0 [5,3; 85,3]
Monat 12	3/7 42,9 [9,9; 81,6]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/2 0,0 [0,0; 84,2]	4/12 33,3 [9,9; 65,1]
Körperglied-Dystonie (wie beobachtet)				
Baseline	6/8 75,0 [34,9; 96,8]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	7/8 87,5 [47,3; 99,7]	15/19 78,9 [54,4; 93,9]
Monat 1	-	-	3/7 42,9 [9,9; 81,6]	3/7 42,9 [9,9; 81,6]
Monat 2	-	-	3/5 60,0 [14,7; 94,7]	3/5 60,0 [14,7; 94,7]
Monat 3	2/7 28,6 [3,7; 71,0]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2/6 33,3 [4,3; 77,7]	4/16 25,0 [7,3; 52,4]
Monat 4	-	-	3/6 50,0 [11,8; 88,2]	3/6 50,0 [11,8; 88,2]
Monat 5	-	-	5/5 100,0 [47,8; 100,0]	5/5 100,0 [47,8; 100,0]
Monat 6	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/2 50,0 [1,3; 98,7]	3/13 23,1 [5,0; 53,8]
Monat 7	-	-	0/4 0,0 [0,0; 60,2]	0/4 0,0 [0,0; 60,2]
Monat 8	-	-	1/4 25,0 [0,6; 80,6]	1/4 25,0 [0,6; 80,6]
Monat 9	0/6 0,0 [0,0; 45,9]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	2/12 16,7 [2,1; 48,4]
Monat 10	-	-	0/4 0,0 [0,0; 60,2]	0/4 0,0 [0,0; 60,2]
Monat 11	-	-	0/5 0,0 [0,0; 52,2]	0/5 0,0 [0,0; 52,2]
Monat 12	0/7 0,0 [0,0; 41,0]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/2 50,0 [1,3; 98,7]	1/12 8,3 [0,2; 38,5]
Stimulus-provozierte Dystonie (wie beobachtet)				
Baseline	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	5/8 62,5 [24,5; 91,5]	7/19 36,8 [16,3; 61,6]
Monat 1	-	-	0/7 0,0 [0,0; 41,0]	0/7 0,0 [0,0; 41,0]
Monat 2	-	-	0/5 0,0 [0,0; 52,2]	0/5 0,0 [0,0; 52,2]
Monat 3	1/7 14,3 [0,4; 57,9]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/6 0,0 [0,0; 45,9]	1/16 6,2 [0,2; 30,2]
Monat 4	-	-	0/6 0,0 [0,0; 45,9]	0/6 0,0 [0,0; 45,9]
Monat 5	-	-	0/5 0,0 [0,0; 52,2]	0/5 0,0 [0,0; 52,2]

Zeitpunkt	AADC-010	AADC-011	AADC-1601	Gepoolte AADC-Studien
	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
Monat 6	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/2 0,0 [0,0; 84,2]	0/13 0,0 [0,0; 24,7]
Monat 7	-	-	0/4 0,0 [0,0; 60,2]	0/4 0,0 [0,0; 60,2]
Monat 8	-	-	0/4 0,0 [0,0; 60,2]	0/4 0,0 [0,0; 60,2]
Monat 9	0/6 0,0 [0,0; 45,9]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/12 0,0 [0,0; 26,5]
Monat 10	-	-	0/4 0,0 [0,0; 60,2]	0/4 0,0 [0,0; 60,2]
Monat 11	-	-	0/5 0,0 [0,0; 52,2]	0/5 0,0 [0,0; 52,2]
Monat 12	0/7 0,0 [0,0; 41,0]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/2 0,0 [0,0; 84,2]	0/12 0,0 [0,0; 26,5]
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der zweite Datenschnitt der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt, die Auswertung erfolgte mit den Werten wie beobachtet.				
KI = Konfidenzintervall; imp. Beob. = Anzahl imputierter Beobachtungen; Pat. = Patienten; N = Anzahl Patienten in der Studie; OBS = wie beobachtet				

Die Auswertung der AADC-bezogenen Symptome oculogyre Krise (Blickkrampf), Schlappeheit, Körperglied-Dystonie und Stimulus-provozierte Dystonie zeigte in der Gesamtbetrachtung eine Reduktion der Symptome während der Nachbeobachtungsdauer.

Bei der Analyse mit Non-Responder-Imputation für fehlende Werte zeigte sich in der gepoolten Analyse aller drei Studien zu Baseline bei 71,4% der Patienten das Symptom oculogyre Krise (Blickkrampf). Nach einem Monat halbierte sich dieser Wert auf 33,3%. Abgesehen von einem Anstieg auf 61,9% zu Monat 3, schwankten die Werte im weiteren Verlauf der Nachbeobachtungsdauer zwischen 19,0% und 47,6%, was auf eine wesentliche Reduktion der Symptomatik hinweist. Noch deutlicher war diese Reduktion bei Auftreten von Schlappeheit zu beobachten. 61,9% der Patienten wiesen dieses Symptom zu Baseline auf. Im weiteren Verlauf der Studien sank auch dieser Wert deutlich und schwankte dann zwischen nunmehr 0,0% und 19,0%. Ein vergleichbarer Verlauf war beim Auftreten von Körperglied-Dystonien zu beobachten. Ausgehend von einem Anteil von 71,4% aller Patienten zu Baseline wurde das Symptom im weiteren Verlauf der Studien nur noch bei maximal 23,8% aller Patienten zu Monat 5 beobachtet. Zwischenzeitlich trat das Symptom gar nicht mehr auf. Stimulus-provozierte Dystonien waren zu Baseline bei 33,3% der Patienten zu beobachten. Ähnlich zu den anderen erfassten Symptomen verbesserte sich die Symptomatik nach der Behandlung deutlich und blieb bis auf eine Beobachtung zu Monat 3 während der gesamten Nachbeobachtungsdauer vollständig aus.

Die Auswertung der AADC-bezogenen Symptome wie beobachtet (ohne Imputation fehlender Werte) zeigte in der Gesamtbetrachtung ebenfalls eine Reduktion der Symptome während der Nachbeobachtungsdauer. Im Vergleich zur Auswertung mit Non-Responder-Imputation variierten die Ergebnisse jedoch mehr.

Zu Baseline wurde in der gepoolten Analyse aller drei Studien bei 78,9% der Patienten das Symptom oculogyre Krise (Blickkrampf) erfasst. Da die Studien AADC-010 und AADC-011 nur alle 3 Monate die AADC-bezogenen Symptome untersuchten, basierten die Werte für die anderen Zeitpunkte ausschließlich auf der Studie AADC-1601. Hier wiesen alle untersuchten Patienten (bis auf eine Ausnahme zu Monat 9) Blickkrämpfe auf. In der Gesamtbetrachtung aller drei Studien sank der Anteil der Patienten mit Blickkrämpfen nach 12 Monaten jedoch auf 58,3%. Beim Auftreten von Schlappeheit war eine einheitlichere Reduktion des Symptoms in allen Studien zu beobachten. In der Gesamtbetrachtung wurde zu Baseline für 68,4% der Patienten Schlappeheit konstatiert. Bei den darauffolgenden Untersuchungen sank der Patientenanteil mit Schlappeheit zwischenzeitlich auf bis zu 0,0% nach Monat 7. Zum Ende der Beobachtungen nach Monat 12 zeigte ein Drittel der Patienten (33,3%) Schlappeheit. Ein vergleichbarer Verlauf war beim Auftreten von Körperglied-Dystonien zu beobachten. In den Studien AADC-010 und AADC-011 sank der Anteil der Patienten, die das Symptom aufwiesen, von 75,0% (AADC-010) bzw. 66,7% (AADC-011) zu Baseline im weiteren Beobachtungsverlauf nach spätestens 9 Monaten auf 0,0% und änderte sich auch bis zum Ende der Nachbeobachtungsdauer von 12 Monaten nicht mehr. In der Studie AADC-1601 hingegen variierte der Anteil stark. Ausgehend von einem Anteil von 87,5% zu Baseline schwankte der Wert zwischen 0,0% und 100,0%, nach 12 Monaten hatte einer der beiden noch in der Studie verbliebenen Patienten eine Körperglied-Dystonie. In der gepoolten Analyse aller drei Studien zeigte sich, dass nach 12 Monaten insgesamt 8,3% der Patienten das Symptom aufwiesen. Stimulus-provozierte Dystonien waren zu Baseline bei 36,8% der Patienten aller drei Studien zu beobachten. Nach der Behandlung verbesserte sich die Symptomatik deutlich und blieb bis auf eine Beobachtung zu Monat 3 während der gesamten Nachbeobachtungsdauer vollständig aus.

4.3.2.3.4.3 Muskelkraft

Tabelle 4-72: Ergebnisse für "Morbidität: Körperliche Entwicklung - Muskelkraft" aus weiteren Untersuchungen.

Studie	Zeitpunkt	Kat. 1	Kat. 2	Kat. 3	Kat. 4	Kat. 5	Kat. 6	Fehlend
Muskelkraft I								
AADC-010	Baseline	0/10 (0,0)	2/10 (20,0)	2/10 (20,0)	2/10 (20,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	4/10 (40,0)
	Monat 1	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 2	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 3	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	1/10 (10,0)	2/10 (20,0)	3/10 (30,0)	1/10 (10,0)	3/10 (30,0)

Studie	Zeitpunkt	Kat. 1	Kat. 2	Kat. 3	Kat. 4	Kat. 5	Kat. 6	Fehlend
	Monat 4	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 5	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 6	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	2/10 (20,0)	5/10 (50,0)	1/10 (10,0)	2/10 (20,0)
	Monat 7	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 8	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 9	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	3/10 (30,0)	3/10 (30,0)	4/10 (40,0)
	Monat 10	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 11	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 12	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	2/10 (20,0)	4/10 (40,0)	1/10 (10,0)	3/10 (30,0)
AADC-011	Baseline	0/3 (0,0)	1/3 (33,3)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
	Monat 1	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 2	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 3	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	2/3 (66,7)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
	Monat 4	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 5	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 6	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	2/3 (66,7)	0/3 (0,0)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)
	Monat 7	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 8	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 9	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	1/3 (33,3)	2/3 (66,7)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
	Monat 10	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 11	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 12	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	1/3 (33,3)	2/3 (66,7)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
AADC-1601	Baseline	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	5/8 (62,5)
	Monat 1	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)	3/8 (37,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)
	Monat 2	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	4/8 (50,0)
	Monat 3	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	4/8 (50,0)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)

Studie	Zeitpunkt	Kat. 1	Kat. 2	Kat. 3	Kat. 4	Kat. 5	Kat. 6	Fehlend
	Monat 4	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	3/8 (37,5)	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)
	Monat 5	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	3/8 (37,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	3/8 (37,5)
	Monat 6	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	6/8 (75,0)
	Monat 7	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	4/8 (50,0)
	Monat 8	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	5/8 (62,5)
	Monat 9	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	6/8 (75,0)
	Monat 10	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	5/8 (62,5)
	Monat 11	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)	3/8 (37,5)	0/8 (0,0)	3/8 (37,5)
	Monat 12	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	6/8 (75,0)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	0/21 (0,0)	4/21 (19,0)	3/21 (14,3)	3/21 (14,3)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	9/21 (42,9)
	Monat 1	0/21 (0,0)	2/21 (9,5)	3/21 (14,3)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	14/21 (66,7)
	Monat 2	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	1/21 (4,8)	1/21 (4,8)	1/21 (4,8)	0/21 (0,0)	17/21 (81,0)
	Monat 3	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	2/21 (9,5)	8/21 (38,1)	5/21 (23,8)	1/21 (4,8)	5/21 (23,8)
	Monat 4	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	15/21 (71,4)
	Monat 5	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	3/21 (14,3)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	16/21 (76,2)
	Monat 6	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	4/21 (19,0)	6/21 (28,6)	3/21 (14,3)	8/21 (38,1)
	Monat 7	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	17/21 (81,0)
	Monat 8	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	18/21 (85,7)
	Monat 9	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	2/21 (9,5)	5/21 (23,8)	4/21 (19,0)	10/21 (47,6)
	Monat 10	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	18/21 (85,7)
	Monat 11	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	2/21 (9,5)	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	16/21 (76,2)
	Monat 12	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	4/21 (19,0)	7/21 (33,3)	1/21 (4,8)	9/21 (42,9)
Muskelkraft II								
AADC-010	Baseline	0/10 (0,0)	1/10 (10,0)	4/10 (40,0)	1/10 (10,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	4/10 (40,0)
	Monat 1	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 2	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)

Studie	Zeitpunkt	Kat. 1	Kat. 2	Kat. 3	Kat. 4	Kat. 5	Kat. 6	Fehlend
	Monat 3	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	1/10 (10,0)	3/10 (30,0)	3/10 (30,0)	0/10 (0,0)	3/10 (30,0)
	Monat 4	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 5	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 6	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	1/10 (10,0)	1/10 (10,0)	5/10 (50,0)	1/10 (10,0)	2/10 (20,0)
	Monat 7	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 8	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 9	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	4/10 (40,0)	2/10 (20,0)	4/10 (40,0)
	Monat 10	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 11	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 12	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	1/10 (10,0)	0/10 (0,0)	4/10 (40,0)	2/10 (20,0)	3/10 (30,0)
AADC-011	Baseline	0/3 (0,0)	1/3 (33,3)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
	Monat 1	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 2	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 3	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	2/3 (66,7)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
	Monat 4	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 5	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 6	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	2/3 (66,7)	0/3 (0,0)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)
	Monat 7	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 8	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 9	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	1/3 (33,3)	2/3 (66,7)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
	Monat 10	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 11	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 12	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	1/3 (33,3)	2/3 (66,7)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
AADC-1601	Baseline	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	5/8 (62,5)
	Monat 1	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)	3/8 (37,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)
	Monat 2	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	4/8 (50,0)

Studie	Zeitpunkt	Kat. 1	Kat. 2	Kat. 3	Kat. 4	Kat. 5	Kat. 6	Fehlend
	Monat 3	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	4/8 (50,0)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)
	Monat 4	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	3/8 (37,5)	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)
	Monat 5	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	3/8 (37,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	3/8 (37,5)
	Monat 6	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	6/8 (75,0)
	Monat 7	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	4/8 (50,0)
	Monat 8	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	5/8 (62,5)
	Monat 9	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	6/8 (75,0)
	Monat 10	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	5/8 (62,5)
	Monat 11	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)	3/8 (37,5)	0/8 (0,0)	3/8 (37,5)
	Monat 12	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	6/8 (75,0)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	0/21 (0,0)	3/21 (14,3)	5/21 (23,8)	2/21 (9,5)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	9/21 (42,9)
	Monat 1	0/21 (0,0)	2/21 (9,5)	3/21 (14,3)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	14/21 (66,7)
	Monat 2	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	1/21 (4,8)	1/21 (4,8)	1/21 (4,8)	0/21 (0,0)	17/21 (81,0)
	Monat 3	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	2/21 (9,5)	9/21 (42,9)	5/21 (23,8)	0/21 (0,0)	5/21 (23,8)
	Monat 4	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	15/21 (71,4)
	Monat 5	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	3/21 (14,3)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	16/21 (76,2)
	Monat 6	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	3/21 (14,3)	6/21 (28,6)	3/21 (14,3)	8/21 (38,1)
	Monat 7	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	17/21 (81,0)
	Monat 8	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	18/21 (85,7)
	Monat 9	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	2/21 (9,5)	6/21 (28,6)	3/21 (14,3)	10/21 (47,6)
	Monat 10	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	18/21 (85,7)
	Monat 11	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	2/21 (9,5)	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	16/21 (76,2)
	Monat 12	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	7/21 (33,3)	2/21 (9,5)	9/21 (42,9)
Muskelkraft III								
AADC-010	Baseline	0/10 (0,0)	2/10 (20,0)	2/10 (20,0)	2/10 (20,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	4/10 (40,0)
	Monat 1	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)

Studie	Zeitpunkt	Kat. 1	Kat. 2	Kat. 3	Kat. 4	Kat. 5	Kat. 6	Fehlend
	Monat 2	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 3	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	2/10 (20,0)	1/10 (10,0)	3/10 (30,0)	1/10 (10,0)	3/10 (30,0)
	Monat 4	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 5	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 6	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	2/10 (20,0)	5/10 (50,0)	1/10 (10,0)	2/10 (20,0)
	Monat 7	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 8	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 9	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	3/10 (30,0)	3/10 (30,0)	4/10 (40,0)
	Monat 10	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 11	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 12	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	2/10 (20,0)	4/10 (40,0)	1/10 (10,0)	3/10 (30,0)
AADC-011	Baseline	0/3 (0,0)	1/3 (33,3)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
	Monat 1	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 2	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 3	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	2/3 (66,7)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
	Monat 4	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 5	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 6	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	2/3 (66,7)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)
	Monat 7	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 8	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 9	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	2/3 (66,7)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)
	Monat 10	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 11	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 12	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	1/3 (33,3)	1/3 (33,3)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)
AADC-1601	Baseline	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	5/8 (62,5)
	Monat 1	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	3/8 (37,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)

Studie	Zeitpunkt	Kat. 1	Kat. 2	Kat. 3	Kat. 4	Kat. 5	Kat. 6	Fehlend
	Monat 2	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	4/8 (50,0)
	Monat 3	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)
	Monat 4	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)	1/8 (12,5)	3/8 (37,5)	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)
	Monat 5	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	3/8 (37,5)
	Monat 6	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	6/8 (75,0)
	Monat 7	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	4/8 (50,0)
	Monat 8	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	5/8 (62,5)
	Monat 9	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	6/8 (75,0)
	Monat 10	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	5/8 (62,5)
	Monat 11	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	4/8 (50,0)	0/8 (0,0)	3/8 (37,5)
	Monat 12	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	6/8 (75,0)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	0/21 (0,0)	4/21 (19,0)	3/21 (14,3)	3/21 (14,3)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	9/21 (42,9)
	Monat 1	1/21 (4,8)	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	14/21 (66,7)
	Monat 2	1/21 (4,8)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	1/21 (4,8)	1/21 (4,8)	0/21 (0,0)	17/21 (81,0)
	Monat 3	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	4/21 (19,0)	4/21 (19,0)	6/21 (28,6)	1/21 (4,8)	5/21 (23,8)
	Monat 4	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	2/21 (9,5)	1/21 (4,8)	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	15/21 (71,4)
	Monat 5	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	16/21 (76,2)
	Monat 6	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	2/21 (9,5)	8/21 (38,1)	3/21 (14,3)	8/21 (38,1)
	Monat 7	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	17/21 (81,0)
	Monat 8	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	18/21 (85,7)
	Monat 9	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	0/21 (0,0)	5/21 (23,8)	5/21 (23,8)	10/21 (47,6)
	Monat 10	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	18/21 (85,7)
	Monat 11	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	0/21 (0,0)	4/21 (19,0)	0/21 (0,0)	16/21 (76,2)
	Monat 12	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	4/21 (19,0)	6/21 (28,6)	2/21 (9,5)	9/21 (42,9)
Muskelkraft IV								
AADC-010	Baseline	0/10 (0,0)	1/10 (10,0)	4/10 (40,0)	1/10 (10,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	4/10 (40,0)

Studie	Zeitpunkt	Kat. 1	Kat. 2	Kat. 3	Kat. 4	Kat. 5	Kat. 6	Fehlend
	Monat 1	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 2	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 3	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	1/10 (10,0)	3/10 (30,0)	3/10 (30,0)	0/10 (0,0)	3/10 (30,0)
	Monat 4	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 5	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 6	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	1/10 (10,0)	1/10 (10,0)	5/10 (50,0)	1/10 (10,0)	2/10 (20,0)
	Monat 7	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 8	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 9	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	4/10 (40,0)	2/10 (20,0)	4/10 (40,0)
	Monat 10	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 11	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 12	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	1/10 (10,0)	0/10 (0,0)	4/10 (40,0)	2/10 (20,0)	3/10 (30,0)
AADC-011	Baseline	0/3 (0,0)	1/3 (33,3)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
	Monat 1	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 2	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 3	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	2/3 (66,7)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
	Monat 4	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 5	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 6	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	2/3 (66,7)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)
	Monat 7	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 8	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 9	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	2/3 (66,7)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)
	Monat 10	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 11	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 12	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	2/3 (66,7)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)
AADC-1601	Baseline	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	5/8 (62,5)

Studie	Zeitpunkt	Kat. 1	Kat. 2	Kat. 3	Kat. 4	Kat. 5	Kat. 6	Fehlend
	Monat 1	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	3/8 (37,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)
	Monat 2	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	4/8 (50,0)
	Monat 3	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)
	Monat 4	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	3/8 (37,5)	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)
	Monat 5	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	3/8 (37,5)
	Monat 6	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	6/8 (75,0)
	Monat 7	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	4/8 (50,0)
	Monat 8	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	5/8 (62,5)
	Monat 9	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	6/8 (75,0)
	Monat 10	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	5/8 (62,5)
	Monat 11	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	4/8 (50,0)	0/8 (0,0)	3/8 (37,5)
	Monat 12	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	6/8 (75,0)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	0/21 (0,0)	3/21 (14,3)	5/21 (23,8)	2/21 (9,5)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	9/21 (42,9)
	Monat 1	1/21 (4,8)	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	14/21 (66,7)
	Monat 2	1/21 (4,8)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	1/21 (4,8)	1/21 (4,8)	0/21 (0,0)	17/21 (81,0)
	Monat 3	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	3/21 (14,3)	6/21 (28,6)	6/21 (28,6)	0/21 (0,0)	5/21 (23,8)
	Monat 4	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	15/21 (71,4)
	Monat 5	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	16/21 (76,2)
	Monat 6	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	1/21 (4,8)	8/21 (38,1)	3/21 (14,3)	8/21 (38,1)
	Monat 7	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	17/21 (81,0)
	Monat 8	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	18/21 (85,7)
	Monat 9	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	0/21 (0,0)	6/21 (28,6)	4/21 (19,0)	10/21 (47,6)
	Monat 10	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	18/21 (85,7)
	Monat 11	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	0/21 (0,0)	4/21 (19,0)	0/21 (0,0)	16/21 (76,2)
	Monat 12	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	1/21 (4,8)	7/21 (33,3)	3/21 (14,3)	9/21 (42,9)

Studie	Zeitpunkt	Kat. 1	Kat. 2	Kat. 3	Kat. 4	Kat. 5	Kat. 6	Fehlend
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der zweite Datenschnitt der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt, die Analyse erfolgte wie beobachtet.								
I: rechter Arm, II: linker Arm, III: rechtes Bein, IV: linkes Bein								
Kat. 1: Keine Muskelkontraktion nachweisbar. Kat. 2: Die Spur einer Kontraktion ist bei Abtastung des Muskels merklich während der Patient versucht, ihn zu kontrahieren. Kat. 3: Der Patient kann den Muskel aktiv bewegen, wenn die Schwerkraft eliminiert ist. Kat. 4: Der Patient kann den Muskel gegen die Schwerkraft, aber nicht gegen den Widerstand des Prüfers bewegen. Kat. 5: Der Patient kann die Muskelgruppe gegen leichten Widerstand des Prüfers bewegen. Kat. 6: Der Patient bewegt die Muskelgruppe und kann den Widerstand des Prüfers überwinden. Dies ist normale Muskelkraft.								
N = Anzahl Patienten in der Studie; n = Anzahl Patienten in der Kategorie								

Tabelle 4-73: Ergebnisse für "Morbidity: Körperliche Entwicklung - Muskelkraft, Absolutwerte" aus weiteren Untersuchungen.

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
Muskelkraft I, Absolutwerte						
AADC-010	Baseline	10	6 / 4	3,00 (0,89)	2,06; 3,94	3,00 (2,00 - 4,00)
	Monat 3	10	7 / 3	4,57 (0,98)	3,67; 5,47	5,00 (3,00 - 6,00)
	Monat 6	10	8 / 2	4,88 (0,64)	4,34; 5,41	5,00 (4,00 - 6,00)
	Monat 9	10	6 / 4	5,50 (0,55)	4,93; 6,07	5,50 (5,00 - 6,00)
	Monat 12	10	7 / 3	4,86 (0,69)	4,22; 5,50	5,00 (4,00 - 6,00)
AADC-011	Baseline	3	3 / 0	3,33 (1,53)	-0,46; 7,13	3,00 (2,00 - 5,00)
	Monat 3	3	3 / 0	4,33 (0,58)	2,90; 5,77	4,00 (4,00 - 5,00)
	Monat 6	3	3 / 0	4,67 (1,15)	1,80; 7,54	4,00 (4,00 - 6,00)
	Monat 9	3	3 / 0	4,67 (0,58)	3,23; 6,10	5,00 (4,00 - 5,00)
	Monat 12	3	3 / 0	4,67 (0,58)	3,23; 6,10	5,00 (4,00 - 5,00)
AADC-1601	Baseline	8	3 / 5	3,67 (1,53)	-0,13; 7,46	4,00 (2,00 - 5,00)
	Monat 1	8	8 / 0	2,88 (0,83)	2,18; 3,57	3,00 (2,00 - 4,00)
	Monat 2	8	4 / 4	3,50 (1,29)	1,45; 5,55	3,50 (2,00 - 5,00)
	Monat 3	8	6 / 2	4,00 (0,63)	3,34; 4,66	4,00 (3,00 - 5,00)
	Monat 4	8	6 / 2	4,33 (0,82)	3,48; 5,19	4,50 (3,00 - 5,00)
	Monat 5	8	5 / 3	4,40 (0,55)	3,72; 5,08	4,00 (4,00 - 5,00)
	Monat 6	8	2 / 6	5,50 (0,71)	-0,85; 11,85	5,50 (5,00 - 6,00)
	Monat 7	8	4 / 4	4,25 (0,96)	2,73; 5,77	4,50 (3,00 - 5,00)
	Monat 8	8	3 / 5	4,67 (0,58)	3,23; 6,10	5,00 (4,00 - 5,00)
	Monat 9	8	2 / 6	5,00 (1,41)	-7,71; 17,71	5,00 (4,00 - 6,00)
	Monat 10	8	3 / 5	4,67 (0,58)	3,23; 6,10	5,00 (4,00 - 5,00)
	Monat 11	8	5 / 3	4,60 (0,55)	3,92; 5,28	5,00 (4,00 - 5,00)
	Monat 12	8	2 / 6	4,50 (0,71)	-1,85; 10,85	4,50 (4,00 - 5,00)
	Baseline	21	12 / 9	3,25 (1,14)	2,53; 3,97	3,00 (2,00 - 5,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
Gepoolte AADC-Studien	Monat 1	21	8 / 13	2,88 (0,83)	2,18; 3,57	3,00 (2,00 - 4,00)
	Monat 2	21	4 / 17	3,50 (1,29)	1,45; 5,55	3,50 (2,00 - 5,00)
	Monat 3	21	16 / 5	4,31 (0,79)	3,89; 4,74	4,00 (3,00 - 6,00)
	Monat 4	21	6 / 15	4,33 (0,82)	3,48; 5,19	4,50 (3,00 - 5,00)
	Monat 5	21	5 / 16	4,40 (0,55)	3,72; 5,08	4,00 (4,00 - 5,00)
	Monat 6	21	13 / 8	4,92 (0,76)	4,46; 5,38	5,00 (4,00 - 6,00)
	Monat 7	21	4 / 17	4,25 (0,96)	2,73; 5,77	4,50 (3,00 - 5,00)
	Monat 8	21	3 / 18	4,67 (0,58)	3,23; 6,10	5,00 (4,00 - 5,00)
	Monat 9	21	11 / 10	5,18 (0,75)	4,68; 5,69	5,00 (4,00 - 6,00)
	Monat 10	21	3 / 18	4,67 (0,58)	3,23; 6,10	5,00 (4,00 - 5,00)
	Monat 11	21	5 / 16	4,60 (0,55)	3,92; 5,28	5,00 (4,00 - 5,00)
	Monat 12	21	12 / 9	4,75 (0,62)	4,36; 5,14	5,00 (4,00 - 6,00)
Muskelkraft II, Absolutwerte						
AADC-010	Baseline	10	6 / 4	3,00 (0,63)	2,34; 3,66	3,00 (2,00 - 4,00)
	Monat 3	10	7 / 3	4,29 (0,76)	3,59; 4,98	4,00 (3,00 - 5,00)
	Monat 6	10	8 / 2	4,75 (0,89)	4,01; 5,49	5,00 (3,00 - 6,00)
	Monat 9	10	6 / 4	5,33 (0,52)	4,79; 5,88	5,00 (5,00 - 6,00)
	Monat 12	10	7 / 3	5,00 (1,00)	4,08; 5,92	5,00 (3,00 - 6,00)
AADC-011	Baseline	3	3 / 0	3,33 (1,53)	-0,46; 7,13	3,00 (2,00 - 5,00)
	Monat 3	3	3 / 0	4,33 (0,58)	2,90; 5,77	4,00 (4,00 - 5,00)
	Monat 6	3	3 / 0	4,67 (1,15)	1,80; 7,54	4,00 (4,00 - 6,00)
	Monat 9	3	3 / 0	4,67 (0,58)	3,23; 6,10	5,00 (4,00 - 5,00)
	Monat 12	3	3 / 0	4,67 (0,58)	3,23; 6,10	5,00 (4,00 - 5,00)
AADC-1601	Baseline	8	3 / 5	3,67 (1,53)	-0,13; 7,46	4,00 (2,00 - 5,00)
	Monat 1	8	8 / 0	2,88 (0,83)	2,18; 3,57	3,00 (2,00 - 4,00)
	Monat 2	8	4 / 4	3,50 (1,29)	1,45; 5,55	3,50 (2,00 - 5,00)
	Monat 3	8	6 / 2	4,00 (0,63)	3,34; 4,66	4,00 (3,00 - 5,00)
	Monat 4	8	6 / 2	4,33 (0,82)	3,48; 5,19	4,50 (3,00 - 5,00)
	Monat 5	8	5 / 3	4,40 (0,55)	3,72; 5,08	4,00 (4,00 - 5,00)
	Monat 6	8	2 / 6	5,50 (0,71)	-0,85; 11,85	5,50 (5,00 - 6,00)
	Monat 7	8	4 / 4	4,25 (0,96)	2,73; 5,77	4,50 (3,00 - 5,00)
	Monat 8	8	3 / 5	4,67 (0,58)	3,23; 6,10	5,00 (4,00 - 5,00)
	Monat 9	8	2 / 6	5,00 (1,41)	-7,71; 17,71	5,00 (4,00 - 6,00)
	Monat 10	8	3 / 5	4,67 (0,58)	3,23; 6,10	5,00 (4,00 - 5,00)
	Monat 11	8	5 / 3	4,60 (0,55)	3,92; 5,28	5,00 (4,00 - 5,00)
	Monat 12	8	2 / 6	4,50 (0,71)	-1,85; 10,85	4,50 (4,00 - 5,00)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	12 / 9	3,25 (1,06)	2,58; 3,92	3,00 (2,00 - 5,00)
	Monat 1	21	8 / 13	2,88 (0,83)	2,18; 3,57	3,00 (2,00 - 4,00)
	Monat 2	21	4 / 17	3,50 (1,29)	1,45; 5,55	3,50 (2,00 - 5,00)
	Monat 3	21	16 / 5	4,19 (0,66)	3,84; 4,54	4,00 (3,00 - 5,00)
	Monat 4	21	6 / 15	4,33 (0,82)	3,48; 5,19	4,50 (3,00 - 5,00)
	Monat 5	21	5 / 16	4,40 (0,55)	3,72; 5,08	4,00 (4,00 - 5,00)
	Monat 6	21	13 / 8	4,85 (0,90)	4,30; 5,39	5,00 (3,00 - 6,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 7	21	4 / 17	4,25 (0,96)	2,73; 5,77	4,50 (3,00 - 5,00)
	Monat 8	21	3 / 18	4,67 (0,58)	3,23; 6,10	5,00 (4,00 - 5,00)
	Monat 9	21	11 / 10	5,09 (0,70)	4,62; 5,56	5,00 (4,00 - 6,00)
	Monat 10	21	3 / 18	4,67 (0,58)	3,23; 6,10	5,00 (4,00 - 5,00)
	Monat 11	21	5 / 16	4,60 (0,55)	3,92; 5,28	5,00 (4,00 - 5,00)
	Monat 12	21	12 / 9	4,83 (0,83)	4,30; 5,36	5,00 (3,00 - 6,00)
Muskelkraft III, Absolutwerte						
AADC-010	Baseline	10	6 / 4	3,00 (0,89)	2,06; 3,94	3,00 (2,00 - 4,00)
	Monat 3	10	7 / 3	4,43 (1,13)	3,38; 5,48	5,00 (3,00 - 6,00)
	Monat 6	10	8 / 2	4,88 (0,64)	4,34; 5,41	5,00 (4,00 - 6,00)
	Monat 9	10	6 / 4	5,50 (0,55)	4,93; 6,07	5,50 (5,00 - 6,00)
	Monat 12	10	7 / 3	4,86 (0,69)	4,22; 5,50	5,00 (4,00 - 6,00)
AADC-011	Baseline	3	3 / 0	3,33 (1,53)	-0,46; 7,13	3,00 (2,00 - 5,00)
	Monat 3	3	3 / 0	4,33 (0,58)	2,90; 5,77	4,00 (4,00 - 5,00)
	Monat 6	3	3 / 0	5,33 (0,58)	3,90; 6,77	5,00 (5,00 - 6,00)
	Monat 9	3	3 / 0	5,33 (0,58)	3,90; 6,77	5,00 (5,00 - 6,00)
	Monat 12	3	3 / 0	5,00 (1,00)	2,52; 7,48	5,00 (4,00 - 6,00)
AADC-1601	Baseline	8	3 / 5	3,67 (1,53)	-0,13; 7,46	4,00 (2,00 - 5,00)
	Monat 1	8	8 / 0	2,88 (1,13)	1,93; 3,82	3,00 (1,00 - 4,00)
	Monat 2	8	4 / 4	3,25 (1,71)	0,53; 5,97	3,50 (1,00 - 5,00)
	Monat 3	8	6 / 2	3,67 (1,21)	2,40; 4,94	3,50 (2,00 - 5,00)
	Monat 4	8	6 / 2	4,17 (0,98)	3,13; 5,20	4,50 (3,00 - 5,00)
	Monat 5	8	5 / 3	4,20 (0,84)	3,16; 5,24	4,00 (3,00 - 5,00)
	Monat 6	8	2 / 6	5,50 (0,71)	-0,85; 11,85	5,50 (5,00 - 6,00)
	Monat 7	8	4 / 4	4,25 (0,96)	2,73; 5,77	4,50 (3,00 - 5,00)
	Monat 8	8	3 / 5	4,67 (0,58)	3,23; 6,10	5,00 (4,00 - 5,00)
	Monat 9	8	2 / 6	4,50 (2,12)	-14,56; 23,56	4,50 (3,00 - 6,00)
	Monat 10	8	3 / 5	4,67 (0,58)	3,23; 6,10	5,00 (4,00 - 5,00)
	Monat 11	8	5 / 3	4,60 (0,89)	3,49; 5,71	5,00 (3,00 - 5,00)
	Monat 12	8	2 / 6	4,50 (0,71)	-1,85; 10,85	4,50 (4,00 - 5,00)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	12 / 9	3,25 (1,14)	2,53; 3,97	3,00 (2,00 - 5,00)
	Monat 1	21	8 / 13	2,88 (1,13)	1,93; 3,82	3,00 (1,00 - 4,00)
	Monat 2	21	4 / 17	3,25 (1,71)	0,53; 5,97	3,50 (1,00 - 5,00)
	Monat 3	21	16 / 5	4,12 (1,09)	3,55; 4,70	4,00 (2,00 - 6,00)
	Monat 4	21	6 / 15	4,17 (0,98)	3,13; 5,20	4,50 (3,00 - 5,00)
	Monat 5	21	5 / 16	4,20 (0,84)	3,16; 5,24	4,00 (3,00 - 5,00)
	Monat 6	21	13 / 8	5,08 (0,64)	4,69; 5,46	5,00 (4,00 - 6,00)
	Monat 7	21	4 / 17	4,25 (0,96)	2,73; 5,77	4,50 (3,00 - 5,00)
	Monat 8	21	3 / 18	4,67 (0,58)	3,23; 6,10	5,00 (4,00 - 5,00)
	Monat 9	21	11 / 10	5,27 (0,90)	4,67; 5,88	5,00 (3,00 - 6,00)
	Monat 10	21	3 / 18	4,67 (0,58)	3,23; 6,10	5,00 (4,00 - 5,00)
	Monat 11	21	5 / 16	4,60 (0,89)	3,49; 5,71	5,00 (3,00 - 5,00)
	Monat 12	21	12 / 9	4,83 (0,72)	4,38; 5,29	5,00 (4,00 - 6,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
Muskelkraft IV, Absolutwerte						
AADC-010	Baseline	10	6 / 4	3,00 (0,63)	2,34; 3,66	3,00 (2,00 - 4,00)
	Monat 3	10	7 / 3	4,29 (0,76)	3,59; 4,98	4,00 (3,00 - 5,00)
	Monat 6	10	8 / 2	4,75 (0,89)	4,01; 5,49	5,00 (3,00 - 6,00)
	Monat 9	10	6 / 4	5,33 (0,52)	4,79; 5,88	5,00 (5,00 - 6,00)
	Monat 12	10	7 / 3	5,00 (1,00)	4,08; 5,92	5,00 (3,00 - 6,00)
AADC-011	Baseline	3	3 / 0	3,33 (1,53)	-0,46; 7,13	3,00 (2,00 - 5,00)
	Monat 3	3	3 / 0	4,33 (0,58)	2,90; 5,77	4,00 (4,00 - 5,00)
	Monat 6	3	3 / 0	5,33 (0,58)	3,90; 6,77	5,00 (5,00 - 6,00)
	Monat 9	3	3 / 0	5,33 (0,58)	3,90; 6,77	5,00 (5,00 - 6,00)
	Monat 12	3	3 / 0	5,33 (0,58)	3,90; 6,77	5,00 (5,00 - 6,00)
AADC-1601	Baseline	8	3 / 5	3,67 (1,53)	-0,13; 7,46	4,00 (2,00 - 5,00)
	Monat 1	8	8 / 0	2,88 (1,13)	1,93; 3,82	3,00 (1,00 - 4,00)
	Monat 2	8	4 / 4	3,25 (1,71)	0,53; 5,97	3,50 (1,00 - 5,00)
	Monat 3	8	6 / 2	3,67 (1,21)	2,40; 4,94	3,50 (2,00 - 5,00)
	Monat 4	8	6 / 2	4,33 (0,82)	3,48; 5,19	4,50 (3,00 - 5,00)
	Monat 5	8	5 / 3	4,20 (0,84)	3,16; 5,24	4,00 (3,00 - 5,00)
	Monat 6	8	2 / 6	5,50 (0,71)	-0,85; 11,85	5,50 (5,00 - 6,00)
	Monat 7	8	4 / 4	4,25 (0,96)	2,73; 5,77	4,50 (3,00 - 5,00)
	Monat 8	8	3 / 5	4,67 (0,58)	3,23; 6,10	5,00 (4,00 - 5,00)
	Monat 9	8	2 / 6	4,50 (2,12)	-14,56; 23,56	4,50 (3,00 - 6,00)
	Monat 10	8	3 / 5	4,67 (0,58)	3,23; 6,10	5,00 (4,00 - 5,00)
	Monat 11	8	5 / 3	4,60 (0,89)	3,49; 5,71	5,00 (3,00 - 5,00)
	Monat 12	8	2 / 6	4,50 (0,71)	-1,85; 10,85	4,50 (4,00 - 5,00)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	12 / 9	3,25 (1,06)	2,58; 3,92	3,00 (2,00 - 5,00)
	Monat 1	21	8 / 13	2,88 (1,13)	1,93; 3,82	3,00 (1,00 - 4,00)
	Monat 2	21	4 / 17	3,25 (1,71)	0,53; 5,97	3,50 (1,00 - 5,00)
	Monat 3	21	16 / 5	4,06 (0,93)	3,57; 4,56	4,00 (2,00 - 5,00)
	Monat 4	21	6 / 15	4,33 (0,82)	3,48; 5,19	4,50 (3,00 - 5,00)
	Monat 5	21	5 / 16	4,20 (0,84)	3,16; 5,24	4,00 (3,00 - 5,00)
	Monat 6	21	13 / 8	5,00 (0,82)	4,51; 5,49	5,00 (3,00 - 6,00)
	Monat 7	21	4 / 17	4,25 (0,96)	2,73; 5,77	4,50 (3,00 - 5,00)
	Monat 8	21	3 / 18	4,67 (0,58)	3,23; 6,10	5,00 (4,00 - 5,00)
	Monat 9	21	11 / 10	5,18 (0,87)	4,59; 5,77	5,00 (3,00 - 6,00)
	Monat 10	21	3 / 18	4,67 (0,58)	3,23; 6,10	5,00 (4,00 - 5,00)
	Monat 11	21	5 / 16	4,60 (0,89)	3,49; 5,71	5,00 (3,00 - 5,00)
	Monat 12	21	12 / 9	5,00 (0,85)	4,46; 5,54	5,00 (3,00 - 6,00)
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der zweite Datenschnitt der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt, die Auswertung erfolgte wie beobachtet.						
I: rechter Arm, II: linker Arm, III: rechtes Bein, IV: linkes Bein						
Anz. = Anzahl; KI = Konfidenzintervall; Pat. = Patienten; SD = Standardabweichung						

Tabelle 4-74: Ergebnisse für "Morbidität: Körperliche Entwicklung - Muskelkraft, Veränderung gegenüber Baseline" aus weiteren Untersuchungen.

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
Muskelkraft I, Veränderung gegenüber Baseline						
AADC-010	Monat 3	10	5 / 5	1,40 (1,52)	-0,48; 3,28	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 6	10	5 / 5	1,60 (1,14)	0,18; 3,02	2,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 9	10	4 / 6	2,25 (1,50)	-0,14; 4,64	2,00 (1,00 - 4,00)
	Monat 12	10	4 / 6	1,75 (1,71)	-0,97; 4,47	1,50 (0,00 - 4,00)
AADC-011	Monat 3	3	3 / 0	1,00 (1,00)	-1,48; 3,48	1,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 6	3	3 / 0	1,33 (0,58)	-0,10; 2,77	1,00 (1,00 - 2,00)
	Monat 9	3	3 / 0	1,33 (1,53)	-2,46; 5,13	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 12	3	3 / 0	1,33 (1,53)	-2,46; 5,13	1,00 (0,00 - 3,00)
AADC-1601	Monat 1	8	7 / 1	-0,43 (0,98)	-1,33; 0,47	0,00 (-2,00 - 1,00)
	Monat 2	8	3 / 5	0,33 (0,58)	-1,10; 1,77	0,00 (0,00 - 1,00)
	Monat 3	8	5 / 3	0,40 (1,52)	-1,48; 2,28	0,00 (-1,00 - 3,00)
	Monat 4	8	5 / 3	1,00 (1,22)	-0,52; 2,52	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 5	8	4 / 4	1,25 (1,26)	-0,75; 3,25	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 6	8	2 / 6	2,50 (0,71)	-3,85; 8,85	2,50 (2,00 - 3,00)
	Monat 7	8	3 / 5	1,33 (1,53)	-2,46; 5,13	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 8	8	3 / 5	1,67 (1,15)	-1,20; 4,54	1,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 9	8	2 / 6	2,50 (2,12)	-16,56; 21,56	2,50 (1,00 - 4,00)
	Monat 10	8	2 / 6	2,00 (1,41)	-10,71; 14,71	2,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 11	8	4 / 4	1,50 (1,00)	-0,09; 3,09	1,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 12	8	1 / 7	3,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	3,00 (3,00 - 3,00)
Gepoolte AADC-Studien	Monat 1	21	7 / 14	-0,43 (0,98)	-1,33; 0,47	0,00 (-2,00 - 1,00)
	Monat 2	21	3 / 18	0,33 (0,58)	-1,10; 1,77	0,00 (0,00 - 1,00)
	Monat 3	21	13 / 8	0,92 (1,38)	0,09; 1,76	0,00 (-1,00 - 3,00)
	Monat 4	21	5 / 16	1,00 (1,22)	-0,52; 2,52	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 5	21	4 / 17	1,25 (1,26)	-0,75; 3,25	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 6	21	10 / 11	1,70 (0,95)	1,02; 2,38	2,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 7	21	3 / 18	1,33 (1,53)	-2,46; 5,13	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 8	21	3 / 18	1,67 (1,15)	-1,20; 4,54	1,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 9	21	9 / 12	2,00 (1,50)	0,85; 3,15	1,00 (0,00 - 4,00)
	Monat 10	21	2 / 19	2,00 (1,41)	-10,71; 14,71	2,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 11	21	4 / 17	1,50 (1,00)	-0,09; 3,09	1,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 12	21	8 / 13	1,75 (1,49)	0,51; 2,99	1,50 (0,00 - 4,00)
Muskelkraft II, Veränderung gegenüber Baseline						
AADC-010	Monat 3	10	5 / 5	1,40 (0,89)	0,29; 2,51	2,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 6	10	5 / 5	1,80 (0,45)	1,24; 2,36	2,00 (1,00 - 2,00)
	Monat 9	10	4 / 6	2,00 (0,00)	n.b.; n.b.	2,00 (2,00 - 2,00)
	Monat 12	10	4 / 6	1,50 (1,00)	-0,09; 3,09	2,00 (0,00 - 2,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
AADC-011	Monat 3	3	3 / 0	1,00 (1,00)	-1,48; 3,48	1,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 6	3	3 / 0	1,33 (0,58)	-0,10; 2,77	1,00 (1,00 - 2,00)
	Monat 9	3	3 / 0	1,33 (1,53)	-2,46; 5,13	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 12	3	3 / 0	1,33 (1,53)	-2,46; 5,13	1,00 (0,00 - 3,00)
AADC-1601	Monat 1	8	7 / 1	-0,43 (0,98)	-1,33; 0,47	0,00 (-2,00 - 1,00)
	Monat 2	8	3 / 5	0,33 (0,58)	-1,10; 1,77	0,00 (0,00 - 1,00)
	Monat 3	8	5 / 3	0,40 (1,52)	-1,48; 2,28	0,00 (-1,00 - 3,00)
	Monat 4	8	5 / 3	1,00 (1,22)	-0,52; 2,52	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 5	8	4 / 4	1,25 (1,26)	-0,75; 3,25	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 6	8	2 / 6	2,50 (0,71)	-3,85; 8,85	2,50 (2,00 - 3,00)
	Monat 7	8	3 / 5	1,33 (1,53)	-2,46; 5,13	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 8	8	3 / 5	1,67 (1,15)	-1,20; 4,54	1,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 9	8	2 / 6	2,50 (2,12)	-16,56; 21,56	2,50 (1,00 - 4,00)
	Monat 10	8	2 / 6	2,00 (1,41)	-10,71; 14,71	2,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 11	8	4 / 4	1,50 (1,00)	-0,09; 3,09	1,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 12	8	1 / 7	3,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	3,00 (3,00 - 3,00)
Gepoolte AADC-Studien	Monat 1	21	7 / 14	-0,43 (0,98)	-1,33; 0,47	0,00 (-2,00 - 1,00)
	Monat 2	21	3 / 18	0,33 (0,58)	-1,10; 1,77	0,00 (0,00 - 1,00)
	Monat 3	21	13 / 8	0,92 (1,19)	0,21; 1,64	1,00 (-1,00 - 3,00)
	Monat 4	21	5 / 16	1,00 (1,22)	-0,52; 2,52	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 5	21	4 / 17	1,25 (1,26)	-0,75; 3,25	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 6	21	10 / 11	1,80 (0,63)	1,35; 2,25	2,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 7	21	3 / 18	1,33 (1,53)	-2,46; 5,13	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 8	21	3 / 18	1,67 (1,15)	-1,20; 4,54	1,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 9	21	9 / 12	1,89 (1,17)	0,99; 2,79	2,00 (0,00 - 4,00)
	Monat 10	21	2 / 19	2,00 (1,41)	-10,71; 14,71	2,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 11	21	4 / 17	1,50 (1,00)	-0,09; 3,09	1,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 12	21	8 / 13	1,62 (1,19)	0,63; 2,62	2,00 (0,00 - 3,00)
Muskelkraft III, Veränderung gegenüber Baseline						
AADC-010	Monat 3	10	5 / 5	1,40 (1,52)	-0,48; 3,28	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 6	10	5 / 5	1,60 (1,14)	0,18; 3,02	2,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 9	10	4 / 6	2,25 (1,50)	-0,14; 4,64	2,00 (1,00 - 4,00)
	Monat 12	10	4 / 6	1,75 (1,71)	-0,97; 4,47	1,50 (0,00 - 4,00)
AADC-011	Monat 3	3	3 / 0	1,00 (1,00)	-1,48; 3,48	1,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 6	3	3 / 0	2,00 (1,00)	-0,48; 4,48	2,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 9	3	3 / 0	2,00 (1,00)	-0,48; 4,48	2,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 12	3	3 / 0	1,67 (0,58)	0,23; 3,10	2,00 (1,00 - 2,00)
AADC-1601	Monat 1	8	7 / 1	-0,29 (0,95)	-1,17; 0,59	0,00 (-2,00 - 1,00)
	Monat 2	8	3 / 5	0,33 (0,58)	-1,10; 1,77	0,00 (0,00 - 1,00)
	Monat 3	8	5 / 3	0,40 (1,82)	-1,86; 2,66	0,00 (-2,00 - 3,00)
	Monat 4	8	5 / 3	1,00 (1,22)	-0,52; 2,52	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 5	8	4 / 4	1,00 (1,41)	-1,25; 3,25	0,50 (0,00 - 3,00)
	Monat 6	8	2 / 6	2,50 (0,71)	-3,85; 8,85	2,50 (2,00 - 3,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 7	8	3 / 5	1,33 (1,53)	-2,46; 5,13	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 8	8	3 / 5	1,67 (1,15)	-1,20; 4,54	1,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 9	8	2 / 6	2,00 (2,83)	-23,41; 27,41	2,00 (0,00 - 4,00)
	Monat 10	8	2 / 6	2,00 (1,41)	-10,71; 14,71	2,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 11	8	4 / 4	1,25 (1,26)	-0,75; 3,25	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 12	8	1 / 7	3,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	3,00 (3,00 - 3,00)
Gepoolte AADC-Studien	Monat 1	21	7 / 14	-0,29 (0,95)	-1,17; 0,59	0,00 (-2,00 - 1,00)
	Monat 2	21	3 / 18	0,33 (0,58)	-1,10; 1,77	0,00 (0,00 - 1,00)
	Monat 3	21	13 / 8	0,92 (1,50)	0,02; 1,83	1,00 (-2,00 - 3,00)
	Monat 4	21	5 / 16	1,00 (1,22)	-0,52; 2,52	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 5	21	4 / 17	1,00 (1,41)	-1,25; 3,25	0,50 (0,00 - 3,00)
	Monat 6	21	10 / 11	1,90 (0,99)	1,19; 2,61	2,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 7	21	3 / 18	1,33 (1,53)	-2,46; 5,13	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 8	21	3 / 18	1,67 (1,15)	-1,20; 4,54	1,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 9	21	9 / 12	2,11 (1,45)	0,99; 3,23	2,00 (0,00 - 4,00)
	Monat 10	21	2 / 19	2,00 (1,41)	-10,71; 14,71	2,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 11	21	4 / 17	1,25 (1,26)	-0,75; 3,25	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 12	21	8 / 13	1,88 (1,25)	0,83; 2,92	2,00 (0,00 - 4,00)
Muskelkraft IV, Veränderung gegenüber Baseline						
AADC-010	Monat 3	10	5 / 5	1,40 (0,89)	0,29; 2,51	2,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 6	10	5 / 5	1,80 (0,45)	1,24; 2,36	2,00 (1,00 - 2,00)
	Monat 9	10	4 / 6	2,00 (0,00)	n.b.; n.b.	2,00 (2,00 - 2,00)
	Monat 12	10	4 / 6	1,50 (1,00)	-0,09; 3,09	2,00 (0,00 - 2,00)
AADC-011	Monat 3	3	3 / 0	1,00 (1,00)	-1,48; 3,48	1,00 (0,00 - 2,00)
	Monat 6	3	3 / 0	2,00 (1,00)	-0,48; 4,48	2,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 9	3	3 / 0	2,00 (1,00)	-0,48; 4,48	2,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 12	3	3 / 0	2,00 (1,00)	-0,48; 4,48	2,00 (1,00 - 3,00)
AADC-1601	Monat 1	8	7 / 1	-0,29 (0,95)	-1,17; 0,59	0,00 (-2,00 - 1,00)
	Monat 2	8	3 / 5	0,33 (0,58)	-1,10; 1,77	0,00 (0,00 - 1,00)
	Monat 3	8	5 / 3	0,40 (1,82)	-1,86; 2,66	0,00 (-2,00 - 3,00)
	Monat 4	8	5 / 3	1,00 (1,22)	-0,52; 2,52	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 5	8	4 / 4	1,00 (1,41)	-1,25; 3,25	0,50 (0,00 - 3,00)
	Monat 6	8	2 / 6	2,50 (0,71)	-3,85; 8,85	2,50 (2,00 - 3,00)
	Monat 7	8	3 / 5	1,33 (1,53)	-2,46; 5,13	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 8	8	3 / 5	1,67 (1,15)	-1,20; 4,54	1,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 9	8	2 / 6	2,00 (2,83)	-23,41; 27,41	2,00 (0,00 - 4,00)
	Monat 10	8	2 / 6	2,00 (1,41)	-10,71; 14,71	2,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 11	8	4 / 4	1,25 (1,26)	-0,75; 3,25	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 12	8	1 / 7	3,00 (n.b.)	n.b.; n.b.	3,00 (3,00 - 3,00)
Gepoolte AADC-Studien	Monat 1	21	7 / 14	-0,29 (0,95)	-1,17; 0,59	0,00 (-2,00 - 1,00)
	Monat 2	21	3 / 18	0,33 (0,58)	-1,10; 1,77	0,00 (0,00 - 1,00)
	Monat 3	21	13 / 8	0,92 (1,32)	0,13; 1,72	1,00 (-2,00 - 3,00)
	Monat 4	21	5 / 16	1,00 (1,22)	-0,52; 2,52	1,00 (0,00 - 3,00)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 5	21	4 / 17	1,00 (1,41)	-1,25; 3,25	0,50 (0,00 - 3,00)
	Monat 6	21	10 / 11	2,00 (0,67)	1,52; 2,48	2,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 7	21	3 / 18	1,33 (1,53)	-2,46; 5,13	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 8	21	3 / 18	1,67 (1,15)	-1,20; 4,54	1,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 9	21	9 / 12	2,00 (1,12)	1,14; 2,86	2,00 (0,00 - 4,00)
	Monat 10	21	2 / 19	2,00 (1,41)	-10,71; 14,71	2,00 (1,00 - 3,00)
	Monat 11	21	4 / 17	1,25 (1,26)	-0,75; 3,25	1,00 (0,00 - 3,00)
	Monat 12	21	8 / 13	1,88 (0,99)	1,05; 2,70	2,00 (0,00 - 3,00)
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der zweite Datenschnitt der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt, die Auswertung erfolgte wie beobachtet. I: rechter Arm, II: linker Arm, III: rechtes Bein, IV: linkes Bein Anz. = Anzahl; KI = Konfidenzintervall; Pat. = Patienten; SD = Standardabweichung						

Für die gesamte Betrachtung aller drei Studien stiegen die Absolutwerte der Muskelkraft für alle Extremitäten von jeweils 3,00 im Median zu Baseline auf einen Wert von 5,00 nach 12 Monaten. Konkret entspricht dies einer Entwicklung von einer aktiven Muskelbewegung, sofern die Schwerkraft eliminiert ist, hin zu einer aktiven Muskelbewegung gegen leichten Widerstand des Prüfers. Im Median ergab sich eine Verbesserung der Muskelkraft um 2,00 Punkte für drei der vier Extremitäten (1,50 für den rechten Arm).

Tabelle 4-75: Ergebnisse für "Morbidity: Körperliche Entwicklung - Muskelkraft, Änderung im Vergleich zu Baseline, gemischtes Modell" aus weiteren Untersuchungen.

Endpunkt	AADC-010		AADC-011		AADC-1601		Gepoolte AADC-Studien	
	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]
Muskelkraft I	6	1,5 (0,48) [-0,1; 3,1]	3	n.b. ^b	6	1,2 (0,26) [0,5; 2,0]	15	1,2 (0,22) [0,8; 1,7] ^a
Muskelkraft II	6	1,6 (0,60) [0,3; 2,9] ^a	3	n.b. ^b	6	1,2 (0,26) [0,5; 2,0] ^a	15	1,2 (0,19) [0,8; 1,6]
Muskelkraft III	6	1,5 (0,48) [-0,1; 3,1]	3	n.b. ^b	6	1,2 (0,32) [0,2; 2,1] ^a	15	1,4 (0,24) [0,9; 1,9] ^a
Muskelkraft IV	6	1,6 (0,60) [0,3; 2,9] ^a	3	n.b. ^b	6	1,2 (0,32) [0,2; 2,1] ^a	15	1,4 (0,20) [0,9; 1,8]
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der zweite Datenschnitt der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Zur Auswertung wurde ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten Studie (nur für gepoolte Daten), Zeitpunkt, Alter bei Beginn der Gentherapie und Baseline Score genutzt. a: Konvergenzkriterien erfüllt, aber finale Hessematrix ist nicht positiv definit.								

Endpunkt	AADC-010		AADC-011		AADC-1601		Gepoolte AADC-Studien	
	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]
b: Modellierung wegen unendlicher Likelihood angehalten.								
I: rechter Arm, II: linker Arm, III: rechtes Bein, IV: linkes Bein								
Anz. = Anzahl; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Least-Squares Mittelwert; n.b. = nicht berechenbar; Pat. = Patienten; SE = Standardfehler								

Tabelle 4-76: Ergebnisse für "Morbidity: Körperliche Entwicklung - Muskelkraft, gemischtes Modell, Least-Squares Mittelwerte pro Zeitpunkt" aus weiteren Untersuchungen.

Zeitpunkt	AADC-010 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-011 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-1601 LS-MW (SE) [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien LS-MW (SE) [95%-KI]
Muskelkraft I				
Monat 1	-	-	-0,3 (0,34) [-1,1; 0,4]	-0,3 (0,32) [-0,9; 0,4]
Monat 2	-	-	0,7 (0,46) [-0,2; 1,7]	0,8 (0,44) [-0,1; 1,7]
Monat 3	1,6 (0,50) [0,1; 3,1]	n.b.	0,7 (0,38) [-0,1; 1,5]	1,1 (0,24) [0,6; 1,6]
Monat 4	-	-	1,1 (0,38) [0,3; 1,9]	1,1 (0,36) [0,4; 1,9]
Monat 5	-	-	1,2 (0,41) [0,4; 2,1]	1,3 (0,38) [0,5; 2,0]
Monat 6	1,1 (0,50) [-0,4; 2,6]	n.b.	1,9 (0,54) [0,8; 3,1]	1,4 (0,26) [0,9; 1,9]
Monat 7	-	-	1,1 (0,46) [0,1; 2,1]	1,1 (0,42) [0,3; 2,0]
Monat 8	-	-	1,5 (0,46) [0,6; 2,5]	1,6 (0,43) [0,7; 2,4]
Monat 9	1,9 (0,51) [0,4; 3,4]	n.b.	2,0 (0,54) [0,9; 3,1]	1,8 (0,27) [1,3; 2,4]
Monat 10	-	-	1,4 (0,54) [0,3; 2,6]	1,4 (0,50) [0,4; 2,4]
Monat 11	-	-	1,5 (0,41) [0,7; 2,4]	1,6 (0,39) [0,8; 2,4]
Monat 12	1,4 (0,51) [-0,1; 2,9]	n.b.	1,6 (0,73) [0,1; 3,1]	1,5 (0,28) [0,9; 2,0]
Muskelkraft II				
Monat 1	-	-	-0,3 (0,34) [-1,1; 0,4]	-0,3 (0,31) [-1,0; 0,3]
Monat 2	-	-	0,7 (0,46) [-0,2; 1,7]	0,7 (0,43) [-0,1; 1,6]
Monat 3	1,4 (0,40) [0,4; 2,4]	n.b.	0,7 (0,38) [-0,1; 1,5]	1,0 (0,22) [0,5; 1,4]
Monat 4	-	-	1,1 (0,38) [0,3; 1,9]	1,1 (0,35) [0,4; 1,8]
Monat 5	-	-	1,2 (0,41) [0,4; 2,1]	1,2 (0,37) [0,5; 2,0]

Zeitpunkt	AADC-010 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-011 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-1601 LS-MW (SE) [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien LS-MW (SE) [95%-KI]
Monat 6	1,6 (0,40) [0,6; 2,7]	n.b.	1,9 (0,54) [0,8; 3,1]	1,6 (0,24) [1,1; 2,1]
Monat 7	-	-	1,1 (0,46) [0,1; 2,1]	1,1 (0,41) [0,3; 1,9]
Monat 8	-	-	1,5 (0,46) [0,6; 2,5]	1,5 (0,42) [0,7; 2,4]
Monat 9	1,9 (0,43) [0,8; 3,0]	n.b.	2,0 (0,54) [0,9; 3,1]	1,7 (0,25) [1,2; 2,2]
Monat 10	-	-	1,4 (0,54) [0,3; 2,6]	1,4 (0,49) [0,4; 2,4]
Monat 11	-	-	1,5 (0,41) [0,7; 2,4]	1,5 (0,38) [0,8; 2,3]
Monat 12	1,4 (0,43) [0,3; 2,5]	n.b.	1,6 (0,73) [0,1; 3,1]	1,4 (0,26) [0,9; 1,9]
Muskelkraft III				
Monat 1	-	-	-0,2 (0,40) [-1,1; 0,7]	0,0 (0,35) [-0,7; 0,7]
Monat 2	-	-	0,7 (0,54) [-0,4; 1,9]	1,0 (0,47) [0,0; 1,9]
Monat 3	1,6 (0,50) [0,1; 3,1]	n.b.	0,8 (0,45) [-0,2; 1,8]	1,2 (0,26) [0,6; 1,7]
Monat 4	-	-	1,0 (0,45) [0,0; 2,0]	1,2 (0,38) [0,5; 2,0]
Monat 5	-	-	0,9 (0,48) [-0,1; 2,0]	1,2 (0,41) [0,4; 2,0]
Monat 6	1,1 (0,50) [-0,4; 2,6]	n.b.	1,9 (0,63) [0,6; 3,2]	1,6 (0,28) [1,0; 2,2]
Monat 7	-	-	1,1 (0,53) [0,0; 2,3]	1,4 (0,45) [0,5; 2,3]
Monat 8	-	-	1,5 (0,53) [0,4; 2,6]	1,8 (0,45) [0,8; 2,7]
Monat 9	1,9 (0,51) [0,4; 3,4]	n.b.	1,6 (0,62) [0,3; 2,9]	1,9 (0,29) [1,4; 2,5]
Monat 10	-	-	1,4 (0,63) [0,1; 2,7]	1,6 (0,53) [0,5; 2,6]
Monat 11	-	-	1,2 (0,48) [0,1; 2,2]	1,4 (0,42) [0,6; 2,3]
Monat 12	1,4 (0,51) [-0,1; 2,9]	n.b.	1,5 (0,83) [-0,2; 3,2]	1,6 (0,30) [1,0; 2,2]
Muskelkraft IV				
Monat 1	-	-	-0,2 (0,40) [-1,1; 0,7]	-0,0 (0,33) [-0,7; 0,7]
Monat 2	-	-	0,7 (0,54) [-0,4; 1,9]	0,9 (0,44) [0,0; 1,8]
Monat 3	1,4 (0,40) [0,4; 2,4]	n.b.	0,8 (0,45) [-0,2; 1,8]	1,1 (0,23) [0,6; 1,5]
Monat 4	-	-	1,0 (0,45) [0,0; 2,0]	1,2 (0,36) [0,5; 1,9]
Monat 5	-	-	0,9 (0,48) [-0,1; 2,0]	1,1 (0,39) [0,4; 1,9]

Zeitpunkt	AADC-010 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-011 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-1601 LS-MW (SE) [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien LS-MW (SE) [95%-KI]
Monat 6	1,6 (0,40) [0,6; 2,7]	n.b.	1,9 (0,63) [0,6; 3,2]	1,8 (0,25) [1,3; 2,3]
Monat 7	-	-	1,1 (0,53) [0,0; 2,3]	1,3 (0,43) [0,5; 2,2]
Monat 8	-	-	1,5 (0,53) [0,4; 2,6]	1,7 (0,43) [0,8; 2,6]
Monat 9	1,9 (0,43) [0,8; 3,0]	n.b.	1,6 (0,62) [0,3; 2,9]	1,9 (0,26) [1,3; 2,4]
Monat 10	-	-	1,4 (0,63) [0,1; 2,7]	1,6 (0,51) [0,6; 2,6]
Monat 11	-	-	1,2 (0,48) [0,1; 2,2]	1,4 (0,39) [0,6; 2,2]
Monat 12	1,4 (0,43) [0,3; 2,5]	n.b.	1,5 (0,83) [-0,2; 3,2]	1,6 (0,28) [1,1; 2,2]
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der zweite Datenschnitt der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Zur Auswertung wurde ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten Studie (nur für gepoolte Daten), Zeitpunkt, Alter bei Beginn der Gentherapie und Baseline Score genutzt.				
I: rechter Arm, II: linker Arm, III: rechtes Bein, IV: linkes Bein				
Anz. = Anzahl; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Least-Squares Mittelwert; n.b. = nicht berechenbar; Pat. = Patienten; SE = Standardfehler				

Die Analyse der Muskelkraft mittels MMRM ergab bei Gesamtbetrachtung der drei Studien eine Verbesserung über die Zeit gegenüber Baseline um einen Least-Squares-Mittelwert von jeweils 1,2 für die Arme und jeweils 1,4 für die Beine. Mit Werten von nur 3 Patienten waren für die Studie AADC-011 dabei jedoch keine Modelle berechenbar.

Die MMRM-Auswertung für die Entwicklung der Muskelkraft nach Beobachtungszeitpunkten spiegelt die Steigerung der Muskelkraft im Studienverlauf wider. Bei Gesamtbetrachtung der drei Studien (Least-Squares-Mittelwerte für Studie AADC-011 nicht berechenbar) ergab sich für die Arme ein Anstieg des Least-Squares-Mittelwerts gegenüber Baseline von -0,3 zu Monat 1 auf mindestens 1,4 am Ende der 12-monatigen Nachbeobachtungsdauer. Für die Beine zeigte sich im selben Zeitraum eine Veränderung von 0,0 auf 1,6.

4.3.2.3.4.4 DTR-Ansprechen (Sehnenreflexe)

Tabelle 4-77: Ergebnisse für "Morbidity: Körperliche Entwicklung - DTR Ansprechen" aus weiteren Untersuchungen.

Studie	Zeitpunkt	Kat. 1	Kat. 2	Kat. 3	Kat. 4	Kat. 5	Fehlend
DTR I							
AADC-010	Baseline	1/10 (10,0)	2/10 (20,0)	3/10 (30,0)	1/10 (10,0)	0/10 (0,0)	3/10 (30,0)

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

Studie	Zeitpunkt	Kat. 1	Kat. 2	Kat. 3	Kat. 4	Kat. 5	Fehlend
	Monat 1	4/8 (50,0)	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)
	Monat 2	3/8 (37,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	5/8 (62,5)
	Monat 3	3/8 (37,5)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	3/8 (37,5)
	Monat 4	4/8 (50,0)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)
	Monat 5	2/8 (25,0)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	4/8 (50,0)
	Monat 6	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	6/8 (75,0)
	Monat 7	1/8 (12,5)	3/8 (37,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	4/8 (50,0)
	Monat 8	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	5/8 (62,5)
	Monat 9	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	6/8 (75,0)
	Monat 10	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	5/8 (62,5)
	Monat 11	2/8 (25,0)	3/8 (37,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	3/8 (37,5)
	Monat 12	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	7/8 (87,5)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	3/21 (14,3)	3/21 (14,3)	5/21 (23,8)	1/21 (4,8)	0/21 (0,0)	9/21 (42,9)
	Monat 1	4/21 (19,0)	0/21 (0,0)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	15/21 (71,4)
	Monat 2	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	18/21 (85,7)
	Monat 3	10/21 (47,6)	2/21 (9,5)	2/21 (9,5)	1/21 (4,8)	0/21 (0,0)	6/21 (28,6)
	Monat 4	4/21 (19,0)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	15/21 (71,4)
	Monat 5	2/21 (9,5)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	17/21 (81,0)
	Monat 6	7/21 (33,3)	4/21 (19,0)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	8/21 (38,1)
	Monat 7	1/21 (4,8)	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	17/21 (81,0)
	Monat 8	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	18/21 (85,7)
	Monat 9	7/21 (33,3)	4/21 (19,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	10/21 (47,6)
	Monat 10	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	18/21 (85,7)
	Monat 11	2/21 (9,5)	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	16/21 (76,2)
	Monat 12	4/21 (19,0)	4/21 (19,0)	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	10/21 (47,6)
DTR II							

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

Studie	Zeitpunkt	Kat. 1	Kat. 2	Kat. 3	Kat. 4	Kat. 5	Fehlend
AADC-1601	Baseline	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	6/8 (75,0)
	Monat 1	4/8 (50,0)	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)
	Monat 2	3/8 (37,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	5/8 (62,5)
	Monat 3	3/8 (37,5)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	3/8 (37,5)
	Monat 4	4/8 (50,0)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)
	Monat 5	2/8 (25,0)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	4/8 (50,0)
	Monat 6	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	6/8 (75,0)
	Monat 7	1/8 (12,5)	3/8 (37,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	4/8 (50,0)
	Monat 8	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	5/8 (62,5)
	Monat 9	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	6/8 (75,0)
	Monat 10	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	5/8 (62,5)
	Monat 11	2/8 (25,0)	3/8 (37,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	3/8 (37,5)
	Monat 12	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	7/8 (87,5)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	3/21 (14,3)	3/21 (14,3)	4/21 (19,0)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	9/21 (42,9)
	Monat 1	4/21 (19,0)	0/21 (0,0)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	15/21 (71,4)
	Monat 2	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	18/21 (85,7)
	Monat 3	10/21 (47,6)	1/21 (4,8)	3/21 (14,3)	1/21 (4,8)	0/21 (0,0)	6/21 (28,6)
	Monat 4	4/21 (19,0)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	15/21 (71,4)
	Monat 5	2/21 (9,5)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	17/21 (81,0)
	Monat 6	7/21 (33,3)	3/21 (14,3)	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	8/21 (38,1)
	Monat 7	1/21 (4,8)	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	17/21 (81,0)
	Monat 8	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	18/21 (85,7)
	Monat 9	7/21 (33,3)	4/21 (19,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	10/21 (47,6)
	Monat 10	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	18/21 (85,7)
	Monat 11	2/21 (9,5)	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	16/21 (76,2)
	Monat 12	5/21 (23,8)	5/21 (23,8)	1/21 (4,8)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	10/21 (47,6)

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

Studie	Zeitpunkt	Kat. 1	Kat. 2	Kat. 3	Kat. 4	Kat. 5	Fehlend
	Monat 12	2/3 (66,7)	0/3 (0,0)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
AADC-1601	Baseline	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	5/8 (62,5)
	Monat 1	3/8 (37,5)	0/8 (0,0)	3/8 (37,5)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)
	Monat 2	3/8 (37,5)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	4/8 (50,0)
	Monat 3	3/8 (37,5)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	3/8 (37,5)
	Monat 4	4/8 (50,0)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)
	Monat 5	2/8 (25,0)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	4/8 (50,0)
	Monat 6	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	6/8 (75,0)
	Monat 7	1/8 (12,5)	3/8 (37,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	4/8 (50,0)
	Monat 8	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	5/8 (62,5)
	Monat 9	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	6/8 (75,0)
	Monat 10	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	5/8 (62,5)
	Monat 11	2/8 (25,0)	3/8 (37,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	3/8 (37,5)
	Monat 12	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	7/8 (87,5)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	2/21 (9,5)	4/21 (19,0)	6/21 (28,6)	1/21 (4,8)	0/21 (0,0)	8/21 (38,1)
	Monat 1	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	3/21 (14,3)	1/21 (4,8)	0/21 (0,0)	14/21 (66,7)
	Monat 2	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	17/21 (81,0)
	Monat 3	10/21 (47,6)	2/21 (9,5)	2/21 (9,5)	1/21 (4,8)	0/21 (0,0)	6/21 (28,6)
	Monat 4	4/21 (19,0)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	15/21 (71,4)
	Monat 5	2/21 (9,5)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	17/21 (81,0)
	Monat 6	6/21 (28,6)	5/21 (23,8)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	8/21 (38,1)
	Monat 7	1/21 (4,8)	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	17/21 (81,0)
	Monat 8	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	18/21 (85,7)
	Monat 9	6/21 (28,6)	5/21 (23,8)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	10/21 (47,6)
	Monat 10	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	18/21 (85,7)
	Monat 11	2/21 (9,5)	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	16/21 (76,2)

Studie	Zeitpunkt	Kat. 1	Kat. 2	Kat. 3	Kat. 4	Kat. 5	Fehlend
	Monat 12	3/21 (14,3)	5/21 (23,8)	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	10/21 (47,6)
DTR IV							
AADC-010	Baseline	1/10 (10,0)	3/10 (30,0)	1/10 (10,0)	2/10 (20,0)	0/10 (0,0)	3/10 (30,0)
	Monat 1	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 2	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 3	5/10 (50,0)	0/10 (0,0)	1/10 (10,0)	1/10 (10,0)	0/10 (0,0)	3/10 (30,0)
	Monat 4	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 5	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 6	4/10 (40,0)	2/10 (20,0)	2/10 (20,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	2/10 (20,0)
	Monat 7	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 8	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 9	4/10 (40,0)	2/10 (20,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	4/10 (40,0)
	Monat 10	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 11	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	10/10 (100,0)
	Monat 12	2/10 (20,0)	4/10 (40,0)	1/10 (10,0)	0/10 (0,0)	0/10 (0,0)	3/10 (30,0)
AADC-011	Baseline	0/3 (0,0)	1/3 (33,3)	2/3 (66,7)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
	Monat 1	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 2	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 3	2/3 (66,7)	0/3 (0,0)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
	Monat 4	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 5	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 6	2/3 (66,7)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
	Monat 7	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 8	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 9	2/3 (66,7)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
	Monat 10	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)

Studie	Zeitpunkt	Kat. 1	Kat. 2	Kat. 3	Kat. 4	Kat. 5	Fehlend
	Monat 11	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	3/3 (100,0)
	Monat 12	2/3 (66,7)	0/3 (0,0)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
AADC-1601	Baseline	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	5/8 (62,5)
	Monat 1	3/8 (37,5)	0/8 (0,0)	3/8 (37,5)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)
	Monat 2	3/8 (37,5)	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	4/8 (50,0)
	Monat 3	3/8 (37,5)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	3/8 (37,5)
	Monat 4	4/8 (50,0)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)
	Monat 5	2/8 (25,0)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	4/8 (50,0)
	Monat 6	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	6/8 (75,0)
	Monat 7	1/8 (12,5)	3/8 (37,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	4/8 (50,0)
	Monat 8	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	5/8 (62,5)
	Monat 9	0/8 (0,0)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	6/8 (75,0)
	Monat 10	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	5/8 (62,5)
	Monat 11	2/8 (25,0)	3/8 (37,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	3/8 (37,5)
	Monat 12	0/8 (0,0)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	7/8 (87,5)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	2/21 (9,5)	4/21 (19,0)	5/21 (23,8)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	8/21 (38,1)
	Monat 1	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	3/21 (14,3)	1/21 (4,8)	0/21 (0,0)	14/21 (66,7)
	Monat 2	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	17/21 (81,0)
	Monat 3	10/21 (47,6)	1/21 (4,8)	3/21 (14,3)	1/21 (4,8)	0/21 (0,0)	6/21 (28,6)
	Monat 4	4/21 (19,0)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	15/21 (71,4)
	Monat 5	2/21 (9,5)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	17/21 (81,0)
	Monat 6	6/21 (28,6)	4/21 (19,0)	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	8/21 (38,1)
	Monat 7	1/21 (4,8)	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	17/21 (81,0)
	Monat 8	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	18/21 (85,7)
	Monat 9	6/21 (28,6)	5/21 (23,8)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	10/21 (47,6)
	Monat 10	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	18/21 (85,7)

Studie	Zeitpunkt	Kat. 1	Kat. 2	Kat. 3	Kat. 4	Kat. 5	Fehlend
	Monat 11	2/21 (9,5)	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	16/21 (76,2)
	Monat 12	4/21 (19,0)	5/21 (23,8)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	10/21 (47,6)
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der zweite Datenschnitt der intergrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt, die Analyse erfolgte wie beobachtet.							
(I: rechter Arm, II: linker Arm, III: rechtes Bein, IV: linkes Bein)							
Kat. 1: Keine Reaktion, fehlend. Kat. 2: Etwas vermindert, niedriger Normalbereich. Kat. 3: Durchschnittliche, erwartete Reaktion, normal. Kat. 4: Lebhafter als der Durchschnitt, leicht hyperreflexiv. Kat. 5: Sehr lebhaft, hyperreaktiv, mit Klonus.							
DTR = Deep tendon reflex; N = Anzahl Patienten in der Studie; n = Anzahl Patienten in der Kategorie							

Die tiefen Sehnenreflexe (DTR; deep tendon reflex) wurden analog zur Muskelkraft für alle vier Extremitäten separat erfasst und monatlich untersucht.

Bei gepoolter Betrachtung der drei Studien zeigte die Verteilung der Bewertungskategorien zu Baseline keine (14,3%) oder verminderte Reflexe (14,3%) im rechten Arm bei insgesamt 28,6% der Patienten. 23,8% zeigten normale Reflexe und 4,8% etwas lebhaftere Reflexe als normal. Für die weiteren Patienten (42,9%) wurden keine Werte ermittelt. Nach 12 Monaten zeigte sich ein ähnliches Bild: Insgesamt 38% der Patienten zeigten keine (19,0%) oder verminderte Reflexe (19,0%), 14,3% zeigten normale Reflexe. Für die verbleibenden 47,6% wurden keine Werte übermittelt.

Eine vergleichbare Beobachtung konnte für den linken Arm gemacht werden: Zu Baseline zeigten 28,6% der Patienten keine (14,3%) oder verminderte Reflexe (14,3%), 19,0% normale Reflexe und 9,5% etwas lebhaftere Reflexe. Zum Ende der 12-monatigen Nachbeobachtungsdauer zeigten 47,6% der Patienten keine (23,8%) oder nur verminderte Reflexe (23,8%) und 4,8% normale Reflexe.

Die tiefen Sehnenreflexe der Beine entwickelten sich bei gepoolter Betrachtung der drei Studien wie folgt: Im rechten Bein zeigten 28,5% der Patienten keine (9,5%) oder nur verminderte (19,0%) Reflexe. 28,6% der Patienten wiesen normale Reflexe auf und 4,8% zeigten etwas lebhaftere Reflexe. Nach 12 Monaten zeigten 14,3% der Patienten keine Reflexe, 23,8% verminderte Reflexe und 14,3% normale Reflexe.

Ein vergleichbares Bild ergab die Auswertung für das linke Bein. Hier zeigten 28,5% der Patienten keine (9,5%) oder nur verminderte (19,0%) Reflexe. 23,8% der Patienten wiesen normale Reflexe auf und 9,5% zeigten etwas lebhaftere Reflexe. Nach 12 Monaten zeigten 19,0% der Patienten keine Reflexe, 23,8% verminderte Reflexe und 9,5% normale Reflexe.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext: Von einer Übertragbarkeit der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-1601 auf den deutschen Versorgungskontext wird ausgegangen, siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.5 Endpunkt Morbidität: Objektives Ansprechen (ergänzend dargestellt) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-78: Operationalisierung von Morbidität: Objektives Ansprechen (ergänzend dargestellt) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AADC-010	Unter dem Endpunkt Objektives Ansprechen wurden Untersuchungen zusammengefasst, die den Erfolg und die Wirksamkeit der Behandlung mit rein objektiven Methoden belegen sollten. Patienten mit einem positiven neutralisierenden Antikörpertiter (anti-AAV2) Mit der wiederholten Bestimmung des positiven neutralisierenden anti-AAV2-Antikörpertiters und dessen Veränderung gegenüber Baseline nach 3, 6, 9, und 12 Monaten wurde erfasst, ob die Gabe des Vektorgenoms erfolgreich war und die verabreichten Gene im weiteren Verlauf exprimiert wurden. Die Bestimmung erfolgte über Immunoassays (ELISA) und optische Dichte-Messungen des Serums. Patienten mit AADC-Mangel weisen in aller Regel gar keinen oder nur sehr geringen Antikörpertiter auf. Ein steigender Antikörpertiter in der Nachbeobachtungsphase gibt daher einen Hinweis auf eine erfolgreiche Behandlung. PET-Bildgebung Die Expression und Aktivität des AADC-Enzyms wurden mittels ¹⁸F-DOPA-Positronen-Emissions-Tomographie (PET) des Okzipitallappens und des linken und rechten Putamens untersucht und die spezifische AADC-Aufnahme bestimmt. Die Untersuchung wurde zu Baseline und nach 12, 24 und 60 Monaten durchgeführt. Höhere Werte weisen dabei auf eine höhere Aufnahme bzw. Aktivität des AADC-Enzyms hin. Dargestellt werden folgende Analysen: <i>Patienten mit einem positiven neutralisierenden Antikörpertiter (anti-AAV2):</i> - Anzahl und Anteil der Patienten mit positivem neutralisierendem Antikörpertiter, analysiert für jeden Zeitpunkt auf Basis der ITT-Population, fehlende Werte wurden mittels Non-Responder-Imputation (NRI) ersetzt - Anzahl und Anteil der Patienten mit positivem neutralisierendem Antikörpertiter, analysiert für jeden Zeitpunkt auf Basis der ITT-Population wie beobachtet (ohne Imputation fehlender Werte) <i>PET-Bildgebung (linkes Putamen, rechtes Putamen, Okzipitallappen und spezifische Aufnahme):</i> - Absolutwerte, Mittelwert mit Standardabweichung (SD) und 95%-Konfidenzintervall (KI), Median (Minimum – Maximum), analysiert für jeden Zeitpunkt auf Basis der ITT-Population wie beobachtet (ohne Imputation fehlender Werte) - Veränderung gegenüber Baseline, Mittelwert mit Standardabweichung (SD) und 95%-Konfidenzintervall (KI), Median (Minimum – Maximum), analysiert für jeden Zeitpunkt auf Basis der ITT-Population wie beobachtet (ohne Imputation fehlender Werte) - Veränderung gegenüber Baseline, analysiert auf Basis der ITT-Population mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholung (Mixed Model Repeated Measures, MMRM) mit den Kovariaten Studie (für gepoolte Daten), Zeitpunkt, Alter bei Beginn der Gentherapie und Baseline-Score. Dargestellt wird der Least-Square-Mittelwert (LS-MW) mit Standardfehler (SE) und 95%-KI über den gesamten Zeitraum sowie für jeden Zeitpunkt nach Baseline.

	Es wurde jeweils der zweite Datenschnitt der integrierten Analyse genutzt. Die Daten werden auch gepoolt für die AADC-Studien dargestellt.
AADC-011	Der Endpunkt „Objektives Ansprechen“ wurde in der Studie AADC-011 analog zur Studie AADC-010 erfasst und ausgewertet. Die Daten werden auch gepoolt für die AADC-Studien dargestellt. Die Bestimmung des positiven neutralisierenden anti-AAV2-Antikörpertiters wurde zu Baseline sowie nach 3, 6, 9, 12 und 24 Monaten durchgeführt. Die PET-Messungen erfolgten zu Baseline und nach 12 und 24 Monaten.
AADC-1601	Der Endpunkt „Objektives Ansprechen“ wurde in der Studie AADC-1601 analog zur Studie AADC-010 erfasst und ausgewertet. Die Daten werden auch gepoolt für die AADC-Studien dargestellt. Die Bestimmung des positiven neutralisierenden anti-AAV2-Antikörpertiters wurde prä-operativ und zu Baseline durchgeführt, danach monatlich bis Monat 6, zu Monat 9 und zu Monat 12. Die PET-Messungen erfolgten zu Baseline und nach 6, 12, 24 und 60 Monaten (bzw. nach Monat 60).
Natürliche Kohorte (NHDB)	Es liegen keine Daten für diesen Endpunkt vor.

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.

Da die Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-1601 keine RCT sind, kann entsprechend den Dossievorgaben keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotentials vorgenommen werden. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte nicht verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Verzerrungsaspekte vor.

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.

4.3.2.3.5.1 Patienten mit einem positiven neutralisierenden Antikörpertiter (anti-AAV2)

Tabelle 4-79: Ergebnisse "Morbidität: Objektives Ansprechen - Patienten mit positivem neutralisierenden Antikörpertiter (NRI)" aus weiteren Untersuchungen.

Zeitpunkt	AADC-010		AADC-011		AADC-1601		Gepoolte AADC-Studien	
	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)
Positiver neutralisierender Antikörpertiter (NRI)								

Zeitpunkt	AADC-010		AADC-011		AADC-1601		Gepoolte AADC-Studien	
	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	imp. Beob. (%)
Baseline	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0 (0,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0 (0,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	6 (75,0)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	6 (28,6)
Prä-operativ	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	0 (0,0)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	13 (61,9)
Monat 1	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1 (12,5)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	14 (66,7)
Monat 2	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	0 (0,0)	1/21 4,8 [0,1; 23,8]	13 (61,9)
Monat 3	4/10 40,0 [12,2; 73,8]	0 (0,0)	3/3 100,0 [29,2; 100,0]	0 (0,0)	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	2 (25,0)	9/21 42,9 [21,8; 66,0]	2 (9,5)
Monat 4	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	2 (25,0)	4/21 19,0 [5,4; 41,9]	15 (71,4)
Monat 5	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3 (100,0)	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	2 (25,0)	3/21 14,3 [3,0; 36,3]	15 (71,4)
Monat 6	8/10 80,0 [44,4; 97,5]	0 (0,0)	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0 (0,0)	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	1 (12,5)	12/21 57,1 [34,0; 78,2]	1 (4,8)
Monat 9	7/10 70,0 [34,8; 93,3]	0 (0,0)	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	0 (0,0)	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	1 (12,5)	12/21 57,1 [34,0; 78,2]	1 (4,8)
Monat 12	4/10 40,0 [12,2; 73,8]	1 (10,0)	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	0 (0,0)	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	2 (25,0)	8/21 38,1 [18,1; 61,6]	3 (14,3)
Monat 24	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	10 (100,0)	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2 (66,7)	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	8 (100,0)	0/21 0,0 [0,0; 16,1]	20 (95,2)
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der zweite Datenschnitt der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Fehlende Werte wurden mit Hilfe der Non-Responder Imputation ersetzt.								
KI = Konfidenzintervall; imp. Beob. = Anzahl imputierter Beobachtungen; Pat. = Patienten; N = Anzahl Patienten in der Studie; NRI = Non-Responder Imputation								

Tabelle 4-80: Ergebnisse "Morbidität: Objektives Ansprechen - Patienten mit positivem neutralisierenden Antikörpertiter (wie beobachtet)" aus weiteren Untersuchungen.

Zeitpunkt	AADC-010	AADC-011	AADC-1601	Gepoolte AADC-Studien
	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
Positiver neutralisierender Antikörpertiter (wie beobachtet)				

Zeitpunkt	AADC-010	AADC-011	AADC-1601	Gepoolte AADC-Studien
	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
Baseline	0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/2 0,0 [0,0; 84,2]	0/15 0,0 [0,0; 21,8]
Prä-operativ	-	-	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]
Monat 1	-	-	0/7 0,0 [0,0; 41,0]	0/7 0,0 [0,0; 41,0]
Monat 2	-	-	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]
Monat 3	4/10 40,0 [12,2; 73,8]	3/3 100,0 [29,2; 100,0]	2/6 33,3 [4,3; 77,7]	9/19 47,4 [24,4; 71,1]
Monat 4	-	-	4/6 66,7 [22,3; 95,7]	4/6 66,7 [22,3; 95,7]
Monat 5	-	-	3/6 50,0 [11,8; 88,2]	3/6 50,0 [11,8; 88,2]
Monat 6	8/10 80,0 [44,4; 97,5]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	3/7 42,9 [9,9; 81,6]	12/20 60,0 [36,1; 80,9]
Monat 9	7/10 70,0 [34,8; 93,3]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	3/7 42,9 [9,9; 81,6]	12/20 60,0 [36,1; 80,9]
Monat 12	4/9 44,4 [13,7; 78,8]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	2/6 33,3 [4,3; 77,7]	8/18 44,4 [21,5; 69,2]
Monat 24	-	0/1 0,0 [0,0; 97,5]	n.z.	0/1 0,0 [0,0; 97,5]
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der zweite Datenschnitt der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt.				
Fehlende Werte wurden nicht ersetzt, die Auswertung erfolgte mit den Werten wie beobachtet.				
KI = Konfidenzintervall; imp. Beob. = Anzahl imputierter Beobachtungen; Pat. = Patienten; N = Anzahl Patienten in der Studie; OBS = wie beobachtet				

In allen drei vorgelegten Studien stieg die Zahl der Patienten mit positivem neutralisierenden Antikörpertiter nach der Behandlung.

Unter Anwendung der Non-Responder-Imputation für fehlende Werte wurde in der Studie AADC-010 zu Monat 6 nach der Behandlung mit 8 von 10 Patienten ein Maximum erreicht, bevor die Zahl der entsprechenden Patienten nach 24 Monaten aufgrund der fehlenden Beobachtung wieder auf 0 sank. Ein ähnlicher Trend konnte in der Studie AADC-011 beobachtet werden. Auch hier stieg der Anteil der Patienten mit positivem neutralisierenden Antikörpertiter auf ein Maximum zu Monat 3 mit 3 von 3 Patienten (100,0%), bevor der Anteil zum Ende der Nachbeobachtungsdauer wieder auf 0 sank. Mit 4 von 8 Patienten (50,0%) war das zwischenzeitliche Maximum in Studie AAD-1601 nicht ganz so hoch wie in den anderen Studien. Die gepoolte Auswertung der Studien bestätigte den Trend der Einzelstudien: Nach der Behandlung zeigte sich ein Anstieg auf ein Maximum von 57,1% (12 von 21 Patienten) zu den Monaten 6 und 9 bevor der Anteil der Patienten mit positivem neutralisierenden Antikörpertiter zu Monat 24 wieder auf 0 sank.

Die Auswertung der Antikörpertiteruntersuchung nach tatsächlich beobachteten Patienten zeigte nur wenige Abweichungen von der Analyse mit Non-Responder-Imputation. In der Studie AADC-010 wurde zu Monat 6 nach der Behandlung mit 8 von 10 Patienten ein Maximum erreicht, bevor die Zahl der entsprechenden Patienten zum Ende der Beobachtung nach 12 Monaten auf 4 von 9 Patienten (44,4%) sank. Ein ähnlicher Trend konnte in der Studie AADC-011 beobachtet werden. Auch hier stieg der Anteil der Patienten mit positivem neutralisierenden Antikörpertiter auf ein Maximum zu Monat 3 mit 3 von 3 Patienten (100,0%), bevor der Anteil zum Ende der Nachbeobachtungsdauer wieder auf 0 sank (0 von 1 Patient). Mit 4 von 6 Patienten (66,7%) war das zwischenzeitliche Maximum in Studie AAD-1601 nicht ganz so hoch wie in den anderen Studien. Die gepoolte Auswertung der Studien bestätigte den Trend der Einzelstudien: nach der Behandlung zeigte sich ein Anstieg auf ein Maximum von 66,7% (4 von 6 Patienten) zu Monat 4 bevor der Anteil der Patienten mit positivem neutralisierenden Antikörpertiter zu Monat 24 wieder auf 0 sank.

4.3.2.3.5.2 PET-Bildgebung

Tabelle 4-81: Ergebnisse für "Morbidity: Objektives Ansprechen - PET Bildgebung, Absolutwerte" aus weiteren Untersuchungen.

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
PET linkes Putamen, Absolutwerte						
AADC-010	Baseline	10	10 / 0	1,40 (0,36)	1,14; 1,66	1,37 (0,78 - 1,94)
	Monat 12	10	9 / 1	1,63 (0,54)	1,22; 2,05	1,64 (1,05 - 2,59)
	Monat 24	9	8 / 1	1,81 (0,42)	1,46; 2,16	1,85 (1,04 - 2,42)
	Monat 60	4	4 / 0	1,82 (0,33)	1,28; 2,35	1,95 (1,32 - 2,03)
AADC-011	Baseline	3	3 / 0	1,34 (0,26)	0,70; 1,99	1,20 (1,19 - 1,64)
	Monat 12	3	3 / 0	1,42 (0,06)	1,27; 1,57	1,40 (1,38 - 1,49)
	Monat 24	3	3 / 0	1,02 (0,16)	0,61; 1,42	0,99 (0,87 - 1,19)
AADC-1601	Baseline	8	8 / 0	1,34 (0,46)	0,96; 1,73	1,26 (0,75 - 2,05)
	Monat 6	8	6 / 2	1,39 (0,34)	1,03; 1,75	1,33 (0,96 - 1,95)
	Monat 12	8	4 / 4	1,43 (0,23)	1,06; 1,80	1,42 (1,17 - 1,72)
	Monat 60	8	3 / 5	1,30 (0,52)	0,02; 2,58	1,13 (0,89 - 1,88)
	Nach Monat 60	2	2 / -	1,73 (0,31)	-1,07; 4,53	1,73 (1,51 - 1,95)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	21 / 0	1,37 (0,37)	1,20; 1,54	1,32 (0,75 - 2,05)
	Monat 6	21	6 / 15	1,39 (0,34)	1,03; 1,75	1,33 (0,96 - 1,95)
	Monat 12	21	16 / 5	1,54 (0,42)	1,32; 1,77	1,44 (1,05 - 2,59)
	Monat 24	20	11 / 9	1,60 (0,52)	1,25; 1,94	1,76 (0,87 - 2,42)
	Monat 60	12	7 / 5	1,59 (0,47)	1,16; 2,03	1,88 (0,89 - 2,03)
	Nach Monat 60	2	2 / -	1,73 (0,31)	-1,07; 4,53	1,73 (1,51 - 1,95)
PET rechtes Putamen, Absolutwerte						
AADC-010	Baseline	10	10 / 0	1,42 (0,39)	1,15; 1,70	1,39 (0,81 - 2,04)
	Monat 12	10	9 / 1	1,65 (0,56)	1,23; 2,08	1,77 (1,05 - 2,36)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
	Monat 24	9	8 / 1	1,83 (0,39)	1,50; 2,16	1,96 (1,17 - 2,25)
	Monat 60	4	4 / 0	1,83 (0,34)	1,29; 2,37	1,99 (1,32 - 2,01)
AADC-011	Baseline	3	3 / 0	1,37 (0,31)	0,59; 2,15	1,28 (1,11 - 1,72)
	Monat 12	3	3 / 0	1,50 (0,04)	1,39; 1,61	1,49 (1,47 - 1,55)
	Monat 24	3	3 / 0	1,07 (0,26)	0,44; 1,71	0,99 (0,87 - 1,36)
AADC-1601	Baseline	8	8 / 0	1,36 (0,45)	0,99; 1,74	1,27 (0,80 - 2,09)
	Monat 6	8	6 / 2	1,42 (0,38)	1,02; 1,81	1,34 (0,97 - 2,02)
	Monat 12	8	4 / 4	1,39 (0,26)	0,97; 1,81	1,39 (1,09 - 1,70)
	Monat 60	8	3 / 5	1,25 (0,50)	0,02; 2,49	1,09 (0,86 - 1,81)
	Nach Monat 60	2	2 / -	1,66 (0,26)	-0,64; 3,95	1,66 (1,48 - 1,84)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	21 / 0	1,39 (0,39)	1,22; 1,57	1,29 (0,80 - 2,09)
	Monat 6	21	6 / 15	1,42 (0,38)	1,02; 1,81	1,34 (0,97 - 2,02)
	Monat 12	21	16 / 5	1,56 (0,44)	1,33; 1,79	1,49 (1,05 - 2,36)
	Monat 24	20	11 / 9	1,62 (0,49)	1,29; 1,96	1,83 (0,87 - 2,25)
	Monat 60	12	7 / 5	1,58 (0,48)	1,14; 2,03	1,81 (0,86 - 2,01)
	Nach Monat 60	2	2 / -	1,66 (0,26)	-0,64; 3,95	1,66 (1,48 - 1,84)
PET Okzipitallappen, Absolutwerte						
AADC-010	Baseline	10	10 / 0	1,17 (0,31)	0,94; 1,39	1,12 (0,61 - 1,62)
	Monat 12	10	9 / 1	1,03 (0,33)	0,78; 1,28	1,09 (0,57 - 1,57)
	Monat 24	9	8 / 1	1,11 (0,28)	0,88; 1,34	1,15 (0,68 - 1,44)
	Monat 60	4	4 / 0	1,12 (0,23)	0,75; 1,50	1,16 (0,83 - 1,35)
AADC-011	Baseline	3	3 / 0	0,89 (0,16)	0,48; 1,30	0,80 (0,79 - 1,08)
	Monat 12	3	3 / 0	0,98 (0,01)	0,97; 1,00	0,98 (0,98 - 0,99)
	Monat 24	3	3 / 0	0,69 (0,15)	0,31; 1,07	0,63 (0,57 - 0,86)
AADC-1601	Baseline	8	8 / 0	1,19 (0,36)	0,89; 1,50	1,15 (0,72 - 1,78)
	Monat 6	8	6 / 2	1,08 (0,28)	0,79; 1,37	1,07 (0,71 - 1,42)
	Monat 12	8	4 / 4	1,12 (0,21)	0,79; 1,45	1,12 (0,93 - 1,31)
	Monat 60	8	3 / 5	0,83 (0,27)	0,15; 1,51	0,70 (0,64 - 1,14)
	Nach Monat 60	2	2 / -	1,16 (0,27)	-1,24; 3,57	1,16 (0,97 - 1,35)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	21 / 0	1,14 (0,32)	0,99; 1,28	1,08 (0,61 - 1,78)
	Monat 6	21	6 / 15	1,08 (0,28)	0,79; 1,37	1,07 (0,71 - 1,42)
	Monat 12	21	16 / 5	1,04 (0,26)	0,90; 1,18	0,98 (0,57 - 1,57)
	Monat 24	20	11 / 9	0,99 (0,31)	0,79; 1,20	0,99 (0,57 - 1,44)
	Monat 60	12	7 / 5	1,00 (0,28)	0,74; 1,25	1,05 (0,64 - 1,35)
	Nach Monat 60	2	2 / -	1,16 (0,27)	-1,24; 3,57	1,16 (0,97 - 1,35)
PET spezifische Aufnahme, Absolutwerte						
AADC-010	Baseline	10	10 / 0	0,22 (0,11)	0,14; 0,29	0,21 (0,07 - 0,46)
	Monat 12	10	9 / 1	0,60 (0,22)	0,44; 0,77	0,58 (0,37 - 1,06)
	Monat 24	9	8 / 1	0,66 (0,17)	0,52; 0,81	0,62 (0,47 - 1,01)
	Monat 60	4	4 / 0	0,63 (0,15)	0,39; 0,87	0,59 (0,50 - 0,85)
AADC-011	Baseline	3	3 / 0	0,52 (0,05)	0,39; 0,65	0,54 (0,46 - 0,55)
	Monat 12	3	3 / 0	0,49 (0,02)	0,44; 0,54	0,49 (0,47 - 0,50)
	Monat 24	3	3 / 0	0,52 (0,04)	0,43; 0,61	0,52 (0,48 - 0,56)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
AADC-1601	Baseline	8	8 / 0	0,13 (0,07)	0,07; 0,19	0,13 (0,01 - 0,22)
	Monat 6	8	6 / 2	0,33 (0,29)	0,03; 0,63	0,21 (0,14 - 0,88)
	Monat 12	8	4 / 4	0,27 (0,11)	0,09; 0,44	0,27 (0,14 - 0,39)
	Monat 60	8	3 / 5	0,52 (0,13)	0,19; 0,85	0,58 (0,37 - 0,61)
	Nach Monat 60	2	2 / -	0,47 (0,09)	-0,37; 1,30	0,47 (0,40 - 0,53)
Gepoolte AADC-Studien	Baseline	21	21 / 0	0,23 (0,15)	0,15; 0,30	0,20 (0,01 - 0,55)
	Monat 6	21	6 / 15	0,33 (0,29)	0,03; 0,63	0,21 (0,14 - 0,88)
	Monat 12	21	16 / 5	0,50 (0,22)	0,38; 0,62	0,48 (0,14 - 1,06)
	Monat 24	20	11 / 9	0,62 (0,16)	0,52; 0,73	0,59 (0,47 - 1,01)
	Monat 60	12	7 / 5	0,58 (0,14)	0,45; 0,72	0,58 (0,37 - 0,85)
	Nach Monat 60	2	2 / -	0,47 (0,09)	-0,37; 1,30	0,47 (0,40 - 0,53)
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der zweite Datenschnitt der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt.						
Fehlende Werte wurden nicht ersetzt, die Auswertung erfolgte wie beobachtet.						
Anz. = Anzahl; KI = Konfidenzintervall; n.b. = nicht berechenbar; Pat. = Patienten; SD = Standardabweichung						

Tabelle 4-82: Ergebnisse für "Morbidität: Objektives Ansprechen - PET Bildgebung, Veränderung gegenüber Baseline" aus weiteren Untersuchungen.

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
PET linkes Putamen, Veränderung gegenüber Baseline						
AADC-010	Monat 12	10	9 / 1	0,23 (0,37)	-0,05; 0,52	0,31 (-0,49 - 0,64)
	Monat 24	9	8 / 1	0,45 (0,63)	-0,08; 0,98	0,57 (-0,79 - 1,26)
	Monat 60	4	4 / 0	0,29 (0,66)	-0,75; 1,34	0,07 (-0,22 - 1,26)
AADC-011	Monat 12	3	3 / 0	0,08 (0,30)	-0,67; 0,82	0,21 (-0,26 - 0,29)
	Monat 24	3	3 / 0	-0,33 (0,40)	-1,32; 0,67	-0,21 (-0,77 - 0,00)
AADC-1601	Monat 6	8	6 / 2	0,17 (0,25)	-0,09; 0,43	0,14 (-0,10 - 0,58)
	Monat 12	8	4 / 4	-0,03 (0,29)	-0,49; 0,43	-0,08 (-0,33 - 0,36)
	Monat 60	8	3 / 5	-0,28 (0,67)	-1,93; 1,38	-0,32 (-0,92 - 0,41)
	Nach Monat 60	2	2 / -	0,71 (0,47)	-3,48; 4,91	0,71 (0,38 - 1,04)
Gepoolte AADC-Studien	Monat 6	21	6 / 15	0,17 (0,25)	-0,09; 0,43	0,14 (-0,10 - 0,58)
	Monat 12	21	16 / 5	0,14 (0,34)	-0,04; 0,32	0,19 (-0,49 - 0,64)
	Monat 24	20	11 / 9	0,24 (0,67)	-0,21; 0,68	0,39 (-0,79 - 1,26)
	Monat 60	12	7 / 5	0,05 (0,68)	-0,58; 0,67	0,06 (-0,92 - 1,26)
	Nach Monat 60	2	2 / -	0,71 (0,47)	-3,48; 4,91	0,71 (0,38 - 1,04)
PET rechtes Putamen, Veränderung gegenüber Baseline						
AADC-010	Monat 12	10	9 / 1	0,23 (0,44)	-0,11; 0,57	0,24 (-0,52 - 0,85)
	Monat 24	9	8 / 1	0,44 (0,67)	-0,12; 1,00	0,68 (-0,75 - 1,28)
	Monat 60	4	4 / 0	0,24 (0,65)	-0,78; 1,27	0,02 (-0,25 - 1,20)

Studie	Zeitpunkt	Anz. Pat., die zum Zeitpunkt in der Studie waren	Anz. vorliegende / fehlende Werte	Mittelwert (SD)	95%-KI für den Mittelwert	Median (Minimum - Maximum)
AADC-011	Monat 12	3	3 / 0	0,13 (0,28)	-0,56; 0,82	0,18 (-0,17 - 0,38)
	Monat 24	3	3 / 0	-0,30 (0,49)	-1,52; 0,92	-0,12 (-0,85 - 0,08)
AADC-1601	Monat 6	8	6 / 2	0,16 (0,27)	-0,12; 0,44	0,09 (-0,13 - 0,54)
	Monat 12	8	4 / 4	-0,10 (0,29)	-0,56; 0,36	-0,16 (-0,38 - 0,30)
	Monat 60	8	3 / 5	-0,34 (0,71)	-2,10; 1,42	-0,43 (-1,00 - 0,41)
	Nach Monat 60	2	2 / -	0,60 (0,43)	-3,27; 4,46	0,60 (0,29 - 0,90)
Gepoolte AADC-Studien	Monat 6	21	6 / 15	0,16 (0,27)	-0,12; 0,44	0,09 (-0,13 - 0,54)
	Monat 12	21	16 / 5	0,13 (0,39)	-0,08; 0,34	0,14 (-0,52 - 0,85)
	Monat 24	20	11 / 9	0,24 (0,69)	-0,23; 0,70	0,22 (-0,85 - 1,28)
	Monat 60	12	7 / 5	-0,00 (0,69)	-0,64; 0,63	-0,03 (-1,00 - 1,20)
	Nach Monat 60	2	2 / -	0,60 (0,43)	-3,27; 4,46	0,60 (0,29 - 0,90)
PET Okzipitallappen, Veränderung gegenüber Baseline						
AADC-010	Monat 12	10	9 / 1	-0,16 (0,28)	-0,37; 0,06	-0,14 (-0,71 - 0,21)
	Monat 24	9	8 / 1	-0,05 (0,50)	-0,47; 0,37	-0,09 (-0,87 - 0,78)
	Monat 60	4	4 / 0	-0,14 (0,59)	-1,08; 0,80	-0,40 (-0,50 - 0,74)
AADC-011	Monat 12	3	3 / 0	0,09 (0,17)	-0,32; 0,51	0,17 (-0,10 - 0,20)
	Monat 24	3	3 / 0	-0,20 (0,29)	-0,92; 0,51	-0,16 (-0,51 - 0,06)
AADC-1601	Monat 6	8	6 / 2	-0,04 (0,23)	-0,28; 0,21	0,01 (-0,36 - 0,27)
	Monat 12	8	4 / 4	-0,22 (0,33)	-0,73; 0,30	-0,32 (-0,49 - 0,26)
	Monat 60	8	3 / 5	-0,60 (0,48)	-1,78; 0,58	-0,60 (-1,08 - -0,13)
	Nach Monat 60	2	2 / -	0,23 (0,43)	-3,66; 4,12	0,23 (-0,07 - 0,54)
Gepoolte AADC-Studien	Monat 6	21	6 / 15	-0,04 (0,23)	-0,28; 0,21	0,01 (-0,36 - 0,27)
	Monat 12	21	16 / 5	-0,13 (0,28)	-0,28; 0,02	-0,12 (-0,71 - 0,26)
	Monat 24	20	11 / 9	-0,09 (0,45)	-0,39; 0,21	-0,12 (-0,87 - 0,78)
	Monat 60	12	7 / 5	-0,34 (0,56)	-0,85; 0,18	-0,46 (-1,08 - 0,74)
	Nach Monat 60	2	2 / -	0,23 (0,43)	-3,66; 4,12	0,23 (-0,07 - 0,54)
PET spezifische Aufnahme, Veränderung gegenüber Baseline						
AADC-010	Monat 12	10	9 / 1	0,42 (0,21)	0,25; 0,58	0,30 (0,22 - 0,87)
	Monat 24	9	8 / 1	0,47 (0,22)	0,29; 0,66	0,45 (0,18 - 0,93)
	Monat 60	4	4 / 0	0,39 (0,19)	0,09; 0,69	0,37 (0,19 - 0,64)
AADC-011	Monat 12	3	3 / 0	-0,03 (0,07)	-0,19; 0,13	-0,06 (-0,08 - 0,04)
	Monat 24	3	3 / 0	0,00 (0,08)	-0,21; 0,21	-0,04 (-0,06 - 0,10)
AADC-1601	Monat 6	8	4 / 4	0,25 (0,38)	-0,35; 0,86	0,09 (0,01 - 0,81)
	Monat 12	8	4 / 4	0,17 (0,09)	0,02; 0,32	0,19 (0,04 - 0,26)
	Monat 60	8	2 / 6	0,42 (0,09)	-0,36; 1,21	0,42 (0,36 - 0,48)
	Nach Monat 60	2	2 / -	0,35 (0,11)	-0,67; 1,37	0,35 (0,27 - 0,43)
Gepoolte AADC-Studien	Monat 6	21	4 / 17	0,25 (0,38)	-0,35; 0,86	0,09 (0,01 - 0,81)
	Monat 12	21	16 / 5	0,27 (0,25)	0,14; 0,40	0,27 (-0,08 - 0,87)
	Monat 24	20	11 / 9	0,34 (0,29)	0,15; 0,54	0,39 (-0,06 - 0,93)
	Monat 60	12	6 / 6	0,40 (0,15)	0,24; 0,56	0,38 (0,19 - 0,64)
	Nach Monat 60	2	2 / -	0,35 (0,11)	-0,67; 1,37	0,35 (0,27 - 0,43)

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

Die Aufnahmen der ^{18}F -DOPA-PET zeigten mit Ausnahme des Okzipitallappens sowohl in den Absolutwerten als auch der Veränderung gegenüber Baseline in der Gesamtbetrachtung einen Anstieg der Werte. Dies deutet auf eine erhöhte Expression und Aktivität des injizierten Vektorgenoms hin.

Die gepoolte Auswertung der Studien ergab für das linke Putamen einen Anstieg um 0,71 im Median gegenüber Baseline. Dieser Anstieg ergibt sich in erster Linie durch den Anstieg in Studie AADC-1601, während die Veränderungen in den Studien AADC-010 und AADC-011 geringer ausfielen. Ein ähnliches Bild ergab sich für das rechte Putamen: Hier zeigte sich in der Gesamtbetrachtung ein medianer Anstieg um 0,60 gegenüber Baseline; in den Studien AADC-010 und AADC-011 ergab sich insbesondere in den ersten 12 bzw. 24 Monaten ein markanter Anstieg der Werte.

Bei Betrachtung des Okzipitallappens ergab sich insgesamt eine geringere Steigerung der Werte gegenüber Baseline (0,23 im Median bei Gesamtbetrachtung nach 60 Monaten) und eine zwischenzeitliche Verringerung der Werte verglichen mit Baseline. Da die Injektion des Vektorgenoms in das Putamen erfolgte, ist eine detektierte Expression im Okzipitallappen auf eine Grundaktivität zurückzuführen, welche genutzt wurde, um die spezifische Aufnahme des Vektorgenoms zu berechnen.

Während in Studie AADC-011 im Median eine minimale Verringerung der spezifischen Aufnahme von -0,06 (Monat 12) bzw. -0,04 (Monat 24) beobachtet wurde, zeigten sich in den Studien AADC-010 und AADC-1601 Steigerungen um bis zu 0,45 gegenüber Baseline.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für "Morbidity: Objektives Ansprechen - PET Bildgebung, Änderung im Vergleich zu Baseline, gemischtes Modell" aus weiteren Untersuchungen.

Endpunkt	AADC-010		AADC-011		AADC-1601		Gepoolte AADC-Studien	
	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]
PET linkes Putamen	10	0,4 (0,13) [0,0; 0,7] ^a	3	n.b. ^b	8	0,1 (0,11) [-0,1; 0,4] ^a	21	0,2 (0,09) [-0,0; 0,3] ^a
PET rechtes Putamen	10	0,4 (0,14) [0,0; 0,7]	3	-0,1 (0,08) [-0,4; 0,3]	8	0,1 (0,35) [-0,7; 0,9] ^a	21	0,1 (0,10) [-0,1; 0,3]

Endpunkt	AADC-010		AADC-011		AADC-1601		Gepoolte AADC-Studien	
	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]	N	LS-MW (SE) [95%-KI]
PET Okzipitallappen	10	-0,1 (0,07) [-0,3; 0,1]	3	n.b. ^b	8	n.b. ^b	21	-0,2 (0,06) [-0,3; -0,0]
PET spezifische Aufnahme	10	0,5 (0,02) [0,2; 0,7] ^a	3	-0,0 (0,01) [-0,0; 0,0] ^a	8	0,3 (0,10) [0,0; 0,6]	21	0,4 (0,07) [0,2; 0,5]
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der zweite Datenschnitt der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Zur Auswertung wurde ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten Studie (nur für gepoolte Daten), Zeitpunkt, Alter bei Beginn der Gentherapie und Baseline Score genutzt. a: Konvergenzkriterien erfüllt, aber finale Hessematrix ist nicht positiv definit. b: Modellierung wegen unendlicher Likelihood angehalten. Anz. = Anzahl; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Least-Squares Mittelwert; n.b. = nicht berechenbar; Pat. = Patienten; SE = Standardfehler								

Tabelle 4-84: Ergebnisse für "Morbidität: Objektives Ansprechen - PET Bildgebung, gemischtes Modell, Least-Squares Mittelwerte pro Zeitpunkt" aus weiteren Untersuchungen.

Zeitpunkt	AADC-010 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-011 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-1601 LS-MW (SE) [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien LS-MW (SE) [95%-KI]
PET linkes Putamen				
Monat 6	-	-	0,0 (0,16) [-0,3; 0,4]	0,1 (0,21) [-0,4; 0,5]
Monat 12	0,2 (0,15) [-0,1; 0,6]	0,1 (0,07) [-0,2; 0,4]	0,1 (0,20) [-0,4; 0,5]	0,1 (0,10) [-0,1; 0,3]
Monat 24	0,4 (0,16) [0,1; 0,8]	-0,3 (0,07) [-0,6; -0,0]	-	0,1 (0,13) [-0,2; 0,4]
Monat 60	0,4 (0,24) [-0,1; 0,9]	-	-0,1 (0,22) [-0,6; 0,4]	0,0 (0,16) [-0,3; 0,3]
Nach Monat 60	-	-	0,5 (0,28) [-0,2; 1,1]	0,5 (0,32) [-0,1; 1,1]
PET rechtes Putamen				
Monat 6	-	-	0,0 (0,17) [-0,4; 0,4]	0,1 (0,21) [-0,3; 0,5]
Monat 12	0,2 (0,16) [-0,1; 0,6]	0,1 (0,12) [-0,4; 0,6]	0,0 (0,20) [-0,4; 0,5]	0,1 (0,10) [-0,1; 0,3]
Monat 24	0,4 (0,17) [0,1; 0,8]	-0,3 (0,12) [-0,8; 0,2]	-	0,1 (0,13) [-0,2; 0,4]
Monat 60	0,4 (0,23) [-0,1; 0,9]	-	-0,1 (0,23) [-0,6; 0,4]	0,0 (0,16) [-0,3; 0,4]
Nach Monat 60	-	-	0,4 (0,30) [-0,3; 1,0]	0,4 (0,33) [-0,2; 1,1]
PET Okzipitallappen				
Monat 6	-	-	n.b.	-0,2 (0,14) [-0,5; 0,1]
Monat 12	-0,1 (0,09) [-0,3; 0,1]	0,1 (0,00) [n.b.; n.b.]	n.b.	-0,1 (0,07) [-0,3; 0,0]

Zeitpunkt	AADC-010 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-011 LS-MW (SE) [95%-KI]	AADC-1601 LS-MW (SE) [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien LS-MW (SE) [95%-KI]
Monat 24	-0,1 (0,10) [-0,3; 0,1]	-0,2 (0,00) [n.b.; n.b.]	-	-0,2 (0,09) [-0,4; 0,0]
Monat 60	-0,1 (0,15) [-0,4; 0,2]	-	n.b.	-0,3 (0,11) [-0,5; -0,1]
Nach Monat 60	-	-	n.b.	-0,0 (0,21) [-0,4; 0,4]
PET spezifische Aufnahme				
Monat 6	-	-	0,2 (0,11) [-0,1; 0,5]	0,3 (0,14) [0,0; 0,6]
Monat 12	0,4 (0,07) [0,2; 0,5]	-0,0 (0,01) [-0,1; 0,0]	0,2 (0,11) [-0,1; 0,5]	0,3 (0,07) [0,1; 0,4]
Monat 24	0,4 (0,07) [0,3; 0,6]	0,0 (0,01) [-0,0; 0,0]	-	0,3 (0,08) [0,2; 0,5]
Monat 60	0,6 (0,09) [0,4; 0,8]	-	0,4 (0,11) [0,1; 0,7]	0,4 (0,10) [0,2; 0,6]
Nach Monat 60	-	-	0,5 (0,11) [0,2; 0,8]	0,5 (0,17) [0,1; 0,8]
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der zweite Datenschnitt der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Zur Auswertung wurde ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten Studie (nur für gepoolte Daten), Zeitpunkt, Alter bei Beginn der Gentherapie und Baseline Score genutzt.				
Anz. = Anzahl; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Least-Squares Mittelwert; n.b. = nicht berechenbar; Pat. = Patienten; SE = Standardfehler				

Die Auswertung der ^{18}F -DOPA-PET mittels MMRM zeigte in der Gesamtbetrachtung der drei Studien über die Zeit leichte Anstiege im linken und rechten Putamen gegenüber Baseline mit einem Least-Squares-Mittelwert von 0,2 bzw. 0,1. Für die PET-Aufnahmen des Okzipitallappens ergab sich über die Zeit eine Verringerung gegenüber Baseline um einen Least-Squares-Mittelwert von -0,2. Die daraus resultierende Auswertung der spezifischen Aufnahme des Vektorgenoms ergab einen Anstieg über die Zeit gegenüber Baseline um einen Least-Squares-Mittelwert von 0,4.

Bei getrennter Betrachtung nach Beobachtungszeitpunkten zeigten sich kontinuierliche Anstiege der Werte für die Aufnahmen des Putamens und die spezifische Aufnahme des Vektorgenoms über den gesamten Beobachtungszeitraum und eine kontinuierliche Verringerung der Werte für die Aufnahmen des Okzipitallappens.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext: Von einer Übertragbarkeit der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-1601 auf den deutschen Versorgungskontext wird ausgegangen, siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.6 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-85: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AADC-010	In der Studie AADC-010 wurden unerwünschte Ereignisse als „Treatment-Emergent Adverse Events“ (TEAE) erfasst. Aufgrund der einmaligen Intervention zu Beginn der Studie gilt die gesamte Nachbeobachtungsdauer als Studiendauer, womit unerwünschte Ereignisse als TEAE geführt werden. Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA, Version 19.1. Der Schweregrad der UE wurde als „mild“, „moderat“ oder „schwer“ erfasst. Die UE werden insgesamt sowie nach SOC und PT gemäß MedDRA-Kodierung dargestellt (jeweils Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis mit 95%-Konfidenzintervall). Die Auswertung erfolgte auf Basis der Safety-Population der Studien. Es wurde der zweite Datenschnitt der integrierten Analyse genutzt. Die Daten werden auch gepoolt für die AADC-Studien dargestellt.
AADC-011	In der Studie AADC-011 wurden unerwünschte Ereignisse als „Treatment-Emergent Adverse Events“ (TEAE) erfasst. Aufgrund der einmaligen Intervention zu Beginn der Studie gilt die gesamte Nachbeobachtungsdauer als Studiendauer, womit unerwünschte Ereignisse als TEAE geführt werden. Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA, Version 19.1. Der Schweregrad der UE wurde als „mild“, „moderat“ oder „schwer“ erfasst. Die UE werden insgesamt sowie nach SOC und PT gemäß MedDRA-Kodierung dargestellt (jeweils Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis mit 95%-Konfidenzintervall). Die Auswertung erfolgte auf Basis der Safety-Population der Studien. Es wurde der zweite Datenschnitt der integrierten Analyse genutzt. Die Daten werden auch gepoolt für die AADC-Studien dargestellt.
AADC-1601	In der Studie AADC-1601 wurden unerwünschte Ereignisse als „Treatment-Emergent Adverse Events“ (TEAE) erfasst. Aufgrund der einmaligen Intervention zu Beginn der Studie gilt die gesamte Nachbeobachtungsdauer als Studiendauer, womit unerwünschte Ereignisse als TEAE geführt werden. Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA, Version 19.1. Der Schweregrad der UE wurde als „mild“, „moderat“ oder „schwer“ erfasst. Die UE werden insgesamt sowie nach SOC und PT gemäß MedDRA-Kodierung dargestellt (jeweils Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis mit 95%-Konfidenzintervall). Die Auswertung erfolgte auf Basis der Safety-Population der Studien. Es wurde der zweite Datenschnitt der integrierten Analyse genutzt. Die Daten werden auch gepoolt für die AADC-Studien dargestellt.
Natürliche Kohorte (NHDB)	Es liegen keine Daten für diesen Endpunkt vor.

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.

Da die Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-1601 keine RCT sind, kann entsprechend den Dossievorgaben keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotentials vorgenommen werden. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte nicht verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der Safety-Population, damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Verzerrungsaspekte vor.

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.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse" aus weiteren Untersuchungen.

AADC-010 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	AADC-011 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	AADC-1601 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
Jegliche UE			
10/10 100,0 [69,2; 100,0]	3/3 100,0 [29,2; 100,0]	8/8 100,0 [63,1; 100,0]	21/21 100,0 [83,9; 100,0]
Schwere UE			
4/10 40,0 [12,2; 73,8]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	9/21 42,9 [21,8; 66,0]
Schwerwiegende UE			
8/10 80,0 [44,4; 97,5]	3/3 100,0 [29,2; 100,0]	7/8 87,5 [47,3; 99,7]	18/21 85,7 [63,7; 97,0]
Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation der Studien. Der zweite Datenschnitt der integrierten Sicherheitsanalyse wurde genutzt.			
KI = Konfidenzintervall; Pat. = Patienten; UE = unerwünschte Ereignisse			

Alle Teilnehmer der drei vorgelegten Studien wiesen UE auf (100%, 21 von 21 Patienten). Der Anteil der Patienten mit schweren UE war deutlich geringer, mit insgesamt 9 von 21 Patienten (42,9%). Schwerwiegende UE traten bei 85,7% aller Patienten auf (18 von 21 Patienten).

Aufgrund der Einmalgabe wurden keine Therapieabbrüche wegen UE erhoben. Auch wurden prospektiv keine UE von besonderem Interesse (AESI) definiert. Damit können keine Ergebnisse zu Therapieabbrüchen wegen UE gesamt und auf PT und SOC Ebene sowie AESI berichtet werden.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse nach maximalem Schweregrad" aus weiteren Untersuchungen.

AADC-010 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	AADC-011 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	AADC-1601 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
UE mit max. Schweregrad 'mild'			

AADC-010 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	AADC-011 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	AADC-1601 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	3/21 14,3 [3,0; 36,3]
UE mit max. Schweregrad 'moderat'			
5/10 50,0 [18,7; 81,3]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	9/21 42,9 [21,8; 66,0]
UE mit max. Schweregrad 'schwer'			
4/10 40,0 [12,2; 73,8]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	9/21 42,9 [21,8; 66,0]
Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation der Studien. Der zweite Datenschnitt der integrierten Sicherheitsanalyse wurde genutzt.			
KI = Konfidenzintervall; max. = maximalem; Pat. = Patienten; UE = unerwünschte Ereignisse			

Die erfassten UE waren in bei drei Patienten (jeweils einem pro Studie) maximal von mildem Schweregrad (14,3% aller Patienten) und in jeweils neun Fällen maximal moderat bzw. schwer (jeweils 42,9% aller Patienten).

Tabelle 4-88: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC - mindestens 10% Inzidenz" aus weiteren Untersuchungen.

AADC-010 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	AADC-011 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	AADC-1601 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
9/10 90,0 [55,5; 99,7]	3/3 100,0 [29,2; 100,0]	8/8 100,0 [63,1; 100,0]	20/21 95,2 [76,2; 99,9]
SOC Augenerkrankungen			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	4/21 19,0 [5,4; 41,9]
SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	4/21 19,0 [5,4; 41,9]
SOC Endokrine Erkrankungen			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
4/10 40,0 [12,2; 73,8]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	5/8 62,5 [24,5; 91,5]	11/21 52,4 [29,8; 74,3]
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
4/10 40,0 [12,2; 73,8]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	9/21 42,9 [21,8; 66,0]

AADC-010 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	AADC-011 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	AADC-1601 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	4/21 19,0 [5,4; 41,9]
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
9/10 90,0 [55,5; 99,7]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	8/8 100,0 [63,1; 100,0]	19/21 90,5 [69,6; 98,8]
SOC Erkrankungen des Immunsystems			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
SOC Erkrankungen des Nervensystems			
10/10 100,0 [69,2; 100,0]	3/3 100,0 [29,2; 100,0]	8/8 100,0 [63,1; 100,0]	21/21 100,0 [83,9; 100,0]
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
SOC Gefäßerkrankungen			
3/10 30,0 [6,7; 65,2]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	8/21 38,1 [18,1; 61,6]
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
SOC Herzerkrankungen			
3/10 30,0 [6,7; 65,2]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	5/8 62,5 [24,5; 91,5]	9/21 42,9 [21,8; 66,0]
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
10/10 100,0 [69,2; 100,0]	3/3 100,0 [29,2; 100,0]	8/8 100,0 [63,1; 100,0]	21/21 100,0 [83,9; 100,0]
SOC Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen			
3/10 30,0 [6,7; 65,2]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	5/8 62,5 [24,5; 91,5]	8/21 38,1 [18,1; 61,6]
SOC Psychiatrische Erkrankungen			
4/10 40,0 [12,2; 73,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	5/21 23,8 [8,2; 47,2]
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			
6/10 60,0 [26,2; 87,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	9/21 42,9 [21,8; 66,0]
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
6/10 60,0 [26,2; 87,8]	3/3 100,0 [29,2; 100,0]	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	12/21 57,1 [34,0; 78,2]
SOC Untersuchungen			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	3/21 14,3 [3,0; 36,3]

AADC-010 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	AADC-011 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	AADC-1601 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	7/21 33,3 [14,6; 57,0]
Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation der Studien. Der zweite Datenschnitt der integrierten Sicherheitsanalyse wurde genutzt. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 19.1 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.			
KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; Pat. = Patienten; SOC = MedDRA System Organ Class; UE = unerwünschte Ereignisse			

Die häufigsten UE nach Systemorganklassen betrafen die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“, welche jeweils bei allen Patienten auftraten (100%), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort traten bei 95,2% der Patienten auf, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bei 90,5% der Patienten.

Tabelle 4-89: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT - mindestens 10% Inzidenz" aus weiteren Untersuchungen.

AADC-010 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	AADC-011 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	AADC-1601 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
PT akute Nierenschädigung			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT akute Osteomyelitis			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT akute Otitis media			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	3/21 14,3 [3,0; 36,3]
PT akute Sinusitis			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	3/21 14,3 [3,0; 36,3]
PT allergische Otitis media			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT allergische Rhinitis			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Anaemie			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	4/21 19,0 [5,4; 41,9]

AADC-010 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	AADC-011 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	AADC-1601 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
PT Aphasie			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Apnoe			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Aspirationspneumonie			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Asthma			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Astigmatismus			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Atemgeräusch anomal			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	3/21 14,3 [3,0; 36,3]
PT Ausschlag			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Austritt von Liquor			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	3/21 14,3 [3,0; 36,3]
PT Blaessee			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Blount-Krankheit			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Blutstuhl			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich			
4/10 40,0 [12,2; 73,8]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	7/8 87,5 [47,3; 99,7]	13/21 61,9 [38,4; 81,9]
PT Bradykardie			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Brechreiz			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Bronchiolitis			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]

AADC-010 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	AADC-011 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	AADC-1601 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
PT Bronchitis			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	4/21 19,0 [5,4; 41,9]
PT Cholestatom			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Chronische Erkrankung der Luftwege			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT chronische Gastritis			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Deformierung des Kopfes			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Deformität des Fusses			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Deformität des Knies			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Dehydratation			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	3/3 100,0 [29,2; 100,0]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	4/21 19,0 [5,4; 41,9]
PT Dekubitalgeschwuer			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Dermatitis			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Dermatitis allergisch			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Diarrhoe			
6/10 60,0 [26,2; 87,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	5/8 62,5 [24,5; 91,5]	11/21 52,4 [29,8; 74,3]
PT Dyskinesie			
10/10 100,0 [69,2; 100,0]	3/3 100,0 [29,2; 100,0]	8/8 100,0 [63,1; 100,0]	21/21 100,0 [83,9; 100,0]
PT Dysphagie			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Einschlafstörung			
4/10 40,0 [12,2; 73,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	4/21 19,0 [5,4; 41,9]

AADC-010 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	AADC-011 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	AADC-1601 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
PT Ekzem			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	3/21 14,3 [3,0; 36,3]
PT Enteritis			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Enterokolitis			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Enterovirusinfektion			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Entwicklungsbedingte Hüftdysplasie			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	6/21 28,6 [11,3; 52,2]
PT Enzephalopathie			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Erbrechen			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Erosion an der Mundschleimhaut			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Erstickten			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Fieber			
9/10 90,0 [55,5; 99,7]	3/3 100,0 [29,2; 100,0]	8/8 100,0 [63,1; 100,0]	20/21 95,2 [76,2; 99,9]
PT Fütterungsstörung			
3/10 30,0 [6,7; 65,2]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	3/21 14,3 [3,0; 36,3]
PT Funktionsstörung des Gastrointestinaltrakts			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Gastroenteritis			
6/10 60,0 [26,2; 87,8]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	6/8 75,0 [34,9; 96,8]	14/21 66,7 [43,0; 85,4]
PT gastrointestinale Motilitätsstörung			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT gastroösophageale Refluxerkrankung			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	4/21 19,0 [5,4; 41,9]

AADC-010 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	AADC-011 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	AADC-1601 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
PT Gelenksluxation			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Gingivitis			
3/10 30,0 [6,7; 65,2]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	7/21 33,3 [14,6; 57,0]
PT Grippe			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Hämaturie			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Harnwegsinfektion			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Hautverletzung			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Herpangina			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Hiatushernie			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Hirnoedem			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Hueftdeformierung			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Husten			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Hypermetropie			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Hypersalivation			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Hypoglykämie			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Hypoglykämischer Krampfanfall			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]

AADC-010 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	AADC-011 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	AADC-1601 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
PT Hypokaliämie			
3/10 30,0 [6,7; 65,2]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	5/21 23,8 [8,2; 47,2]
PT Hyponatriämie			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Hypotonie			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	3/21 14,3 [3,0; 36,3]
PT hypovolämischer Schock			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	4/21 19,0 [5,4; 41,9]
PT Hypoxie			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT hypoxisch-ischämische Enzephalopathie			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Infektion der oberen Atemwege			
7/10 70,0 [34,8; 93,3]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	5/8 62,5 [24,5; 91,5]	14/21 66,7 [43,0; 85,4]
PT Karies			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	3/21 14,3 [3,0; 36,3]
PT Komplikation bei Endotrachealintubation			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Kontaktdermatitis			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Krampfanfall			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Krupp infektiös			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Laryngomalazie			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Leistenbruch			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Lordose			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]

AADC-010 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	AADC-011 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	AADC-1601 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
PT Mundulzeration			
3/10 30,0 [6,7; 65,2]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	4/21 19,0 [5,4; 41,9]
PT Myringitis			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Nasopharyngitis			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	3/21 14,3 [3,0; 36,3]
PT Oberschenkelfraktur			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Obstruktion der oberen Atemwege			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Oesophagitis			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Oesophagusachalasie			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT okulaere Hyperaemie			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT peptisches Ulkus			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Pneumonie			
7/10 70,0 [34,8; 93,3]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	7/8 87,5 [47,3; 99,7]	16/21 76,2 [52,8; 91,8]
PT Pneumonie durch Haemophilus			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Pneumonie durch Mykoplasmen			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Pneumonie grippal			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Pneumonie nach einem Eingriff			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Pneumothorax			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]

AADC-010 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	AADC-011 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	AADC-1601 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
PT Polydaktylie			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Pubertas praecox			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Radiuskopfluxation			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Raumforderungen			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Rechtsherzhypertrophie			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT respiratorische Insuffizienz			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Rhinorrhoe			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Schlafapnoe-Syndrom			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Schlafstörung			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Schock			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Schwellung des Auges			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Schwellung im Genitalbereich			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Septischer Schock			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Sinusbradykardie			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Skoliose			
5/10 50,0 [18,7; 81,3]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	6/21 28,6 [11,3; 52,2]

AADC-010 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	AADC-011 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	AADC-1601 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
PT Sputum vermehrt			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Stimmbandlähmung			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Stressulkus			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT subkutanes Haematom			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Supraventrikuläre Extrasystolen			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Thermalverbrennung			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Tod			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Überempfindlichkeit			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Vergrößerung der Speicheldrüse			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Verlust des Bewusstseins			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT virale Pneumonie			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT viraler Hautausschlag			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Windeldermatitis			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	3/21 14,3 [3,0; 36,3]
PT Wundkomplikation			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Zahnabbruch			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]

AADC-010 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	AADC-011 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	AADC-1601 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
PT Zahnausriss			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Zahnextraktion			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	4/21 19,0 [5,4; 41,9]
PT Zahnverlust			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Zyanose			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	5/8 62,5 [24,5; 91,5]	7/21 33,3 [14,6; 57,0]
PT Zyste			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation der Studien. Der zweite Datenschnitt der integrierten Sicherheitsanalyse wurde genutzt. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 19.1 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.			
KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; Pat. = Patienten; PT = MedDRA Preferred Term; UE = unerwünschte Ereignisse			

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse nach MedDRA Preferred Terms zeigte, dass alle 21 Patienten der drei Studien Dyskinesien aufwiesen. Zu den weiteren häufigsten UE zählten Fieber bei 20 Patienten (95,2%), Pneumonie bei 16 Patienten (76,2%), Gastroenteritis und Infektionen der oberen Atemwege bei jeweils 14 Patienten (66,7%) sowie Diarrhoe bei 11 Patienten (52,4%).

Tabelle 4-90: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC - mindestens 5% Inzidenz" aus weiteren Untersuchungen.

AADC-010 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	AADC-011 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	AADC-1601 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	3/8 37,5 [8,5; 75,5]	5/21 23,8 [8,2; 47,2]
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	5/8 62,5 [24,5; 91,5]	6/21 28,6 [11,3; 52,2]

AADC-010 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	AADC-011 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	AADC-1601 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
SOC Erkrankungen des Nervensystems			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	3/21 14,3 [3,0; 36,3]
SOC Gefäßerkrankungen			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	3/21 14,3 [3,0; 36,3]
SOC Herzerkrankungen			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
8/10 80,0 [44,4; 97,5]	3/3 100,0 [29,2; 100,0]	6/8 75,0 [34,9; 96,8]	17/21 81,0 [58,1; 94,6]
SOC Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	3/21 14,3 [3,0; 36,3]
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	3/3 100,0 [29,2; 100,0]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	3/21 14,3 [3,0; 36,3]
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation der Studien. Der zweite Datenschnitt der integrierten Sicherheitsanalyse wurde genutzt. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 19.1 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.			
KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; Pat. = Patienten; SOC = MedDRA System Organ Class; UE = unerwünschte Ereignisse			

Die häufigsten schwerwiegenden UE nach Systemorganklassen betrafen die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, welche bei 17 Patienten auftraten (81,0%). Schwerwiegende UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ traten bei 6 Patienten (28,6%) auf, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums bei 5 Patienten (23,8%).

Tabelle 4-91: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT - mindestens 5% Inzidenz" aus weiteren Untersuchungen.

AADC-010 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	AADC-011 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	AADC-1601 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
PT akute Sinusitis			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Apnoe			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Aspirationspneumonie			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Austritt von Liquor			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Blount-Krankheit			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Blutstuhl			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Bronchiolitis			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Deformierung des Kopfes			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Deformität des Knies			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Dehydratation			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	3/3 100,0 [29,2; 100,0]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	3/21 14,3 [3,0; 36,3]
PT Diarrhoe			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Enterokolitis			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Enterovirusinfektion			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Entwicklungsbedingte Hüftdysplasie			

AADC-010 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	AADC-011 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	AADC-1601 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Enzephalopathie			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Erstickten			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Fieber			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Gastroenteritis			
3/10 30,0 [6,7; 65,2]	2/3 66,7 [9,4; 99,2]	4/8 50,0 [15,7; 84,3]	9/21 42,9 [21,8; 66,0]
PT gastroösophageale Refluxerkrankung			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Gingivitis			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Hiatushernie			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Hüftdeformierung			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Hypoglykämischer Krampfanfall			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT hypovolämischer Schock			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	3/21 14,3 [3,0; 36,3]
PT Infektion der oberen Atemwege			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	4/21 19,0 [5,4; 41,9]
PT Karies			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Leistenbruch			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Oberschenkelfraktur			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Pneumonie			

AADC-010 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	AADC-011 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	AADC-1601 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
5/10 50,0 [18,7; 81,3]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	6/8 75,0 [34,9; 96,8]	12/21 57,1 [34,0; 78,2]
PT Pneumonie durch Haemophilus			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Pneumonie grippal			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Pneumonie nach einem Eingriff			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Polydaktylie			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT respiratorische Insuffizienz			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Schlafapnoe-Syndrom			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Schock			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Septischer Schock			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Tod			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT virale Pneumonie			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Zyanose			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Zyste			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation der Studien. Der zweite Datenschnitt der integrierten Sicherheitsanalyse wurde genutzt. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 19.1 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.			
KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; Pat. = Patienten; PT = MedDRA Preferred Term; UE = unerwünschte Ereignisse			

Die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach MedDRA Preferred Terms waren Pneumonien, welche bei 12 der 21 Patienten auftraten (57,1%), sowie Gastroenteritis bei 9 Patienten (42,9%).

Tabelle 4-92: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC - mindestens 5% Inzidenz" aus weiteren Untersuchungen.

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

Die häufigsten schweren unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse %betrafen die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, welche bei 5 der 21 Patienten auftraten (23,8%), gefolgt von „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ bei 4 Patienten (19,0%).

Tabelle 4-93: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT - mindestens 5% Inzidenz" aus weiteren Untersuchungen.

AADC-010 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	AADC-011 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	AADC-1601 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
PT Apnoe			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Aspirationspneumonie			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Bronchiolitis			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Dyskinesie			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Enzephalopathie			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Erstickten			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Gastroenteritis			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	3/21 14,3 [3,0; 36,3]
PT gastroösophageale Refluxerkrankung			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Harnwegsinfektion			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT hypovolämischer Schock			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Komplikation bei Endotrachealintubation			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	1/3 33,3 [0,8; 90,6]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Krupp infektiöses			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Pneumonie			

AADC-010 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	AADC-011 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	AADC-1601 Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]	Gepoolte AADC-Studien Pat. mit Ereignis/N % [95%-KI]
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	4/21 19,0 [5,4; 41,9]
PT respiratorische Insuffizienz			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Schlafapnoe-Syndrom			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Schock			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Septischer Schock			
2/10 20,0 [2,5; 55,6]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
PT Tod			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	1/8 12,5 [0,3; 52,7]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Verlust des Bewusstseins			
1/10 10,0 [0,3; 44,5]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	0/8 0,0 [0,0; 36,9]	1/21 4,8 [0,1; 23,8]
PT Zyanose			
0/10 0,0 [0,0; 30,8]	0/3 0,0 [0,0; 70,8]	2/8 25,0 [3,2; 65,1]	2/21 9,5 [1,2; 30,4]
Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation der Studien. Der zweite Datenschnitt der integrierten Sicherheitsanalyse wurde genutzt. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 19.1 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.			
KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; Pat. = Patienten; PT = MedDRA Preferred Term; UE = unerwünschte Ereignisse			

Das häufigste schwere unerwünschte Ereignis nach MedDRA Preferred Terms waren Pneumonie, welche bei 4 der 21 Patienten auftraten (19,0%), gefolgt von Gastroenteritis bei 3 Patienten (14,3%). Weitere UE schweren Schweregrades traten je nur bei 2 oder weniger Patienten auf.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext: Von einer Übertragbarkeit der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-1601 auf den deutschen Versorgungskontext wird ausgegangen, siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.7 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.**

Trifft nicht zu. Gemäß den Vorgaben des G-BA bezüglich der Unterlagen, die im Rahmen eines Dossiers zur Nutzenbewertung einzureichen sind, müssen für ein Orphan Drug in Modul 4 nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 ausgefüllt werden.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Titel	Datenquelle
AADC-010	A phase 1/2 clinical trial for the treatment of aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency using AAV2-HAADC - AADC-010 Clinicaltrial.gov ID: NCT01395641 EudraCT Number: 2019-003032-23 WHO ICTPR: NCT01395641	[38],[30],[31], [32],[33],[34]
AADC-011	Interim Clinical Study Report - A clinical trial for the treatment of aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency using AAV2-HAADC - An Expansion - AADC-011 Clinicaltrial.gov ID: NCT02926066 EudraCT Number: 2019-003072-39 WHO ICTPR: NCT02926066	[39],[30], [35],[36],[37]
AADC-1601	Compassionate treatment with AGIL-AADC in patients with AADC deficiency - AADC-CU/1601	[40],[30]
NHDB	Natural History Database of Subjects with AADC-Deficiency	[41-43]

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.

Im Rahmen der Nutzenbewertung der besonderen Fallkonstellation von Eladocagene exuparvovec (UpstazaTM) wird untersucht, welches Ausmaß der Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber einer natürlichen Kohorte hat. Die dabei zu untersuchende Patientenpopulation (Zielpopulation) sind Patienten im Alter ab 18 Monaten mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangels mit einem schwerem Phänotyp.[1] Diese Patienten hatten bei Baseline keine Meilensteine in der motorischen Entwicklung erreicht, einschließlich der Fähigkeit zu sitzen, stehen oder gehen, was einem schweren Phänotyp entspricht.[1]

Bewertungsrelevant innerhalb dieser besonderen Fallkonstellation sind Studien, in denen Eladocagene exuparvovec in der zulassungskonformen Dosierung und Anwendung verwendet wurde. Die Bewertung erfolgt auf Basis von Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten (für eine ausführliche Darstellung der relevanten Endpunkte s. Abschnitt 4.2.5.2).

Es werden Studien der höchsten verfügbaren Evidenzstufe, für die Ergebnisse vorliegen, die sich für den Vergleich der vorliegenden Fragestellung eignen, für die Bewertung des Zusatznutzens im Vergleich zu einer natürlichen Kohorte (s. Abschnitt 4.2.2) herangezogen.

Eladocagene exuparvovec erfüllt gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 die Bedingungen zur Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, einem sogenannten „Orphan Drug“.[2] Der Orphan Drug Status wurde am 18.11.2016 von der Europäischen Union (EU)-Kommission der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) anhand der Orphan Designation EU/3/16/1786 für Eladocagene exuparvovec erteilt [3] und bei Zulassung bestätigt.[4] Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 1. HS SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Zulassungsstudien. Im Zulassungsverfahren wurde ein Vergleich der Wirksamkeit von Eladocagene exuparvovec mit historischen Kontrollen vorgelegt, der ebenfalls zur Nutzenbewertung herangezogen wird. Die Ergebnisse des Vergleichs werden im vorliegenden Dossier dargestellt.

Die herangezogenen einarmigen klinischen Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-1601 entsprechen nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe VI (nicht-vergleichende Studien). Daher wird ein historischer Vergleich gegen eine Datenbank mit Patienten einer natürlichen Kohorte für die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

Der historische Vergleich liegt für wesentliche Endpunkte vor und zeigt in den Ergebnissen einen dramatischen Effekt, so dass die Grundvoraussetzungen für die Verwendbarkeit des historischen Vergleichs gegeben sind.

Im Rahmen der besonderen Fallkonstellation der Nutzenbewertung von Eladocogene exuparvovec werden alle in die Studien eingeschlossenen Patienten herangezogen, die zulassungskonform behandelt wurden.

Als natürliche Kohorte wurden Patienten mit AADC-Mangel herangezogen, die nicht mit einer Gentherapie behandelt wurden. Basis für die natürliche Kohorte ist eine anhand der Literatur erstellte Datenbank (Natural History Database, NHDB). Dazu wurde eine systematische Literaturrecherche über ein a priori festgelegtes Suchschema durchgeführt, geeignete Patienten wurden nach einem Datenmanagementplan identifiziert.[5]

Aus der NHDB wurden dann diejenigen Patienten betrachtet, die an keiner der drei PTC-Studie teilgenommen haben, deren Phenotyp als ‚schwer‘ klassifiziert wurde und die mindestens 24 Monate alt geworden sind. Diese Kriterien entsprechen dabei den Einschlusskriterien der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-1601.

Für die natürliche Kohorte wurden 45 Patienten identifiziert, die bezüglich des Alters und der Krankheitsschwere mit den Studienpopulationen der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-1601 vergleichbar waren und so einen Vergleich mit den vorgelegten AADC-Studien erlaubten.

Der historische Vergleich gegen die natürliche Kohorte wurde auch im Rahmen der Zulassung bei der EMA eingereicht und von der EMA bei der Erteilung der Zulassung berücksichtigt.[6]

Auf Studienebene kann das Verzerrungspotential nicht bewertet werden, da es sich um einarmige Studien handelt. Es wurden alle in die klinischen Studien zu Eladocogene exuparvovec eingeschlossenen Patienten analysiert, geeignete statistische Methoden wurden zuvor im SAP festgelegt. Damit kann kein Hinweis auf selektive Berichterstattung gefunden werden.

Im Rahmen der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-1601 wurden patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit erhoben. Im Rahmen der natürlichen Kohorte wurden Daten zu den Endpunkten Mortalität und Erreichen von Meilensteinen berichtet. Das Verzerrungspotenzial für alle patientenrelevanten Endpunkte der Dimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit/Verträglichkeit kann aufgrund des einarmigen Designs nicht bewertet werden.

Die bibliographische, systematische Literaturrecherche (Stand: 13.07.2022), eine umfassende Recherche in Studienregistern (Stand: 13.07.2022) und die ausführliche Sichtung der Studien des pharmazeutischen Unternehmers (Stand: 13.07.2022) stellen sicher, dass in die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens die bestverfügbare Evidenz eingegangen ist.

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, d. h., 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 ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Eladocogene exuparvovec erfüllt gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 die Bedingungen zur Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, einem sogenannten „Orphan Drug“.[2] Der Orphan Drug Status wurde am 18.11.2016 von der Europäischen Union (EU)-Kommission der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) anhand der

Orphan Designation EU/3/16/1786 für Eladocagene exuparvovec erteilt [3] und bei Zulassung bestätigt.[4]

Der Zusatznutzen wird anhand der einarmigen klinischen Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-1601 für Eladocagene exuparvovec und einer Datenbank einer natürlichen Kohorte auf Basis von publizierten Fallserien und Fallberichten in einem historischen Vergleich hergeleitet.

Im Folgenden werden Ergebnisse aus den Zulassungsstudien und dem Vergleich mit historischen Kontrollen zu Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt und beschrieben.

Mortalität

In den dargestellten Studien traten zwei Todesfälle auf, jeweils einer in den Studien AADC-010 und AADC-1601. In der Studie AADC-010 starb ein Patient etwa 12 Monate nach der Behandlung an einer Enzephalopathie in Folge einer Influenza-B-Erkrankung. Das Ereignis wurde vom Prüfarzt als unabhängig von der Behandlung bewertet. In der Studie AADC-1601 verstarb ein Patient 4 Monate nach der Beendigung der 60-monatigen Beobachtungsdauer in Verbindung mit dem zugrundeliegenden AADC-Mangel. Das Ereignis wurde zugunsten einer konservativen Betrachtungsweise in die Analyse miteinbezogen.

Die Gesamtüberlebensdauer der Patienten in der gepoolten Analyse der drei vorgelegten Studien beträgt im Median 63,44 Monate (95%-KI: [63,44; n.e.]), wobei dieser Wert auch direkt von der Dauer der Nachbeobachtung abhängig ist.

Während in den Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-1601 mit insgesamt 21 Patienten zwei Todesfälle auftraten (9,5%), wurden in der natürlichen Kohorte drei Todesfälle unter 46 Patienten verzeichnet (6,5%). Die Hazard Ratio beträgt 1,37 (95%-KI: [0,23; 8,23], p=0,7335) und zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Die Auswertung der PDMS-2-Tests zeigte in allen motorischen Meilensteinen („Kontrolle des Kopfes“, „Sitzen ohne Unterstützung“, „Stehen mit Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“) in der Zeit nach Verabreichung von Eladocagene exuparvovec einen Anstieg der Zahl der Patienten, die die jeweilige motorische Funktion aufwiesen.

Im PDMS-2-Test zeigt sich ein kontinuierlicher Anstieg der Gesamtscores aller drei vorgelegten Studien, mit einem maximalen Medianwert von 166,00 nach 78 Monaten gegenüber Baseline, was auf eine klare Entwicklung der motorischen Fähigkeiten hinweist.

Bedingt durch die unterschiedlichen Nachbeobachtungsdauern der Studien (AADC-011: 36 Monate, AADC-010: 60 Monate, AADC-1601: 108 Monate) ergab sich in der Analyse der ITT-Population mit Non-Responder-Imputation zu späteren Zeitpunkten eine nur scheinbare Abnahme der Zahl der Patienten, die den jeweiligen motorischen Meilenstein erreicht hatten. Insgesamt (über alle drei Studien hinweg) konnten 57,1% der Patienten zu Monat 36 ihre

Kopfbewegungen kontrollieren, 42,9% der Patienten konnten zu Monat 36 ohne Unterstützung sitzen, 19,0% zu Monat 48 ohne Unterstützung stehen und 9,5% zu Monat 54 ohne Unterstützung gehen (Tabelle 4-44).

Bei der Auswertung „wie beobachtet“ (keine Imputation fehlender Werte) konnten bis zu 100% der Patienten ihre Kopfbewegungen kontrollieren und ohne Unterstützung sitzen, 33,3% ohne Unterstützung stehen und 20,0% ohne Unterstützung gehen (Tabelle 4-45).

In den AADC-Studien erreichten insgesamt 61,9% (13 von 21 Patienten) eine Kontrolle des Kopfes, in der natürlichen Kohorte (NHDB) waren es 6,5% (3 von 46 Patienten), dies bedeutet einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Eladocagene exuparvovec mit einer Hazard-Ratio von 8,51 (95%-KI: [2,42; 29,91]), p-Wert: 0,0008). Ebenfalls signifikant mehr Patienten (47,6%; 10 von 21 Patienten) konnten in den AADC-Studien ohne Unterstützung sitzen im Vergleich zur natürlichen Kohorte (4,3%; 2 von 46 Patienten), die Hazard Ratio beträgt 9,07 (95%-KI: [1,98; 41,45]), p-Wert: 0,0045). Beim Gehen mit Unterstützung ergab sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Eladocagene exuparvovec (9,5% in den AADC-Studien gegenüber 4,3% in der natürlichen Kohorte) mit einer Hazard Ratio von 1,49 (95%-KI: [0,21; 10,65]; p-Wert: 0,6921). Zu berücksichtigen ist dabei, dass die Mehrheit der Patienten in den herstellereigenen Studien bei Studienende noch nicht das Alter erreicht hatten, zu dem Meilensteine wie Gehen mit Unterstützung zu erwarten sind.

Mit den Alberta Infant Motor Scales (AIMS) wurden die motorischen Fähigkeiten der Patienten auf den Subskalen „Geneigt“, „Sitzend“, „Stehend“ und „Rückenlage“ erfasst und bewertet. Der AIMS-Gesamtscore der gepoolten Studien stieg während der Beobachtungsdauer kontinuierlich über den Baseline-Wert an und erreichte nach 60 Monaten eine mediane Zunahme um 31,00 Punkte auf der von 0 bis 58 reichenden Skala. Bei gepoolter Betrachtung der drei Studien auf Ebene der Subskalen konnten Steigerungen um bis zu 13,00 Punkte im Median gegenüber Baseline für die Kategorie „Geneigt“ gezeigt werden, in der Kategorie „Sitzend“ noch bis zu 11,00 Punkte, in der Kategorie „Rückenlage“ bis zu 9,00 Punkte und in der Kategorie „Stehen“ maximal 3,00 Punkte.

Die Auswertung der Bayley-III-Fragebögen der Studien AADC-010 und AADC-011 zur kognitiven und Sprachentwicklung zeigten einen klaren Anstieg der Gesamtscores im Verlauf der Zeit nach Behandlung. Bei gemeinsamer Betrachtung stieg der Gesamtscore über 60 Monate (Nachbeobachtungszeit AADC-010) kontinuierlich um bis zu 32,50 Punkte im Median im Vergleich zu Baseline. Damit ist gibt es klare Hinweise auf eine Entwicklung der kognitiven und sprachlichen Fähigkeiten der Patienten. In allen Subskalen wurde im Median eine Verbesserung über die Zeit ermittelt, in der Subskala „Kognitive Entwicklung“ um 18,50 Punkte, in der Subskala „Ausdrückende Kommunikation“ um 7,50 Punkte und in der Subskala „Empfangende Kommunikation“ um 6,50 Punkte gegenüber Baseline.

Für die körperliche Funktion wurde das Körpergewicht der Patienten erhoben. In allen drei Studien betrug das Körpergewicht zu Baseline 10,50 kg im Median und stieg im ersten Jahr der Beobachtung auf 13,20 kg. Der Gewichtszuwachs war dabei im ersten Jahr in allen drei Studien vergleichbar. In der Studie AADC-1601 wurde das Körpergewicht auch darüber hinaus bis 60

Monate nach der Behandlung erfasst, wobei das Gewicht im Median bei 21,10 kg lag. Auch wenn eine vergleichende Einordnung dieser Entwicklung nur unter Berücksichtigung des Alters der Patienten geschehen kann, ist eine klare Zunahme des Körpergewichts nach der Behandlung zu erkennen.

Die Auswertung der AADC-bezogenen Symptome oculogyre Krise, Schlappeheit, Körperglied-Dystonie und Stimulus-provozierte Dystonie zeigte in der Gesamtbetrachtung eine Reduktion der Symptome während der Nachbeobachtungsdauer. Bei der Analyse mit Non-Responder-Imputation für fehlende Werte zeigte sich in der gepoolten Analyse aller drei Studien zu Baseline bei 71,4% der Patienten das Symptom oculogyre Krise. Nach einem Monat halbierte sich dieser Wert auf 33,3%. Abgesehen von einem Anstieg auf 61,9% zu Monat 3, schwankten die Werte im weiteren Verlauf der Nachbeobachtungsdauer zwischen 19,0% und 47,6%, was auf eine wesentliche Reduktion der Symptomatik hinweist. Noch deutlicher war diese Reduktion bei Auftreten von Schlappeheit zu beobachten. 61,9% der Patienten wiesen dieses Symptom zu Baseline auf. Im weiteren Verlauf der Studien sank auch dieser Wert deutlich und schwankte dann zwischen nunmehr 0,0% und 19,0%. Ein vergleichbarer Verlauf war beim Auftreten von Körperglied-Dystonien zu beobachten. Ausgehend von einem Anteil von 71,4% aller Patienten zu Baseline wurde das Symptom im weiteren Verlauf der Studien nur noch bei maximal 23,8% aller Patienten zu Monat 5 beobachtet. Zwischenzeitlich trat das Symptom gar nicht mehr auf. Stimulus-provozierte Dystonien waren zu Baseline bei 33,3% der Patienten zu beobachten. Ähnlich zu den anderen erfassten Symptomen verbesserte sich die Symptomatik nach der Behandlung deutlich und blieb bis auf eine Beobachtung zu Monat 3 während der gesamten Nachbeobachtungsdauer vollständig aus.

Für die gesamte Betrachtung aller drei Studien stiegen die Absolutwerte der Muskelkraft für alle Extremitäten von jeweils 3,00 im Median zu Baseline auf einen Wert von 5,00 nach 12 Monaten. Konkret entspricht dies einer Entwicklung von einer aktiven Muskelbewegung sofern die Schwerkraft eliminiert ist, hin zu einer aktiven Muskelbewegung gegen leichten Widerstand des Prüfers. Im Median ergab sich eine Verbesserung der Muskelkraft um 2,00 Punkte für drei der vier Extremitäten (1,50 für den rechten Arm).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur Endpunktdimension "gesundheitsbezogene Lebensqualität" lagen keine Daten vor.

Sicherheit und Verträglichkeit

Alle Teilnehmer der drei vorgelegten Studien wiesen UE auf (100%, 21 von 21 Patienten). Der Anteil der Patienten mit schweren UE war deutlich geringer, mit insgesamt 9 von 21 Patienten (42,9%). Schwerwiegende UE traten bei 85,7% aller Patienten auf (18 von 21 Patienten).

Die erfassten UE waren in bei drei Patienten (jeweils einem pro Studie) maximal von mildem Schweregrad (14,3% aller Patienten) und in jeweils neun Fällen maximal moderat bzw. schwer (jeweils 42,9% aller Patienten).

Die häufigsten UE nach Systemorganklassen betrafen die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“, welche jeweils bei allen Patienten auftraten (100%), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort traten bei 95,2% der Patienten auf, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bei 90,5% der Patienten.

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse nach MedDRA Preferred Terms zeigte, dass alle 21 Patienten der drei Studien Dyskinesien aufwiesen. Zu den weiteren häufigsten UE zählten Fieber bei 20 Patienten (95,2%), Pneumonie bei 16 Patienten (76,2%), Gastroenteritis und Infektionen der oberen Atemwege bei jeweils 14 Patienten (66,7%) sowie Diarrhoe bei 11 Patienten (52,4%).

Die häufigsten schwerwiegenden UE nach Systemorganklassen betrafen die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, welche bei 17 Patienten auftraten (81,0%). Schwerwiegende UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ traten bei 6 Patienten (28,6%) auf, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums bei 5 Patienten (23,8%).

Die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach MedDRA Preferred Terms waren Pneumonien, welche bei 12 der 21 Patienten auftraten (57,1%), sowie Gastroenteritis bei 9 Patienten (42,9%).

Die häufigsten schweren unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse betrafen die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, welche bei 5 der 21 Patienten auftraten (23,8%), gefolgt von „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ bei 4 Patienten (19,0%).

Das häufigste schwere unerwünschte Ereignis nach MedDRA Preferred Terms waren Pneumonie, welche bei 4 der 21 Patienten auftraten (19,0%), gefolgt von Gastroenteritis bei 3 Patienten (14,3%). Weitere UE schweren Grades traten je nur bei 2 oder weniger Patienten auf.

Es lagen keine Daten für einen historischen Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit vor.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung werden die Wirksamkeit und Sicherheit von Eladocagene exuparvovec zur Behandlung von Patienten ab 18 Monaten mit AADC-Mangel dargestellt.

Die vorgelegten Daten bestätigen die Wirksamkeit von Eladocagene exuparvovec im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Bei der Mortalität zeigt sich im Beobachtungszeitraum der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-1601 kein signifikanter Unterschied im historischen Vergleich zu einer natürlichen Kohorte.

In der Morbidität konnte für die motorischen Meilensteine ebenfalls ein historischer Vergleich durchgeführt werden: Hier zeigten sich insbesondere in den Meilensteinen Kopfkontrolle und Sitzen ohne Unterstützung signifikante und dramatische Effekte. In den weiteren Meilensteinen zeigten sich wegen der begrenzten Beobachtungszeit in den klinischen Studien numerische, aber nicht signifikante Vorteile.

Für die motorischen Fähigkeiten gemäß PDMS-2-Test und AIMS ergaben sich Vorteile für die Patienten, die sehr deutlich sind und auch ohne historischen Vergleich die Konsistenz der Effekte im Erreichen der oben genannten Meilensteine untermauern.

Die kognitive und Sprachentwicklung wurden mittels Bayley-III-Fragebogen erhoben und zeigten ebenfalls deutliche Entwicklungssprünge im Vergleich zu Baseline.

Die AADC-bezogenen Symptome wie oculogyre Krise, Schlaptheit, Körperglied-Dystonie und Stimulus-provozierte Dystonie zeigten auf allen Ebenen deutliche Reduktionen der Symptome und bestätigen die gute körperliche Entwicklung der Kinder nach Applikation von Eladocogene exuparvovec.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den klinischen Studien nicht erhoben. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, dass es sich um Kleinkinder handelt, die vor Behandlung kaum motorische und kognitive oder Sprachfähigkeiten aufwiesen und sich somit kaum verständlich machen konnten.

Die Sicherheit und Verträglichkeit wurde anhand standardisierter Fragebögen zur Erfassung unerwünschter Ereignisse erfasst. Hier lagen keine Daten für die natürliche Kohorte vor. Die berichteten unerwünschten Ereignisse lagen im erwartbaren Rahmen bei Behandlung von schwersterkrankten und schwersteingeschränkten Kindern. Die beobachtete erhöhte Dyskinesie aufgrund Dopamin-Empfindlichkeit beginnt im Allgemeinen 1 Monat nach der Verabreichung der Gentherapie und klingt über mehrere Monate allmählich ab, innerhalb von 7 Monaten klangen alle vollständig ab.

Tabelle 4-1 fasst die Ergebnisse der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-161 sowie des historischen Vergleichs gegen eine natürliche Kohorte zusammen.

Tabelle 4-94: Ergebniszusammenfassung der Studienergebnisse

Endpunktkategorie Endpunkt	Eladocagene exuparvovec bzw. Eladocagene exuparvovec vs. Komparator	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
<u>Gesamtüberleben</u> Pool AADC-010, AADC-011, AADC-1601 (alle Patienten)* Historischer Vergleich Pool vs. Natürliche Kohorte	Medianes Überleben [95% KI] 63,4 [63,4; n.e.] Verstorben: 2 von 21 Patienten (9,5%) 9,5% vs. 6,5% HR = 1,37 (95% KI [0,23; 8,23])	Zusatznutzen; Ausmaß: nicht quantifizierbar
Morbidität		
<u>Motorische Funktion</u> <u>PDMS-2 Gesamtscore (Pool*)</u> <u>AIMS Gesamtscore (Pool*)</u> <u>Motorische Meilensteine (Pool*, basierend auf PDMS-2)</u> Historischer Vergleich Kopfkontrolle Sitzen ohne Unterstützung Gehen mit Unterstützung	Anstieg im Vergleich zu Baseline # LS-MW 93,0 (95% KI [-21,3; 207,2]) Anstieg im Vergleich zu Baseline # LS-MW 22,6 (95% KI [16,8; 28,4]) 61,9% vs. 6,5% + HR = 8,51 (95%-KI: [2,42; 29,91]) + 47,6% vs. 4,3% + HR = 9,07 (95%-KI: [1,98; 41,45]) + 9,5% vs. 4,3% + HR = 1,49 (95%-KI: [0,21; 10,65]) +	Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
<u>Kognitive und Sprachentwicklung</u> <u>Bayley-III Gesamtscore (AADC-010 und AADC-011)</u> <u>CDIIT Gesamtscore (AADC-1601)</u>	Anstieg im Vergleich zu Baseline # LS-MW 26,5 (95% KI [19,6; 33,4]) Anstieg im Vergleich zu Baseline # LS-MW 36,4 (95% KI [25,1; 47,7])	Zusatznutzen; Ausmaß: nicht quantifizierbar
<u>Körperliche Entwicklung (Pool*)</u> <u>Körpergewicht</u>	Anstieg im Vergleich zu Baseline #	Zusatznutzen;

<u>Muskelkraft</u>	LS-MW 3,9 (95% KI [2,6; 5,3])	Ausmaß: nicht quantifizierbar
Rechter Arm	Anstieg im Vergleich zu Baseline # LS-MW 1,2 (95% KI [0,8; 1,7])	
Linker Arm	Anstieg im Vergleich zu Baseline # LS-MW 1,2 (95% KI [0,8; 1,6])	
Rechtes Bein	Anstieg im Vergleich zu Baseline # LS-MW 1,4 (95% KI [0,9; 1,9])	
Linkes Bein	Anstieg im Vergleich zu Baseline # LS-MW 1,4 (95% KI [0,9; 1,8])	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Keine bewertbaren Daten verfügbar		
Sicherheit und Verträglichkeit		
<u>Unerwünschte Ereignisse*</u>	n (%) 21/21 (100%)	Zusatznutzen;
<u>Schwere UE*</u>	9/21 (42,9%)	Ausmaß: nicht quantifizierbar
<u>Schwerwiegende UE*</u>	18/21 (85,7%)	
AADC: Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase; AIMS: Alberta Infant Motor Scales; CDIIT: Comprehensive Development Inventory of Infants and Toddlers; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Ereignisse; N: Patienten gesamt; N': Anzahl auswertbarer Patienten; n. b.: nicht bestimmbar; n.e.: nicht erreicht; LS-MW: Kleinste-Quadrate Mittelwert; PDMS-2: Peabody Development Motor Scales Second Edition; SD: Standard deviation [Standardabweichung]. * Pool: alle zulassungskonform behandelten Patienten der Studien AADC-010, AADC-011, AADC-1601 (alle Patienten) # Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der zweite Datenschnitt der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Zur Auswertung wurde ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten Studie (nur für gepoolte Daten), Zeitpunkt, Alter bei Beginn der Gentherapie und Baseline Score genutzt. + Kaplan-Meier-Plot bzw. Cox-Modell		

Fazit

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich für Patienten mit AADC-Mangel kein Unterschied zwischen den Eladocagene exuparvovec behandelten Patienten und der natürlichen Kohorte.

Beim Endpunkt Morbidität zeigen sich insbesondere in den Meilensteinen Kopfkontrolle und Sitzen ohne Unterstützung dramatische, patientenrelevante und signifikante Effekte zugunsten von Eladocagene exuparvovec im Vergleich zur natürlichen Kohorte. In den Endpunkten, zu denen kein historischer Vergleich zur natürlichen Kohorte durchgeführt werden konnte, zeigen

sich allerdings deutliche Entwicklungssprünge in den motorischen Fähigkeiten, der kognitiven und Sprachentwicklung als auch in der körperlichen Entwicklung, die ohne Behandlung mit Eladocagene exuparvovec nicht erwartbar sind.

Für die Sicherheit und Verträglichkeit war kein historischer Vergleich möglich, da keine entsprechenden Daten für die natürliche Kohorte vorlagen. Hier zeigt sich ein für die Schwere der Erkrankung erwartbares Sicherheitsprofil.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Eladocagene exuparvovec hinsichtlich der Entwicklung der Patienten und insbesondere im Erreichen der Meilensteine in der motorischen Entwicklung ist unter Berücksichtigung der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV als nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens einzustufen.

Unter Beachtung der Schwere der Erkrankung sowie der mangelnden Therapieoptionen verbunden mit dem dringenden Therapiebedarf und den Behandlungszielen für Patienten mit AADC-Mangel wird die Feststellung eines Zusatznutzens von Eladocagene exuparvovec durch die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit nicht infrage gestellt und nicht eingeschränkt.

In der Gesamtschau ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für Eladocagene exuparvovec zur Behandlung des AADC-Mangels auf Basis geeigneter Evidenz eines historischen Vergleichs mit dramatischen Effekten in motorischen Meilensteinen.

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 4-95: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten ab 18 Monaten mit AADC-Mangel	Beträchtlich

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.

Trifft nicht zu. Es können keine indirekten Vergleiche durchgeführt und dargestellt werden, weil die Studien zu Eladocagene exuparvovec einarmig sind.

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 bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Die einarmigen Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-1601 sind die bestverfügbare Evidenz zu Eladocagene exuparvovec und werden in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

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.

Trifft nicht zu. Es liegen valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor. Diese werden in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

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 bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). 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 Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) 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 2006²⁰) 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
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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 bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Alle dargestellten Endpunkte bis auf das objektive Ansprechen (positiver neutralisierender Antikörpertiter und die Ergebnisse der PET-Bildgebung) sind unmittelbar patientenrelevant. Die Parameter des objektiven Ansprechens sind nach standardisierten Kriterien erhobene Laborparameter, die nicht unmittelbar patientenrelevant sind, aber für die ärztliche Beurteilung

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ 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.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

des Patienten eminent wichtig sind und den Therapieerfolg widerspiegeln. Das objektive Ansprechen wird daher ergänzend dargestellt.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. PTC. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Upstaza [online]. 2022. [Aufgerufen am 09.08.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/upstaza-epar-product-information_de.pdf.
2. Europäisches Parlament und Rat. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften[online]. 2000 updated 22.1.2000. [Aufgerufen am 22.03.2021]. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=celex:32000R0141>.
3. European Medicines Agency (EMA). EU/3/16/1786: Orphan designation for the treatment of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency [online]. 2016. [Aufgerufen am 12.07.2022]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-16-1786>.
4. European Medicines Agency (EMA) / COMP. Orphan Maintenance Assessment Report Upstaza (eladocagene exuparvovec) EU/3/16/1786 [online]. 2022. [Aufgerufen am 10.08.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/upstaza-epar-orphan-maintenance-assessment-report_en.pdf.
5. Bergkvist M, Stephens C, Schilling T, Wang A, Yu X, Goodwin E, et al. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency - a systematic review [online]. 2021. [Aufgerufen am 13.06.2022]. URL: https://iciem2021.com.au/Microsite/pdf/abstract_493.pdf.
6. European Medicines Agency (EMA) / CHMP. Assessment report Eladocagene exuparvovec EMEA/H/C/005352/0000 [online]. 2022. [Aufgerufen am 09.08.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/upstaza-epar-public-assessment-report_en.pdf.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.1 [online]. 2022. [Aufgerufen am 11.07.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

8. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association : JMLA*. 2006 Oct;94(4):451-5.Epub 2006/11/04.
9. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SC, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Das Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE-) Statement. *Der Internist*. 2008;49(6):688-93.
10. Brun L, Ngu LH, Keng WT, Ch'ng GS, Choy YS, Hwu WL, et al. Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Neurology*. 2010 Jul 6;75(1):64-71.Epub 2010/05/28.
11. Manegold C, Hoffmann GF, Degen I, Ikonomidou H, Knust A, Laass MW, et al. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: clinical features, drug therapy and follow-up. *Journal of inherited metabolic disease*. 2009 Jun;32(3):371-80.Epub 2009/01/28.
12. Wassenberg T, Molero-Luis M, Jeltsch K, Hoffmann GF, Assmann B, Blau N, et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. *Orphanet journal of rare diseases*. 2017 Jan 18;12(1):12.Epub 2017/01/20.
13. van Hartingsveldt MJ, Cup EH, Oostendorp RA. Reliability and validity of the fine motor scale of the Peabody Developmental Motor Scales-2. *Occup Ther Int*. 2005;12(1):1-13.Epub 2005/06/21.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Asfotase alfa (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Hypophosphatasie), Tragende Gründe [online]. 2020. [Aufgerufen am 12.07.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/505/>.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2019-B-222. 2020.
16. Piper MC, Pinnell LE, Darrah J, Maguire T, Byrne PJ. Construction and validation of the Alberta Infant Motor Scale (AIMS). *Can J Public Health*. 1992 Jul-Aug;83 Suppl 2:S46-50.
17. Kepenek-Varol B, Hoşbay Z, Varol S, Torun E. Assessment of motor development using the Alberta Infant Motor Scale in full-term infants. *Turk J Pediatr*. 2020;62(1):94-102.Epub 2020/04/08.
18. Ko J, Lim HK. Reliability Study of the Items of the Alberta Infant Motor Scale (AIMS) Using Kappa Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Feb 4;19(3).Epub 2022/02/16.

19. Albers CA, Grieve AJ. Test Review: Bayley, N. (2006). Bayley Scales of Infant and Toddler Development– Third Edition. San Antonio, TX: Harcourt Assessment. Journal of Psychoeducational Assessment. 2007;25(2):180-98.
20. Hoskens J, Klingels K, Smits-Engelsman B. Validity and cross-cultural differences of the Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition in typically developing infants. Early Hum Dev. 2018 Oct;125:17-25.
21. Macha T, Petermann F. Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition – Deutsche Fassung. Zeitschrift für Psychiatrie Psychologie und Psychotherapie 2015;63(2):139-43.
22. Yu YT, Hsieh WS, Hsu CH, Chen LC, Lee WT, Chiu NC, et al. A psychometric study of the Bayley Scales of Infant and Toddler Development - 3rd Edition for term and preterm Taiwanese infants. Res Dev Disabil. 2013 Nov;34(11):3875-83.
23. Tsai YP, Tung LC, Lee YC, Wang YL, Yen YS, Chen KL. Selecting score types for longitudinal evaluations: the responsiveness of the Comprehensive Developmental Inventory for Infants and Toddlers in children with developmental disabilities. Neuropsychiatr Dis Treat. 2016;12:1103-9.Epub 2016/05/25.
24. Hwang AW, Weng LJ, Liao HF. Construct validity of the Comprehensive Developmental Inventory for Infants and Toddlers. Pediatr Int. 2010 Aug;52(4):598-606.
25. Liao HF, Wang TM, Yao G, Lee WT. Concurrent validity of the Comprehensive Developmental Inventory for Infants and Toddlers with the Bayley Scales of Infant Development-II in preterm infants. J Formos Med Assoc. 2005 Oct;104(10):731-7.
26. Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. Int J Technol Assess Health Care. 2008 Spring;24(2):170-7.
27. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. Pharmacoeconomics. 2008;26(9):753-67.
28. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ. 2009 Apr 3;338:b1147.
29. Salanti G, Marinho V, Higgins JP. A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. J Clin Epidemiol. 2009 Aug;62(8):857-64.
30. Tai CH, Lee NC, Chien YH, Byrne BJ, Muramatsu SI, Tseng SH, et al. Long-term efficacy and safety of eladocogene exuparvovec in patients with AADC deficiency. Mol Ther. 2022 02 02;30(2):509-18.

31. Chien YH, Lee NC, Tseng SH, Tai CH, Muramatsu SI, Byrne BJ, et al. Efficacy and safety of AAV2 gene therapy in children with aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: an open-label, phase 1/2 trial. *The Lancet Child & adolescent health*. 2017 Dec;1(4):265-73. Epub 2018/09/01.
32. Clinicaltrials.gov. A Phase I/II Clinical Trial for Treatment of Aromatic L-amino Acid Decarboxylase (AADC) Deficiency Using AAV2-hAADC [online]. 2022. [Aufgerufen am 20.07.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01395641>.
33. PTC - EU Clinical trials register. A Phase I/II Clinical Trial for Treatment of Aromatic L-amino Acid Decarboxylase (AADC) Deficiency Using AAV2-hAADC [online]. 2019. [Aufgerufen am 20.07.2022]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-003032-23/3rd>.
34. WHO NCT01395641. A Phase I/II Clinical Trial for Treatment of Aromatic L-amino Acid Decarboxylase (AADC) Deficiency Using AAV2-hAADC [online]. 2011. [Aufgerufen am 20.07.2022]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01395641>.
35. Clinicaltrials.gov. A Clinical Trial for Treatment of Aromatic L-amino Acid Decarboxylase (AADC) Deficiency Using AAV2-hAADC - An Expansion [online]. 2022. [Aufgerufen am 20.07.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02926066>.
36. PTC - EU Clinical trials register. A Clinical Trial for Treatment of Aromatic L-amino Acid Decarboxylase (AADC) Deficiency Using AAV2-hAADC - An Expansion [online]. 2019. [Aufgerufen am 20.07.2022]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-003072-39/3rd>.
37. WHO NCT02926066. A Clinical Trial for Treatment of Aromatic L-amino Acid Decarboxylase (AADC) Deficiency Using AAV2-hAADC - An Expansion [online]. 2016. [Aufgerufen am 20.07.2022]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02926066>.
38. PTC. Interim Clinical Study Report - A phase 1/2 clinical trial for the treatment of aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency using AAV2-HAADC - AADC-010. data on file 2019.
39. PTC. Interim Clinical Study Report - A clinical trial for the treatment of aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency using AAV2-HAADC - An Expansion - AADC-011. data on file 2019.
40. PTC. Clinical Study Report - Compassionate treatment with AGIL-AADC in patients with AADC deficiency - AADC-CU/1601. data on file 2019.
41. PTC. Systematic Review Protocol - Systematic Literature Review of Patients with AADC Deficiency, Version 2.0 August 2022. data on file 2022.

42. PTC. Data Management plan - Natural History Database of Subjects with AADC-Deficiency, Version 3.0 August 2022. data on file2022.

43. PTC. Analysen Natural History Database of Subjects with AADC-Deficiency (11. August 2022). data on file2022.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) 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):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	13.07.2022	
Zeitsegment	1946 bis 12.07.2022	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [8]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Aromatic-L-Amino-Acid-Decarboxylases/	2115
2	aromatic l amino acid decarboxylase deficiency.af.	96
3	AADC.af or AADCd.af	721
4	exp Amino Acid Metabolism, Inborn Errors/	27933
5	(aromatic* and amino and acid and decarboxylas* and deficien*).af	289
6	(dopa* and decarboxylase* and deficien*).af	371
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	30454
8	(Eladocagene exuparvovec* or Upstaza or AGIL-AADC).af.	18
9	8 and 7	18
10	limit 9 to (english or german)	18
11	(random\$ or double-blind\$ or placebo\$).af.	1675568
12	11 and 10	0

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	13.07.2022	
Zeitsegment	1974 bis 12.07.2022	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [8]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Aromatic-L-Amino-Acid-Decarboxylases/	3192
2	aromatic l amino acid decarboxylase deficiency.af.	143
3	AADC.af or AADCd.af	1093
4	exp Amino Acid Metabolism, Inborn Errors/	100381
5	(aromatic* and amino and acid and decarboxylas* and deficien*).af	554
6	(dopa* and decarboxylase* and deficien*).af	582
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	104139
8	(Eladocogene exuparvovec* or Upstaza or AGIL-AADC or AAV2-hAADC).af.	80
9	8 and 7	78
10	limit 9 to (english or german)	77
11	(random\$ or double-blind\$ or placebo\$).af.	2299447
12	11 and 10	3

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	13.07.2022	
Zeitsegment	Kein Zeitfilter	
Suchfilter	Cochrane Filter für „Trials“	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Aromatic-L-Amino-Acid Decarboxylases] explode all trees	10
2	AADC or aromatic l amino acid decarboxylase deficiency	28
3	dopa* and decarboxylase* and deficien*	15
4	#1 OR #2 OR #3	47
5	Eladocagene exuparvovec* or Upstaza or "AGIL-AADC" or "AAV2-hAADC"	2
6	#4 AND #5	2
7	Filter #6 for "Trials"	0

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Trifft nicht zu (keine entsprechende RCT zu Eladocagene exuparvovec in A1 identifiziert).

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Trifft nicht zu (Überprüfung der Suchen, jeweils ohne RCT-Filter aus den Suchen in A1).

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Hier erfolgt die Darstellung der identifizierten (Hersteller-)Studien, die als Nicht-RCTs ausgeschlossen wurden. Suchstrategie sonst wie in A1:

Datenbankname		MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily
Suchoberfläche		Ovid
Datum der Suche		13.07.2022
Zeitsegment		1946 bis 12.07.2022
Suchfilter		Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [8]
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Aromatic-L-Amino-Acid-Decarboxylases/	2115
2	aromatic l amino acid decarboxylase deficiency.af.	96
3	AADC.af or AADCd.af	721
4	exp Amino Acid Metabolism, Inborn Errors/	27933
5	(aromatic* and amino and acid and decarboxylas* and deficien*).af	289
6	(dopa* and decarboxylase* and deficien*).af	371
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	30454
8	(Eladocagene exuparvovec* or Upstaza or AGIL-AADC).af.	18
9	8 and 7	18
10	limit 9 to (english or german)	18

Datenbankname		Embase
Suchoberfläche		Ovid
Datum der Suche		13.07.2022
Zeitsegment		1974 bis 12.07.2022
Suchfilter		Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [8]
#	Suchbegriffe	Ergebnis

1	exp Aromatic-L-Amino-Acid-Decarboxylases/	3192
2	aromatic l amino acid decarboxylase deficiency.af.	143
3	AADC.af or AADCd.af	1093
4	exp Amino Acid Metabolism, Inborn Errors/	100381
5	(aromatic* and amino and acid and decarboxylas* and deficien*).af	554
6	(dopa* and decarboxylase* and deficien*).af	582
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	104139
8	(Eladocagene exuparvovec* or Upstaza or AGIL-AADC or AAV2-hAADC).af.	80
9	8 and 7	78
10	limit 9 to (english or german)	77

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	13.07.2022	
Zeitsegment	Kein Zeitfilter	
Suchfilter	Cochrane Filter für „Trials“	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Aromatic-L-Amino-Acid Decarboxylases] explode all trees	10
2	AADC or aromatic l amino acid decarboxylase deficiency	28
3	dopa* and decarboxylase* and deficien*	15
4	#1 OR #2 OR #3	47
5	Eladocagene exuparvovec* or Upstaza or "AGIL-AADC" or "AAV2-hAADC"	2
6	#4 AND #5	2

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 etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <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:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	13.07.2022
Suchstrategie	AADC [Other terms: Aromatic-L-Amino-Acid-Decarboxylases] AND AAV2-hAADC [other terms: Eladocagene exuparvovec]
Treffer	7

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	13.07.2022
Suchstrategie	AADC AND (eladocagene exuparvovec* or Upstaza or AGIL-AADC or AAV2-hAADC)
Treffer	4

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	13.07.2022
Suchstrategie	AADC AND (eladocagene exuparvovec* or Upstaza or AGIL-AADC or AAV2-hAADC)
Treffer	2

Studienregister	Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) bzw. AMIce / PharmNet.Bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html
Datum der Suche	13.07.2022
Suchstrategie	“Upstaza” [in „Arzneimittelname“] ODER „eladocagen*“ [in “Stoffname”] ODER „exuparvovec“ [in “Stoffname”] ODER „AGIL-AADC“ [in “Stoffname”] ODER „AAV2-hAADC“ [in “Stoffname”]
Treffer	0

Studienregister	Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu

Datum der Suche	13.07.2022
Suchstrategie	„AADC“ [in „Search Term“], „Upstaza“ [in „Product name“], „eladocagene OR exuparvovec“ [in „Active substance name / INN“]
Treffer	0

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Trifft nicht zu.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Trifft nicht zu (Überprüfung der Suche ohne RCT-Filter aus den Suchen in B1).

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Hier erfolgt die Darstellung der identifizierten (Hersteller-)Studien, die als Nicht-RCTs ausgeschlossen wurden. Suche identisch wie B1:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	13.07.2022
Suchstrategie	AADC [Other terms: Aromatic-L-Amino-Acid-Decarboxylases] AND AAV2-hAADC [other terms: Eladocagene exuparvovec]
Treffer	7

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	13.07.2022
Suchstrategie	AADC AND (eladocagene exuparvovec* or Upstaza or AGIL-AADC or AAV2-hAADC)
Treffer	4

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	13.07.2022
Suchstrategie	AADC AND (eladocagene exuparvovec* or Upstaza or AGIL-AADC or AAV2-hAADC)
Treffer	2

Studienregister	Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) bzw. AMIce / PharmNet.Bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html
Datum der Suche	13.07.2022
Suchstrategie	„Upstaza“ [in „Arzneimittelname“] ODER „eladocagen*“ [in „Stoffname“] ODER „exuparvovec“ [in „Stoffname“] ODER „AGIL-AADC“ [in „Stoffname“] ODER „AAV2-hAADC“ [in „Stoffname“]
Treffer	0

Studienregister	Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	13.07.2022

Suchstrategie	„AADC“ [in „Search Term“], „Upstaza“ [in „Product name“], „eladocagene OR exuparvovec“ [in „Active substance name / INN“]
Treffer	0

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(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 etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. 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.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Trifft nicht zu	

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Trifft nicht zu.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Trifft nicht zu (Überprüfung der Suche ohne RCT-Filter aus den Suchen in C1).

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Hier erfolgt die Darstellung der identifizierten (Hersteller-)Studien, die in der Such zu C1 aufgrund des Kriteriums „RCT“ ausgeschlossen wurden. Es wurde eine Studie im Volltext gesichtet und ausgeschlossen:

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
1	Bohnke, A., Minartz, C., Radeck-Knorre, S., Schwenke, C., Neubauer, A.S. Gene therapy for rare diseases: Differences to chronic therapy and example AADC-deficiency. [German] Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement. 2022; 27(1): 25-35	A10

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 Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. 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.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT04903288	A Study of SmartFlow® Magnetic Resonance (MR) Compatible Ventricular Cannula for Administering Eladocogene Exuparvovec to Pediatric Participants [Zugriffsdatum: 13.07.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04903288	A6, A7
2	NCT02852213	A Single-Stage, Adaptive, Open-label, Dose Escalation Safety and Efficacy Study of AADC Deficiency in Pediatric Patients [Zugriffsdatum: 13.07.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02852213	A4, A5
3	NCT01973543	Safety Study of AADC Gene Therapy (VY-AADC01) for Parkinson's Disease [Zugriffsdatum: 13.07.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01973543	A1
4	NCT03562494	VY-AADC02 for Parkinson's Disease With Motor Fluctuations (RESTORE-1) [Zugriffsdatum: 13.07.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03562494	A1
5	NCT03733496	Observational, Long-term Extension Study for Participants of Prior VY-AADC01 Studies [Zugriffsdatum: 13.07.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03733496	A1
6	NCT01395641	A Phase I/II Clinical Trial for Treatment of Aromatic L-amino Acid Decarboxylase (AADC) Deficiency Using AAV2-hAADC [Zugriffsdatum: 13.07.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01395641	A7
7	NCT02926066	A Clinical Trial for Treatment of Aromatic L-amino Acid Decarboxylase (AADC) Deficiency Using AAV2-hAADC - An Expansion [Zugriffsdatum: 13.07.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02926066	A7

WHO ICTRP			
1	NCT04903288	A Study of SmartFlow® Magnetic Resonance (MR) Compatible Ventricular Cannula for Administering Eladocagene Exuparvovec to Pediatric Participants [Zugriffsdatum: 13.07.2022]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04903288	A6, A7
2	NCT02852213	A Single-Stage, Adaptive, Open-label, Dose Escalation Safety and Efficacy Study of AADC Deficiency in Pediatric Patients [Zugriffsdatum: 13.07.2022]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02852213	A4, A5
3	WHO NCT01395641	A Phase I/II Clinical Trial for Treatment of Aromatic L-amino Acid Decarboxylase (AADC) Deficiency Using AAV2-hAADC [Zugriffsdatum: 13.07.2022]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01395641	A7
4	WHO NCT02926066	A Clinical Trial for Treatment of Aromatic L-amino Acid Decarboxylase (AADC) Deficiency Using AAV2-hAADC - An Expansion [Zugriffsdatum: 13.07.2022]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02926066	A7
EU Clinical Trials Register			
1	EudraCT Number: 2019-003032-23	A Phase I/II Clinical Trial for Treatment of Aromatic L-amino Acid Decarboxylase (AADC) Deficiency Using AAV2-hAADC [Zugriffsdatum: 13.07.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01395641	A7
2	EudraCT Number: 2019-003072-39	A Clinical Trial for Treatment of Aromatic L-amino Acid Decarboxylase (AADC) Deficiency Using AAV2-hAADC - An Expansion [Zugriffsdatum: 13.07.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02926066	A7

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Trifft nicht zu.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Trifft nicht zu (Überprüfung der Suche ohne RCT-Filter aus den Suchen in D1).

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Hier erfolgt die Darstellung der identifizierten (Hersteller-)Studien, die als Nicht-RCTs ausgeschlossen wurden. Suche wie in D1, nur aufgrund von A7 ausgeschlossenen Studien wurden nun eingeschlossen.

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT04903288	A Study of SmartFlow® Magnetic Resonance (MR) Compatible Ventricular Cannula for Administering Eladocogene Exuparvovec to Pediatric Participants [Zugriffsdatum: 13.07.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04903288	A6, A7
2	NCT02852213	A Single-Stage, Adaptive, Open-label, Dose Escalation Safety and Efficacy Study of AADC Deficiency in Pediatric Patients [Zugriffsdatum: 13.07.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02852213	A4, A5
3	NCT01973543	Safety Study of AADC Gene Therapy (VY-AADC01) for Parkinson's Disease [Zugriffsdatum: 13.07.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01973543	A1
4	NCT03562494	VY-AADC02 for Parkinson's Disease With Motor Fluctuations (RESTORE-1) [Zugriffsdatum: 13.07.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03562494	A1
5	NCT03733496	Observational, Long-term Extension Study for Participants of Prior VY-AADC01 Studies [Zugriffsdatum: 13.07.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03733496	A1
WHO ICTRP			
1	NCT04903288	A Study of SmartFlow® Magnetic Resonance (MR) Compatible Ventricular Cannula for Administering Eladocogene Exuparvovec to Pediatric Participants [Zugriffsdatum: 13.07.2022]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04903288	A6, A7
2	NCT02852213	A Single-Stage, Adaptive, Open-label, Dose Escalation Safety and Efficacy Study of AADC Deficiency in Pediatric Patients [Zugriffsdatum: 13.07.2022]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02852213	A4, A5
EU Clinical Trials Register			
-		-	

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 4-96 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 4-96 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AADC-010

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ^b
Titel und Zusammenfassung		
1	Titel und Zusammenfassung	Titel: A Phase 1/2 clinical trial for treatment of Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase (AADC) deficiency using AAV2-hAADC Bei der Studie AADC-010 für die Behandlung des AADC-Mangels handelt es sich um eine einarmige, offene Studie der Phase 1/2 zur Evaluierung der Sicherheit und Wirksamkeit von Eladocagene exuparvovec in Kindern mit AADC-Mangel. In die Studie AADC-010 wurden Patienten im Alter von 21 Monaten bis 102 Monaten (zu Baseline) mit validierter AADC-Diagnose und klinischen Symptomen des AADC-Mangels eingeschlossen. Die Patienten der Studie AADC-010 erhielten eine einmalige Injektion von AAV2-hAADC (Eladocagene exuparvovec) ins Putamen. Die Studiendauer betrug insgesamt 5 Jahre. Als primärer Endpunkt wurde die motorische Entwicklung (PDMS-2) erhoben.
Einleitung		
2	Hintergrund/ Rationale	Der Mangel an aromatischer L-Aminosäuredecarboxylase (AADC) ist eine monogene Erkrankung, die sich bei kleinen Kindern manifestiert und meistens zu einem vollständigen Stillstand der motorischen Entwicklung führt. Der AADC-Mangel ist eine seltene Stoffwechselstörung infolge von Mutationen im DDC-Gen, welches das AADC-Enzym kodiert. Die Erkrankung wird autosomal-rezessiv vererbt. AADC-010 war eine einarmige Studie, die die Sicherheit und Wirksamkeit der Gentherapie mit rAAV2-hAADC (Eladocagene exuparvovec) nachweisen sollte. Es wurde ein einarmiges Design verwendet, weil eine Placebokontrolle ethisch nicht durchführbar war, eine spontane Verbesserung der Teilnehmer nicht erwartet wurde, der Behandlungseingriff ein neurochirurgisches Verfahren erforderte und der natürliche Krankheitsverlauf bei dieser pädiatrischen Patientenpopulation mit einer seltenen Krankheit gut charakterisiert ist.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ^b
3	Zielsetzungen	Primäres Studienziel war zu verstehen, ob die Expression des hAADC-Gens, das durch den AAV2-Vektor übertragen wurde, die Umwandlung von L-DOPA in Dopamin begünstigt und so die Motorik der Patienten verbessert wird. Ein weiteres Studienziel war die Sicherheit des hAADC-Gentransfers mittels AAV2-Vektors für Kinder mit AADC-Mangel zu gewährleisten. Außerdem wurden der Effekt von Eladocagene exuparvovec (rAAV2-hAADC) auf das Wachstum und die motorische Entwicklung von Patienten, sowie Sicherheit und Verträglichkeit untersucht.
Methoden		
4	Studiendesign	Monozentrische, prospektive, einarmige Studie der Phase 1/2 zur Evaluierung der Sicherheit und Wirksamkeit von Eladocagene exuparvovec in Kindern zwischen 21 und 102 Monaten (zu Baseline) mit AADC-Mangel. Untersuchung von Wirksamkeit und Sicherheit einer intraputaminalen Injektion von $0,45 \times 10^{11}$ vg Eladocagene exuparvovec und einem Volumen von 80 µL pro Injektion, bei insgesamt 4 Injektionen (2 pro Putamen) und einer Gesamtdosis von $1,8 \times 10^{11}$ vg mit einem Gesamtvolumen von 320 µL je Patienten. Behandlungsdauer: Einmalige Behandlung mit Eladocagene exuparvovec, Durchschnittliche Dauer der Nachverfolgung 39,9 Monate.
5	Rahmen	Die Studie AADC-010 ist eine monozentrische, prospektive, einarmige Studie der Phase 1/2 zur Evaluierung der Sicherheit und Wirksamkeit von Eladocagene exuparvovec in Kindern mit AADC-Mangel. Die Studie wurde in Taiwan durchgeführt und begann im Oktober 2014. Die Behandlung umfasste eine einmalige, intraputaminale Injektion $1,8 \times 10^{11}$ vg Eladocagene exuparvovec. Die Nachbeobachtungsdauer war initial auf 12 Monate angelegt, konnte durch Partizipation der Teilnehmer aber auf 5 Jahre verlängert werden. Die Datenerhebung und -auswertung folgte einem a priori definierten statistischen Analyseplan (SAP).
6	Ein- und Ausschlusskriterien	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. Patienten hatten eine bestätigte Diagnose eines AADC-Mangels, einschließlich einer Liquor-Analyse, die reduzierte Konzentrationen der Neurotransmitter-Metabolite, HVA und 5-HIAA, bzw. höhere Werte für L-DOPA zeigte, zusammen mit mehr als 1 Mutation im AADC-Gen. 2. Patienten wiesen klassische klinische Merkmale eines AADC-Mangels auf, wie zum Beispiel okulogyre Krisen, Hypotonie und Entwicklungsverzögerung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ^b
		3. Patienten waren älter als 2 Jahre oder hatten einen Kopfumfang, der groß genug für die Operation war. 4. Erklärung der Eltern oder Erziehungsberechtigten zur vollständigen Kooperationsbereitschaft für alle Bewertungen und Untersuchungen vor, während und nach der Studie. 5. Unterzeichnete Einverständniserklärung der Eltern oder Erziehungsberechtigten. <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Patient hatte eine signifikante Anomalie der Gehirnstruktur. 2. Es bestanden gesundheitliche oder neurologische Bedenken, die das Risiko einer Operation erhöht hätten. Der Prüfarzt hatte das Recht, die Aufnahme eines Patienten in die Studie anhand des Gesundheitszustandes zu beurteilen. 3. Der Patient hatte einen mehr als 1200-fach erhöhten Anti-AAV2-neutralisierenden Antikörpertiter oder einen Enzymimmunoassay (ELISA) OD >1. 4. Der Patient nahm Medikamente ein, die die Studie beeinflussen könnten.
7	Variablen (Zielgrößen, Expositionen, Prädiktoren, mögliche Störfaktoren und Effektmodifikatoren, ggfs. Diagnosekriterien)	Erfasste Variablen: • Peabody Developmental Motor Scales – Zweite Ausgabe (PDMS-2) • Alberta Infant Motor Scales (AIMS) • Bayley Scales of Infant Development - Dritte Ausgabe (Bayley-III) • Körpergewicht • Anti-AAV2-Antikörpertiter • ¹⁸F-DOPA Positronen-Emissions-Tomographie (PET) • Messung der Neurotransmitter-Metabolite im Liquor, Unerwünschte Ereignisse (UE) • serologische Standarduntersuchungen • Chemische Analyse des Liquors, 12-Kanal-Elektrokardiogramm • medizinische Grunduntersuchung • Vitalzeichen, neurologische Untersuchung • Magnetresonanztomografie (MRT) • Computertomografie (CT) • Freisetzung von Viren mittels Blut- und Urinproben
8	Datenquellen/ Messmethoden	Individuelle Patientendaten aus Studie AADC-010.
9	Bias	Die Studie war einarmig. Angesichts der geringen Inzidenz der Krankheit und der ethischen Implikationen war eine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ^b
		Durchführung als kontrollierte Studie jedoch nicht vertretbar. Die Studie wurde nach ICH- und GCP-Richtlinien durchgeführt.
10	Studiengröße	Zehn Patienten wurden in die Studie aufgenommen und behandelt. Der erste Patient erhielt die Behandlung am 22. Oktober 2014, der letzte Patient am 02. Dezember 2015. Alle Patienten schlossen die Nachbeobachtung bis Monat 12 ab; die durchschnittliche Dauer der Nachbeobachtung betrug 39,9 Monate. Ein Patient mit Influenza B wurde auf Beschluss des Prüfarztes zurückgezogen und starb nach 12,2 Monaten Nachbeobachtung.
11	Quantitative Variablen	• Mortalität: ○ Gesamtüberleben ○ Alter zum Todeszeitpunkt • Morbidität: ○ Motorische Funktion: ▪ Gesamtscore und Subskalen zentraler motorischer Funktionen aus PDMS-2 („Kontrolle des Kopfes“, „Sitzen ohne Unterstützung“, „Stehen mit Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“) ▪ Gesamtscore und Subskalen anderer Funktionen aus PDMS-2 ▪ Gesamtscore und Subskalen aus AIMS ○ Kognitive und Sprachentwicklung nach Bayley-III ○ Körperliche Entwicklung: ▪ Körpergewicht ▪ AADC-bezogene Symptome: oculogyre Krise (Blickkrampf), Schlappheit, Körperglied-Dystonie, Stimulus-provozierte Dystonie ▪ Muskelkraft ▪ DTR-Ansprechen (Sehnenreflexe) ○ Objektives Ansprechen (ergänzend dargestellt): ▪ Patienten mit positivem neutralisierenden Antikörpertiter ▪ PET-Bildgebung (linkes und rechtes Putamen, Okzipitallappen, spezifische Aufnahme) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Keine Daten erhoben. • Unerwünschte Ereignisse (UE):

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ^b
		○ Jegliche UE, insgesamt und nach MedDRA SOC und PT (mindestens 10% Inzidenz) ○ Schwerwiegende UE, insgesamt und nach MedDRA SOC und PT (mindestens 5% Inzidenz) ○ Schwere UE, insgesamt und nach MedDRA SOC und PT (mindestens 5% Inzidenz)
12	Statistische Methoden	Im Allgemeinen wurden kontinuierliche Variablen mit Hilfe deskriptiver Statistik zusammengefasst, wie der Anzahl vorhandener Beobachtungen, Mittelwert, Median, Standardabweichung, sowie Minimum und Maximum. Kategoriale Variablen wurden nach Häufigkeit und prozentualen Anteilen zusammengefasst. Das zweiseitige Signifikanzniveau für alle statistischen Tests wurde auf 0,05 festgelegt, sofern nicht anders angegeben. Baselinewerte beziehen sich auf die jeweils jüngsten vorhandenen Daten vor Erhalt der Gentherapie, sofern nicht anders angegeben.
Ergebnisse		
13	Studienteilnehmer	Siehe Flow-Chart
a: nach STROBE 2008 [9] b: CSR Studie AADC-010 [38] Abkürzungen: ¹⁸F-DOPA: [¹⁸F]Fluorodopamin; 5-HIAA: 5-Hydroxyindolylessigsäure; AADC: Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase; AAV2: Adeno-assoziiertes Virusvektor; AIMS: Alberta Infant Motor Scales; Bayley-III: Bayley Scales of Infant Development - Dritte Ausgabe; CT: Computertomografie; DDC: Dopa-Decarboxylase(-Gen); hAADC: humane Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart dar.

Abbildung 12: Patientenfluss der Studie AADC-010.

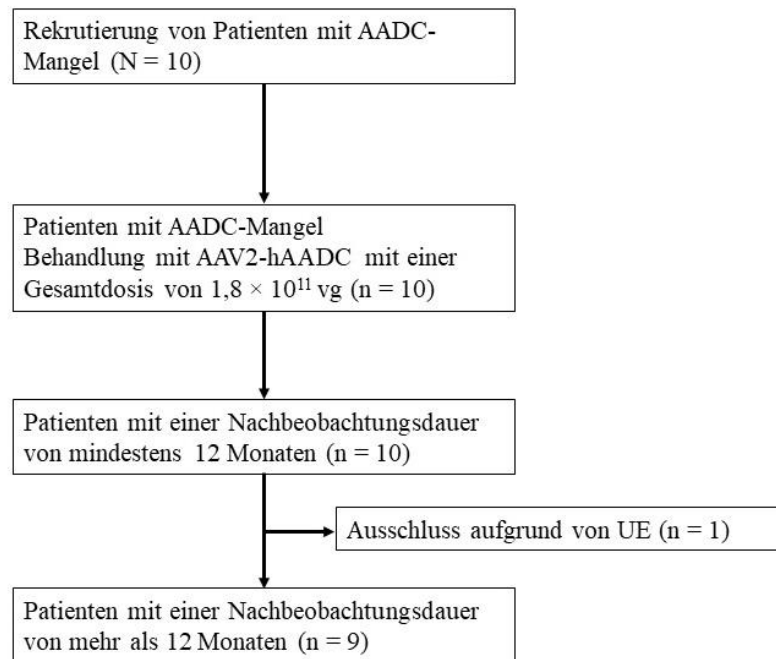


Tabelle 4-97 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AADC-011

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Titel und Zusammenfassung		
1	Titel und Zusammenfassung	Titel: A clinical trial for treatment of Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase (AADC) deficiency using AAV2-hAADC – An expansion Bei der Studie AADC-011 für die Behandlung des AADC-Mangels handelt es sich um eine einarmige, offene Studie der Phase 2 zur Evaluierung der Sicherheit und Wirksamkeit von Eladocagene exuparvovec in Kindern mit AADC-Mangel. In die Studie AADC-011 wurden Patienten im Alter von 21 Monaten bis 70 Monaten mit validierter AADC-Diagnose und klinischen Symptomen des AADC-Mangels eingeschlossen. Die Patienten der Studie AADC-011 erhielten eine einmalige Injektion von AAV2-hAADC ins Putamen. Die Studiendauer betrug insgesamt 2 Jahre. Als primärer Endpunkt wurde die motorische Entwicklung (PDMS-2) erhoben.
Einleitung		
2	Hintergrund/ Rationale	Der Mangel an aromatischer L-Aminosäuredecarboxylase (AADC) ist eine monogene Erkrankung, die sich bei kleinen Kindern manifestiert und meistens zu einem vollständigen Stillstand der motorischen Entwicklung führt. Der AADC-Mangel ist eine seltene Stoffwechselstörung infolge von Mutationen im DDC-Gen, welches das AADC-Enzym kodiert. Die Erkrankung wird autosomal-rezessiv vererbt. AADC-011 war eine einarmige Studie, die die Sicherheit und Wirksamkeit der Gentherapie mit rAAV2-hAADC (Eladocagene exuparvovec) nachweisen sollte. Es wurde ein einarmiges Design verwendet, weil eine Placebokontrolle ethisch nicht durchführbar war, eine spontane Verbesserung der Teilnehmer nicht erwartet wurde, der Behandlungseingriff ein neurochirurgisches Verfahren erforderte und der natürliche Krankheitsverlauf bei dieser pädiatrischen Patientenpopulation mit einer seltenen Krankheit gut charakterisiert ist.
3	Zielsetzungen	Das Ziel dieser prospektiven, offenen Phase-2-Studie war die Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der intraputaminalen Infusion von Eladocagene exuparvovec bei Kindern mit AADC-Mangel für einen Zeitraum von bis zu 1 Jahr nach Verabreichung des Medikaments, um - Patienten, die nicht an der Phase-2-Studie AADC-010 teilgenommen haben, eine Gelegenheit zur Behandlung zu ermöglichen, - mehr Erfahrung in der Gentherapie bei AADC-Mangel zu sammeln, - die Dosis bei Patienten unter 3 Jahren leicht zu erhöhen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
4	Studiendesign	Monozentrische, prospektive, einarmige Studie der Phase 2 zur Evaluierung der Sicherheit und Wirksamkeit von Eladocagene exuparvovec in Kindern zwischen 1 und 6 Jahren mit AADC-Mangel. Untersuchung von Wirksamkeit und Sicherheit von zwei Dosen Eladocagene exuparvovec mit Gesamtdosis von $1,8 \times 10^{11}$ vg in Patienten älter als 3 Jahre, und einer Gesamtdosis von $2,4 \times 10^{11}$ vg in Patienten jünger als 3 Jahre. Behandlungsdauer: Einmalige Behandlung mit Eladocagene exuparvovec, Durchschnittliche Dauer der Nachverfolgung 11,5 Monate.
5	Rahmen	Die Studie AADC-011 ist eine monozentrische, prospektive, einarmige Studie der Phase 1/2 zur Evaluierung der Sicherheit und Wirksamkeit von Eladocagene exuparvovec in Kindern mit AADC-Mangel. Die Studie wurde in Taiwan durchgeführt und begann im September 2016. Die Behandlung umfasste eine einmalige, intraputaminale Injektion $1,8 \times 10^{11}$ vg Eladocagene exuparvovec (bzw. $2,4 \times 10^{11}$ vg in Patienten < 3 Jahre). Die Nachbeobachtungsdauer war auf 12 Monate angelegt. Die Datenerhebung und -auswertung folgte einem a priori definierten statistischen Analyseplan (SAP).
6	Ein- und Ausschlusskriterien	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. Patienten hatten eine bestätigte Diagnose von AADC-Mangel, einschließlich einer Liquor-Analyse, die reduzierte Konzentrationen der Neurotransmitter-Metabolite, HVA und 5-HIAA, bzw. höhere Werte für L-DOPA zeigte, zusammen mit mehr als 1 Mutation innerhalb des AADC-Gens. 2. Patienten wiesen klassische klinische Merkmale eines AADC-Mangels auf, wie zum Beispiel okulogyre Krisen, Hypotonie und Entwicklungsverzögerung. 3. Patienten waren älter als 2 Jahre oder hatten einen Kopfumfang, der groß genug für die Operation war. 4. Patienten waren vor der Behandlung nicht älter als 6 Jahre (72 Monate). 5. Erklärung der Eltern oder Erziehungsberechtigten zur vollständigen Kooperationsbereitschaft für alle Bewertungen und Untersuchungen vor, während, und nach der Studie. 6. Unterzeichnete Einverständniserklärung der Eltern oder Erziehungsberechtigten. <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Patient hatte eine signifikante Anomalie der Gehirnstruktur, welche durch den Prüfarzt belegt war. 2. Es bestanden gesundheitliche oder neurologische Bedenken, die das Risiko einer Operation erhöht hätten. Der Prüfarzt hatte das Recht, die Aufnahme eines Patienten in die Studie anhand des Gesundheitszustandes zu beurteilen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		3. Der Patient hatte einen mehr als 1200-fach erhöhten Anti-AAV2-neutralisierenden Antikörpertiter oder einen Enzymimmunoassay (ELISA) OD >1. 4. Der Patient nahm Medikamente ein, die die Studie beeinflussen könnten.
7	Variablen (Zielgrößen, Expositionen, Prädiktoren, mögliche Störfaktoren und Effektmodifikatoren, ggf. Diagnose-kriterien)	Erfasste Variablen: Peabody Developmental Motor Scales – Zweite Ausgabe (PDMS-2), Alberta Infant Motor Scales (AIMS), Bayley Scales of Infant Development® - Dritte Ausgabe (Bayley-III), Körpergewicht, neurologische Untersuchung, Anti-AAV2 Antikörpertiter, ¹⁸ F-DOPA Positron Emission Tomografie, Messung der Neurotransmitter-Metabolite im Liquor, Unerwünschte Ereignisse (UEs), serologische Standarduntersuchungen, Chemische Analyse des Liquors, 12-Kanal-Elektrokardiogramm, Vitalzeichen, medizinische Grunduntersuchung, Magnetresonanztomografie (MRT), Computertomografie (CT), Freisetzung von Viren mittels Blut- und Urinproben.
8	Datenquellen/ Messmethoden	Individuelle Patientendaten aus Studie AADC-011.
9	Bias	Die Studie war einarmig. Angesichts der geringen Inzidenz der Krankheit und der ethischen Implikationen war eine Durchführung als kontrollierte Studie jedoch nicht vertretbar. Die Studie wurde nach ICH- und GCP-Richtlinien durchgeführt.
10	Studiengröße	Acht Patienten wurden in die Studie aufgenommen und behandelt, davon 3 mit einer Dosis von $1,8 \times 10^{11}$ vg Eladocagene exuparvovec und 5 mit einer Dosis von $2,4 \times 10^{11}$ vg. Der erste Patient erhielt die Behandlung am 09. November 2016, der letzte Patient am 06. Juni 2018. Der Datenschnitt war der 27. März 2019. Sieben Patienten schlossen die Nachbeobachtung bis Monat 12 ab; ein Patient befand sich zum Zeitpunkt des Datenschnittes für weitere 6 Monate in der Nachbeobachtungsphase. Die durchschnittliche Dauer der Nachbeobachtung betrug 11,5 Monate.
11	Quantitative Variablen	• Mortalität: ○ Gesamtüberleben ○ Alter zum Todeszeitpunkt • Morbidität: ○ Motorische Funktion: ▪ Gesamtscore und Subskalen zentraler motorischer Funktionen aus PDMS-2 („Kontrolle des Kopfes“, „Sitzen ohne Unterstützung“, „Stehen mit Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		▪ Gesamtscore und Subskalen anderer Funktionen aus PDMS-2 ▪ Gesamtscore und Subskalen aus AIMS ○ Kognitive und Sprachentwicklung nach Bayley-III ○ Körperliche Entwicklung: ▪ Körpergewicht ▪ AADC-bezogene Symptome: oculogyre Krise (Blickkrampf), Schlappheit, Körperglied-Dystonie, Stimulus-provozierte Dystonie ▪ Muskelkraft ▪ DTR-Ansprechen (Sehnenreflexe) ○ Objektives Ansprechen (ergänzend dargestellt): ▪ Patienten mit positivem neutralisierenden Antikörpertiter ▪ PET-Bildgebung (linkes und rechtes Putamen, Okzipitallappen, spezifische Aufnahme) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Keine Daten erhoben. • Unerwünschte Ereignisse (UE): ○ Jegliche UE, insgesamt und nach MedDRA SOC und PT (mindestens 10% Inzidenz) ○ Schwerwiegende UE, insgesamt und nach MedDRA SOC und PT (mindestens 5% Inzidenz) Schwere UE, insgesamt und nach MedDRA SOC und PT (mindestens 5% Inzidenz)
12	Statistische Methoden	Im Allgemeinen wurden kontinuierliche Variablen mit Hilfe deskriptiver Statistik zusammengefasst, wie der Anzahl vorhandener Beobachtungen, Mittelwert, Median, Standardabweichung, sowie Minimum und Maximum. Kategoriale Variablen wurden nach Häufigkeit und prozentualen Anteilen zusammengefasst. Das zweiseitige Signifikanzniveau für alle statistischen Tests wurde auf 0,05 festgelegt, sofern nicht anders angegeben. Baselinewerte beziehen sich auf die jeweils jüngsten, vorhandenen Daten vor Erhalt der Gentherapie, sofern nicht anders angegeben.
Ergebnisse		
13	Studienteilnehmer	Siehe Flow-Chart
a: nach STROBE 2008 [9] b: CSR Studie AADC-010 [39] Abkürzungen:		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
¹⁸ F-DOPA: [¹⁸ F]Fluorodopamin; 5-HIAA: 5-Hydroxyindolylessigsäure; AADC: Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase; AAV2: Adeno-assoziiierter Virusvektor; AIMS: Alberta Infant Motor Scales; Bayley-III: Bayley Scales of Infant Development - Dritte Ausgabe; CT: Computertomografie; DDC: Dopa-Decarboxylase(-Gen); hAADC: humane Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase; HVA: Homovanillinsäure; L-DOPA: L-3,4-Dihydroxyphenylalanin; MRT: Magnetresonanztomografie; OD: Optische Dichte; PDMS-2: Peabody Developmental Motor Scales – Zweite Ausgabe; vg: Vektorgenome		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart dar.

Abbildung 13: Patientenfluss der Studie AADC-011.

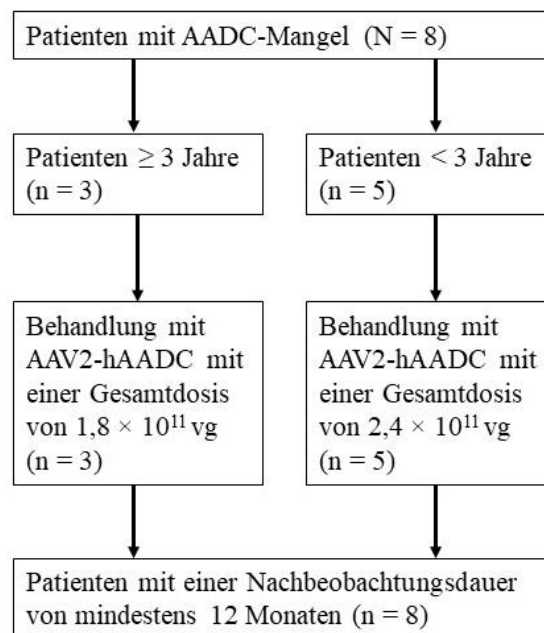


Tabelle 4-98 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AADC-1601

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Titel und Zusammenfassung		
1	Titel und Zusammenfassung	Titel: Compassionate use treatment with AGIL-AADC in patients with AADC deficiency Das primäre Ziel dieser einarmigen, interventionellen Studie war die Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der intraputaminale Injektion von Eladocagene exuparvovec bei Kindern mit AADC-Mangel über einen Zeitraum von bis zu 60 Monaten nach Verabreichung des Medikaments. In die Studie AADC-1601 wurden Patienten im Alter von 24 Monaten bis 99 Monaten mit bestätigter AADC-Diagnose eingeschlossen. Die Patienten der Studie AADC-1601 hatten im Rahmen eines Compassionate-Use-Programms eine einmalige Injektion von AAV2-hAADC ins Putamen erhalten, das Studienprotokoll von AADC-1601 bezieht sich auf die Nachbeobachtung. Die durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer lag bei 62,5 Monaten. Als primärer Endpunkt wurde die motorische Entwicklung (PDMS-2) erhoben.
Einleitung		
2	Hintergrund/ Rationale	Der Mangel an aromatischer L-Aminosäuredecarboxylase (AADC) ist eine monogene Erkrankung, die sich bei kleinen Kindern manifestiert und meistens zu einem vollständigen Stillstand der motorischen Entwicklung führt. Der AADC-Mangel ist eine seltene Stoffwechselstörung infolge von Mutationen im DDC-Gen, welches das AADC-Enzym kodiert. Die Erkrankung wird autosomal-rezessiv vererbt. AADC-1601 war eine einarmige Studie, welche aus der Compassionate Use-Studie AADC-CU hervorging. AADC-1601 untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit der Gentherapie mit rAAV2-hAADC (Eladocagene exuparvovec) nachweisen sollte. Es wurde ein einarmiges Design verwendet, weil eine Placebokontrolle ethisch nicht durchführbar war, eine spontane Verbesserung der Teilnehmer nicht erwartet wurde, der Behandlungseingriff ein neurochirurgisches Verfahren erforderte und der natürliche Krankheitsverlauf bei dieser pädiatrischen Patientenpopulation mit einer seltenen Krankheit gut charakterisiert ist. Eine Gruppe mit natürlichem Krankheitsverlauf diente als Kontrolle der Compassionate Use-Studie.
3	Zielsetzungen	Das Ziel dieser einarmigen Phase-1-Studie war die Bewertung der Sicherheit und Langzeitwirkung der intraputaminale Injektion von Eladocagene exuparvovec bei Kindern mit AADC-Mangel für einen Zeitraum von bis zu 60 Monaten nach Verabreichung des Medikaments.
Methoden		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Studiendesign	Einarmige Beobachtungsstudie der Phase 1 zur Evaluierung der Sicherheit und Langzeitwirkung von Eladocagene exuparvovec bei Kindern mit AADC-Mangel. Behandlungsdauer: Einmalige Behandlung mit Eladocagene exuparvovec, Durchschnittliche Dauer der Nachverfolgung 62,5 Monate.
5	Rahmen	Die Studie AADC-1601 ist eine monozentrische, prospektive, einarmige Studie der Phase 1/2 zur Evaluierung der Sicherheit und Wirksamkeit von Eladocagene exuparvovec in Kindern mit AADC-Mangel. Die Studie wurde ursprünglich als Compassionate Use-Studie AADC-CU begonnen und in die Studie AADC-1601 überführt, um die Datenerhebung und -auswertung während der Nachbeobachtungsphase zu gewährleisten. Die Studie wurde in Taiwan durchgeführt und begann im Rahmen der Compassionate Use-Studie im Februar 2010. Die Behandlung umfasste eine einmalige, intraputaminale Injektion $1,8 \times 10^{11}$ vg Eladocagene exuparvovec. Die Nachbeobachtungsdauer war auf 60 Monate angelegt. Die Datenerhebung und -auswertung folgte einem a priori definierten statistischen Analyseplan (SAP).
6	Ein- und Ausschlusskriterien	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. Patienten hatten eine bestätigte Diagnose eines AADC-Mangels, einschließlich einer Liquor-Analyse, die reduzierte Konzentrationen der Neurotransmitter-Metabolite, HVA und 5-HIAA, bestätigt durch einen Enzymaktivitätstest oder Screening nach AADC-Genmutationen. 2. Patienten wiesen klassische klinische Merkmale eines AADC-Mangels auf, wie zum Beispiel okulogyre Krisen, Hypotonie und Entwicklungsverzögerung. 3. Patienten waren älter als 2 Jahre. 4. Patienten stimmten zu, für alle Bewertungen und Untersuchungen vor, während und nach der Studie vollständig zu kooperieren. 5. Eltern oder Erziehungsberechtigte stimmten zu, eine Einverständniserklärung zu unterzeichnen. Zusätzliche Einschlusskriterien für die Datenerhebung (AADC-1601): 1. Bestätigte Diagnose von AADC-Mangel und unterstützende Behandlung nach der intraputaminalen AAV2-hAADC-Verabreichung. 2. Unterzeichnete Einverständniserklärung der Eltern oder Erziehungsberechtigten vor der Datenerhebung, außer alle der folgenden Punkte treffen zu: a) Der Patient war verstorben. b) Der zuständige Ethikrat für Forschung verlangte keine Einverständniserklärung nach einer

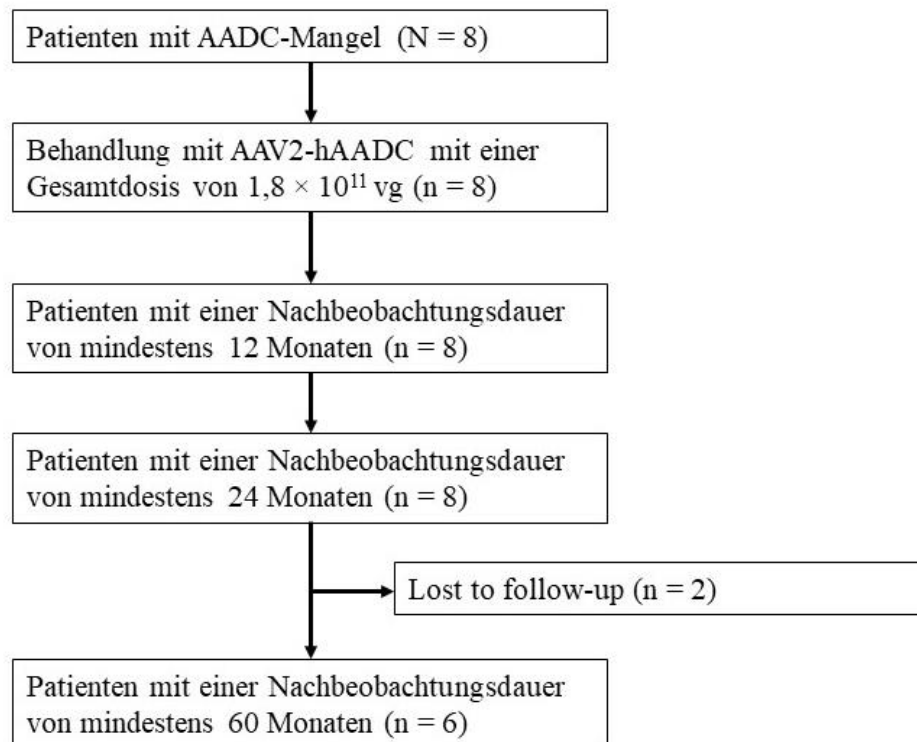
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Überprüfung der Richtlinien zur Sammlung von Daten verstorbener Patienten. c) Eine schriftliche Bestätigung des zuständigen Ethikrats lag vor, welche die Analyse zusammengefasster Daten und die Nutzung im Rahmen der Zulassung durch den Sponsor erlaubte. <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Es bestanden gesundheitliche oder neurologische Bedenken, die das Risiko einer Operation erhöht hätten. Der Prüfarzt hatte das Recht, die Aufnahme eines Patienten in die Studie anhand des Gesundheitszustandes zu beurteilen. 2. Der Patient nahm Medikamente, welche Einfluss auf die Studie haben könnten. 3. Der Patient reagierte allergisch auf eine der Komponenten die zur Herstellung des Vektors genutzt wurde. Zusätzliches Ausschlusskriterium ab Protokollversion 1.2, verdeutlicht in Protokollversion 1.3: Der Patient hatte einen mehr als 1200-fach erhöhten Anti-AAV2-neutralisierenden Antikörpertiter oder einen Enzymimmunoassay (ELISA) OD >1 Zusätzliches Ausschlusskriterium für die Datenerhebung: Nichtvorliegen einer Einverständniserklärung.
7	Variablen (Zielgrößen, Expositionen, Prädiktoren, mögliche Störfaktoren und Effektmodifikatoren, ggf. Diagnose-kriterien)	Erfasste Variablen: Peabody Developmental Motor Scales – Zweite Ausgabe (PDMS-2), Alberta Infant Motor Scales (AIMS), Comprehensive Developmental Inventory for Infants and Toddlers (CDIIT), Körpergewicht, neurologische Untersuchung, Anti-AAV2 Antikörpertiter, ¹⁸F-DOPA Positron Emission Tomografie, Messung der Neurotransmitter-Metabolite im Liquor, Schlafuntersuchung, Unerwünschte Ereignisse (UEs), serologische Standarduntersuchungen, Chemische Analyse des Liquors, 12-Kanal-Elektrokardiogramm, medizinische Grunduntersuchung, Vitalzeichen, Magnetresonanztomografie (MRT), Computertomografie (CT), Freisetzung von Viren mittels Blut- und Urinproben.
8	Datenquellen/ Messmethoden	Individuelle Patientendaten aus Studie AADC-1601.
9	Bias	Die Studie war einarmig. Angesichts der geringen Inzidenz der Krankheit und der ethischen Implikationen war eine Durchführung als kontrollierte Studie jedoch nicht vertretbar. Die Studie wurde nach ICH- und GCP-Richtlinien durchgeführt.
10	Studiengröße	Acht Patienten wurden in die Studie aufgenommen und mit einer Dosis von $1,8 \times 10^{11}$ vg Eladocagene exuparvovec behandelt. Der erste Patient erhielt die Behandlung am 27. Februar 2010. Der Studienabschluss für diesen Bericht war der 07. August 2018.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Alle Patienten schlossen die Nachbeobachtung bis Monat 24 ab; 6 Patienten erreichten eine Nachbeobachtungsdauer von 60 Monaten. Die durchschnittliche Dauer der Nachbeobachtung betrug 62,5 Monate.
11	Quantitative Variablen	• Mortalität: ○ Gesamtüberleben ○ Alter zum Todeszeitpunkt • Morbidität: ○ Motorische Funktion: ▪ Gesamtscore und Subskalen zentraler motorischer Funktionen aus PDMS-2 („Kontrolle des Kopfes“, „Sitzen ohne Unterstützung“, „Stehen mit Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“) ▪ Gesamtscore und Subskalen anderer Funktionen aus PDMS-2 ▪ Gesamtscore und Subskalen aus AIMS ○ Kognitive und Sprachentwicklung nach CDIIT ○ Körperliche Entwicklung: ▪ Körpergewicht ▪ AADC-bezogene Symptome: oculogyre Krise (Blickkrampf), Schlappheit, Körperglied-Dystonie, Stimulus-provozierte Dystonie ▪ Muskelkraft ▪ DTR-Ansprechen (Sehnenreflexe) ○ Objektives Ansprechen (ergänzend dargestellt): ▪ Patienten mit positivem neutralisierenden Antikörpertiter ▪ PET-Bildgebung (linkes und rechtes Putamen, Okzipitallappen, spezifische Aufnahme) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Keine Daten erhoben. • Unerwünschte Ereignisse (UE): ○ Jegliche UE, insgesamt und nach MedDRA SOC und PT (mindestens 10% Inzidenz) ○ Schwerwiegende UE, insgesamt und nach MedDRA SOC und PT (mindestens 5% Inzidenz) Schwere UE, insgesamt und nach MedDRA SOC und PT (mindestens 5% Inzidenz)
12	Statistische Methoden	Im Allgemeinen wurden kontinuierliche Variablen mit Hilfe deskriptiver Statistik zusammengefasst, wie der Anzahl vorhandener Beobachtungen, Mittelwert, Median,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Standardabweichung, sowie Minimum und Maximum. Kategoriale Variablen wurden nach Häufigkeit und prozentualen Anteilen zusammengefasst. Das zweiseitige Signifikanzniveau für alle statistischen Tests wurde auf 0,05 festgelegt, sofern nicht anders angegeben.
Ergebnisse		
13	Studienteilnehmer	Siehe Flow-Chart
a: nach STROBE 2008 [9] b: CSR Studie AADC-1601 [40] Abkürzungen: ¹⁸ F-DOPA: [¹⁸ F]Fluorodopamin; 5-HIAA: 5-Hydroxyindolylessigsäure; AADC: Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase; AAV2: Adeno-assoziiertes Virusvektor; AIMS: Alberta Infant Motor Scales; Bayley-III: Bayley Scales of Infant Development - Dritte Ausgabe; CT: Computertomografie; DDC: Dopa-Decarboxylase(-Gen); hAADC: humane Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase; HVA: Homovanillinsäure; L-DOPA: L-3,4-Dihydroxyphenylalanin; MRT: Magnetresonanztomografie; OD: Optische Dichte; PDMS-2: Peabody Developmental Motor Scales – Zweite Ausgabe; vg: Vektorgenome		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart dar.

Abbildung 14: Patientenfluss der Studie AADC-1601.



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 ggf., 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 (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-99 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AADC-010

Studie: AADC-010

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht der Studie AADC-010	AADC-010

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie AADC-010 ist eine einarmige, offene Studie

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate 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:

Die Studie AADC-010 ist eine einarmige, offene Studie

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:

Die Studie ist einarmig, sodass keine unterschiedlichen Gruppen betrachtet wurden. Für die Studienpopulation war durch die Einschlusskriterien gewährleistet, dass prognostisch relevante Faktoren berücksichtigt sind (bestätigte Diagnose eines AADC-Mangels, einschließlich einer Liquor-Analyse, die reduzierte Konzentrationen der Neurotransmitter-Metabolite, HVA und 5-HIAA, bzw. höhere Werte für L-DOPA zeigte, zusammen mit mehr als 1 Mutation im AADC-Gen).

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, alle Studienteilnehmer wurden mit Eladocagene exuparvovec behandelt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung, da alle Analysen anhand eines präspezifizierten statistischen Analyseplans durchgeführt wurden

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential kann nicht bewertet werden, weil es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität - Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte auf Basis der Safety-Population, damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential kann nicht bewertet werden, weil es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Morbidität – Motorische Funktion

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen wurden auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential kann nicht bewertet werden, weil es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Morbidität – Kognitive und Sprachentwicklung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen wurden auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential kann nicht bewertet werden, weil es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Morbidität – Körperliche Entwicklung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen wurden auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential kann nicht bewertet werden, weil es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Morbidität – Objektives Ansprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen wurden auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential kann nicht bewertet werden, weil es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte auf Basis der Safety-Population, damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential kann nicht bewertet werden, weil es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Tabelle 4-100 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AADC-011

Studie: AADC-011

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht der Studie AADC-011	AADC-011

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie AADC-011 ist eine einarmige, offene Studie

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate 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:

Die Studie AADC-011 ist eine einarmige, offene Studie

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:

Die Studie ist einarmig, sodass keine unterschiedlichen Gruppen betrachtet wurden. Für die Studienpopulation war durch die Einschlusskriterien gewährleistet, dass prognostisch relevante Faktoren berücksichtigt sind (bestätigte Diagnose eines AADC-Mangels, einschließlich einer Liquor-Analyse, die reduzierte Konzentrationen der Neurotransmitter-Metabolite, HVA und 5-HIAA, bzw. höhere Werte für L-DOPA zeigte, zusammen mit mehr als 1 Mutation im AADC-Gen).

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, alle Studienteilnehmer wurden mit Eladocagene exuparvovec behandelt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung, da alle Analysen anhand eines präspezifizierten statistischen Analyseplans durchgeführt wurden

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential kann nicht bewertet werden, weil es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität - Gesamtüberleben

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte auf Basis der Safety-Population, damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential kann nicht bewertet werden, weil es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Morbidität – Motorische Funktion

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen wurden auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential kann nicht bewertet werden, weil es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Morbidität – Kognitive und Sprachentwicklung

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen wurden auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential kann nicht bewertet werden, weil es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Morbidität – Körperliche Entwicklung

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen wurden auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential kann nicht bewertet werden, weil es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Morbidität – Objektives Ansprechen

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen wurden auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential kann nicht bewertet werden, weil es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte auf Basis der Safety-Population, damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential kann nicht bewertet werden, weil es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Tabelle 4-101 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AADC-1601

Studie: AADC-1601

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht der Studie AADC-1601	AADC-1601

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie AADC-1601 ist eine einarmige, offene Studie

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate 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:

Die Studie AADC-1601 ist eine einarmige, offene Studie

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:

Die Studie ist einarmig, sodass keine unterschiedlichen Gruppen betrachtet wurden. Für die Studienpopulation war durch die Einschlusskriterien gewährleistet, dass prognostisch relevante Faktoren berücksichtigt sind (bestätigte Diagnose eines AADC-Mangels, einschließlich einer Liquor-Analyse, die reduzierte Konzentrationen der Neurotransmitter-Metabolite, HVA und 5-HIAA, bestätigt durch einen Enzymaktivitätstest oder Screening nach AADC-Genmutationen).

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, alle Studienteilnehmer wurden mit Eladocagene exuparvovec behandelt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung, da alle Analysen anhand eines präspezifizierten statistischen Analyseplans durchgeführt wurden

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential kann nicht bewertet werden, weil es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität - Gesamtüberleben

9. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte auf Basis der Safety-Population, damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential kann nicht bewertet werden, weil es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Morbidität – Motorische Funktion

9. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen wurden auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential kann nicht bewertet werden, weil es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Morbidität – Kognitive und Sprachentwicklung

9. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen wurden auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential kann nicht bewertet werden, weil es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Morbidität – Körperliche Entwicklung

9. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen wurden auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential kann nicht bewertet werden, weil es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Morbidität – Objektives Ansprechen

9. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen wurden auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential kann nicht bewertet werden, weil es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

9. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte auf Basis der Safety-Population, damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential kann nicht bewertet werden, weil es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

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 (siehe 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 Patientenzahlen 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:
