

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Eladocagene Exuparvovec

Datum der Veröffentlichung: 15. November 2022

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
Hintergrund	7
1 Fragestellung	8
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	9
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	9
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien	13
2.3 Endpunkte.....	20
2.3.1 Mortalität.....	21
2.3.2 Morbidität.....	21
2.3.3 Sicherheit	30
2.3.4 Übersicht der Erhebungszeitpunkte	31
2.4 Statistische Methoden.....	32
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	33
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien.....	34
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	34
3.2 Mortalität.....	36
3.3 Morbidität.....	37
3.4 Lebensqualität	41
3.5 Sicherheit	42
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse	48
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Eladocagene Exuparvovec.....	48
4.2 Design und Methodik der Studien	49
4.3 Mortalität.....	51
4.4 Morbidität.....	51
4.5 Lebensqualität	52
4.6 Sicherheit	53
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	54
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	55
Referenzen	59
Anhang	61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis	9
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie AADC-010	13
Tabelle 3: Charakterisierung der Studie AADC-011	15
Tabelle 4: Charakterisierung der Studie AADC-CU/1601.....	17
Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention Eladocagene Exuparvovec.....	19
Tabelle 6: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601.....	20
Tabelle 7: Aufbau der PDMS-2	21
Tabelle 8: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in der Studie AADC-010.....	31
Tabelle 9: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in der Studie AADC-011.....	31
Tabelle 10: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in der Studie AADC-CU/1601	32
Tabelle 11: Allgemeine Angaben Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601	34
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601.....	35
Tabelle 13: Ausgewählte Begleitmedikation Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601.....	36
Tabelle 14: Ergebnisse zum PDMS-2-Gesamtwert der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601; ITT-Population	37
Tabelle 15: Erreichen motorischer Meilensteine in den Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601; ITT-Population	38
Tabelle 16: Ergebnisse zum AIMS-Gesamtwert der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601, ITT-Population	39
Tabelle 17: Ergebnisse der BSID-III, kognitive Skala und Sprachskalen, der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601; ITT-Population	40
Tabelle 18: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE für die Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601; Sicherheitspopulation	42
Tabelle 19: UE mit Inzidenz ≥ 40 % in einer der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC- CU/1601 nach Systemorganklasse und Preferred Term; Sicherheitspopulation	43
Tabelle 20: SUE, die bei ≥ 20 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einer der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601 aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Sicherheitspopulation	46
Tabelle 21: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie AADC-010.....	56
Tabelle 22: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie AADC-011.....	57
Tabelle 23: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie AADC-CU/1601.....	58
Tabelle 24: Ergebnisse zu Meilensteinen basierend auf PDMS-2 mit dramatischen Effekten in den gepoolten AADC-Studien und in der NHDB; ITT- und NHDB-Population.....	61
Tabelle 25: Ergebnisse zum PDMS-2-Gesamtwert der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601; ITT-Population	64

Tabelle 26: Erreichen motorischer Meilensteine in den Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601; ITT-Population	65
Tabelle 27: Ergebnisse zum AIMS-Gesamtwert der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601; ITT-Population	66
Tabelle 28: Ergebnisse der BSID-III, kognitive Skala und Sprachskalen, der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601; ITT-Population	67

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kategorisierungssystem der motorischen Meilensteine für die NHDB-Kohorte	12
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zu „Alter bei Erreichen der Kopfkontrolle“ in den AADC-Studien (gepoolt) und der NHDB	62
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zu „Alter bei Erreichen des Sitzens ohne Unterstützung“ in den AADC-Studien (gepoolt) und der NHDB	63

Abkürzungsverzeichnis

¹⁸ F-DOPA	Fluorine-18 L-3,4-Dihydroxy-Phenylalanin
AADC	Aromatische L-Aminosäure-Decarboxylase
AAV2	Adeno-assoziierte Viren vom Serotyp 2
AIMS	Alberta Infant Motor Scale
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BSID-III	Bayley Scales of Infant Development – Third Edition
CDIIT	Comprehensive Developmental Inventory for Infants and Toddlers
CU	Compassionate Use
ELISA-OD	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay – Optical Density
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
N	Anzahl
NHDB	Natural History Database
PDMS-2	Peabody Developmental Motor Scales – Second Edition
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
TEAE	Therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
Vg	Vektorgenom

Hintergrund

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

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

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patientinnen und Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Eladocagene Exuparvovec zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Eladocagene Exuparvovec in seiner Sitzung am 8. November 2022 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 15. August 2022 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 15. November 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Eladocagene Exuparvovec (Upstaza®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Personen in folgender Indikation eingeschlossen [5]:

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

Gemäß Fachinformation [5] beträgt die zugelassene Gesamtdosis $1,8 \times 10^{11}$ Vektorgenome (Vg) als vier (zwei pro Putamen) 0,08ml-Infusionen ($0,45 \times 10^{11}$ Vg).

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Studien zum Wirkstoff				
AADC-010 ¹⁾	Ja	Ja	Ja	-
AADC-011 ²⁾³⁾	Ja	Ja	Ja	-
AADC-CU/1601 ²⁾⁴⁾	Ja	Ja	Ja	-
Studien zu externen Kontrollen				
NHDB	Ja	Ja	Nein	Siehe Kapitel: Indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator.

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

²⁾ Im Rahmen des Zulassungsverfahrens bei der EMA ergänzend berücksichtigt.

³⁾ Supportiv, da aufgrund der unzureichenden Beobachtungsdauer keine Daten für den primären Endpunkt zu Monat 24 verfügbar waren.

⁴⁾ Supportiv aufgrund des verwendeten Herstellungsprozesses A im Vergleich zum kommerziell verfügbaren Herstellungsprozess C (siehe Tabelle 5).

Abkürzungen: AADC: Aromatische L-Aminosäure-Decarboxylase; CU: Compassionate Use; EMA: European Medicines Agency; EPAR: European Public Assessment Report; NHDB: Natural History Database; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator

Der pU reicht einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator ein. Dazu fasst er die Daten der unten beschriebenen Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601 zusammen. Alle 3 Studien wurden am gleichen taiwanesischen Studienzentrum durchgeführt. Eine Darstellung von Patientencharakteristika der resultierenden Population wurde nicht identifiziert. Diese werden stattdessen ausschließlich separat nach Ursprungsstudie präsentiert.

Bildung der natürlichen Verlaufskohorte

Für einen indirekten Vergleich wurde für die Endpunkte der Gesamtmortalität und der motorischen Funktion eine natürliche Verlaufskohorte (Natural History Database (NHDB)) aus publizierten Fällen gebildet. Dazu wurde eine systematische Recherche nach publizierten AADC-Fällen durchgeführt, zunächst bis Dezember 2015, die 2017 im Rahmen einer Konsensus-Leitlinie [29] veröffentlicht wurde. Die Recherche wurde zuletzt im Juli 2022 aktualisiert. Die verwendete Suchstrategie hat das Ziel einer hohen Sensitivität, verwendet jedoch nicht nachvollziehbare Einschränkungen. Die Dokumentation Oberflächen-spezifischer Eingrenzungen und Funktionen ist nicht vollständig. Dennoch ist die Recherche vermutlich ausreichend zur Identifikation von an AADC-Mangel erkrankten Personen zur Bildung einer natürlichen Verlaufskohorte.

Im Rahmen der erstmaligen Recherche wurden 117 bestätigte AADC-Fälle identifiziert, von denen 103 ausreichend Informationen zur Schweregradeinteilung aufwiesen. Als schwer wurden

Kinder nach folgender Definition eingestuft: Keine oder sehr eingeschränkte Entwicklungsmeilensteine, vollständig abhängig. Laut European Public Assessment Report (EPAR) [4] entsprechen 82 Kinder dieser Beschreibung. Diese Kinder bilden Grundlage des von der European Medicines Agency (EMA) für die Zulassung herangezogenen indirekten Vergleichs. Als Limitation wird von der EMA angemerkt, dass die Vergleichbarkeit der Studienpopulation mit der externen Kontrollpopulation hinsichtlich Alter, Genotyp oder Phänotyp nicht belegt ist.

Mit seinem Dossier legt der pU ausschließlich eine Vergleichskohorte auf Grundlage der erneuten Recherche bis Juli 2022 vor. Hier konnten 185 AADC-Fälle mit ausreichenden Patientendaten identifiziert werden, von denen 163 nicht am Entwicklungsprogramm von Eladocagene Exuparvovec beteiligt waren. Wie viele Fälle ausreichend Informationen zur Schweregradeinteilung vorwiesen, ist nicht berichtet. Als schwerer Phänotyp wurde nun eine andere Klassifikation verwendet: Kinder mit keiner oder schlechter Kopfkontrolle im Alter von 24 Monaten. Anhand welcher Kriterien über diese Einstufung entschieden wurde, ist nicht dargelegt. Der Definition entsprachen 49 Kinder. Diese Vergleichskohorte wurde ebenfalls im Rahmen des Zulassungsprozesses eingereicht, jedoch insbesondere aufgrund des geringen Stichprobenumfangs von der EMA nicht herangezogen.

Schweregradklassifikation

Innerhalb des Dossiers wurden seitens des pU unterschiedliche Definitionen für einen schweren Phänotyp identifiziert:

- Modul 3 [25]: Vollständiger Stillstand der motorischen Entwicklung bzw. kein Erreichen oder nur minimales Erreichen von Motormeilensteinen.
- Berichte während des Zulassungsprozesses [3]: Fehlendes Erreichen eines wichtigen motorischen Meilensteins in der Entwicklung, was nach ärztlicher Einschätzung zu einer erheblichen Beeinträchtigung führt.
- Erste systematische Fallrecherche [29] (von der EMA akzeptierter indirekter Vergleich): Keine oder sehr eingeschränkte Entwicklungsmeilensteine, vollständig abhängig.
- Aktualisierte systematische Fallrecherche (eingereichter indirekter Vergleich): Keine oder schlechte Kopfkontrolle im Alter von 24 Monaten.

Es wurde keine Rationale seitens des pU hinsichtlich der im eingereichten indirekten Vergleich verwendeten Schweregradklassifikation identifiziert. Die besondere Bedeutung der Kopfkontrolle gegenüber anderen Meilensteinen für die Einstufung als schwerer Phänotyp wurde nicht begründet. Durch diese Auswahl auf Basis des frühesten motorischen Meilensteins ist eine Selektion besonders schwerer Fälle denkbar. Im Vergleich zur erstmaligen Fallrecherche (und dem von der EMA herangezogenen indirekten Vergleich) wurden im eingereichten indirekten Vergleich trotz der höheren Anzahl identifizierter AADC-Fälle (117 vs. 185) weniger Kinder als schwer eingestuft (82 vs. 49). Auch vor diesem Hintergrund kann ein Selektionsbias besonders schwerer Fälle nicht ausgeschlossen werden.

Strukturgleichheit der Populationen

Der pU legt keine Informationen zu bekannten krankheitsmodifizierenden Faktoren vor, die als mögliche Effektmodifikatoren in Betracht gezogen werden könnten. Angaben zu Patientencharakteristika liegen insgesamt nur für wenige Merkmale vor. Hinsichtlich des Zeitpunkts der Diagnosestellung zeigt sich, dass die Kinder der NHDB im Median 28 Monate (min; max: 3; 108) alt waren. Angaben hierzu waren verfügbar bei 36 der 49 Kinder (73 %). Damit waren die Kinder der NHDB zu diesem Zeitpunkt älter als die Kinder der Studien AADC-010 (Median (min; max): 10,5 Monate (1,0; 29,0)), AADC-011 (9,0 Monate (9,0; 28)) und AADC-1601 (15,0 Monate

(4,0; 29,0)). Unklar ist, inwieweit die spätere Diagnose in der NHDB den Zugang zu symptomorientierten Therapien (siehe [29]) beeinflusste und ob diese Therapien unabhängig vom Versorgungskontext gleichermaßen verfügbar waren. Informationen zum Genotyp liegen für die natürliche Verlaufskohorte nur von N = 18 vor (37,5 %). Eine Vergleichbarkeit zur mit Eladocagene Exuparvovec behandelten Population kann in der Gesamtschau daher nicht als belegt betrachtet werden.

Schlussfolgerung

Der indirekte Vergleich wird insgesamt aufgrund a) der nicht nachvollziehbaren Definition für schweren Phänotyp und b) des fehlenden Nachweises der Strukturgleichheit für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Dramatische Effekte

Der pU beschreibt für 2 Endpunkte dramatische Effekte, die einer gesonderten Betrachtung bedürfen. Dabei handelt es sich um Ereigniszeitanalysen der Endpunkte „Erreichen der Kopfkontrolle“ mit einem Hazard Ratio = 8,51 (95%-KI: [2,42; 29,91]) bei $p = 0,0008$ und „Erreichen des Sitzens ohne Unterstützung“ mit einem Hazard Ratio = 9,07 (95%-KI: [1,98; 41,45]) bei $p = 0,0045$. Damit schließt das untere Ende des Konfidenzintervalls (KI) auch Effekte im deutlich nicht-dramatischen Bereich ein, was vor dem Hintergrund einer niedrigen Datenqualität zu berücksichtigen ist.

Diese Endpunkte basieren auf den Peabody Developmental Motor Scales – Second Edition (PDMS-2), einem aus 249 Items bestehendem Funktionstest. Für die natürliche Verlaufskohorte wurden die in den Publikationen beschriebenen motorischen Entwicklungsverläufe zum Vergleich mit den in den AADC-Studien erhobenen Daten klinisch in die in Abbildung 1 dargestellten Kategorien eingeordnet. Die zugeordneten Werte sollen dabei vergleichbar zur PDMS-2 sein. Belege für diese Aussage wurden nicht identifiziert. Der Aufbau der PDMS-2 ist zum Vergleich im Endpunktekapitel bzw. in Tabelle 7 dargestellt. Diese Skala besteht aus einem Gesamtwert, zwei Subskalen und sechs Einzelskalen. Die beschriebenen Kategorien in Abbildung 1 können der Subskala „Grobmotorische Funktion“ zugeordnet werden. Grundsätzlich fehlen Angaben, wozu dieses System verwendet wurde. So ist auch nicht benannt, ob dieses Kategorisierungssystem verwendet wurde, um Personen aus der NHDB als Responder und Non-Responder in den Analysen der motorischen Funktion einzustufen. Für die AADC-Studien war bspw. für den Endpunkt „Erreichen der Kopfkontrolle“ das Einzelitem 10 der PDMS-2 relevant, d. h. eine Bewertung mit 2 Punkten bzw. „Ja“ im Item 10 (\triangleq Das Kind hält den Kopf ausgerichtet, während es den Kopf dreht, um einem Spielzeug 8 Sekunden lang zu folgen). Für die NHDB fehlen hingegen entsprechende Angaben, ob bspw. Wert 3 des abgebildeten Systems verwendet wurde, um zwischen Respondern und Non-Respondern zu unterscheiden.

Score	Motor Skills Description
0	No motor milestone
1	Lift head against gravity
2	Lift head and push up
3	Full head control
4	Sitting with support
5	Rolling from side to side, use of core
6	Sitting unsupported
7	Crawling
8	Stepping with assistance
9	Walking with assistance
88	No adjudication of data performed
99	Cannot be determined

Abbildung 1: Kategorisierungssystem der motorischen Meilensteine für die NHDB-Kohorte [21]

Für die Ereigniszeitanalysen fehlen Angaben zu geplanten und angewendeten Zensierungsgründen. Ebenfalls wurden keine Angaben identifiziert, wie der Zeitpunkt des Erreichens der Meilensteine für die NHDB aus den Publikationen abgeleitet wurde.

Als größter Kritikpunkt wird die Auswahl der historischen Kontrolle über das Nicht-Erreichen des Endpunkts „Erreichen der Kopfkontrolle“ zu Monat 24 gesehen, was die Aussagekraft der Analyse insgesamt erheblich einschränkt. Da als schwerer Phänotyp die fehlende Kopfkontrolle zu Monat 24 für die NHDB, nicht jedoch für die AADC-Studien ausschlaggebend war, ist es fraglich, ob beide Populationen die gleiche Wahrscheinlichkeit zum Erreichen der Meilensteine im weiteren Verlauf aufwiesen. Da für den Meilenstein „Kopfkontrolle“ eine „Gatekeeper“-Funktion hinsichtlich des Meilensteins „Sitzen ohne Unterstützung“ plausibel erscheint, gilt diese Kritik gleichermaßen für die entsprechende Ereigniszeitanalyse. Die Ereigniszeitanalysen dieser Endpunkte mit dramatischen Effekten werden auch vor dem Hintergrund der grundsätzlichen Kritik am indirekten Vergleich lediglich im Anhang (siehe Tabelle 24) dargestellt und für die Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt.

Zur Nutzenbewertung für Eladocagene Exuparvovec herangezogene Studien und Daten

- Herstellerdossier zu Eladocagene Exuparvovec [26]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [4]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studien AADC-010 [22,23,24], AADC-011 [13,14,15,16] und AADC-CU/1601 [17,18,19,20]
- Publikationen zum Wirkstoff [2,27]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Eladocagene Exuparvovec basieren auf den Zulassungsstudien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601. Die Studien und die Intervention werden in den Tabellen 2–5 charakterisiert.

Studie AADC-010

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie AADC-010

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>AADC-010 ist eine prospektive, monozentrische, einarmige Phase-I/II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Eladocagene Exuparvovec bei Kindern > 2 Jahren mit bestätigter Diagnose eines AADC-Mangels.</p> <p>Die Studie unterteilte sich in folgende Phasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monat -3: Screening. • Tage -28: Baseline-Untersuchungen. • Tag -7: Diagnostische Vortests, präoperative Evaluation mit bildgebenden Verfahren. • Tag 0: Operation und Verabreichung der Eladocagene-Exuparvovec-Infusion mit anschließendem stationärem Aufenthalt¹⁾. • Tag 7 bis Monat 12: Nachbeobachtung alle 3 Monate • Monat > 12 bis Jahr 5: Freiwillige Nachbeobachtung der motorischen Funktion alle 6 Monate, freiwillige jährliche Analyse des Liquors auf Neurotransmitter-Werte und jährliche PET-Bildgebung mit ¹⁸F-DOPA (verpflichtend 2 und 5 Jahre nach der Operation). <p>Die Studie ist mit einer Dauer von 5 Jahren geplant. Das Studienende war für den 31.12.2021 vorgesehen [11]. Es liegt ein Interimsstudienbericht mit Datenschnitt vom 27.3.2019 vor.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestätigte Diagnose eines AADC-Mangels, einschließlich einer Liquor-Analyse, die reduzierte Werte der Neurotransmitter-Metaboliten HVA und 5-HIAA und höhere L-DOPA-Werte ergab, zusammen mit mehr als einer Mutation im AADC-Gen. • Klassische klinische Merkmale eines AADC-Mangels, wie okulogyrische Krisen, Hypotonie und Entwicklungsverzögerung. • Alter > 2 Jahre oder Kopfumfang groß genug für eine Operation. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Signifikante Anomalie der Hirnstruktur. • Gesundheitliche oder neurologische Beschwerden, die das Risiko einer Operation erhöht hätten (Einschätzung durch das klinische Studienpersonal). • Anti-AAV2 neutralisierenden Antikörpertiter > 1200-fach oder ELISA-OD > 1.
Intervention und Patientenzahl	<p>Gescreent gesamt: N = 10²⁾ Eingeschlossen: N = 10 1,8 × 10¹¹ Vg Eladocagene Exuparvovec: N = 10</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Studienzentrum 1 (Taiwan)</p> <p>Studienzeitraum Einschluss erste Testperson: k. A. Behandlung erste Testperson: 22.10.2014 Einschluss letzte Testperson: k. A. Behandlung letzte Testperson: 02.12.2015</p>

Charakteristikum	Beschreibung
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß SAP³⁾	<p>Primäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Personen, die den Kopf vollständig kontrollieren können, gemessen anhand PDMS-2. • Anteil der Personen, die ohne Hilfe sitzen können, gemessen mit PDMS-2. • Anteil der Personen, die mit Unterstützung stehen können, gemessen mit PDMS-2. • Anteil der Personen, die mit Unterstützung gehen können, gemessen mit PDMS-2. <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rohwerte für den Gesamtwert und die Unterskalen der PDMS-2. • Rohwerte für den Gesamtwert und die Unterskalen der AIMS. • Rohwerte für den Gesamtwert und die Unterskalen der BSID-III. • Veränderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert. • Neurologische Untersuchungsergebnisse in Bezug auf den Muskeltonus (d. h. Schlappeheit). • Episoden von okulogyrischen Krisen, Dystonie, Muskelkraft und Reaktion auf den tiefen Sehnenreflex.
Subgruppenanalysen	Es wurden keine Subgruppenanalysen geplant.

¹⁾ Die Dauer des Aufenthalts hing vom Zeitpunkt der erfolgreichen Extubation nach der Operation ab.

²⁾ Es wird angegeben, dass es keine Misserfolge während des Screenings gab.

³⁾ Endpunkte wurden lediglich im SAP beschrieben.

Abkürzungen: 5-HIAA: 5-Hydroxyindolessigsäure; ¹⁸F-DOPA: Fluorine-18 L-3,4-Dihydroxy-Phenylalanin; AADC: Aromatische L-Aminosäure-Decarboxylase; AAV2: Adeno-assoziierte Viren vom Serotyp 2; AIMS: Alberta Infant Motor Scale; BSID-III: Bayley Scales of Infant Development – Third Edition; HVA: Homovanillinsäure; ELISA-OD: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay – Optical Density; k. A.: keine Angabe; L-DOPA: 3,4-Dihydroxy-Phenylalanin; PDMS-2: Peabody Developmental Motor Scales – Second Edition; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; SAP: Statistischer Analyseplan; Vg: Vektorgenom.

Protokolländerungen

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 27.03.2019 stellt Version 1.6 des Studienprotokolls vom 30.11.2014 die maßgebliche Protokollversion dar. Mit Behandlung der ersten Testperson im Oktober 2014 unter Protokollversion 1.5 wirkt sich nur dieses Amendment auf den Studienverlauf aus. Es wurden keine wesentlichen Änderungen vorgenommen.

Als letzte Version des Studienprotokoll wurde Version 1.7 vom 23.05.2019 eingereicht, welche nach dem Datenschnitt in Kraft trat und daher nicht maßgeblich für die Nutzenbewertung ist.

Studie AADC-011

Tabelle 3: Charakterisierung der Studie AADC-011

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>Studie AADC-011 ist eine monozentrische, einarmige, prospektive Studie der Phase IIb zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Eladocagene Exuparvec bei Kindern mit AADC-Mangel. Der Wirkstoff wurde in 2 Dosierungen angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • $1,8 \times 10^{11}$ Vg Eladocagene Exuparvec, altersunabhängig. • $2,4 \times 10^{11}$ Vg Eladocagene Exuparvec bei Kindern < 3 Jahren. <p>Für die Nutzenbewertung sind ausschließlich die mit der zugelassenen Dosierung von $1,8 \times 10^{11}$ Vg behandelten Patientinnen und Patienten relevant.</p> <p>Die Studie unterteilt sich in folgende Phasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monat -3: Screening. • Tage -28 bis Tag -1: Baseline-Untersuchungen. • Tag 0: Operation und Verabreichung der Eladocagene-Exuparvec-Infusion mit zweiwöchigem Krankenhausaufenthalt. • Tag 7 bis Monat 12: Nachbeobachtung alle 3 Monate, Möglichkeit zur Teilnahme am Programm zur Langzeitnachbeobachtung ab Monat 12²⁾. • Monat 13: Telefonische Abschlussvisite zur Monitorierung der Sicherheit. <p>Es liegt ein Studienbericht vom 15.11.2019 mit Datenschnitt vom 27.03.2019 vor. Das Studienende war für Januar 2022 anvisiert [10].</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestätigte Diagnose eines AADC-Mangels, einschließlich einer Liquor-Analyse, die reduzierte Werte der Neurotransmitter-Metaboliten HVA und 5-HIAA und höhere L-DOPA-Werte ergab, oder mit mehr als einer Mutation im AADC-Gen. • Klassische klinische Merkmale eines AADC-Mangels, wie okulogyrische Krisen, Hypotonie und Entwicklungsverzögerung. • Alter > 2 Jahre (oder Kopfumfang groß genug für eine Operation) und < 6 Jahre. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Signifikante Anomalie der Hirnstruktur. • Gesundheitliche oder neurologische Beschwerden, die das Risiko einer Operation erhöht hätten (Einschätzung durch das klinische Studienpersonal). • Anti-AAV2 neutralisierenden Antikörpertiter >1200-fach oder ELISA-OD > 1.
Intervention und Patientenzahl	<p>Gescreent gesamt: N = k. A. Eingeschlossen: N = 3¹⁾ $1,8 \times 10^{11}$ Vg Eladocagene Exuparvec: N = 3¹⁾</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Studienzentren 1 (Taiwan)</p> <p>Studienzeitraum Einschluss erste Testperson: k. A. Behandlung erste Testperson: 09.11.2016 Einschluss letzte Testperson: k. A. Behandlung letzte Testperson: 06.06.2018</p>

Charakteristikum	Beschreibung
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß SAP³⁾	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Personen, die den Kopf vollständig kontrollieren können, gemessen anhand PDMS-2. • Anteil der Personen, die ohne Hilfe sitzen können, gemessen mit PDMS-2. • Anteil der Personen, die mit Unterstützung stehen können, gemessen mit PDMS-2. • Anteil der Personen, die mit Unterstützung gehen können, gemessen mit PDMS-2. <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rohwerte für den Gesamtwert und die Unterskalen der PDMS-2. • Rohwerte für den Gesamtwert und die Unterskalen der AIMS. • Rohwerte für den Gesamtwert und die Unterskalen der BSID-III. • Veränderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert. • Neurologische Untersuchungsergebnisse in Bezug auf den Muskeltonus (d. h. Schlappeheit). • Episoden von okulogyrischen Krisen, Dystonie, Muskelkraft und Reaktion auf den tiefen Sehnenreflex.
Subgruppenanalysen	Ausgewählte Analysen (ohne Angabe von Kriterien zur Auswahl) sollen a priori geplant nach Dosisgruppe durchgeführt werden.

¹⁾ Insgesamt wurden 8 Kinder innerhalb der Studie behandelt. Davon erhielten 3 Kinder die zulassungskonforme Dosis von $1,8 \times 10^{11}$ Vg Eladocagene Exuparvovec.

²⁾ Laut Studienprotokoll werden die Patientinnen und Patienten 1 Jahr nach der Operation gefragt, ob sie an einem langfristigen Nachsorgeprogramm für Personen mit AADC-Mangel teilnehmen möchten. Die Patientinnen und Patienten unterzeichnen eine separate Einverständniserklärung. Im Rahmen dieses Programms werden die Teilnehmenden zur Durchführung von Tests aufgefordert:

- Überwachung der Sicherheit, einschließlich unerwünschter Ereignisse und begleitender Medikamente.
- Beurteilung der motorischen Funktion und Entwicklung (jedes Jahr).

Es ist unklar, ob die Nachbeobachtung im Rahmen einer Studie stattfindet.

³⁾ Die Endpunkte unterscheiden sich im Vergleich zum Studienprotokoll, in welchem neben Laborparametern lediglich eine Auswertung der PDMS-2 vorgesehen war.

Abkürzungen: 5-HIAA: 5-Hydroxyindolessigsäure; AADC: Aromatische L-Aminosäure-Decarboxylase; AAV2: Adeno-assoziierte Viren vom Serotyp 2; AIMS: Alberta Infant Motor Scale; BSID-III: Bayley Scales of Infant Development – Third Edition; ELISA-OD: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay – Optical Density; HVA: Homovanillinsäure; k. A.: keine Angabe; L-DOPA: 3,4-Dihydroxy-Phenylalanin; PDMS-2: Peabody Developmental Motor Scales – Second Edition; SAP: Statistischer Analyseplan; Vg: Vektorgenom.

Protokolländerungen

Der pU reicht ein Studienprotokoll in der Version 4.0 vom 26.07.2017 ein, welche die für den vorliegenden Datenschnitt vom 27.3.2019 gültige Fassung darstellt.

Zum Zeitpunkt der Behandlung der ersten Studienperson am 09.11.2016 war Protokollversion 1.4 vom 23.05.2016 in Kraft. Dieses Protokoll wurde am 19.12.2016 in Version 2.0 aktualisiert.

Version 3.0 wurde am 16.05.2017 erstellt ohne für die Nutzenbewertung relevante Änderungen gegenüber Version 2.0. In Version 4.0 wurde die Stichprobengröße von 6 auf 10 Kinder erweitert. Zudem wurde die Möglichkeit einer freiwilligen Nachbeobachtung über 1 Jahr hinaus geschaffen hinsichtlich Sicherheitsendpunkten. Zudem wurde die Erhebung der motorischen Funktion und Entwicklung von alle 6 Monate auf alle 12 Monate verändert.

Studie AADC-CU/1601
Tabelle 4: Charakterisierung der Studie AADC-CU/1601

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>Studie AADC-CU ist eine prospektive, einarmige, monozentrische Studie zur Verabreichung von Eladocagene Exuparvovec im Rahmen eines Härtefallprogramms.</p> <p>Studie AADC-1601 ist eine retrospektive, einarmige, monozentrische Studie¹⁾ zur Nachbeobachtung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Eladocagene Exuparvovec bei Patientinnen und Patienten mit AADC-Mangel.</p> <p>Die Datensammlung findet auf Basis der Krankenakten statt²⁾.</p> <p>Die Studie unterteilt sich in folgende Phasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsstudie AADC-CU: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ohne Angabe eines Zeitraums: Diagnostische Vortests, präoperative Evaluation. ○ Tag -4 bis -1: Bildgebende Verfahren zur Vorbereitung der Operation. ○ Tag 0: Operation und Verabreichung der Eladocagene-Exuparvovec-Infusion. ○ Tage 3–7: Neurologische Untersuchung, MRT und Labor. ○ Woche 4–52: Nachbeobachtung alle 4 Wochen. ○ Im Anschluss: Freiwillige Visiten alle 6 Monate bzw. 60-monatiger Sicherheitsnachbeobachtung. • Anschlussstudie AADC-1601: <ul style="list-style-type: none"> ○ Monat 24–60: Langzeitnachbeobachtung anhand von Krankenakten, Laborberichten und bildgebenden Untersuchungen, wobei Folgeuntersuchungen alle 6 Monate stattfanden. <p>Es wurde der finale Studienbericht vom 15.11.2019 mit Datenschnitt vom 07.08.2018 eingereicht.</p>
Population	<p>Wesentliches Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • AADC-CU: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bestätigte Diagnose eines AADC-Mangels, einschließlich einer Liquor-Analyse, die reduzierte Werte der Neurotransmitter-Metaboliten HVA und 5-HIAA ergab, und durch einen Enzymaktivitätstest oder ein Screening der AADC-Genmutation bestätigt wurde. ○ Klassische klinische Merkmale eines AADC-Mangels, wie okulogyrische Krisen, Hypotonie und Entwicklungsverzögerung. ○ Alter > 2 Jahre (oder Kopfumfang groß genug für eine Operation) und < 6 Jahre. • AADC-1601: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dokumentierte Diagnose des AADC-Mangels und Teilnahme am Härtefallprogramm im Rahmen einer Verabreichung von Eladocagene Exuparvovec durch intra-putaminale Injektion. <p>Wesentliches Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-AAV2 neutralisierende Antikörpertiter über 1200-fach oder ELISA-OD > 1. • Gesundheitliche oder neurologische Beschwerden, die das Risiko einer Operation erhöht hätten (Einschätzung durch das klinische Studienpersonal).
Intervention und Patientenzahl	<p>Gescreent gesamt: N = 8³⁾</p> <p>Eingeschlossen: N = 8</p> <p>1,8 × 10¹¹ Vg Eladocagene Exuparvovec: N = 8</p>

Charakteristikum	Beschreibung
Ort und Zeitraum der Durchführung	Studienzentren 1 (Taiwan) Studienzeitraum Erste Visite erste Studienperson: k. A. Erste Behandlung erste Studienperson: 27.02.2010 Letzte Behandlung letzte Studienperson: Dezember 2011 Letzte Visite letzte Studienperson: 21.08.2017
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	Primärer Endpunkt <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Skalenwerte für die motorische/geistige Entwicklung. • Veränderung der Neurotransmitter-Metaboliten HVA oder 5-HIAA im Liquor. Sekundäre Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Körpergewichts. • Veränderung des putaminalen Signals in der ¹⁸F-DOPA-PET-Studie nach der Operation. Explorative Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Korrelation zwischen Anti-AAV2-Antikörpertitern und Wirksamkeitsmessungen nach der Operation • Korrelation zwischen Alter und Wirksamkeit nach der Operation.
Subgruppenanalysen	Es wurden keine Subgruppenanalysen geplant.

¹⁾ Der pU betrachtet die Studie als nicht-interventionell, da den Studienteilnehmenden in dieser Nachbeobachtungsstudie keine Therapie zugeordnet wird.

²⁾ Der pU führt hinsichtlich des Studiendesigns aus, dass das Protokoll der Studie AADC-1601 prospektiv die Datenerhebungs- und Analysemethoden definierte für Patientendaten, die bereits bei früheren Visiten im Rahmen der Studie AADC-CU erhoben worden waren, sowie gegebenenfalls für Daten aus künftigen Nachuntersuchungen. Zum Zeitpunkt der Genehmigung des Protokolls (vom 05.05.2016) befanden sich noch 4 Patientinnen und Patienten in der Nachbeobachtungsphase (zwischen 51 und 57 Monaten). Alle Patientinnen und Patienten der Studie AADC-CU wurden für die Teilnahme an der Studie AADC-1601 wieder zugelassen (mit Ausnahme eines Kindes, das mehr als 60 Monate nach der Behandlung mit Eladocagene Exuparvovec verstorben war).

³⁾ Es wird angegeben, dass es keine Misserfolge während des Screenings gab.

Abkürzungen: 5-HIAA: 5-Hydroxyindolessigsäure; ¹⁸F-DOPA: Fluorine-18 L-3,4-Dihydroxy-Phenylalanin; AADC: Aromatische L-Aminosäure-Decarboxylase; AAV2: Adeno-assoziierte Viren vom Serotyp 2; ELISA-OD: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay – Optical Density; HVA: Homovanillinsäure; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Vg: Vektorgenom.

Protokolländerungen

Das Originalprotokoll zur Studie AADC-CU trat am 29.05.2008 in Kraft. Bis zur ersten Behandlung einer Studienperson am 27.02.2010 wurde das Protokoll auf Version 1.2 vom 05.08.2009 geändert; unter dieser Protokollversion wurden 3 Personen eingeschlossen. Am 12.10.2010 folgte eine weitere Änderung mit Version 1.3. Hier wurde das Ausschlusskriterium „Anti-AAV2 neutralisierende Antikörpertiter über 1200-fach“ um „ELISA-OD über 1“ erweitert. Unter dieser finalen Protokollversion wurden die restlichen 5 Patientinnen und Patienten in die Studie aufgenommen.

Das Protokoll der Studie AADC-1601 wurde am 03.02.2017 zu Version 2.0 geändert. Aus den eingereichten Unterlagen lässt sich nicht abschließend beurteilen, inwieweit mit diesem Amendment die Datenerhebung von 14 Monaten auf 60 Monate verlängert wurde.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention Eladocagene Exuparvovec

Intervention
<p>Eladocagene Exuparvovec</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einmalgabe mit fixer Gesamtdosis von $1,8 \times 10^{11}$ Vg und Gesamtvolumen von 320 μl. • Operation mit einem stereotaktischen neurochirurgischen Verfahren mit kommerziell verfügbarem Führungssystem. • Injektion von Eladocagene Exuparvovec in einer Dosis von $0,45 \times 10^{11}$ Vg und Volumen von 80 μl pro Stelle an 4 Stellen (2 pro Putamen). • Zielkonzentration des Virus: $5,67 \times 10^{11}$ Vg/ml. • Studie AADC-CU/1601: Herstellungsprozess A¹⁾ (siehe [4]). • Studien AADC-010 und AADC-011: Herstellungsprozess B¹⁾ (siehe [4]).
<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studie AADC-010, Studie AADC-CU/1601: Keine Arzneimittel, die die Studie beeinflussen könnten (ohne nähere Eingrenzung). • Studie AADC-011: Absetzen aller Arzneimittel zur Behandlung des AADC-Mangels, einschließlich Dopamin-Agonisten, Monoaminoxidase-Hemmer, Anticholinergika und Vitamin B6, innerhalb eines Monats nach der Infusion von Eladocagene Exuparvovec. Wiederaufnahme von Vitamin B6 (Pyridoxin oder Pyridoxalphosphat) erst 6 Monate nach der Operation möglich.
<p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <p>Zur Linderung von Symptomen (z. B. Dyskinesie) nach der Infusion von Eladocagene Exuparvovec und nach Ermessen des klinischen Studienpersonals.</p>

¹⁾ Kommerziell verfügbar ist Herstellungsprozess C [4]. Mit Umstellung zum Herstellungsprozess C wurden neben dem Zusatz eines neuen Hilfsstoffs, Poloxamer 188, weitere, laut EMA bedeutsame und wesentliche Änderungen am Herstellungsprozess vorgenommen (weitere Informationen in Kapitel 4.1).

Abkürzungen: AADC: Aromatische L-Aminosäure-Decarboxylase; EMA: European Medicines Agency; Vg: Vektor-genom.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 6 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 6: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Todesfälle	Mortalität	Ja	Ja
PDMS-2 ¹⁾	Morbidität	Ja	Ja
BSID-III ²⁾ – Sprachskala und kognitive Skala		Ja	Ja
AIMS		Ja	Ja
CDIIT ³⁾		Ja	Nein
AADC-bezogene Symptome ⁴⁾		Ja	Nein
Körpergewicht		Ja	Nein
Muskelkraft		Ja	Nein
Tiefe Sehnenreflexe		Ja	Nein
Objektives Ansprechen		Ergänzend	Nein
Unerwünschte Ereignisse		Sicherheit	Ja

¹⁾ Primäre Endpunkte:

- Anteil mit vollständiger Kopfkontrolle.
- Anteil, der ohne Unterstützung sitzen kann.
- Anteil, der mit Unterstützung stehen kann.
- Anteil, der mit Unterstützung gehen kann.

²⁾ Nur in Studie AADC-010 und Studie AADC-011.

³⁾ Nur in Studie AADC-CU/1601.

⁴⁾ Okulogyre Krise, Schlapheit, Körperglied-Dystonie, Stimulus-provozierte Dystonie.

Abkürzungen: AADC: Aromatische L-Aminosäure-Decarboxylase; AIMS: Alberta Infant Motor Scale; BSID-III: Bayley Scales of Infant Development – Third Edition; CDIIT: Comprehensive Developmental Inventory for Infants and Toddlers; PDMS-2: Peabody Developmental Motor Scales – Second Edition; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

2.3.1 Mortalität

Todesfälle

Der Endpunkt „Todesfälle“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Erhebung von Todesfällen fand in den Studien AADC-10, AADC-011 und AADC-1601 im Rahmen der Sicherheitserhebung statt. Unerwünschte Ereignisse wurden ab Beginn der Operation zur Infusion von Eladocagene Exuparvovec ausgewertet.

Bewertung

Die Erhebung der Todesfälle kann nachvollzogen werden.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

Validität

Der Endpunkt wird als valide eingeschätzt.

2.3.2 Morbidität

PDMS-2

Der Endpunkt „PDMS-2“ wird in der Nutzenbewertung für die Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601 berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Peabody Developmental Motor Scales – Second Edition (PDMS-2) sind ein standardisierter Test zur Messung der motorischen Funktion bei Säuglingen und Kindern von der Geburt bis zum Alter von 5 Jahren. Der Aufbau ist in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Aufbau der PDMS-2

Gesamtwert	Kompositwerte	Subtests
Motorische Funktion	Grobmotorik	Reflexe (Geburt bis Monat 11) – 8 Items
		Balance – 30 Items
		Bewegung – 89 Items
		Objektkontrolle (ab 12 Monate) – 24 Items
	Feinmotorik	Greifen – 26 Items
		Visuomotorisches Verhalten – 72 Items

Jedes der 249 Items entspricht einer bestimmten motorischen Fähigkeit, die durch eine Untersuchungsperson auf einer 3-Punkt-Skala von 0 bis 2 eingeschätzt wird. Dabei stellt „2“ die maximale Punktzahl dar, also die festgelegten Kriterien werden vollständig erfüllt, wohingegen für eine „1“ die Leistung des Kindes eine deutliche Ähnlichkeit mit den Kriterien für die Bewältigung der Aufgabe zwar zeigt, die Kriterien aber nicht vollständig erfüllt [6]. Höhere Werte stehen für eine bessere Funktion. Es wurden keine Angaben identifiziert, welcher Gesamtwert maximal erreicht werden kann.

Die PDMS-2 wird altersangepasst angewendet, sodass nicht alle 249 Tests Anwendung finden. So beginnt eine Testreihe mit Tests, die 75 % der Kinder in diesem Alter erfolgreich durchführen können. Bei Kindern mit Behinderungen kann dies nach klinischem Urteil angepasst werden. So sind bspw. die 8 Tests aus dem Subtest „Reflexe“ für Kinder jünger als 1 Jahr vorgesehen, können jedoch auch bei älteren Kindern mit Entwicklungsverzögerungen angewendet werden. Laut Manual kann jeder Test bis zu dreimal wiederholt werden. Zudem können angepasste Testanweisungen verwendet werden, wenn dies dem Kind eine erfolgreiche Durchführung ermöglicht. Das Manual verweist vor diesem Hintergrund auf die Notwendigkeit einer hochstandardisierten Testadministration sowie auf Schulungen des Personals.

Die PDMS-2 wurde in den Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601 eingesetzt. In den AADC-Studien wurde die Testbewertung zur Vereinfachung geändert, sodass nur „0“ für „Fähigkeit nicht vorhanden“ und „2“ für „Fähigkeit vorhanden“ erfasst wurden. Für die PDMS-2 existiert eine normative Stichprobe aus 2.003 Kindern, die der US-amerikanischen Bevölkerung unter 5 Jahren aus dem Zensus 1997 entsprechen. Die Auswertung fand jedoch als Rohwerte und nicht gegenüber dieser Normpopulation statt. Laut Studienberichten der Studien AADC-010 und AADC-011 wurde die PDMS-2 von einer einzigen, geschulten Bewertungsperson durchgeführt. Im Studienbericht der Studie AADC-CU/1601 werden hingegen zwei geschulte Bewertungspersonen beschrieben.

Auf der Grundlage dieser Erhebung leitet der pU folgende motorische Meilensteine ab:

- **Vollständige Kopfkontrolle**
Erreichen eines Werts von „2“ im Item 10 der Subskala „Grobmotorik – Balance“, indem das Kind an der Hüfte gestützt sitzt und den Kopf ausrichtet, während es den Kopf dreht, um einem Spielzeug 8 Sekunden lang zu folgen.
- **Sitzen ohne Unterstützung**
Erreichen eines Werts von „2“ im Item 14 der Subskala „Grobmotorik – Balance“, indem das Kind ohne Unterstützung sitzt und das Gleichgewicht 60 Sekunden lang in einer sitzenden Position hält.
- **Stehen mit Unterstützung**
Erreichen eines Werts von „2“ im Item 28 der Subskala „Grobmotorik – Bewegung“, indem das Kind mindestens 4 abwechselnde Schritte macht, entweder an Ort und Stelle oder in Vorwärtsbewegung, wobei die Hände der Prüfungsperson um den Rumpf des Kindes gelegt wurden.
- **Gehen mit Unterstützung**
Erreichen eines Werts von „2“ im Item 34 der Subskala „Grobmotorik – Bewegung“, indem das Kind mindestens 8 Fuß (2,4 Meter) mit abwechselnden Schritten gehen musste, wobei die Prüfungsperson neben dem Kind steht und nur eine Hand des Kindes hält.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nicht nachvollziehbar. Es fehlen konkrete Angaben zur Testdurchführung. Die PDMS-2 ermöglicht zahlreiche Adaptionen besonders bei Kindern mit Entwicklungsverzögerungen. Welche Tests anhand welcher Kriterien in den Studienpopulationen Anwendung fanden, ist unklar. Aufgrund der Durchführung am gleichen Studienzentrum wird jedoch von einer einheitlichen Testadministration in den AADC-Studien ausgegangen.

Hinsichtlich der veränderten Testbewertung ist unklar, wie Aufgaben ausgewertet wurden, die entsprechend des Manuals mit einer „1“ bewertet worden wären.

Aus den Beschreibungen der Studie AADC-CU/1601 wird eine prospektive Erfassung abgeleitet. Daher ist die Erfassung im retrospektiven Studiendesign ab Monat 12 bis Monat 60 nicht nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Reliabilität und Validität der PDSM-2 wurden in der Validierungsstudie von Folio et al. [6] untersucht und zeigten sehr gute Ergebnisse. Unklar ist, inwiefern die Ergebnisse dieser Untersuchungen auf die vereinfachte Bewertung in den AADC-Studien übertragbar ist. Angaben zur Änderungssensitivität konnten nicht identifiziert werden, sodass unklar ist, ob Veränderungen innerhalb der AADC-Studien valide abgebildet werden können.

Aufgrund der monozentrischen Durchführung und den fehlenden Informationen zur konkreten Testdurchführung können Einschränkungen hinsichtlich der externen Validität der Studienergebnisse bestehen.

AIMS

Der Endpunkt „AIMS“ wird in der Nutzenbewertung für die Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601 berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

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

Die AIMS besteht insgesamt aus 58 Items bzw. Tests und unterteilt sich in 4 Kategorien:

- Bauchlage (21 Items)
- Rückenlage (9 Items)
- Sitzen (12 Items)
- Stehen (16 Items)

Jedes Item kann als „beobachtet“ oder „nicht beobachtet“ bzw. ja oder nein bewertet werden. Es wird ein Gesamtwert zwischen 0 und 58 Punkten gebildet, wobei höhere Werte für eine bessere motorische Entwicklung stehen.

Laut den Studienberichten der Studien AADC-010 und AADC-011 wurde die AIMS von einer einzigen, geschulten Bewertungsperson durchgeführt. Im Studienbericht der Studie AADC-CU/1601 werden hingegen zwei geschulte Bewertungspersonen beschrieben.

Bewertung

Die Operationalisierung ist mit Einschränkungen nachvollziehbar. Auch wenn konkrete Angaben zur Anwendung in den AADC-Studien fehlen, erscheint die Erhebung ohne mögliche Variationen standardisiert.

Aus den Beschreibungen der Studie AADC-CU/1601 wird eine prospektive Erfassung abgeleitet. Daher ist die Erfassung im retrospektiven Studiendesign ab Monat 12 bis Monat 60 nicht nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die psychometrischen Eigenschaften der AIMS wurden anhand von 506 gesunden Säuglinge (bis 18 Monate alt) untersucht. Bei 120 Säuglingen wurden anhand der Bayley-Psychomotor

Development Scale (Vorläufer der BSID-III) und der PDMS (Vorläufer der PDMS-2) die konvergente Validität mit sehr hohen Korrelationswerten ($r = 0,98$ bzw. $r = 0,97$) bestimmt [12].

Die Inter-Rater-Reliabilität wurde mittels Pearsons Korrelationskoeffizient bei 221 Säuglingen analysiert. Es zeigte sich insgesamt eine sehr hohe Übereinstimmung ($r = 0,99$) zwischen den Bewertungspersonen. Die Test-Retest-Reliabilität wurde mit einer Zeitspanne von 7 Tagen bei 95 Säuglingen mittels Pearsons Korrelationskoeffizient bewertet. Im Ergebnis zeigte sich eine hohe Test-Retest-Korrelation von $r = 0,99$ [12]. Das Ausmaß der Übereinstimmung (bspw. als Intraklassenkorrelationskoeffizient) wurde für beide Reliabilitätskriterien nicht berechnet. Angaben zur Änderungssensitivität konnten nicht identifiziert werden, sodass unklar ist, ob Veränderungen innerhalb der AADC-Studien valide abgebildet werden können.

BSID-III – Sprachskala und kognitive Skala

Der Endpunkt „BSID-III“ wird in der Nutzenbewertung für die Studien AADC-010 und AADC-011 berücksichtigt. In der Studie AADC-CU/1601 wurde das Instrument nicht eingesetzt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Bayley Scales of Infant Development – Third Edition (BSID-III) ist eine standardisierte, normenbezogene Beurteilung von Entwicklungsfunktionen bei Säuglingen und Kleinkindern bis 42 Monate. Das Instrument besteht insgesamt aus 602 Items bzw. Tests und ist unterteilt in 5 Bereiche: kognitives, sprachliches, motorisches, sozial-emotionales und adaptives Verhalten. In den Studien AADC-010 und AADC-011 kamen lediglich die Subskalen „Kognitives Verhalten“ und „Sprachliches Verhalten“ zum Einsatz. Diese Subskalen sind wie folgt aufgebaut:

- Sprachskala (97 Items)
 - Expressive Kommunikation (48 Items)
 - Rezeptive Kommunikation (49 Items)
- Kognitive Skala (91 Items)

Die Items werden altersentsprechend eingesetzt. Ein Test kann nach fünf erfolglosen Versuchen abgebrochen werden. Sollte ein Kind die ersten drei Aufgaben der altersentsprechenden Testreihe nicht durchführen können, wird die Testreihe für die vorige Altersspanne angewendet. Gelöste Aufgaben bzw. Tests werden mit einem Punkt bewertet. Skalenwerte werden als Summenwerte gebildet, wobei höhere Werte auf eine bessere Funktion hinweisen [1]. Es existieren Normwerte zur Generierung von standardisierten Werten bzw. Altersäquivalenten, welche jedoch in den Studien nicht angewendet wurden.

Nach Angaben in den Studienberichten wurde die BSID-III von einer einzigen, geschulten Bewertungsperson durchgeführt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nicht nachvollziehbar. Es fehlen konkrete Angaben zur Testdurchführung. Wie bei der PDMS-2 wäre auch bei der BSID-III relevant, inwiefern die Vorgaben des Manuals vollumfänglich umgesetzt wurden bzw. anhand welcher Kriterien über das durchzuführende Test-Set entschieden wurde. Aufgrund der Durchführung am gleichen Studienzentrum wird jedoch von einer einheitlichen Testadministration in den AADC-Studien ausgegangen.

Der Einsatz der Sprachskala und der kognitiven Skala gegenüber dem Gesamtinstrument wird mit der Erhebung der motorischen Funktion mittels PDMS-2 und AIMS begründet. Inwiefern der einzelne Einsatz dieser Skalen im Manual des BSID-III vorgesehen ist, ist unklar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Skalen der BSID-III wurde im Rahmen von Nutzenbewertungsverfahren bereits berücksichtigt. Im Folgenden werden Ergebnisse psychometrischer Untersuchungen der eingesetzten Sprachskala und kognitiven Skala dargestellt.

Die Ergebnisse der Testhalbierungs-Reliabilität (Korrektur nach Spearman-Brown-Formel, Fishers z-Transformation) der BSID-III-Skalen liegen zwischen $z = 0,91$ (Kognitive Skala) und $z = 0,93$ (Sprachskala). Test-Retest-Reliabilität, getestet bei 197 Kindern im Abstand von 2 bis 15 Tagen, wird als „korrigierter Reliabilitätskoeffizient“ angegeben und lag für alle Skalen in allen Altersgruppen $> 0,80$. Die Konstruktvalidität der Skalen wurde gegenüber der Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence – Third Edition nachgewiesen [1].

Damit liegen Nachweise zur Reliabilität und Validität der Sprachskala und kognitiven Skala der BSID-III vor. Dabei ist zu beachten, dass in den beschriebenen Untersuchungen stets das gesamte Instrument zum Einsatz kam. Untersuchungen der Änderungssensitivität mit einem validierten Ankerinstrument konnten nicht identifiziert werden.

Aufgrund der monozentrischen Durchführung und den fehlenden Informationen zur konkreten Testdurchführung können Einschränkungen hinsichtlich der externen Validität der Studienergebnisse bestehen.

CDIIT

Der Endpunkt „CDIIT“ wird in der Nutzenbewertung für die Studie AADC-CU/1601 aufgrund fehlender Angaben zur Validität der berichteten Skalenwerte nicht berücksichtigt. In den Studien AADC-010 und AADC-011 wurde das Instrument nicht erhoben.

Operationalisierung

Beschreibung

Das Comprehensive Developmental Inventory for Infants and Toddlers (CDIIT) ist ein Test der kindlichen Entwicklung zwischen 3 und 72 Monaten, der in die folgenden 5 Subtests unterteilt ist:

- Kognitive Fähigkeiten (81 Items)
- Sprachliche Fähigkeiten (62 Items)
- Motorische Fähigkeiten (97 Items)
- Soziale Fähigkeiten (56 Items)
- Fähigkeiten zur Selbstversorgung (47 Items) [7]

Der Test kam ausschließlich in der Studie AADC-CU/1601 zum Einsatz.

Das Instrument besteht aus insgesamt 343 Items bzw. Tests. Für jede Aufgabe erhält das Kind eine „1“ (bestanden) oder eine „0“ (nicht bestanden). Nach drei erfolglosen Versuchen wird zum nächsten Abschnitt des Tests übergegangen. Zur Bildung von Skalenwerten bzw. eines Gesamtwerts liegen keine Informationen vor. Aus Publikationen zum Instrument geht hervor, dass Entwicklungsalter („Developmental Ages“) und Entwicklungsquotienten („Developmental Quotients“) sowie ein Gesamtwert gebildet werden. Dafür wird eine Normpopulation aus einer stratifizierten Zufallsstichprobe, bestehend aus 3.703 taiwanesischen Kindern zwischen 3 bis 71 Monaten, verwendet [8,9].

In den Studienunterlagen werden neben einem Gesamtwert noch Subskalenwerte berichtet. Im Studienbericht ist beschrieben, dass das Instrument das Infant and Toddler Behavior Log enthält, in dem 10 Verhaltensmerkmale auf einer 5-Punkte-Skala bewertet werden. Eine

höhere Punktzahl zeigt ein positiveres Verhalten an (mit Ausnahme der Punktzahl für das Aktivitätsniveau).

Zu Beginn der Studie AADC-CU/1601 wurde das gesamte CDIIT eingesetzt. Im weiteren Verlauf der Studie wurde der motorische Teil des Tests nicht mehr durchgeführt. Dies wird mit dem Einsatz der PDMS-2 und der AIMS zur Erhebung der motorischen Funktion begründet. CDIIT wurde laut Studienbericht von zwei Prüfenden durchgeführt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nicht nachvollziehbar. Es fehlen konkrete Angaben zur Testdurchführung. Es ist unklar, ob alle 343 Tests regulär durchgeführt werden oder ob ähnlich zu PDMS-2 und BSID-III altersentsprechende Testserien vorgesehen sind. Zur Auswertung liegen zu wenige Informationen vor.

Unklar ist zudem die veränderte Erhebung des CDIIT im Studienverlauf, indem die motorische Funktion nicht weiter erhoben wurde. Die geänderte Studiendurchführung ist in den Studienprotokollen nicht verzeichnet. Es finden sich keine Angaben, für welchen Anteil der Studienpopulation das vollständige CDIIT eingesetzt wurde. Zudem ist unklar, inwiefern der Einsatz einzelner Subtests für dieses Messinstrument auch vor dem Hintergrund der Bildung eines Gesamtwerts vorgesehen ist.

Aus den Beschreibungen wird eine prospektive Erfassung abgeleitet. Daher ist die Erfassung im retrospektiven Studiendesign ab Monat 12 bis Monat 60 nicht nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Das CDIIT wurde speziell zur Beurteilung der kindlichen Entwicklung in Taiwan entwickelt. Gegenüber dem damals gültigen BSID-II soll das CDIIT Aussagen im Kontext taiwanesischer Bedarfe (wie Essen mit Stäbchen, Sprachgebrauch von Mandarin) erlauben. Die Entwicklung des Instruments ist in einer chinesischen Publikation [28] beschrieben und kann daher nicht nachvollzogen werden.

Untersuchungen zur Reliabilität (Test-Retest-Reliabilität, Inter-Rater-Reliabilität) bei Frühgeborenen lieferte gute bis sehr gute Ergebnisse. Korrelationen zwischen den Entwicklungsaltern und Entwicklungsquotienten und den Skalen „Mental“ und „Motor“ des BSID-II lagen zwischen $r = 0,31$ und $r = 0,97$. Auffällig ist, dass Korrelationen zwischen den motorischen Skalen des CDIIT nicht konsistent stärker ausgeprägt sind zur motorischen Skala gegenüber der mentalen Skala des BSID-II. Korrelationen des Entwicklungsalters zum BSID-II waren grundsätzlich stärker ausgeprägt als Korrelationen des Entwicklungsquotienten zum BSID-II [9]. Ein ähnliches Bild zeigte sich in einer Zufallsstichprobe, bestehend aus 106 gesunden Säuglingen und Kleinkindern. Die Korrelationen zwischen Entwicklungsalter und BSID-II (kognitive und motorische Skala) zeigten Ausprägungen von $r > 0,85$, zwischen Entwicklungsquotient und BSID-II zwischen $r = 0,29$ – $0,68$ [8]. In den Untersuchungen wurden keine Angaben zum Gesamtwert identifiziert.

Insgesamt zeigt sich für das CDIIT ein nicht nachvollziehbarer Entwicklungsprozess. Da es sich jedoch um einen Funktionstest frühkindlicher Entwicklung mit ähnlichem Aufbau zu anderen solchen Instrumenten handelt, scheint eine Relevanz der abgefragten Funktionen plausibel. Die psychometrischen Untersuchungen hinsichtlich Reliabilität und Validität lieferten akzeptable Ergebnisse für den Wert „Entwicklungsalter“. Zu denen vom pU vorgelegten Werten (Gesamtwert und Subskalenwerte) liegen jedoch keine Informationen aus psychometrischen Untersuchungen vor. Die Ergebnisse können daher für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.

AADC-bezogene Symptome

Der Endpunkt „AADC-bezogene Symptome“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund einer nicht nachvollziehbaren Operationalisierung, in deren Folge die Validität dieses Endpunkts nicht bewertet werden konnte, nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Als AADC-bezogene Symptome wurden folgende Symptome ausgewertet: Okulogyre Krise, Schlaptheit, Körperglied-Dystonie und Stimulus-provozierte Dystonie.

Aus den Studienunterlagen der Studien AADC-010 und AADC-011 lässt sich lediglich ableiten, dass Schlaptheit, Körperglied-Dystonien und Stimulus-provozierte Dystonie im Rahmen neurologischer Untersuchungen zu den Studienvisiten erhoben wurden. Zusätzlich werden Videoaufnahmen zur Aufzeichnung von Bewegungen des Kindes genannt.

Angaben zur Erhebung in der Studie AADC-CU/1601 wurden nicht identifiziert.

Okulogyre Krisen wurden in den Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601 über Patiententagebücher mit präspezifizierten Fragen monatlich erfasst. Auch hier wurden keine weiteren Angaben wie Inhalt der Fragen, erforderliche Ausfüllfrequenz und Umgang mit fehlenden Einträgen oder Schulungen zum Umgang mit dem Tagebuch identifiziert.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nicht nachvollziehbar. Keine Angaben wurden zur weiteren Verwendung der Videoaufzeichnungen, bspw. zur Bestätigung der Symptome durch eine weitere Untersuchungsperson, identifiziert. Ebenfalls fehlen Angaben, ob bspw. die Eltern hinsichtlich der Symptomatik befragt wurden oder ob es sich um eine Erfassung des akuten Zustands handelte oder ob eine standardisierte Erhebung durch bspw. Manuale oder Schulungen gesichert war.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt kann in der vorliegenden Operationalisierung nicht hinsichtlich seiner Patientenrelevanz entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV bewertet werden.

Validität

Aufgrund der nicht nachvollziehbaren Operationalisierung kann die Validität des Endpunkts nicht beurteilt werden.

Körpergewicht

Der Endpunkt „Körpergewicht“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund der nicht nachvollziehbaren Operationalisierung, aufgrund derer die Validität des Endpunkts nicht bewertet werden kann, sowie der unklaren Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Es wurden keine Beschreibungen zur Erfassung des Körpergewichts für die Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601 identifiziert.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nicht nachvollziehbar. Es ist unklar, inwiefern Messungen standardisiert von geschultem Personal durchgeführt wurden.

Patientenrelevanz

Anthropometrische Parameter wie Gewicht können, insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevante Morbiditätsparameter eingeschätzt werden. Dabei werden Angaben, welche für Alter und Geschlecht adjustiert wurden, gegenüber absoluten Werten bevorzugt herangezogen.

Da für die Nutzenbewertung ausschließlich Absolutwerte im Gegensatz zu normwertbezogenen Werten (bspw. z-Werte) vorgelegt wurden und damit ein valider Vergleich fehlt, ist die Patientenrelevanz dieses Endpunkts jedoch nicht beurteilbar.

Validität

Aufgrund der nicht nachvollziehbaren Operationalisierung und der unklaren Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Muskelkraft

Der Endpunkt „Muskelkraft“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund der nicht nachvollziehbaren Operationalisierung sowie der fehlenden Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Muskelkraft wurde nach Angaben in den Studienberichten der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601 in 4 Bereichen gemessen: I – rechte obere Extremität; II – linke obere Extremität; III – rechte untere Extremität; IV – linke untere Extremität.

Folgende Skala wurde angewandt:

- 1: Keine Bewegung
- 2: Spuren von Kontraktion
- 3: Aktive Bewegung bei Aufhebung der Schwerkraft
- 4: Aktive Bewegung gegen die Schwerkraft
- 5: Aktive Bewegung gegen die Schwerkraft und gegen Widerstand
- 6: Normale Kraft

Bewertung

Die Operationalisierung ist nicht nachvollziehbar. Welche Maßnahmen zur Aufhebung der Schwerkraft angewendet wurden sind nicht beschrieben. Angaben, welche Gelenkbewegungen der Extremitäten konkret getestet wurden, wurden nicht identifiziert.

Patientenrelevanz

In der vorliegenden Operationalisierung wird der Endpunkt nicht als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV eingestuft. Es ist unklar, welchen Bezug die einzelnen Skalenpunkte zur körperlichen Belastbarkeit und Funktionalität bzw. zu Aktivitäten des täglichen Lebens haben, insbesondere im Kontext der ebenfalls eingesetzten Tests zur Messung der motorischen Funktion.

Validität

Aufgrund der nicht nachvollziehbaren Operationalisierung und der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Tiefe Sehnenreflexe

Der Endpunkt „Tiefe Sehnenreflexe“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund der nicht nachvollziehbaren Operationalisierung sowie der unklaren Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Tiefe Sehnenreflexe wurden analog zur Muskelkraft laut den Studienberichten der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601 in 4 Bereichen gemessen: I – rechte obere Extremität; II – linke obere Extremität; III – rechte untere Extremität; IV – linke untere Extremität.

Es wurde folgende Skala verwendet:

- 1: Keine Reaktion; immer abnormal
- 2: Eine schwache, aber definitiv vorhandene Reaktion; kann normal sein oder auch nicht (je nach früheren Tests der Testpersonen)
- 3: Eine kräftige Reaktion; normal
- 4: Eine sehr kräftige Reaktion; kann normal sein oder auch nicht (je nach früheren Tests der Testpersonen)
- 5: Ein Klopfen löst einen sich wiederholenden Reflex (Klonus) aus; immer abnormal

Bewertung

Die Operationalisierung ist nicht nachvollziehbar. Es wurden keine Angaben identifiziert, welche Sehnenreflexe konkret getestet wurden und ob sichtbare Reaktionen gegenüber gemessenen Reaktionen (bspw. mittels Elektromyographie) erhoben wurden. Ebenso fehlen Kriterien, anhand derer die Bewertung in Abhängigkeit früherer Tests der Sehnenreflexe nachvollziehbar wäre.

Patientenrelevanz

Das Fehlen tiefer Sehnenreflexe kann als Ausdruck neurologischer Dysfunktionen betrachtet werden. Aufgrund der unzureichenden Operationalisierung kann die Patientenrelevanz dieses Endpunkts jedoch nicht abschließend beurteilt werden.

Validität

Aufgrund der nicht nachvollziehbaren Operationalisierung und der unklaren Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Objektives Ansprechen

Der Endpunkt „Objektives Ansprechen“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Objektives Ansprechen wurde als positiver neutralisierender Antikörpertiter und Ergebnisse der PET-Bildgebung ausgewertet.

Die Serumspiegel von Anti-AAV2-Antikörpern wurde mit einem Enzymimmunoassay bestimmt. Die Expression und Aktivität des AADC-Enzyms im Putamen wurde mithilfe der PET-Bildgebung unter Verwendung von ¹⁸F-DOPA bewertet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Endpunkte auf Grundlage bildgebender, asymptomatischer Befunde und Laborparametern werden als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet. Nicht unmittelbar patientenrelevante Endpunkte können als Surrogatendpunkte für patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden. Es wurden keine Nachweise zur Validität des Endpunkts als Surrogat eines patientenrelevanten Endpunkts vorgelegt.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

2.3.3 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Unerwünschte Ereignisse (UE), einschließlich aller therapiebedingten UE (TEAE), werden in Krankenakten erfasst und in ein Formular eingetragen. Der Schweregrad dieser UE wird von einer klinischen Prüfperson bestimmt.

Alle während der Studie aufgetretenen TEAE wurden erfasst und auf Grundlage der Terminologie des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 19.1, klassifiziert. Als TEAE werden diejenigen UE bezeichnet, die zu Beginn oder nach Beginn der Operation auftraten. Ereignisse, bei denen das Datum des Beginns fehlte, wurden als TEAE eingestuft.

TEAE wurden getrennt nach Zeitpunkt des Auftretens ausgewertet:

- Beginn innerhalb der 12-monatigen Nachbeobachtungszeit
- Beginn innerhalb der 24-monatigen Nachbeobachtungszeit
- Beginn innerhalb der 60-monatigen Nachbeobachtungszeit

Bei fehlendem Datum des Auftretens wurde das TEAE der 12-monatigen Nachbeobachtungszeit zugeordnet. Eine solche Darstellung sollte den Vergleich von Ereignisraten zwischen den AADC-Studien trotz unterschiedlicher Beobachtungsdauern ermöglichen.

Als ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurden Ereignisse eingestuft, welche den Gesundheitszustand der Testpersonen erheblich beeinträchtigte, einschließlich solcher, die einen Krankenhausaufenthalt oder eine verlängerte Aufenthaltsdauer erforderten. In der Studie AADC-CU/1601 wird darauf hingewiesen, dass ausschließlich Todesfälle, lebensbedrohliche Ereignisse und Krankenhausaufenthalte als SUE erfasst wurden.

Bewertung

Die Operationalisierung ist im Wesentlichen nachvollziehbar. Aufgrund der Beschreibungen ist unklar, inwieweit sich die Erfassung von SUE zwischen den Studien AADC-010 und AADC-011 zur Studie AADC-CU/1601 unterscheiden. Zudem scheint die Definition von SUE im Vergleich zu anderen klinischen Studienprogrammen wenig standardisiert zu sein.

Aus den Beschreibungen der Studie AADC-CU/1601 wird eine prospektive Erfassung abgeleitet. Daher ist die Erfassung im retrospektiven Studiendesign ab Monat 12 bis Monat 60 nicht nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen. Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar.

Validität

Der Endpunkt wird als valide bewertet.

2.3.4 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in den Tabellen 8–10.

Tabelle 8: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in der Studie AADC-010

Studienvisite Endpunkt	M -3	T -7	OP	T 7	M 3	M 6	M 9	M 12	M 18	M 24	M 30	M 36	M 42	M 48	M 54	M 60
Todesfälle ¹⁾	-	-	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
PDMS-2	-	x	-	-	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
BSID-III	-	x	-	-	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
AIMS	-	x	-	-	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Unerwünschte Ereignisse	-	-	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

¹⁾ Im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst.

Abkürzungen: AIMS: Alberta Infant Motor Scale; BSID-III: Bayley Scales of Infant Development – Third Edition; M: Monat; OP: Operation; PDMS-2: Peabody Developmental Motor Scales – Second Edition; T: Tag.

Tabelle 9: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in der Studie AADC-011

Studienvisite Endpunkt	M -3	T -28 ¹⁾	OP	T 7	M 3	M 6	M 9	M 12/ VA	M 13 ²⁾
Todesfälle ³⁾	x ⁴⁾	x ⁴⁾	x	x	x	x	x	x	x
PDMS-2 ⁵⁾	-	x	-	-	x	x	x	x	-
BSID-III ⁵⁾	-	x	-	-	x	x	x	x	-
AIMS ⁵⁾	-	x	-	-	x	x	x	x	-
Unerwünschte Ereignisse	- ⁴⁾	- ⁴⁾	x	x	x	x	x	x	x

¹⁾ Tag -28 bis Tag -1. In den Studienunterlagen als Baseline bezeichnet.

²⁾ Telefonische Erfassung. Eine solche Erfassung konnte in der Operationalisierung der Sicherheitserhebung nicht identifiziert werden.

³⁾ Im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst.

⁴⁾ In der Übersicht der Erhebungszeitpunkte wird eine Erfassung von SUE bereits zu diesen Zeitpunkten angegeben. Eine solche Erfassung konnte in der Operationalisierung der Sicherheitserhebung nicht identifiziert werden. Die Erfassung von Todesfällen fand im Rahmen der Erfassung der SUE statt.

⁵⁾ In Modul 4 [26] sind zusätzliche Erhebungen zu den Monaten 18, 24, 30 und 36 aufgeführt. Diese Zeitpunkte liegen jedoch nach der geplanten Studiendauer von 13 Monaten.

Abkürzungen: AIMS: Alberta Infant Motor Scale; BSID-III: Bayley Scales of Infant Development – Third Edition; M: Monat; OP: Operation; PDMS-2: Peabody Developmental Motor Scales – Second Edition; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T: Tag; VA: Vorzeitiger Abbruch.

Tabelle 10: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in der Studie AADC-CU/1601

Studienvisite Endpunkt	SE ¹⁾²⁾	B ¹⁾²⁾	OP ¹⁾	T ^{3-7¹⁾}	W ^{12¹⁾}	W ^{26¹⁾}	W ^{38¹⁾}	W ^{52¹⁾}	M ^{18³⁾}	M ^{24³⁾}	M ^{36³⁾}	M ^{42³⁾}	M ^{48³⁾}	M ^{54³⁾}	M ^{60³⁾}	M ^{78³⁾}	M ^{84³⁾}	M ^{96³⁾}	M ^{108³⁾}
Todesfälle ⁴⁾	-	x ¹⁾	x ¹⁾	x ¹⁾	x ¹⁾	x ¹⁾	x ¹⁾	x ¹⁾	x ¹⁾	x ¹⁾	x ¹⁾	x ¹⁾	x ¹⁾	x ¹⁾	x ¹⁾	x	x	x	x
PDMS-2	-	x	-	-	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
AIMS	-	x	-	-	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
CDIIT	-	x	-	-	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Unerwünschte Ereignisse	-	x ¹⁾	x ¹⁾	x ¹⁾	x ¹⁾	x ¹⁾	x ¹⁾	x ¹⁾	x ¹⁾	x ¹⁾	x ¹⁾	x ¹⁾	x ¹⁾	x ¹⁾	x ¹⁾	x	x	x	x

¹⁾ Prospektive Erhebung innerhalb der Studie AADC-CU.

²⁾ Ohne Benennung eines Zeitraums.

³⁾ Retrospektive Erhebung innerhalb der Studie AADC-1601. Die Benennung von Studienvisiten kann im retrospektiven Studiendesign nicht nachvollzogen werden.

⁴⁾ Im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst.

Abkürzungen: AIMS: Alberta Infant Motor Scale; B: Baseline; CDIIT: Comprehensive Developmental Inventory for Infants and Toddlers; M: Monat; OP: Operation; PDMS-2: Peabody Developmental Motor Scales – Second Edition; SE: Studieneinschluss; T: Tag; W: Woche.

2.4 Statistische Methoden

Der SAP der Studie AADC-010 wurde in Version 3.0 vom 03.04.2019 finalisiert. Dieses Datum lag folglich nach dem Datenbankschluss vom 27.03.2019. Die darin beschriebenen Methoden können daher nicht als a priori geplant betrachtet werden. Für die Studie AADC-011 wurden die finalen statistischen Methoden im SAP (Version 2.0) vom 16.04.2019 beschrieben. Auch hier wird der Datenbankschluss mit 27.03.2019 vor diesem Datum angegeben. Lediglich der finale SAP der Studie AADC-CU/1601 wurde in Version 4.1 vom 04.01.2018 vor Datenbankschluss am 07.08.2018 erstellt.

In Modul 4 stellt der pU gemeinsame Auswertungen der Studienpopulationen der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601 dar, welche post hoc durchgeführt wurden.

Analysepopulationen

- Intention-to-Treat (ITT)-Population: Alle Studienteilnehmenden.
- Sicherheitspopulation: Alle Studienteilnehmenden, die mit Eladocagene Exuparvec behandelt wurden.

Datenschnitte

Für die Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601 waren keine formellen Interimsanalysen vorgesehen. Die vorgelegten Datenschnitte bilden Grundlage der Zulassung [4].

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Alle Wirksamkeitsanalysen waren in der ITT-Population geplant. Alle Sicherheitsanalysen sollten in der Sicherheitspopulation durchgeführt werden.

Als sekundäre Wirksamkeitsanalysen sollten die Rohwerte der Gesamt- und Subskalen der PDMS-2, AIMS und BSID-III berechnet werden. Jeder Gesamtwert und jeder Subskalenwert sollte durch eine Analyse mit wiederholten Messungen mit Zeitpunkt, Alter bei der Genterapie (in Monaten) und dem Ausgangswert als feste Effekte ausgewertet werden unter

Berücksichtigung der Messwertwiederholungen pro Person. Die Ausgangswerte sind die letzten Daten vor Beginn der Gentherapie.

Die Auswertung der Sicherheit war deskriptiv geplant.

In Modul 4 stellt der pU aktualisierte Analysen (mit gleichem Modell) dar (siehe Kapitel 3).

Fehlende Werte und Daten-Imputation

Es wurden keine Imputationen geplant.

Einschätzung der statistischen Auswertungen

Die beschriebenen Methoden werden als adäquat eingeschätzt. Auch wenn die finalen SAP bei den Studien AADC-010 und AADC-011 nach Datenbankschluss finalisiert wurden, ergeben die Übersichten über Versionsänderungen keine Kritikpunkte für die konkreten Analysen.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Aufgrund der unkontrollierten Studiendesigns wird das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene für die Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601 mit hoch bewertet.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Allgemeine Angaben zur Studiendurchführung der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601 sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Allgemeine Angaben Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601

Allgemeine Angaben	AADC-010 N = 10	AADC-011 N = 3	AADC-CU/1601 N = 8
ITT-Population ¹⁾ , n (%)	10 (100)	3 (100)	8 (100)
Sicherheitspopulation ¹⁾ , n (%)	10 (100)	3 (100)	8 (100)
Studie laufend, n (%)	9 (90)	0 (0)	0 (0)
Studie beendet, n (%)	0 (0)	3 (100)	6 (75)
Studie abgebrochen, n (%)	1 (10)	0 (0)	2 (25)
Aufgrund von:			
Ärztliche Entscheidung	1 (10) ²⁾	0 (0)	0 (0)
Unfähig zur Teilnahme an Visite zu Monat 60	0 (0)	0 (0)	2 (25)
Mediane Beobachtungsdauer, Monate (min; max)	45,7 (12,2; 49,1)	12,3 (12,2; 12,6)	62,2 (59,9; 68,3)

¹⁾ Definition, siehe Kapitel 2.4 Statistische Methoden.

²⁾ Ein Kind mit Influenza B wurde aufgrund einer ärztlichen Entscheidung aus der Studie ausgeschlossen und starb nach 12,2 Monaten Nachbeobachtungszeit.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat.

Charakteristika der Studienpopulationen sind in Tabelle 12 zusammengefasst. Eine gepoolte Darstellung wurde nicht identifiziert.

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

Charakterisierung der Studienpopulationen	AADC-010 N = 10	AADC-011 N = 3	AADC-CU/1601 N = 8
<i>Alter zu Baseline (Monate)</i>			
Mittelwert (SD)	52,5 (30,8)	55,0 (13,2)	58,8 (24,8)
Median (min; max)	34,0 (21,0; 102,0)	50,0 (45,0; 70,0)	54,0 (24,0; 99,0)
<i>Alter bei Einsetzen der Symptome, n (%)</i>			n = 7
≤ 6 Monate	9 (90)	1 (33)	2 (25)
≤ 12 Monate	1 (10)	2 (67)	0
> 12 Monate	0 (0)	0	5 (63)
<i>Alter zum Diagnosezeitpunkt (Monate)</i>			n = 7
Mittelwert (SD)	11,4 (7,0)	15,3 (11,0)	15,9 (9,7)
Median (min; max)	10,5 (1,0; 29,0)	9,0 (9,0; 28,0)	15,0 (4,0; 29,0)
<i>Geschlecht, n (%)</i>			
männlich	5 (50)	2 (67)	3 (38)
weiblich	5 (50)	1 (33)	5 (63)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>			
kaukasisch/weiß	1 (10)	0 (0)	0 (0)
asiatisch/chinesisch	9 (90)	2 (67)	0 (0)
asiatisch/andere	0 (0)	1 (33)	8 (100)
<i>Genotyp bzgl. Gründermutation, n (%)</i>			
homozygot	6 (60)	1 (33)	7 (88)
heterozygot	4 (40)	2 (67)	1 (13)
<i>Präoperative neurologische Befunde, n (%)</i>			
Schlappheit	4 (40)		6 (75)
Okulogyre Krise	4 (40)	k. A. ¹⁾	6 (75)
Körperglied-Dystonie	4 (40)		7 (88)
Stimulus-provozierte Dystonie	2 (20)		5 (63)
<i>Vorthherapie zu Studienbeginn, n (%)</i>			
Ja ²⁾	k. A. ₋₃₎	3 (100)	8 (100)
Anästhetika, allgemein		₋₃₎	7 (88)
Hypnotika und Sedativa	9 (90)	2 (67)	7 (88)
Andere Beta-Lactam-Antibiotika	₋₃₎	₋₃₎	5 (63)
Entzündungshemmende Mittel	₋₃₎	₋₃₎	4 (50)
Dopaminerge Mittel	8 (80)	2 (67)	4 (50)
Expektorantien ⁴⁾	7 (70)	2 (67)	4 (50)
Vitamin B12 und Folsäure	6 (60)	₋₃₎	4 (50)
Topische Produkte für Gelenk- und Muskelschmerzen	₋₃₎	2 (67)	₋₃₎
Andere Vitaminpräparate	8 (80)	₋₃₎	₋₃₎
Adrenergika, Inhalationsmittel	5 (50)	₋₃₎	₋₃₎
Antihistaminika zur syst. Anwendung	₋₃₎	2 (67)	₋₃₎
I.V.-Lösungen	₋₃₎	3 (100)	₋₃₎

¹⁾ Nicht getrennt nach Dosis berichtet.

²⁾ Berichtet für ≥ 50 %.

³⁾ < 50 %.

⁴⁾ Ausgenommen Kombinationen mit Hustenstillern.

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

Begleitmedikation

Ausgewählte Begleitmedikation, orientiert an der AADC-Erstlinientherapie aus Dopaminrezeptoragonisten (Pramipexol, Ropinirol, Bromocriptin), Monoaminoxidase-Hemmern (Selegilin, Tranylcypromin) und Vitamin B6 (Pyridoxin, Pyridoxalphosphat) in Wassenberg et al. [29], ist in Tabelle 13 dargestellt.

In der Studie AADC-011 war das Absetzen aller Arzneimittel zur Behandlung des AADC-Mangels innerhalb eines Monats nach der Infusion von Eladocagene Exuparvovec erforderlich, wobei eine Wiederaufnahme einer Therapie mit Vitamin B6 6 Monate nach der Operation wieder möglich war. Für die Studien AADC-010 und AADC-CU/1601 wurden keine vergleichbaren Einschränkungen in der Begleitmedikation formuliert (vgl. Tabelle 5). Jedoch finden sich in den Studienberichten Beschreibungen, dass auch in diesen Studien das Absetzen dopaminerger Mittel im Zusammenhang mit der Verabreichung von Eladocagene Exuparvovec notwendig war.

Tabelle 13: Ausgewählte Begleitmedikation Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601

Ausgewählte ¹⁾ Begleitmedikation	AADC-010 N = 10 n (%)	AADC-011 N = 3 n (%)	AADC-CU/1601 N = 8 n (%)
<i>Dopaminerge Mittel²⁾</i>			
Monat 1 bis Monat 12	3 (30)	1 (33)	0 (0)
Monat 1 bis Monat 24	4 (40)	₋₃₎	1 (13)
Monat 1 bis Monat 60	₋₃₎	₋₃₎	4 (50)
<i>Andere Vitaminpräparate, rein⁴⁾</i>			
Monat 1 bis Monat 12	2 (20)	0 (0)	2 (25)
Monat 1 bis Monat 24	2 (20)	₋₃₎	2 (25)
Monat 1 bis Monat 60	₋₃₎	₋₃₎	3 (38)

¹⁾ Orientiert an AADC-Erstlinientherapie in Wassenberg et al. [29].

²⁾ Umfasst Selegilin und Rotigotin.

³⁾ Beobachtungsdauer zu kurz.

⁴⁾ Umfasst Pyridoxalphosphat und Pyridoxin (Vitamin B6).

Abkürzungen: AADC: Aromatische L-Aminosäure-Decarboxylase.

3.2 Mortalität

In der Studie AADC-010 verstarb ein Kind (10 %), in der Studie AADC-011 wurde kein Todesfall beobachtet. Laut Studienbericht verstarb in der Studie AADC-CU/1601 ein Kind (13 %) 4 Monate nach Beendigung der 60-monatigen Beobachtungsdauer.

3.3 Morbidität

PDMS-2

Die Ergebnisse des PDMS-2-Gesamtwerts werden in Tabelle 14 dargestellt. Aufgrund von Abweichungen in den Rücklaufquoten und Studienschätzern zwischen Modul 4 und den Studienberichten werden die gepoolten Ergebnisse ausschließlich im Anhang dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse zum PDMS-2-Gesamtwert der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601; ITT-Population

Ergebnisse zum PDMS-2-Gesamtwert ¹⁾	AADC-010 N = 10	AADC-011 N = 3	AADC-CU/1601 N = 8	Gepoolt N = 21
<i>Absolutwert zu Baseline</i>				
n (%)	10 (100)	3 (100)	8 (100)	21 (100)
Mittelwert (SD)	9,5 (3,9)	14,7 (10,0)	8,8 (5,4)	10,0 (5,6)
Median (min; max)	10,0 (4,0; 15,0)	11,0 (7,0; 26,0)	7,50 (2,0; 16,0)	10,0 (2,0; 26,0)
<i>Veränderung zu Monat 12</i>				
n (%)	9 (90)	3 (100)	6 (75)	18 (86) ₋₄₎
LS Mean [95%-KI] ²⁾	65,3 [42,8; 87,7] ³⁾	61,3 [45,9; 76,8] ³⁾	59,4 [34,7; 84,2] ³⁾	
<i>Veränderung zu Monat 24</i>				
n (%)	9 (90)	k. A. ³⁾⁵⁾⁷⁾	5 (63) ₋₆₎	17 (84) ⁸⁾ ₋₄₎
LS Mean [95%-KI] ²⁾	94,5 [72,1; 116,9] ³⁾	₋₅₎₇₎		
<i>Veränderung zu Monat 36</i>				
n (%)	8 (80)	k. A. ³⁾⁵⁾⁷⁾	6 (75)	16 (76) ⁸⁾ ₋₄₎
LS Mean [95%-KI] ²⁾	110,3 [87,3; 133,3] ³⁾	₋₅₎₇₎	101,4 [76,7; 126,2] ³⁾	
<i>Veränderung zu Monat 48</i>				
n (%)	5 (50) ³⁾ ₋₆₎	₋₇₎	4 (50) ₋₆₎	12 (57) ⁹⁾ ₋₄₎
LS Mean [95%-KI] ²⁾		₋₇₎		
<i>Veränderung zu Monat 60</i>				
n (%)	k. A. ³⁾	₋₇₎	5 (63) ₋₆₎	9 (43) ¹⁰⁾ ₋₄₎
LS Mean [95%-KI] ²⁾	₋₇₎	₋₇₎		

¹⁾ Höhere Werte stehen für eine bessere Funktion. Es wurden keine Angaben identifiziert, welcher Gesamtwert maximal erreicht werden kann.

²⁾ Analyse mit wiederholten Messungen mit Zeitpunkt, Alter bei der Gentherapie (in Monaten) und dem Ausgangswert als feste Effekte unter Berücksichtigung der Messwertwiederholungen pro Person.

³⁾ Abweichende Angabe in Modul 4.

⁴⁾ Aufgrund von Abweichungen in den Rücklaufquoten und Studienschätzern zwischen Modul 4 und den Studienberichten werden die gepoolten Ergebnisse ausschließlich im Anhang in Tabelle 25 dargestellt.

⁵⁾ Mit einer maximalen Beobachtungsdauer von 12,6 Monaten in der Studie AADC-011 ist die Rücklaufquote von n = 3 (100 %) zu Monat 24 und n = 2 (67 %) zu Monat 36 in Modul 4 nicht nachvollziehbar.

⁶⁾ Anteil vorhandener Werte zu gering im Vergleich zur ITT-Population.

⁷⁾ Beobachtungsdauer zu kurz.

⁸⁾ Auf Grundlage der Angaben in den Studienberichten sollten Messungen von n = 14 (67 %) vorliegen.

⁹⁾ Auf Grundlage der Angaben in den Studienberichten sollten Messungen von n = 9 (43 %) vorliegen.

¹⁰⁾ Auf Grundlage der Angaben in den Studienberichten sollten Messungen von n = 5 (24 %) vorliegen.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; PDMS-2: Peabody Developmental Motor Scales – Second Edition; SD: Standardabweichung.

Responderanalysen der motorischen Meilensteine

Die Auswertungen der motorischen Meilensteine werden in Tabelle 15 berichtet. Da nicht nachvollzogen werden kann, warum Ergebnisse für Zeitpunkte nach den maximalen Beobachtungsdauern der Studien (vgl. Tabelle 11) in Modul 4 berichtet werden, sind die gepoolten Ergebnisse lediglich im Anhang dargestellt.

Tabelle 15: Erreichen motorischer Meilensteine in den Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601; ITT-Population

Erreichen motorischer Meilensteine	AADC-010 N = 10	AADC-011 N = 3	AADC-CU/1601 N = 8	Gepoolt N = 21
Vollständige Kopfkontrolle¹⁾, n (%)				
Baseline	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Monat 1 bis Monat 12	1 (10)	1 (33)	4 (50)	_ ³⁾
Monat 1 bis Monat 24	5 (50)	_ ²⁾	4 (50)	
Monat 1 bis Monat 60	_ ²⁾³⁾	_ ²⁾	4 (50)	
Sitzen ohne Unterstützung⁴⁾, n (%)				
Baseline	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Monat 1 bis Monat 12	1 (10)	0 (0)	2 (25)	_ ³⁾
Monat 1 bis Monat 24	3 (30)	_ ²⁾	4 (50)	
Monat 1 bis Monat 60	_ ²⁾	_ ²⁾	4 (50)	
Stehen mit Unterstützung⁵⁾, n (%)				
Baseline	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Monat 1 bis Monat 12	0 (0)	0 (0)	0 (0)	k. A.
Monat 1 bis Monat 24	2 (20)	_ ²⁾	0 (0)	
Monat 1 bis Monat 60	_ ²⁾	_ ²⁾	2 (25)	
Gehen mit Unterstützung⁶⁾, n (%)				
Baseline	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Monat 1 bis Monat 12	0 (0)	0 (0)	0 (0)	_ ³⁾
Monat 1 bis Monat 24	0 (0)	_ ²⁾	0 (0)	
Monat 1 bis Monat 60	_ ²⁾	_ ²⁾	0 (0)	

¹⁾ Erreichen eines Werts von „2“ im PDMS-2-Item 10 der Subskala „Grobmotorik – Balance“, indem das Kind an der Hüfte gestützt sitzt und den Kopf ausrichtet, während es den Kopf dreht, um einem Spielzeug 8 Sekunden lang zu folgen.

²⁾ Beobachtungsdauer zu kurz. Abweichende Angaben in Modul 4. Es ist unklar, warum in Modul 4 Ergebnisse für Zeitpunkte nach der maximalen Beobachtungsdauer von 49,1 Monaten in Studie AADC-010, von 12,6 Monaten in Studie AADC-011 und von 68,3 Monaten in Studie AADC-CU/1601 (vgl. Tabelle 11) berichtet werden.

³⁾ Aufgrund von Abweichungen zwischen Modul 4 und den Studienberichten werden die gepoolten Ergebnisse ausschließlich im Anhang in Tabelle 26 dargestellt.

⁴⁾ Erreichen eines Werts von „2“ im PDMS-2-Item 14 der Subskala „Grobmotorik – Balance“, indem das Kind ohne Unterstützung sitzt und das Gleichgewicht 60 Sekunden lang in einer sitzenden Position hält.

⁵⁾ Erreichen eines Werts von „2“ im PDMS-2-Item 28 der Subskala „Grobmotorik – Bewegung“, indem das Kind mindestens 4 abwechselnde Schritte macht, entweder an Ort und Stelle oder in Vorwärtsbewegung, wobei die Hände der Prüfungsperson um den Rumpf des Kindes gelegt wurden.

⁶⁾ Erreichen eines Werts von „2“ im PDMS-2-Item 34 der Subskala „Grobmotorik – Bewegung“, indem das Kind mindestens 8 Fuß (2,4 Meter) mit abwechselnden Schritten gehen musste, wobei die Prüfungsperson neben dem Kind steht und nur eine Hand des Kindes hält.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; PDMS-2: Peabody Developmental Motor Scales – Second Edition.

AIMS

Die Ergebnisse zum AIMS-Gesamtwert sind Tabelle 16 zusammengefasst. Analog zur PDMS-2 werden gepoolte Ergebnisse ausschließlich im Anhang dargestellt.

Tabelle 16: Ergebnisse zum AIMS-Gesamtwert der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601, ITT-Population

Ergebnisse zum AIMS-Gesamtwert ¹⁾	AADC-010 N = 10	AADC-011 N = 3	AADC-CU/1601 N = 8	Gepoolt N = 21
<i>Absolutwert zu Baseline</i>				
n (%)	10 (100)	3 (100)	5 (63)	18 (86)
Mittelwert (SD)	1,60 (1,0)	4,0 (3,5)	– ²⁾	2,3 (1,9)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 4,0)	2,0 (2,0; 8,0)	– ²⁾	2,0 (0,0; 8,0)
<i>Veränderung zu Monat 12</i>				
n (%)	9 (90)	3 (100)	4 (50)	16 (76)
LS Mean [95%-KI] ³⁾	16,5 [9,2; 23,9] ⁴⁾	13,7 [7,6; 19,8] ⁴⁾	– ²⁾	– ⁵⁾
<i>Veränderung zu Monat 24</i>				
n (%)	9 (90)	k. A. ⁴⁾⁶⁾	3 (38)	15 (71) ⁷⁾
LS Mean [95%-KI] ³⁾	23,1 [15,7; 30,5] ⁴⁾	– ⁶⁾	– ²⁾	– ⁵⁾
<i>Veränderung zu Monat 36</i>				
n (%)	8 (80)	k. A. ⁴⁾⁶⁾	4 (50)	14 (67) ⁷⁾
LS Mean [95%-KI] ³⁾	24,5 [16,7; 32,3] ⁴⁾	– ⁶⁾	– ²⁾	– ²⁾
<i>Veränderung zu Monat 48</i>				
n (%)	5 (50) ⁴⁾	– ⁸⁾	4 (50)	12 (57) ⁹⁾
LS Mean [95%-KI] ³⁾	– ²⁾	– ⁸⁾	– ²⁾	– ²⁾
<i>Veränderung zu Monat 60</i>				
n (%)	k. A. ⁴⁾	– ⁸⁾	3 (38)	7 (33)
LS Mean [95%-KI] ³⁾	– ⁸⁾	– ⁸⁾	– ²⁾	– ²⁾

¹⁾ Der Gesamtwert kann Werte zwischen 0 und 58 annehmen, wobei höhere Werte für eine bessere motorische Entwicklung stehen.

²⁾ Anteil vorhandener Werte zu gering im Vergleich zur ITT-Population.

³⁾ Analyse mit wiederholten Messungen mit Zeitpunkt, Alter bei der Gentherapie (in Monaten) und dem Ausgangswert als feste Effekte unter Berücksichtigung der Messwertwiederholungen pro Person.

⁴⁾ Abweichende Angabe in Modul 4.

⁵⁾ Aufgrund von Abweichungen in den Rücklaufquoten und Studienschätzern zwischen Modul 4 und den Studienberichten werden die gepoolten Ergebnisse ausschließlich im Anhang in Tabelle 27 dargestellt.

⁶⁾ Mit einer maximalen Beobachtungsdauer von 12,6 Monaten in der Studie AADC-011 ist die Rücklaufquote von n = 3 (100 %) zu Monat 24 und n = 2 (67 %) zu Monat 36 in Modul 4 nicht nachvollziehbar.

⁷⁾ Auf Grundlage der Angaben in den Studienberichten sollten Messungen von n = 12 (57 %) vorliegen.

⁸⁾ Beobachtungsdauer zu kurz.

⁹⁾ Auf Grundlage der Angaben in den Studienberichten sollten Messungen von n = 9 (43 %) vorliegen.

Abkürzungen: AIMS: Alberta Infant Motor Scale; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; SD: Standardabweichung.

BSID-III – Sprachskala und kognitive Skala

Veränderungen in der kognitiven Skala und den Sprachskalen des BSID-III sind in Tabelle 17 dargestellt. In der Studie AADC-CU/1601 wurde das Instrument nicht eingesetzt. Analog zur PDMS-2 werden gepoolte Ergebnisse ausschließlich im Anhang dargestellt.

Tabelle 17: Ergebnisse der BSID-III, kognitive Skala und Sprachskalen, der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601; ITT-Population

Ergebnisse der BSID-III	AADC-010 N = 10	AADC-011 N = 3	Gepoolt N = 13
Kognitive Skala¹⁾			
<i>Absolutwert zu Baseline</i>			
n (%)	10 (100)	3 (100)	13 (100)
Mittelwert (SD)	9,8 (2,9)	14,0 (1,7)	10,8 (3,2)
Median (min; max)	9,5 (6,0; 14,0)	15,0 (12,0; 15,0)	10,0 (6,0; 15,0)
<i>Veränderung zu Monat 12</i>			
n (%)	9 (90)	3 (100)	12 (92) ₋₄₎
LS Mean [95%-KI] ²⁾	10,6 [6,9; 14,3] ³⁾	7,0 [4,1; 9,9] ³⁾	
<i>Veränderung zu Monat 24</i>			
n (%)	9 (90)	k. A. ³⁾⁵⁾ ₋₃₎	12 (92) ⁶⁾ ₋₄₎
LS Mean [95%-KI] ²⁾	15,2 [11,5; 19,0] ³⁾		
<i>Veränderung zu Monat 36</i>			
n (%)	8 (80)	k. A. ³⁾⁵⁾ ₋₃₎	10 (77) ⁷⁾ ₋₄₎
LS Mean [95%-KI] ²⁾	18,0 [14,1; 21,8] ³⁾		
<i>Veränderung zu Monat 48</i>			
n (%)	5 (50) ³⁾ ₋₅₎	₋₅₎	8 (62) ⁸⁾ ₋₉₎
LS Mean [95%-KI] ²⁾		₋₅₎	
<i>Veränderung zu Monat 60</i>			
n (%)	4 (40) ₋₅₎	₋₅₎	4 (31) ₋₉₎
LS Mean [95%-KI] ²⁾		₋₅₎	
Expressive Kommunikation¹⁾			
<i>Absolutwert zu Baseline</i>			
n (%)	10 (100)	3 (100)	13 (100)
Mittelwert (SD)	7,3 (1,4)	9,3 (2,5)	7,8 (1,8)
Median (min; max)	7,0 (5,0; 9,0)	9,0 (7,0; 12,0)	7,0 (5,0; 12,0)
<i>Veränderung zu Monat 12</i>			
n (%)	9 (90)	3 (100)	12 (92) ₋₄₎
LS Mean [95%-KI] ²⁾	4,2 [2,2; 6,1] ³⁾	1,0 [0,3; 1,7] ³⁾	
<i>Veränderung zu Monat 24</i>			
n (%)	9 (90)	k. A. ³⁾⁵⁾ ₋₃₎	12 (92) ⁶⁾ ₋₄₎
LS Mean [95%-KI] ²⁾	6,1 [4,1; 8,0] ³⁾		
<i>Veränderung zu Monat 36</i>			
n (%)	8 (80)	k. A. ³⁾⁵⁾ ₋₃₎	10 (77) ⁷⁾ ₋₄₎
LS Mean [95%-KI] ²⁾	6,6 [4,6; 8,6] ³⁾		
<i>Veränderung zu Monat 48</i>			
n (%)	5 (50) ³⁾ ₋₅₎	₋₅₎	8 (62) ⁸⁾ ₋₉₎
LS Mean [95%-KI] ²⁾		₋₅₎	
<i>Veränderung zu Monat 60</i>			
n (%)	4 (40) ₋₅₎	₋₅₎	4 (31) ₋₉₎
LS Mean [95%-KI] ²⁾		₋₅₎	

Ergebnisse der BSID-III	AADC-010 N = 10	AADC-011 N = 3	Gepoolt N = 13
Rezeptive Kommunikation¹⁾			
<i>Absolutwert zu Baseline</i>			
n (%)	10 (100)	3 (100)	13 (100)
Mittelwert (SD)	8,4 (1,2)	11,7 (1,2)	9,2 (1,8)
Median (min; max)	8,5 (7,0; 10,0)	11,0 (11,0; 13,0)	9,0 (7,0; 13,0)
<i>Veränderung zu Monat 12</i>			
n (%)	9 (90)	3 (100)	12 (92) ₋₄₎
LS Mean [95%-KI] ²⁾	5,5 [4,5; 6,4] ³⁾	2,0 [0,6; 3,4] ³⁾	
<i>Veränderung zu Monat 24</i>			
n (%)	9 (90)	k. A. ³⁾⁵⁾	12 (92) ⁶⁾ ₋₄₎
LS Mean [95%-KI] ²⁾	6,5 [5,5; 7,4] ³⁾	₋₃₎	
<i>Veränderung zu Monat 36</i>			
n (%)	8 (80)	k. A. ³⁾⁵⁾	10 (77) ⁷⁾ ₋₄₎
LS Mean [95%-KI] ²⁾	6,6 [5,6; 7,6] ³⁾	₋₃₎	
<i>Veränderung zu Monat 48</i>			
n (%)	5 (50) ³⁾ ₋₅₎	₋₅₎	8 (62) ⁸⁾ ₋₉₎
LS Mean [95%-KI] ²⁾		₋₅₎	
<i>Veränderung zu Monat 60</i>			
n (%)	4 (40) ₋₅₎	₋₅₎	4 (31) ₋₉₎
LS Mean [95%-KI] ²⁾		₋₅₎	

¹⁾ Höhere Werte stehen für eine bessere Funktion. Es wurden keine Angaben identifiziert, welcher Gesamtwert maximal erreicht werden kann.

²⁾ Analyse mit wiederholten Messungen mit Zeitpunkt, Alter bei der Gentherapie (in Monaten) und dem Ausgangswert als feste Effekte unter Berücksichtigung der Messwertwiederholungen pro Person.

³⁾ Abweichende Angabe in Modul 4.

⁴⁾ Aufgrund von Abweichungen in den Rücklaufquoten und Studienschätzern zwischen Modul 4 und den Studienberichten werden die gepoolten Ergebnisse ausschließlich im Anhang in Tabelle 28 dargestellt.

⁵⁾ Beobachtungsdauer zu kurz.

⁶⁾ Auf Grundlage der Angaben in den Studienberichten sollten Messungen von n = 9 (69 %) vorliegen.

⁷⁾ Auf Grundlage der Angaben in den Studienberichten sollten Messungen von n = 8 (62 %) vorliegen.

⁸⁾ Auf Grundlage der Angaben in den Studienberichten sollten Messungen von n = 5 (24 %) vorliegen.

⁹⁾ Anteil vorhandener Werte zu gering im Vergleich zur ITT-Population.

Abkürzungen: BSID-III: Bayley Scales of Infant Development – Third Edition; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; SD: Standardabweichung.

3.4 Lebensqualität

Es wurden keine Ergebnisse zur Lebensqualität vorgelegt.

3.5 Sicherheit

UE wurden mit Beginn der Operation ausgewertet. Angaben, welcher Zeitraum zwischen Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zur Durchführung der Operation in den Studien verging, wurden nicht identifiziert.

In der Sicherheitsauswertung werden unterschiedliche Auswertungszeiträume angeboten, die einen Vergleich der AADC-Studien trotz unterschiedlicher Studiendauern bzw. Beobachtungsdauern ermöglichen. Die medianen Beobachtungsdauern betragen in der Studie AADC-010 45,7 Monate (min; max: 12,2; 49,1), in der Studie AADC-011 12,3 Monate (12,2; 12,6) und in der Studie AADC-CU/1601 62,2 Monate (59,9; 68,3). Eine gepoolte Darstellung der Sicherheitsereignisse ist nicht verfügbar.

Tabelle 18: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE für die Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601; Sicherheitspopulation

Ergebnisse der Nebenwirkungen	AADC-010 N = 10 n (%)	AADC-011 N = 3 n (%)	AADC-CU/1601 N = 8 n (%)
<i>Personen mit mindestens einem ...</i>			
<i>UE</i>			
Monat 1 bis Monat 12	10 (100)	3 (100)	8 (100)
Monat 1 bis Monat 24	10 (100)	⁻¹⁾	8 (100)
Monat 1 bis Monat 60	⁻¹⁾	⁻¹⁾	8 (100)
<i>SUE</i>			
Monat 1 bis Monat 12	8 (80)	3 (100)	7 (88)
Monat 1 bis Monat 24	8 (80)	⁻¹⁾	7 (88)
Monat 1 bis Monat 60	⁻¹⁾	⁻¹⁾	7 (88)

¹⁾ Beobachtungsdauer zu kurz.

Abkürzungen: (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.

Unerwünschte Ereignisse

Alle in den Studien aufgetretenen UE mit Inzidenz $\geq 40\%$ sind in Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 19: UE mit Inzidenz $\geq 40\%$ in einer der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601 nach Systemorganklasse und Preferred Term; Sicherheitspopulation

UE mit Inzidenz $\geq 40\%$¹⁾ MedDRA-Systemorganklasse <i>Preferred Term</i>	AADC-010 N = 10 <i>n (%)</i>	AADC-011 N = 3 <i>n (%)</i>	AADC-CU/1601 N = 8 <i>n (%)</i>
Herzerkrankungen			
Monat 1 bis Monat 12	2 (20,0)	1 (33,3)	5 (62,5)
Monat 1 bis Monat 24	2 (20,0)	₋₂₎	5 (62,5)
Monat 1 bis Monat 60	₋₂₎	₋₂₎	5 (62,5)
Zyanose			
Monat 1 bis Monat 12	2 (20,0)	0 (0)	5 (62,5)
Monat 1 bis Monat 24	2 (20,0)	₋₂₎	5 (62,5)
Monat 1 bis Monat 60	₋₂₎	₋₂₎	5 (62,5)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen			
Monat 1 bis Monat 12	0 (0)	0 (0)	3 (37,5)
Monat 1 bis Monat 24	2 (20,0)	₋₂₎	4 (50,0)
Monat 1 bis Monat 60	₋₂₎	₋₂₎	5 (62,5)
Entwicklungsbedingte Hüftdysplasie			
Monat 1 bis Monat 12	0 (0)	0 (0)	2 (25,0)
Monat 1 bis Monat 24	1 (10,0)	₋₂₎	3 (37,5)
Monat 1 bis Monat 60	₋₂₎	₋₂₎	4 (50,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Monat 1 bis Monat 12	9 (90,0)	2 (66,7)	8 (100)
Monat 1 bis Monat 24	9 (90,0)	₋₂₎	8 (100)
Monat 1 bis Monat 60	₋₂₎	₋₂₎	8 (100)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich			
Monat 1 bis Monat 12	4 (40,0)	2 (66,7)	6 (75,0)
Monat 1 bis Monat 24	4 (40,0)	₋₂₎	6 (75,0)
Monat 1 bis Monat 60	₋₂₎	₋₂₎	7 (87,5)
Diarrhö			
Monat 1 bis Monat 12	6 (60,0)	0 (0)	5 (62,5)
Monat 1 bis Monat 24	6 (60,0)	₋₂₎	5 (62,5)
Monat 1 bis Monat 60	₋₂₎	₋₂₎	5 (62,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Monat 1 bis Monat 12	9 (90,0)	3 (100)	8 (100)
Monat 1 bis Monat 24	9 (90,0)	₋₂₎	8 (100)
Monat 1 bis Monat 60	₋₂₎	₋₂₎	8 (100)
Fieber			
Monat 1 bis Monat 12	9 (90,0)	3 (100)	8 (100)
Monat 1 bis Monat 24	9 (90,0)	₋₂₎	8 (100)
Monat 1 bis Monat 60	₋₂₎	₋₂₎	8 (100)

UE mit Inzidenz \geq 40 %¹⁾ MedDRA-Systemorganklasse <i>Preferred Term</i>	AADC-010 N = 10 <i>n (%)</i>	AADC-011 N = 3 <i>n (%)</i>	AADC-CU/1601 N = 8 <i>n (%)</i>
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>			
Monat 1 bis Monat 12	10 (100)	3 (100)	8 (100)
Monat 1 bis Monat 24	10 (100)	-²⁾	8 (100)
Monat 1 bis Monat 60	-²⁾	-²⁾	8 (100)
<i>Gastroenteritis</i>			
Monat 1 bis Monat 12	5 (50,0)	2 (66,7)	4 (50,0)
Monat 1 bis Monat 24	5 (50,0)	- ²⁾	4 (50,0)
Monat 1 bis Monat 60	- ²⁾	- ²⁾	6 (75,0)
<i>Pneumonie</i>			
Monat 1 bis Monat 12	6 (60,0)	2 (66,7)	5 (62,5)
Monat 1 bis Monat 24	6 (60,0)	- ²⁾	5 (62,5)
Monat 1 bis Monat 60	- ²⁾	- ²⁾	7 (87,5)
<i>Infektion der oberen Atemwege</i>			
Monat 1 bis Monat 12	7 (70,0)	2 (66,7)	5 (62,5)
Monat 1 bis Monat 24	7 (70,0)	- ²⁾	5 (62,5)
Monat 1 bis Monat 60	- ²⁾	- ²⁾	5 (62,5)
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>			
Monat 1 bis Monat 12	1 (10,0)	1 (33,3)	4 (50,0)
Monat 1 bis Monat 24	1 (10,0)	-²⁾	4 (50,0)
Monat 1 bis Monat 60	-²⁾	-²⁾	4 (50,0)
<i>Untersuchungen</i>			
Monat 1 bis Monat 12	1 (10,0)	2 (66,7)	0 (0)
Monat 1 bis Monat 24	1 (10,0)	-²⁾	0 (0)
Monat 1 bis Monat 60	-²⁾	-²⁾	0 (0)
<i>Atemgeräusch anomal</i>			
Monat 1 bis Monat 12	1 (10,0)	2 (66,7)	0 (0)
Monat 1 bis Monat 24	1 (10,0)	- ²⁾	0 (0)
Monat 1 bis Monat 60	- ²⁾	- ²⁾	0 (0)
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>			
Monat 1 bis Monat 12	5 (50,0)	3 (100)	2 (25,0)
Monat 1 bis Monat 24	5 (50,0)	-²⁾	3 (37,5)
Monat 1 bis Monat 60	-²⁾	-²⁾	3 (37,5)
<i>Dehydratation</i>			
Monat 1 bis Monat 12	1 (10,0)	3 (100)	0 (0)
Monat 1 bis Monat 24	1 (10,0)	- ²⁾	0 (0)
Monat 1 bis Monat 60	- ²⁾	- ²⁾	0 (0)
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>			
Monat 1 bis Monat 12	10 (100)	3 (100)	8 (100)
Monat 1 bis Monat 24	10 (100)	-²⁾	8 (100)
Monat 1 bis Monat 60	-²⁾	-²⁾	8 (100)
<i>Dyskinesie</i>			
Monat 1 bis Monat 12	10 (100)	3 (100)	8 (100)
Monat 1 bis Monat 24	10 (100)	- ²⁾	8 (100)
Monat 1 bis Monat 60	- ²⁾	- ²⁾	8 (100)

UE mit Inzidenz \geq 40 %¹⁾ MedDRA-Systemorganklasse <i>Preferred Term</i>	AADC-010 N = 10 <i>n (%)</i>	AADC-011 N = 3 <i>n (%)</i>	AADC-CU/1601 N = 8 <i>n (%)</i>
Psychiatrische Erkrankungen			
Monat 1 bis Monat 12	4 (40,0)	0 (0)	1 (12,5)
Monat 1 bis Monat 24	4 (40,0)	-²⁾	1 (12,5)
Monat 1 bis Monat 60	-²⁾	-²⁾	1 (12,5)
Einschlafstörung			
Monat 1 bis Monat 12	4 (40,0)	0 (0)	0 (0)
Monat 1 bis Monat 24	4 (40,0)	- ²⁾	0 (0)
Monat 1 bis Monat 60	- ²⁾	- ²⁾	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Monat 1 bis Monat 12	2 (20,0)	2 (66,7)	4 (50,0)
Monat 1 bis Monat 24	3 (30,0)	-²⁾	4 (50,0)
Monat 1 bis Monat 60	-²⁾	-²⁾	5 (62,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Monat 1 bis Monat 12	2 (20,0)	2 (66,7)	2 (25,0)
Monat 1 bis Monat 24	2 (20,0)	-²⁾	3 (37,5)
Monat 1 bis Monat 60	-²⁾	-²⁾	3 (37,5)
Chirurgische und medizinische Eingriffe			
Monat 1 bis Monat 12	0 (0)	0 (0)	4 (50,0)
Monat 1 bis Monat 24	0 (0)	-²⁾	4 (50,0)
Monat 1 bis Monat 60	-²⁾	-²⁾	4 (50,0)
Zahnextraktion			
Monat 1 bis Monat 12	0 (0)	0 (0)	4 (50,0)
Monat 1 bis Monat 24	0 (0)	- ²⁾	4 (50,0)
Monat 1 bis Monat 60	- ²⁾	- ²⁾	4 (50,0)
Gefäßerkrankungen			
Monat 1 bis Monat 12	3 (30,0)	1 (33,3)	3 (37,5)
Monat 1 bis Monat 24	3 (30,0)	-²⁾	3 (37,5)
Monat 1 bis Monat 60	-²⁾	-²⁾	4 (50,0)

¹⁾ Schwellenwert gewählt aufgrund der geringen Stichprobengrößen.

²⁾ Beobachtungsdauer zu kurz.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Die Ergebnisse zu SUE in den Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601 sind in Tabelle 20 verfügbar.

Tabelle 20: SUE, die bei $\geq 20\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einer der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601 aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Sicherheitspopulation

SUE, die bei $\geq 20\%$ ¹⁾ aufgetreten sind <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	AADC-010 N = 10 n (%)	AADC-011 N = 3 n (%)	AADC-CU/1601 N = 8 n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Monat 1 bis Monat 12	8 (80)	3 (100)	5 (63)
Monat 1 bis Monat 24	8 (80)	- ²⁾	5 (63)
Monat 1 bis Monat 60	- ²⁾	- ²⁾	6 (75)
<i>Gastroenteritis</i>			
Monat 1 bis Monat 12	2 (20)	2 (67)	1 (13)
Monat 1 bis Monat 24	2 (20)	- ²⁾	2 (25)
Monat 1 bis Monat 60	- ²⁾	- ²⁾	4 (50)
<i>Pneumonie</i>			
Monat 1 bis Monat 12	4 (40)	1 (33)	3 (38)
Monat 1 bis Monat 24	4 (40)	- ²⁾	4 (50)
Monat 1 bis Monat 60	- ²⁾	- ²⁾	6 (75)
<i>Pneumonie nach einem Eingriff</i>			
Monat 1 bis Monat 12	2 (20)	0 (0)	0 (0)
Monat 1 bis Monat 24	2 (20)	- ²⁾	0 (0)
Monat 1 bis Monat 60	- ²⁾	- ²⁾	0 (0)
<i>Infektion der oberen Atemwege</i>			
Monat 1 bis Monat 12	2 (20)	1 (33)	1 (13)
Monat 1 bis Monat 24	2 (20)	- ²⁾	1 (13)
Monat 1 bis Monat 60	- ²⁾	- ²⁾	1 (13)
<i>Pneumonie durch Haemophilus</i>			
Monat 1 bis Monat 12	0 (0)	1 (33)	0 (0)
Monat 1 bis Monat 24	0 (0)	- ²⁾	0 (0)
Monat 1 bis Monat 60	- ²⁾	- ²⁾	0 (0)
<i>Virale Pneumonie</i>			
Monat 1 bis Monat 12	0 (0)	1 (33)	0 (0)
Monat 1 bis Monat 24	0 (0)	- ²⁾	0 (0)
Monat 1 bis Monat 60	- ²⁾	- ²⁾	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Monat 1 bis Monat 12	0 (0)	3 (100)	0 (0)
Monat 1 bis Monat 24	0 (0)	- ²⁾	0 (0)
Monat 1 bis Monat 60	- ²⁾	- ²⁾	0 (0)
<i>Dehydratation</i>			
Monat 1 bis Monat 12	0 (0)	3 (100)	0 (0)
Monat 1 bis Monat 24	0 (0)	- ²⁾	0 (0)
Monat 1 bis Monat 60	- ²⁾	- ²⁾	0 (0)

SUE, die bei $\geq 20\%$¹⁾ aufgetreten sind MedDRA-Systemorganklasse <i>Preferred Term</i>	AADC-010 N = 10 <i>n (%)</i>	AADC-011 N = 3 <i>n (%)</i>	AADC-CU/1601 N = 8 <i>n (%)</i>
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>			
Monat 1 bis Monat 12	1 (10)	0 (0)	2 (25)
Monat 1 bis Monat 24	1 (10)	-²⁾	2 (25)
Monat 1 bis Monat 60	-²⁾	-²⁾	3 (38)
<i>Herzerkrankungen</i>			
Monat 1 bis Monat 12	0 (0)	0 (0)	2 (25)
Monat 1 bis Monat 24	0 (0)	-²⁾	2 (25)
Monat 1 bis Monat 60	-²⁾	-²⁾	2 (25)
<i>Zyanose</i>			
Monat 1 bis Monat 12	0 (0)	0 (0)	2 (25)
Monat 1 bis Monat 24	0 (0)	-²⁾	2 (25)
Monat 1 bis Monat 60	-²⁾	-²⁾	2 (25)
<i>Gefäßkrankungen</i>			
Monat 1 bis Monat 12	1 (10)	0 (0)	2 (25)
Monat 1 bis Monat 24	1 (10)	-²⁾	2 (25)
Monat 1 bis Monat 60	-²⁾	-²⁾	2 (25)
<i>Hypovolämischer Schock</i>			
Monat 1 bis Monat 12	0 (0)	0 (0)	2 (25)
Monat 1 bis Monat 24	0 (0)	-²⁾	2 (25)
Monat 1 bis Monat 60	-²⁾	-²⁾	2 (25)
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>			
Monat 1 bis Monat 12	1 (10)	0 (0)	2 (25)
Monat 1 bis Monat 24	1 (10)	-²⁾	4 (50)
Monat 1 bis Monat 60	-²⁾	-²⁾	5 (63)
<i>Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich</i>			
Monat 1 bis Monat 12	0 (0)	0 (0)	1 (13)
Monat 1 bis Monat 24	0 (0)	-²⁾	1 (13)
Monat 1 bis Monat 60	-²⁾	-²⁾	2 (25)

¹⁾ Schwellenwert gewählt aufgrund der geringen Stichprobengrößen.

¹⁾ Beobachtungsdauer zu kurz.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Eladocagene Exuparvovec

Gemäß Fachinformation [5] ist Eladocagene Exuparvovec zugelassen zur Behandlung von Patientinnen und Patienten im Alter ab 18 Monaten mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines AADC-Mangels mit einem schweren Phänotyp. Die zugelassene Gesamtdosis beträgt $1,8 \times 10^{11}$ Vg als vier (zwei pro Putamen) 0,08ml-Infusionen ($0,45 \times 10^{11}$ Vg).

In die Nutzenbewertung wurden die einarmigen Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601 eingeschlossen. Für die Studien AADC-010 und AADC-011 wurden Interimsstudienberichte mit Datenschnitt vom jeweils 27.03.2019 eingereicht. Das Studienende der Studie AADC-010 war für den 31.12.2021 vorgesehen. Es ist unklar, ob für die Nutzenbewertung ein neuerer Datenschnitt verfügbar gewesen wäre. In der Studie AADC-011 werden trotz geplantem Studienende im Januar 2022 keine neuen, für die Nutzenbewertung relevanten Erkenntnisse erwartet, da die zulassungskonform behandelten Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnitts die Studie bereits beendet hatten. Für die Studie AADC-CU/1601 liegt der finale Studienbericht mit Datenschnitt vom 07.08.2018 vor.

Darüber hinaus sei auf die für die Nutzenbewertung nicht herangezogenen Studien PTC-AADC-MA-406 und AADC-1602 hingewiesen, welche von der EMA zur Langzeitbeobachtung im Kontext der Zulassung unter besonderen Bedingungen beauftragt wurden. Neben jährlichen Interimsberichten werden die finalen Studienberichte im Juni 2030 (Studie AADC-1602) bzw. Juni 2036 (Studie AADC-MA-406) erwartet. Zum Zeitpunkt dieser Nutzenbewertung lagen keine Studienberichte vor.

Die Studien rekrutierten Kinder mit AADC-Mangel ab 2 Jahren. Für die Zulassungspopulation im Alter zwischen 18 und 23 Monaten liegen damit keine Informationen vor. Die Studien AADC-011 und AADC-CU/1601 schlossen zudem ausschließlich Kinder unter 6 Jahren ein. Zu Baseline war das älteste Kind in der Studie AADC-010 102 Monate (ca. 8,5 Jahre) alt. Inwiefern dies die obere Altersspanne der Zulassungspopulation darstellen könnte oder für ältere Patientinnen und Patienten der Zulassungspopulation keine Daten gewonnen werden konnten, wird seitens des pU nicht diskutiert und bleibt daher offen.

Alle berücksichtigten Studien schlossen Kinder mit klassischen klinischen Merkmalen eines AADC-Mangels ein. Von der EMA [4] wurden alle Studienteilnehmenden in den klinischen Studien einem schweren Phänotyp zugeordnet, sodass dies auch für die Nutzenbewertung angenommen wird.

Die Herstellung des Arzneimittels fand für die Studie AADC-CU/1601 mittels im EPAR als Herstellungsprozess A bezeichneter Methode und für die Studien AADC-010 und AADC-011 mittels Herstellungsprozess B statt. Mit Umstellung zum kommerziell verfügbaren Herstellungsprozess C wurde neben Zusatz eines neuen Hilfsstoffs, Poloxamer 188, weitere, laut EPAR bedeutsame und wesentliche Änderungen am Herstellungsprozess vorgenommen. Die EMA bewertete die Nachweise zur Vergleichbarkeit der resultierenden AAV-Produkte als angemessen, wobei Unsicherheiten hinsichtlich der vergleichbaren biologischen Aktivität und dem Gehalt an leeren Kapsiden in den kommerziellen Chargen im Vergleich zu den klinischen Chargen beschrieben werden. Da keine Chargen aus den Herstellungsprozessen A und B für weitere Tests verfügbar waren, wurde die verbliebende Unsicherheit im Zusammenhang mit der allgemeinen Nutzen-Risiko-Entscheidung als akzeptabel angesehen [4]. Für die Nutzenbewertung ist dennoch zu beachten, dass sich der kommerzielle Herstellungsprozess im Vergleich zu den AADC-Studien unterscheidet.

Alle berücksichtigten Studien wurden am gleichen Studienzentrum in Taiwan durchgeführt. Der pU sieht keine Einschränkungen in der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Deutschland,

da „es keine Hinweise darauf (gibt), dass die Krankheit von der ethnischen Herkunft abhängig ist oder diesbezüglich Unterschiede aufweist“ [26]. Belege zu dieser Aussage konnten nicht identifiziert werden. Die Relevanz und Verfügbarkeit supportiver Maßnahmen wurden seitens des pU nicht diskutiert. Die externe Validität der Studienergebnisse ist allein aufgrund der monozentrischen Studiendurchführung potentiell eingeschränkt.

4.2 Design und Methodik der Studien

Studie AADC-010

Studie AADC-010 ist eine prospektive, monozentrische, einarmige Phase-I/II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Eladocagene Exuparvovec bei Kindern > 2 Jahren mit bestätigter Diagnose eines AADC-Mangels. Die Studie ist mit einer Dauer von 5 Jahren geplant. Das Studienende war für den 31.12.2021 vorgesehen [11]. Es liegt ein Interimsstudienbericht mit Datenschnitt vom 27.03.2019 vor. Zu diesem Zeitpunkt standen die 10 in die Studie eingeschlossenen Kinder im Median 46 Monate unter Beobachtung. Die Behandlung mit Eladocagene Exuparvovec erfolgte in der Studie zulassungskonform und mittels Herstellungsprozess B. Aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns wird das Verzerrungspotential dieser Studie mit hoch bewertet.

Zu Studienbeginn waren die Kinder im Median 34 Monate alt. Bei der überwiegenden Mehrheit der Kinder traten Symptome erstmalig bis zum Alter von 6 Monaten auf, wobei die Diagnose des AADC-Mangels im Median im Alter von 11 Monaten gestellt wurde. Jeweils 4 Kinder waren vor Interventionsbeginn von Schlaptheit, okulogyren Krisen und Körperglied-Dystonie betroffen. Jeweils 8 Kinder erhielten vor Studienbeginn dopaminerge Mittel und Vitamin B6. Diese Arzneimittel werden in der einzig vorliegenden Leitlinie zum AADC-Mangel [29] als Erstlinientherapie benannt. Im Zusammenhang mit der Verabreichung von Eladocagene Exuparvovec war das Absetzen dopaminerger Mittel erforderlich. Bis Monat 24 wurde bei 4 Kindern zur Symptomlinderung die Therapie mit dopaminergen Mitteln wiederaufgenommen. Daher kann davon ausgegangen werden, dass bei diesen Kindern die Verabreichung von Eladocagene Exuparvovec allein zur Therapie des AADC-Mangels nicht ausreichend war. Die Begleitmedikation ist im Weiteren bei der Interpretation der Studienergebnisse zu berücksichtigen.

Studie AADC-011

Studie AADC-011 ist eine monozentrische, einarmige, prospektive Studie der Phase IIb zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Eladocagene Exuparvovec bei Kindern zwischen 2 und 6 Jahren mit bestätigter Diagnose eines AADC-Mangels. Für die Nutzenbewertung sind ausschließlich die mit der zugelassenen Dosierung von $1,8 \times 10^{11}$ Vg behandelten Patientinnen und Patienten relevant (Herstellungsprozess B); dies traf auf lediglich 3 Kinder zu. Es liegt ein Interimsstudienbericht mit Datenschnitt vom 27.03.2019 vor. Das Studienende war für Januar 2022 anvisiert [10]. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts lag die mediane Beobachtungsdauer bei 12 Monaten. Aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns wird das Verzerrungspotential dieser Studie mit hoch bewertet.

Zu Studienbeginn waren die Kinder im Median 50 Monate alt. Bei einem Kind traten AADC-Symptome erstmalig bis zum Alter von 6 Monaten auf und bei 2 Kindern im Alter bis 12 Monate. Die AADC-Diagnose wurde im Median im Alter von 9 Monaten gestellt.

Angaben zu AADC-Symptomen vor Interventionsbeginn liegen nicht getrennt für die 3 zulassungskonform behandelten Kinder vor. 2 Kinder wurden vor Studienbeginn mit dopaminergen Mitteln behandelt. Im Zusammenhang mit der Verabreichung von Eladocagene Exuparvovec war das Absetzen dieser Mittel erforderlich, wobei eine Wiederaufnahme einer Therapie mit Vitamin B6

6 Monate nach der Operation wieder möglich war. Dennoch wurde bei einem Kind die Einnahme dopaminergere Mittel bis Monat 12 gestartet, aber bei keinem Kind die Therapie mit Vitamin B6.

Studie AADC-CU/1601

Studie AADC-CU/1601 besteht aus zwei Studien, die sich zwei Phasen zuordnen lassen: Studie AADC-CU ist eine prospektive, einarmige, monozentrische Studie zur Verabreichung von Eladocagene Exuparvovec im Rahmen eines Härtefallprogramms bei Kindern zwischen 2 und 6 Jahren und einer bestätigten AADC-Diagnose. Die Anwendung von Eladocagene Exuparvovec war zulassungskonform und wurde mittels Herstellungsprozess A erzeugt.

Studie AADC-1601 schloss sich dieser Studie an als retrospektive, einarmige, monozentrische Studie zur Nachbeobachtung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Eladocagene Exuparvovec. Die Studienplanung im zunächst prospektiven Design und anschließend retrospektiven Design kann nicht vollständig nachvollzogen werden, auch vor dem Hintergrund der Benennung von Studienvisiten in der Erhebung von Endpunkten im retrospektiven Studienabschnitt.

Es wurde der finale Studienbericht mit Datenschnitt vom 07.08.2018 eingereicht. Zu diesem Zeitpunkt standen die 8 eingeschlossenen Studienteilnehmenden im Median 62 Monate unter Beobachtung. Aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns wird das Verzerrungspotential dieser Studie mit hoch bewertet.

Zu Studienbeginn waren die Kinder im Median 54 Monate alt. Im Gegensatz zu den zuvor beschriebenen Studien traten die AADC-Symptome bei dem Großteil der Kinder (63 %) erstmalig in einem Alter > 12 Monate auf, sodass auch die AADC-Diagnose in einem medianen Alter von 15 Monaten gestellt wurde.

Zu Studienbeginn wies der Großteil der Studienteilnehmenden die typischen AADC-Symptome, bestehend aus Schlappeheit, okulogyren Krisen, Körperglied-Dystonie und Stimulus-provozierter Dystonie, auf. 5 Kinder standen zu Studienbeginn unter einer Therapie aus dopaminergen Mitteln. Bis Monat 60 wurde bei 4 Kindern wieder eine dopaminerge Therapie und bei 3 Kindern eine Therapie mit Vitamin B6 aufgrund einer unzureichenden Symptomkontrolle gestartet. Dies ist bei der Interpretation der Studienergebnisse zu berücksichtigen.

Indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator

Der pU reicht einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator ein. Dazu fasst er die Daten der oben beschriebenen Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601 zusammen. Für den indirekten Vergleich wurde für die Endpunkte der Gesamtmortalität und der motorischen Funktion eine natürliche Verlaufskohorte (NHDB) aus publizierten Fällen gebildet. Dazu wurde eine systematische Recherche nach publizierten AADC-Fällen durchgeführt, zunächst bis Dezember 2015, die 2017 im Rahmen einer Konsensus-Leitlinie [29] veröffentlicht wurde. Die darin identifizierten Fälle bilden Grundlage des von der EMA für die Zulassung herangezogenen indirekten Vergleichs. Als Limitation wird von der EMA angemerkt, dass die Vergleichbarkeit der Studienpopulation mit der externen Kontrollpopulation hinsichtlich Alter, Genotyp oder Phänotyp nicht belegt ist. Dieser indirekte Vergleich wurde vom pU im Rahmen des Dossiers nicht vorgelegt.

Mit seinem Dossier legt der pU ausschließlich eine Vergleichskohorte auf Grundlage einer aktualisierten Recherche bis Juli 2022 vor. Im Vergleich zur vorherigen Recherche wird nun jedoch eine andere Definition für einen schweren Phänotyp verwendet. Diese Vergleichskohorte wurde ebenfalls im Rahmen des Zulassungsprozesses eingereicht, jedoch insbesondere aufgrund des geringen Stichprobenumfangs von der EMA nicht herangezogen. Eine Vergleichbarkeit der gebildeten NHDB zu der mit Eladocagene Exuparvovec behandelten Population kann

auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht als belegt betrachtet werden. In der Gesamtschau wurde der indirekte Vergleich für die Nutzenbewertung daher nicht herangezogen.

Einer gesonderten Betrachtung wurden die dramatischen Effekte in zwei Endpunkten unterzogen. Dies betraf die Ereigniszeitanalysen der Endpunkte „Erreichen der Kopfkontrolle“ und „Erreichen des Sitzens ohne Unterstützung“. Die Endpunkte basieren auf der PDMS-2, einer aus 249 Items bestehenden Funktionsskala. Für die NHDB kann nicht vollständig nachvollzogen werden, wie das Erreichen des Meilensteins und der Zeitpunkt des Erreichens abgeleitet wurden. Keine Angaben liegen zu geplanten und angewandten Zensierungsgründen vor. Als größter Schwachpunkt der Analysen wird jedoch die Auswahl der Kontrollpopulation über das Nicht-Erreichen dieser Meilensteine angesehen: Da als schwerer Phänotyp hier die fehlende Kopfkontrolle zu Monat 24 für die NHDB, nicht jedoch für die AADC-Studien ausschlaggebend war, ist es fraglich, ob beide Populationen die gleiche Wahrscheinlichkeit zum Erreichen der Meilensteine im weiteren Verlauf aufwiesen. Daher wurden auch diese Analysen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

4.3 Mortalität

In der Studie AADC-010 verstarb ein Kind (10 %). In der Studie AADC-011 wurde kein Todesfall beobachtet. Laut Studienbericht verstarb in der Studie AADC-CU/1601 ein Kind (13 %) 4 Monate nach der Beendigung der 60-monatigen Beobachtungsdauer.

Zusammenfassende Einschätzung zur Mortalität

Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs und des fehlenden validen Vergleichs ist eine abschließende Einschätzung zu Effekten in der Kategorie „Mortalität“ nicht möglich.

4.4 Morbidität

Für die Nutzenbewertung herangezogen wurden die Endpunkte basierend auf Erhebungen mittels PDMS-2, AIMS und BSID-III. Es wird darauf hingewiesen, dass für keines dieser Instrumente Nachweise der Änderungssensitivität vorliegen.

Der pU legte für diese Endpunkte in Modul 4 [26] gepoolte Ergebnisse aus den AADC-Studien vor. Diese wurden für die Nutzenbewertung jedoch nicht berücksichtigt. Hintergrund sind nicht nachvollziehbare Angaben zu Werten aus Studienvisiten, die nach der maximalen Beobachtungsdauer der betreffenden AADC-Studien liegen. Es wird davon ausgegangen, dass diese Werte im verwendeten Modell mit wiederholten Messungen verwendet wurden, die so zu Diskrepanzen zwischen den Ergebnissen in den Studienberichten zu Modul 4 führten. Für die Nutzenbewertung wurden daher nur die Ergebnisse aus den Studienberichten der Einzelstudien herangezogen.

Als übergeordnete Kritik der folgenden Ergebnisbeschreibungen sei darauf hingewiesen, dass die Auswertungen allein auf Basis von Absolutwerten durchgeführt wurden. Für die nachfolgenden Instrumente liegen jeweils Referenzwerte vor, die normierte Auswertungen ermöglicht hätten. Damit bleibt unklar, ob zunehmende Effekte ebenfalls eine Annäherung an eine Normpopulation bedeuten könnten oder allein auf einen zunehmenden Entwicklungsstand zurückzuführen sein könnten.

PDMS-2

Die Veränderung zwischen Monat 12 und Baseline lag in den AADC-Studien zwischen 59 und 65 Punkten. In den Studien AADC-010 und AADC-CU/1601 konnten Veränderungen zwischen Monat 36 und Baseline berechnet werden, welche bei 110 und 101 Punkten lagen. Die Veränderungen deuten darauf hin, dass die Kinder im Vergleich zu Baseline eine bessere Funktion aufwiesen. Da aber keine Angaben identifiziert wurden, welches Maximum der PDMS-2-Gesamtwert annehmen kann, ist eine weitergehende Interpretation dieser Veränderungen nicht möglich.

Der Meilenstein „Vollständige Kopfkontrolle“ wurde zu Monat 12 von jeweils einem Kind in den Studien AADC-010 (10 %) und AADC-011 (33 %) und von 4 Kindern (50 %) in der Studie AADC-CU/1601 erreicht. Bis Monat 24 erreichten 5 Kinder (50 %) in der Studie AADC-010 die vollständige Kopfkontrolle. „Sitzen ohne Unterstützung“ erreichten insgesamt 7 Kinder (33 %) der AADC-Studien und den Meilenstein „Stehen ohne Unterstützung“ 4 Kinder (19 %). Kein Kind erreichte zum Ende der Beobachtungszeiten den Meilenstein „Gehen mit Unterstützung“.

AIMS

Veränderungen im AIMS-Gesamtwert konnten in den Studien AADC-010 und AADC-011 berechnet werden. Die Veränderung von Baseline zu Monat 12 betrug 17 und 14 Punkte. In der Studie AADC-010 betrug die Veränderung zu Monat 36 25 Punkte. Bei einem maximalen Gesamtwert von 58 Punkten und den sehr niedrigen Ausgangswerten in den AADC-Studien kann daher von einer besseren motorischen Funktion zu diesem Zeitpunkt bei den Studienteilnehmenden im Vergleich zu Baseline ausgegangen werden.

BSID-III – Sprachskala und kognitive Skala

Dieses Instrument wurde ausschließlich in den Studien AADC-010 und AADC-011 eingesetzt. Im Vergleich zu Baseline wurden in der kognitiven Skala zu Monat 12 Veränderungen um 11 und 7 Punkte, in der Studie AADC-010 darüber hinaus zu Monat 36 um 18 Punkte erzielt. Geringe Veränderungen zeigten sich in den Sprachskalen: Zwischen Baseline und Monat 12 wurden Veränderungen um 4 Punkte und 1 Punkt (und 7 Punkte zu Monat 36) in der Skala „Expressive Kommunikation“ beobachtet. In der Skala „Rezeptive Kommunikation“ betrug die Veränderung zwischen Baseline und Monat 12 6 und 2 Punkte (und 7 Punkte zu Monat 36).

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

Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität

Es zeigen sich im Gesamtwert der PDMS-2 und AIMS sowie der kognitiven Skala und den Sprachskalen der BSID-III positive Veränderungen. Aufgrund des fehlenden validen Vergleichs, des geringen Stichprobenumfangs, der Auswertung als Absolutwerte bei möglichen Alterseffekten und den teilweise unbekanntem Skalenspannweiten ist eine abschließende Interpretation der beobachteten Effekte nicht möglich.

4.5 Lebensqualität

Es wurden keine Ergebnisse zur Lebensqualität vorgelegt.

4.6 Sicherheit

Bei allen Kindern traten in den Studienverläufen UE auf. Am häufigsten entfielen diese auf die Systemorganklassen „Erkrankungen des Nervensystems“ (100 % in den AADC-Studien) im Preferred Term „Dyskinesie“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (100 % in den AADC-Studien) in den Preferred Terms „Gastroenteritis“, „Pneumonie“ und „Infektion der oberen Atemwege“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (90 % in der Studie AADC-010, 100 % in den Studien AADC-011 und AADC-CU/1601) im Preferred Term „Fieber“ und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (90 % in der Studie AADC-010, 67 % in der Studie AADC-011, 100 % in der Studie AADC-CU/1601) in den Preferred Terms „Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich“ und „Diarrhö“.

Auch von SUE war ein Großteil der Kinder betroffen. Die entfielen am häufigsten auf die Systemorganklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und den Preferred Term „Pneumonie“. In der Studie AADC-011 waren zudem alle Kinder von SUE im Preferred Term „Dehydratation“ der Systemorganklasse „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ betroffen.

Schwere UE und UE von besonderem Interesse wurden in den Studien nicht erfasst.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Es wurden zahlreiche UE und SUE beobachtet, die auch Ereignisse aus der Kategorie „Morbidität“ enthalten könnten. Eine abschließende Einschätzung zur Sicherheit ist aufgrund des fehlenden validen Vergleichs und des geringen Stichprobenumfangs nicht möglich.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Eladocagene Exuparvovec ist zugelassen für die Behandlung von Patientinnen und Patienten im Alter ab 18 Monaten mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines AADC-Mangels mit einem schweren Phänotyp. Die Nutzenbewertung von Eladocagene Exuparvovec basiert auf den zulassungsbegründenden Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601. Es handelt sich bei den Studien AADC-010 und AADC-011 um prospektive, monozentrische, einarmige Phase-I/II- bzw. Phase-IIb-Studien zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Eladocagene Exuparvovec bei Kindern mit AADC-Mangel. Studie AADC-CU/1601 ist eine zunächst prospektiv durchgeführte, einarmige, monozentrische Studie zur Verabreichung von Eladocagene Exuparvovec im Rahmen eines Härtefallprogramms. Es schloss sich eine retrospektive Phase zur Nachbeobachtung der Wirksamkeit und Sicherheit an.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studien werden in den folgenden Tabellen zusammengefasst. Aufgrund der einarmigen Studiendesigns besteht für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotential.

Weitergehende, über die Angaben in den nachfolgenden zusammenfassenden Tabellen hinausgehende, Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 21: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie AADC-010

Studie AADC-010 Darstellung der Ergebnisse	Eladocagene Exuparvovec N = 10	
Mortalität	<i>n (%)</i> ¹⁾	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>
Todesfälle	10 (100)	1 (10)
Morbidität		
PDMS-2-Gesamtwert ²⁾	<i>n (%)</i> ³⁾	<i>LS-Mean-Differenz [95%-KI]</i> ⁴⁾
Monat 36 Veränderung zu Baseline	8 (80)	110,3 [87,3; 133,3] ⁵⁾
Erreichen von Meilensteinen bis Monat 24	<i>n (%)</i> ³⁾	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>
Vollständige Kopfkontrolle ⁶⁾	10 (100)	5 (50)
Sitzen ohne Unterstützung ⁷⁾	10 (100)	3 (30)
Stehen mit Unterstützung ⁸⁾	10 (100)	2 (20)
Gehen mit Unterstützung ⁹⁾	10 (100)	0 (0)
AIMS-Gesamtwert ¹⁰⁾	<i>n (%)</i> ³⁾	<i>LS-Mean-Differenz [95%-KI]</i> ⁴⁾
Monat 36 Veränderung zu Baseline	8 (80)	24,5 [16,7; 32,3] ⁵⁾
BSID-III – Kognitive Skala ²⁾	<i>n (%)</i> ³⁾	<i>LS-Mean-Differenz [95%-KI]</i> ⁴⁾
Monat 36 Veränderung zu Baseline	8 (80)	18,0 [14,1; 21,8] ⁵⁾
BSID-III – Expressive Kommunikation ²⁾	<i>n (%)</i> ³⁾	<i>LS-Mean-Differenz [95%-KI]</i> ⁴⁾
Monat 36 Veränderung zu Baseline	8 (80)	6,6 [4,6; 8,6] ⁵⁾
BSID-III – Rezeptive Kommunikation ²⁾	<i>n (%)</i> ³⁾	<i>LS-Mean-Differenz [95%-KI]</i> ⁴⁾
Monat 36 Veränderung zu Baseline	8 (80)	6,6 [5,6; 7,6] ⁵⁾
Sicherheit		
Sicherheit bis Monat 24	<i>n (%)</i> ¹⁾	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>
Unerwünschte Ereignisse	10 (100)	10 (100)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	10 (100)	8 (80)

¹⁾ Auswertung auf Basis der Sicherheitspopulation.

²⁾ Höhere Werte stehen für eine bessere Funktion. Es wurden keine Angaben identifiziert, welcher Gesamtwert maximal erreicht werden kann.

³⁾ Auswertung auf Basis der ITT-Population. Berichtet wird der Anteil mit verfügbaren Werten.

⁴⁾ Analyse mit wiederholten Messungen mit Zeitpunkt, Alter bei der Gentherapie (in Monaten) und dem Ausgangswert als feste Effekte unter Berücksichtigung der Messwertwiederholungen pro Person.

⁵⁾ Abweichende Angabe in Modul 4.

⁶⁾ Erreichen eines Werts von „2“ im PDMS-2-Item 10 der Subskala „Grobmotorik – Balance“, indem das Kind an der Hüfte gestützt sitzt und den Kopf ausrichtet, während es den Kopf dreht, um einem Spielzeug 8 Sekunden lang zu folgen.

⁷⁾ Erreichen eines Werts von „2“ im PDMS-2-Item 14 der Subskala „Grobmotorik – Balance“, indem das Kind ohne Unterstützung sitzt und das Gleichgewicht 60 Sekunden lang in einer sitzenden Position hält.

⁸⁾ Erreichen eines Werts von „2“ im PDMS-2-Item 28 der Subskala „Grobmotorik – Bewegung“, indem das Kind mindestens 4 abwechselnde Schritte macht, entweder an Ort und Stelle oder in Vorwärtsbewegung, wobei die Hände der Prüfungsperson um den Rumpf des Kindes gelegt wurden.

⁹⁾ Erreichen eines Werts von „2“ im PDMS-2-Item 34 der Subskala „Grobmotorik – Bewegung“, indem das Kind mindestens 8 Fuß (2,4 Meter) mit abwechselnden Schritten gehen musste, wobei die Prüfungsperson neben dem Kind steht und nur eine Hand des Kindes hält.

¹⁰⁾ Der Gesamtwert kann Werte zwischen 0 und 58 annehmen, wobei höhere Werte für eine bessere motorische Entwicklung stehen.

Abkürzungen: AIMS: Alberta Infant Motor Scale; BSID-III: Bayley Scales of Infant Development – Third Edition; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; PDMS-2: Peabody Developmental Motor Scales – Second Edition.

Tabelle 22: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie AADC-011

Studie AADC-011 Darstellung der Ergebnisse	Eladocagene Exuparvovec N = 3	
	n (%) ¹⁾	Personen mit Ereignis, n (%)
Mortalität		
Todesfälle, n (%)	3	0 (0)
Morbidität		
PDMS-2-Gesamtwert²⁾	n (%) ³⁾	LS-Mean-Differenz [95%-KI] ⁴⁾
Monat 12 Veränderung zu Baseline	3 (100)	61,3 [45,9; 76,8] ⁵⁾
Erreichen von Meilensteinen bis Monat 12	n (%) ³⁾	Personen mit Ereignis, n (%)
Vollständige Kopfkontrolle ⁶⁾	3 (100)	1 (33)
Sitzen ohne Unterstützung ⁷⁾	3 (100)	0 (0)
Stehen mit Unterstützung ⁸⁾	3 (100)	0 (0)
Gehen mit Unterstützung ⁹⁾	3 (100)	0 (0)
AIMS-Gesamtwert¹⁰⁾	n (%) ³⁾	LS-Mean-Differenz [95%-KI] ⁴⁾
Monat 12 Veränderung zu Baseline	3 (100)	13,7 [7,6; 19,8] ⁵⁾
BSID-III – Kognitive Skala²⁾	n (%) ³⁾	LS-Mean-Differenz [95%-KI] ⁴⁾
Monat 12 Veränderung zu Baseline	3 (100)	7,0 [4,1; 9,9] ⁵⁾
BSID-III – Expressive Kommunikation²⁾	n (%) ³⁾	LS-Mean-Differenz [95%-KI] ⁴⁾
Monat 12 Veränderung zu Baseline	3 (100)	1,0 [0,3; 1,7] ⁵⁾
BSID-III – Rezeptive Kommunikation²⁾	n (%) ³⁾	LS-Mean-Differenz [95%-KI] ⁴⁾
Monat 12 Veränderung zu Baseline	3 (100)	2,0 [0,6; 3,4] ⁵⁾
Sicherheit		
Sicherheit bis Monat 12	n (%) ¹⁾	Personen mit Ereignis, n (%)
Unerwünschte Ereignisse	3 (100)	3 (100)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	3 (100)	3 (100)

¹⁾ Auswertung auf Basis der Sicherheitspopulation.

²⁾ Höhere Werte stehen für eine bessere Funktion. Es wurden keine Angaben identifiziert, welcher Gesamtwert maximal erreicht werden kann.

³⁾ Auswertung auf Basis der ITT-Population. Berichtet wird der Anteil mit verfügbaren Werten.

⁴⁾ Analyse mit wiederholten Messungen mit Zeitpunkt, Alter bei der Gentherapie (in Monaten) und dem Ausgangswert als feste Effekte unter Berücksichtigung der Messwertwiederholungen pro Person.

⁵⁾ Abweichende Angabe in Modul 4.

⁶⁾ Erreichen eines Werts von „2“ im PDMS-2-Item 10 der Subskala „Grobmotorik – Balance“, indem das Kind an der Hüfte gestützt sitzt und den Kopf ausrichtet, während es den Kopf dreht, um einem Spielzeug 8 Sekunden lang zu folgen.

⁷⁾ Erreichen eines Werts von „2“ im PDMS-2-Item 14 der Subskala „Grobmotorik – Balance“, indem das Kind ohne Unterstützung sitzt und das Gleichgewicht 60 Sekunden lang in einer sitzenden Position hält.

⁸⁾ Erreichen eines Werts von „2“ im PDMS-2-Item 28 der Subskala „Grobmotorik – Bewegung“, indem das Kind mindestens 4 abwechselnde Schritte macht, entweder an Ort und Stelle oder in Vorwärtsbewegung, wobei die Hände der Prüfungsperson um den Rumpf des Kindes gelegt wurden.

⁹⁾ Erreichen eines Werts von „2“ im PDMS-2-Item 34 der Subskala „Grobmotorik – Bewegung“, indem das Kind mindestens 8 Fuß (2,4 Meter) mit abwechselnden Schritten gehen musste, wobei die Prüfungsperson neben dem Kind steht und nur eine Hand des Kindes hält.

¹⁰⁾ Der Gesamtwert kann Werte zwischen 0 und 58 annehmen, wobei höhere Werte für eine bessere motorische Entwicklung stehen.

Abkürzungen: AIMS: Alberta Infant Motor Scale; BSID-III: Bayley Scales of Infant Development – Third Edition; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; PDMS-2: Peabody Developmental Motor Scales – Second Edition.

Tabelle 23: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie AADC-CU/1601

Studie AADC-CU/1601 Darstellung der Ergebnisse	Eladocagene Exuparvovec N = 8	
	n (%) ¹⁾	Personen mit Ereignis, n (%)
Mortalität		
Todesfälle, n (%)	8 (100)	1 (13)
Morbidität		
PDMS-2-Gesamtwert²⁾	n (%) ³⁾	LS-Mean-Differenz [95%-KI] ⁴⁾
Monat 36 Veränderung zu Baseline	6 (75)	101,4 [76,7; 126,2] ⁵⁾
Erreichen von Meilensteinen bis Monat 60	n (%) ³⁾	Personen mit Ereignis, n (%)
Vollständige Kopfkontrolle ⁶⁾	8 (100)	4 (50)
Sitzen ohne Unterstützung ⁷⁾	8 (100)	4 (50)
Stehen mit Unterstützung ⁸⁾	8 (100)	2 (25)
Gehen mit Unterstützung ⁹⁾	8 (100)	0 (0)
AIMS-Gesamtwert¹⁰⁾	n (%) ³⁾	LS-Mean-Differenz [95%-KI] ⁴⁾
Veränderung zu Baseline	_ ¹¹⁾	_ ¹¹⁾
Sicherheit		
Sicherheit bis Monat 60	n (%) ¹⁾	Personen mit Ereignis, n (%)
Unerwünschte Ereignisse	8 (100)	8 (100)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	8 (100)	7 (88)

¹⁾ Auswertung auf Basis der Sicherheitspopulation.

²⁾ Höhere Werte stehen für eine bessere Funktion. Es wurden keine Angaben identifiziert, welcher Gesamtwert maximal erreicht werden kann.

³⁾ Auswertung auf Basis der ITT-Population. Berichtet wird der Anteil mit verfügbaren Werten.

⁴⁾ Analyse mit wiederholten Messungen mit Zeitpunkt, Alter bei der Gentherapie (in Monaten) und dem Ausgangswert als feste Effekte unter Berücksichtigung der Messwertwiederholungen pro Person.

⁵⁾ Abweichende Angabe in Modul 4.

⁶⁾ Erreichen eines Werts von „2“ im PDMS-2-Item 10 der Subskala „Grobmotorik – Balance“, indem das Kind an der Hüfte gestützt sitzt und den Kopf ausrichtet, während es den Kopf dreht, um einem Spielzeug 8 Sekunden lang zu folgen.

⁷⁾ Erreichen eines Werts von „2“ im PDMS-2-Item 14 der Subskala „Grobmotorik – Balance“, indem das Kind ohne Unterstützung sitzt und das Gleichgewicht 60 Sekunden lang in einer sitzenden Position hält.

⁸⁾ Erreichen eines Werts von „2“ im PDMS-2-Item 28 der Subskala „Grobmotorik – Bewegung“, indem das Kind mindestens 4 abwechselnde Schritte macht, entweder an Ort und Stelle oder in Vorwärtsbewegung, wobei die Hände der Prüfungsperson um den Rumpf des Kindes gelegt wurden.

⁹⁾ Erreichen eines Werts von „2“ im PDMS-2-Item 34 der Subskala „Grobmotorik – Bewegung“, indem das Kind mindestens 8 Fuß (2,4 Meter) mit abwechselnden Schritten gehen musste, wobei die Prüfungsperson neben dem Kind steht und nur eine Hand des Kindes hält.

¹⁰⁾ Der Gesamtwert kann Werte zwischen 0 und 58 annehmen, wobei höhere Werte für eine bessere motorische Entwicklung stehen.

¹¹⁾ Rücklaufquote zu niedrig (bereits zu Baseline bei 63 %).

Abkürzungen: AIMS: Alberta Infant Motor Scale; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; PDMS-2: Peabody Developmental Motor Scales – Second Edition.

Referenzen

1. **Albers CA, Grieve AJ.** Test review: Bayley, N. (2006). Bayley scales of infant and toddler development – third edition. *Journal of Psychoeducational Assessment* 2016;25(2):180-190.
2. **Chien Y, Lee N, Tseng S, Tai C, Muramatsu S, Byrne B, 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;1(4):265-273.
3. **European Medicines Agency (EMA).** Rapporteurs day 150 joint CHMP and PRAC response assessment report: eladocagene exuparvovec (Upstaza), EMEA/H/C5352 [unveröffentlicht]. 29.12.2020.
4. **European Medicines Agency (EMA).** Upstaza: European public assessment report EMEA/H/C/005352/0000 [online]. 19.05.2022. Amsterdam (NED): EMA; 2022. [Zugriff: 22.08.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/upstaza-epar-public-assessment-report_en.pdf.
5. **European Medicines Agency (EMA).** Upstaza: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EPAR Product information) [online]. Amsterdam (NED): EMA; 2022. [Zugriff: 22.08.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/upstaza-epar-product-information_en.pdf.
6. **Folio MR, Fewell RR.** Peabody Developmental Motor Scales–Second Edition (PDMS-2) examiner's manual. Austin: Pro Ed; 2000.
7. **Hwang AW, Weng LJ, Liao HF.** Construct validity of the Comprehensive Developmental Inventory for Infants and Toddlers. *Pediatr Int* 2010;52(4):598-606.
8. **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;104(10):731-737.
9. **Liao HF, Yao G, Wang TM.** Concurrent validity in Taiwan of the Comprehensive Developmental Inventory for Infants and Toddlers who were full-term infants. *Percept Mot Skills* 2008;107(1):29-44.
10. **National Taiwan University Hospital.** A clinical trial for treatment of aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency using AAV2-HAADC – an expansion [online]. NCT02926066. In: *ClinicalTrials.gov*. 16.11.2021. [Zugriff: 22.08.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02926066>.
11. **National Taiwan University Hospital.** A phase I/II clinical trial for treatment of aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency using AAV2-HAADC [online]. NCT01395641. In: *ClinicalTrials.gov*. 11.08.2021. [Zugriff: 22.08.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01395641>.
12. **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;83 Suppl 2:S46-50.
13. **PTC Therapeutics.** A clinical trial for treatment of aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency using AAV2-HAADC: an expansion; documentation of statistical methods and interim analysis plans [unveröffentlicht]. 2019.
14. **PTC Therapeutics.** A clinical trial for treatment of aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency using AAV2-HAADC: an expansion; Dokumentation Protokollversionen AADC-011 [unveröffentlicht]. 2019.

15. **PTC Therapeutics.** A clinical trial for treatment of aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency using AAV2-HAADC: an expansion; interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.
16. **PTC Therapeutics.** A clinical trial for treatment of aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency using AAV2-HAADC: an expansion; protocol and protocol amendments, version 4.0 [unveröffentlicht]. 2019.
17. **PTC Therapeutics.** Compassionate use treatment with AGIL-AADC in patients with AADC deficiency: clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.
18. **PTC Therapeutics.** Compassionate use treatment with AGIL-AADC in patients with AADC deficiency: documentation of statistical methods and interim analysis plan, version 4.1 [unveröffentlicht]. 2019.
19. **PTC Therapeutics.** Compassionate use treatment with AGIL-AADC in patients with AADC deficiency: Dokumentation Protokollversionen [unveröffentlicht]. 2019.
20. **PTC Therapeutics.** Compassionate use treatment with AGIL-AADC in patients with AADC deficiency: protocol and protocol amendments, version 2.0 [unveröffentlicht]. 2019.
21. **PTC Therapeutics.** Natural history database of subjects with AADC deficiency: statistical analysis plan; version 1.0 [unveröffentlicht]. 2021.
22. **PTC Therapeutics.** A phase 1/2 clinical trial for treatment of aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency using AAV2-HAADC: documentation of statistical methods and interim analysis plans; version 3.0 [unveröffentlicht]. 2019.
23. **PTC Therapeutics.** A phase 1/2 clinical trial for treatment of aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency using AAV2-HAADC: Dokumentation Protokollversionen [unveröffentlicht]. 2019.
24. **PTC Therapeutics.** A phase 1/2 clinical trial for treatment of aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency using AAV2-HAADC: interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.
25. **PTC Therapeutics International Limited.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 3 A: Eladocagene exuparvovec (Upstaza), Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangel; Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [unveröffentlicht]. 25.07.2022.
26. **PTC Therapeutics International Limited.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A/B: Eladocagene exuparvovec (Upstaza); Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangel, Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 15.08.2022.
27. **Tai CH, Lee NC, Chien YH, Byrne BJ, Muramatsu SI, Tseng SH, et al.** Long-term efficacy and safety of eladocagene exuparvovec in patients with AADC deficiency. *Mol Ther* 2022;30(2):509-518.
28. **Wang TM, Su CW, Liao HF, Lin LY, Chou KS, Lin SH.** The standardization of the comprehensive developmental inventory for infants and toddlers. *Psychol Test* 1998;45:19-46.
29. **Wassenberg T, Molero-Luis M, Jeltsch K, Hoffmann GF, Assmann B, Blau N, et al.** Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):12.

Anhang

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

Ergebnisse zu Meilensteinen basierend auf PDMS-2	AADC-Studien gepoolt N = 21	NHDB N = 46
Vollständige Kopfkontrolle		
Erreichen der vollständigen Kopfkontrolle ¹⁾ , n (%)	13 (61,9) ²⁾	3 (6,5)
Zensierungen	k. A.	k. A.
Mediane Beobachtungszeit	k. A.	k. A.
Medianes Alter bei Erreichen der Kopfkontrolle	k. A.	k. A.
Hazard Ratio [95%-KI] ³⁾ ; p-Wert ³⁾	8,5 [2,4; 29,9]; 0,0008	
Sitzen ohne Unterstützung		
Erreichen des Sitzens ohne Unterstützung ⁴⁾ , n (%)	10 (47,6) ²⁾	2 (4,3)
Zensierungen	k. A.	k. A.
Mediane Beobachtungszeit	k. A.	k. A.
Medianes Alter bei Erreichen des Sitzens ohne Unterstützung	k. A.	k. A.
Hazard Ratio [95%-KI] ³⁾ ; p-Wert ³⁾	9,1 [2,0; 41,5]; 0,0045	

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

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

³⁾ Post hoc berechnet für das Modul 4 mittels Cox-Modell. Keine Informationen zum Modellaufbau identifiziert.

⁴⁾ Für die AADC-Studien: Erreichen eines Werts von „2“ im PDMS-2-Item 14 der Subskala „Grobmotorik – Balance“, indem das Kind ohne Unterstützung sitzt und das Gleichgewicht 60 Sekunden lang in einer sitzenden Position hält. Für die NHDB nicht vollständig nachvollziehbar, wie das Erreichen des Meilensteins mit Altersangabe abgeleitet wurde.

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

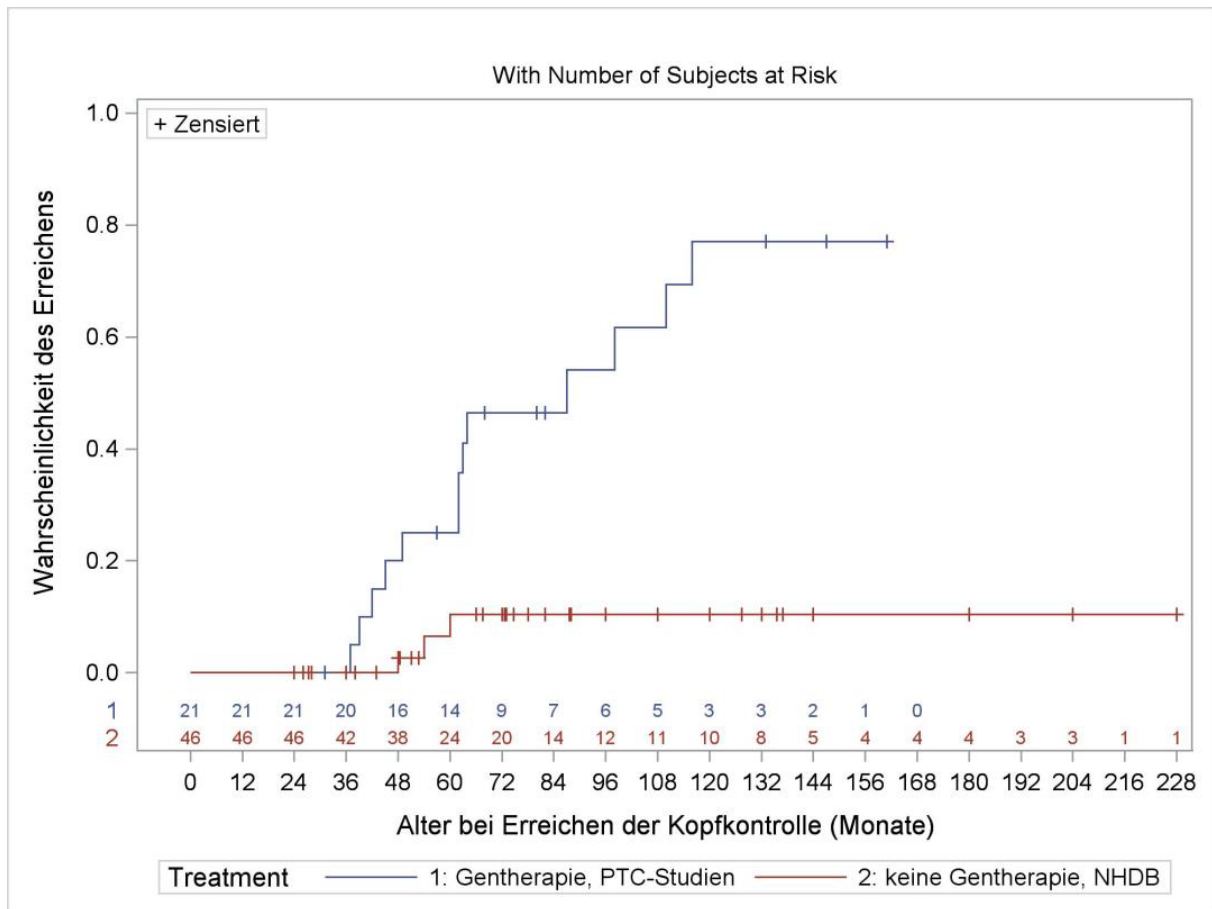


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zu „Alter bei Erreichen der Kopfkontrolle“ in den AADC-Studien (gepoolt) und der NHDB [26]

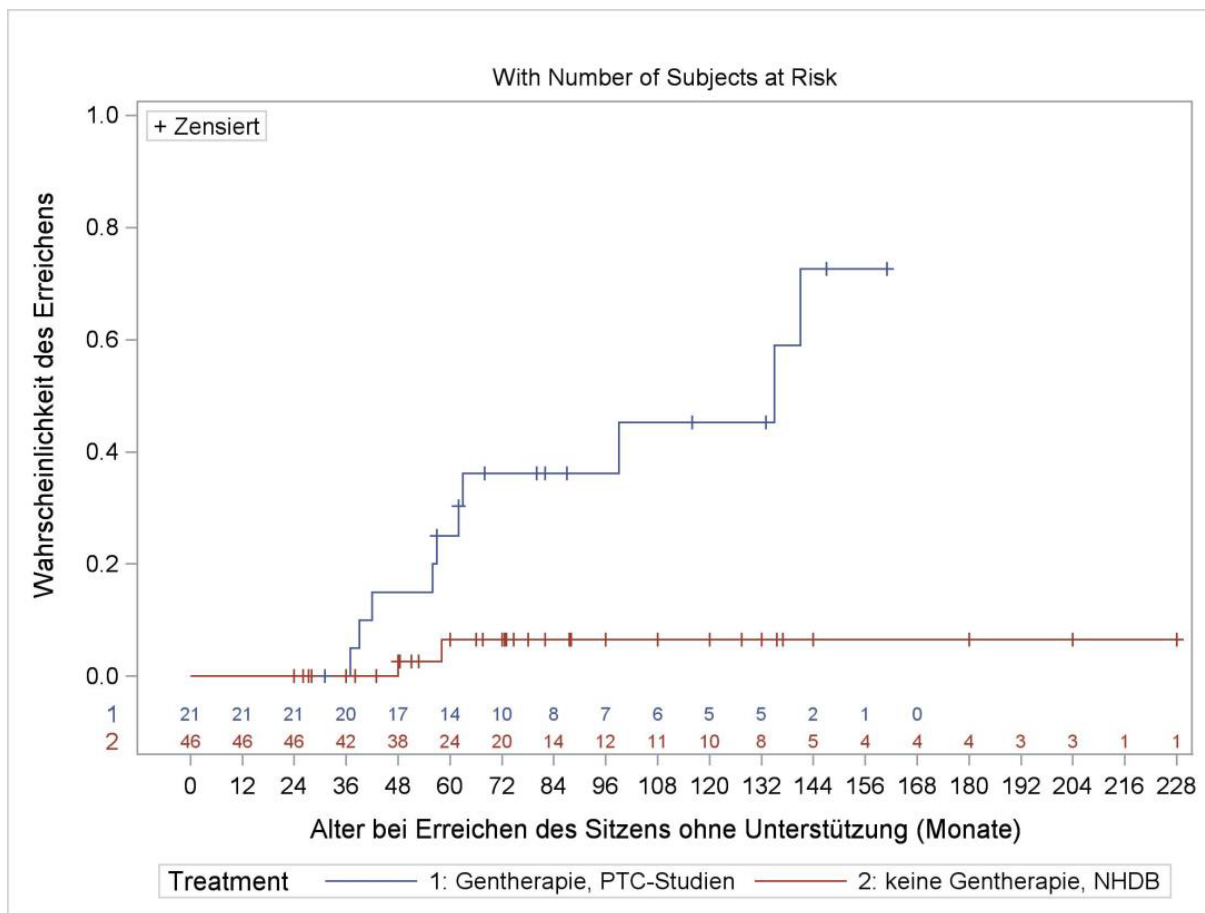


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zu „Alter bei Erreichen des Sitzens ohne Unterstützung“ in den AADC-Studien (gepoolt) und der NHDB [26]

Tabelle 25: Ergebnisse zum PDMS-2-Gesamtwert der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601; ITT-Population

Ergebnisse zum PDMS-2-Gesamtwert ¹⁾	AADC-010 N = 10	AADC-011 N = 3	AADC-CU/1601 N = 8	Gepoolt N = 21
<i>Absolutwert zu Baseline</i>				
n (%)	10 (100)	3 (100)	8 (100)	21 (100)
Mittelwert (SD)	9,5 (3,9)	14,7 (10,0)	8,8 (5,4)	10,0 (5,6)
Median (min; max)	10,0 (4,0; 15,0)	11,0 (7,0; 26,0)	7,50 (2,0; 16,0)	10,0 (2,0; 26,0)
<i>Veränderung zu Monat 12</i>				
n (%)	9 (90)	3 (100)	6 (75)	18 (86)
LS Mean [95%-KI] ²⁾	65,3 [42,8; 89,2] ³⁾	61,3 [45,9; 76,8] ³⁾	59,4 [34,7; 84,2] ³⁾	61,9 [42,0; 81,8] ⁴⁾
<i>Veränderung zu Monat 24</i>				
n (%)	9 (90)	k. A. ³⁾⁵⁾	5 (63)	17 (84) ⁸⁾
LS Mean [95%-KI] ²⁾	94,5 [72,1; 116,9] ³⁾	-. ⁵⁾	-. ⁶⁾	92,4 [72,4; 112,4]
<i>Veränderung zu Monat 36</i>				
n (%)	8 (80)	k. A. ³⁾⁵⁾	6 (75)	16 (76) ⁸⁾
LS Mean [95%-KI] ²⁾	110,3 [87,3; 133,3] ³⁾	-. ⁵⁾	101,4 [76,7; 126,2] ³⁾	108,2 [88,0; 128,4]
<i>Veränderung zu Monat 48</i>				
n (%)	5 (50) ³⁾	-. ⁷⁾	4 (50)	12 (57) ⁹⁾
LS Mean [95%-KI] ²⁾	-. ⁶⁾	-. ⁷⁾	-. ⁶⁾	-. ⁶⁾
<i>Veränderung zu Monat 60</i>				
n (%)	5 (50) ³⁾	-. ⁷⁾	4 (50)	12 (57) ⁹⁾
LS Mean [95%-KI] ²⁾	-. ⁶⁾	-. ⁷⁾	-. ⁶⁾	-. ⁶⁾

¹⁾ Höhere Werte stehen für eine bessere Funktion. Es wurden keine Angaben identifiziert, welcher Gesamtwert maximal erreicht werden kann.

²⁾ Analyse mit wiederholten Messungen mit Zeitpunkt, Alter bei der Gentherapie (in Monaten) und dem Ausgangswert als feste Effekte unter Berücksichtigung der Messwertwiederholungen pro Person.

³⁾ Abweichende Angabe in Modul 4.

⁴⁾ Post hoc berechnet. Angabe aus Modul 4.

⁵⁾ Mit einer maximalen Beobachtungsdauer von 12,6 Monaten in der Studie AADC-011 ist die Rücklaufquote von n = 3 (100 %) zu Monat 24 und n = 2 (67 %) zu Monat 36 in Modul 4 nicht nachvollziehbar.

⁶⁾ Anteil vorhandener Werte zu gering im Vergleich zur ITT-Population.

⁷⁾ Beobachtungsdauer zu kurz.

⁸⁾ Auf Grundlage der Angaben in den Studienberichten sollten Messungen von n = 14 (67 %) vorliegen.

⁹⁾ Auf Grundlage der Angaben in den Studienberichten sollten Messungen von n = 9 (43 %) vorliegen.

¹⁰⁾ Auf Grundlage der Angaben in den Studienberichten sollten Messungen von n = 5 (24 %) vorliegen.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; PDMS-2: Peabody Developmental Motor Scales – Second Edition; SD: Standardabweichung.

Tabelle 26: Erreichen motorischer Meilensteine in den Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601; ITT-Population

Erreichen motorischer Meilensteine	AADC-010 N = 10 n (%)	AADC-011 N = 3 n (%)	AADC-CU/1601 N = 8 n (%)	Gepoolt N = 21 n (%)
Vollständige Kopfkontrolle¹⁾				
Baseline	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Monat 1 bis Monat 12	1 (10)	1 (33)	4 (50)	13 (62) ³⁾
Monat 1 bis Monat 24	5 (50)	- ²⁾	4 (50)	
Monat 1 bis Monat 60	- ²⁾³⁾	- ²⁾	4 (50)	
Sitzen ohne Unterstützung⁴⁾				
Baseline	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Monat 1 bis Monat 12	1 (10)	0 (0)	2 (25)	10 (48) ³⁾
Monat 1 bis Monat 24	3 (30)	- ²⁾	4 (50)	
Monat 1 bis Monat 60	- ²⁾	- ²⁾	4 (50)	
Stehen mit Unterstützung⁵⁾				
Baseline	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Monat 1 bis Monat 12	0 (0)	0 (0)	0 (0)	k. A.
Monat 1 bis Monat 24	2 (20)	- ²⁾	0 (0)	
Monat 1 bis Monat 60	- ²⁾	- ²⁾	2 (25)	
Gehen mit Unterstützung⁶⁾				
Baseline	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Monat 1 bis Monat 12	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (21) ³⁾
Monat 1 bis Monat 24	0 (0)	- ²⁾	0 (0)	
Monat 1 bis Monat 60	- ²⁾	- ²⁾	0 (0)	

¹⁾ Erreichen eines Werts von „2“ im PDMS-2-Item 10 der Subskala „Grobmotorik – Balance“, indem das Kind an der Hüfte gestützt sitzt und den Kopf ausrichtet, während es den Kopf dreht, um einem Spielzeug 8 Sekunden lang zu folgen.

²⁾ Beobachtungsdauer zu kurz. Abweichende Angaben in Modul 4. Es ist unklar, warum im Modul 4 Ergebnisse für Zeitpunkte nach der maximalen Beobachtungsdauer von 49,1 Monaten in Studie AADC-010, von 12,6 Monaten in Studie AADC-011 und von 68,3 Monaten in Studie AADC-CU/1601 (vgl. Tabelle 11) berichtet werden.

³⁾ Angabe aus Modul 4. Ergibt sich nicht aus den Inzidenzen der hier berichteten Zeiträume auf Basis der Angaben aus den Studienberichten.

⁴⁾ Erreichen eines Werts von „2“ im PDMS-2-Item 14 der Subskala „Grobmotorik – Balance“, indem das Kind ohne Unterstützung sitzt und das Gleichgewicht 60 Sekunden lang in einer sitzenden Position hält.

⁵⁾ Erreichen eines Werts von „2“ im PDMS-2-Item 28 der Subskala „Grobmotorik – Bewegung“, indem das Kind mindestens 4 abwechselnde Schritte macht, entweder an Ort und Stelle oder in Vorwärtsbewegung, wobei die Hände der Prüfungsperson um den Rumpf des Kindes gelegt wurden.

⁶⁾ Erreichen eines Werts von „2“ im PDMS-2-Item 34 der Subskala „Grobmotorik – Bewegung“, indem das Kind mindestens 8 Fuß (2,4 Meter) mit abwechselnden Schritten gehen musste, wobei die Prüfungsperson neben dem Kind steht und nur eine Hand des Kindes hält.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; PDMS-2: Peabody Developmental Motor Scales – Second Edition.

Tabelle 27: Ergebnisse zum AIMS-Gesamtwert der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601; ITT-Population

Ergebnisse zum AIMS-Gesamtwert ¹⁾	AADC-010 N = 10	AADC-011 N = 3	AADC-CU/1601 N = 8	Gepoolt N = 21
<i>Absolutwert zu Baseline</i>				
n (%)	10 (100)	3 (100)	5 (63) - ²⁾	18 (86)
Mittelwert (SD)	1,60 (1,0)	4,0 (3,5)	- ²⁾	2,3 (1,9)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 4,0)	2,0 (2,0; 8,0)	- ²⁾	2,0 (0,0; 8,0)
<i>Veränderung zu Monat 12</i>				
n (%)	9 (90)	3 (100)	4 (50) - ²⁾	16 (76)
LS Mean [95%-KI] ³⁾	16,5 [9,2; 23,9] ⁴⁾	13,7 [7,6; 19,8] ⁴⁾	- ²⁾	15,5 [9,4; 21,6] ⁵⁾
<i>Veränderung zu Monat 24</i>				
n (%)	9 (90)	k. A. ⁴⁾⁶⁾	3 (38) - ²⁾	15 (71) ⁷⁾
LS Mean [95%-KI] ³⁾	23,1 [15,7; 30,5] ⁴⁾	- ⁶⁾	- ²⁾	22,6 [16,5; 28,8] ⁵⁾
<i>Veränderung zu Monat 36</i>				
n (%)	8 (80)	k. A. ⁴⁾⁶⁾	4 (50) - ²⁾	14 (67) ⁷⁾
LS Mean [95%-KI] ³⁾	24,5 [16,7; 32,3] ⁴⁾	- ⁶⁾	- ²⁾	- ²⁾
<i>Veränderung zu Monat 48</i>				
n (%)	5 (50) ⁴⁾	- ⁸⁾	4 (50) - ²⁾	12 (57) ⁹⁾
LS Mean [95%-KI] ³⁾	- ²⁾	- ⁸⁾	- ²⁾	- ²⁾
<i>Veränderung zu Monat 60</i>				
n (%)	k. A. ⁴⁾	- ⁸⁾	3 (38) - ²⁾	7 (33) - ²⁾
LS Mean [95%-KI] ³⁾	- ⁸⁾	- ⁸⁾	- ²⁾	- ²⁾

¹⁾ Der Gesamtwert kann Werte zwischen 0 und 58 annehmen, wobei höhere Werte für eine bessere motorische Entwicklung stehen.

²⁾ Anteil vorhandener Werte zu gering im Vergleich zur ITT-Population.

³⁾ Analyse mit wiederholten Messungen mit Zeitpunkt, Alter bei der Gentherapie (in Monaten) und dem Ausgangswert als feste Effekte unter Berücksichtigung der Messwertwiederholungen pro Person.

⁴⁾ Abweichende Angabe in Modul 4.

⁵⁾ Post hoc berechnet. Angabe aus Modul 4.

⁶⁾ Mit einer maximalen Beobachtungsdauer von 12,6 Monaten in der Studie AADC-011 ist die Rücklaufquote von n = 3 (100 %) zu Monat 24 und n = 2 (67 %) zu Monat 36 in Modul 4 nicht nachvollziehbar.

⁷⁾ Auf Grundlage der Angaben in den Studienberichten sollten Messungen von n = 12 (57 %) vorliegen.

⁸⁾ Beobachtungsdauer zu kurz.

⁹⁾ Auf Grundlage der Angaben in den Studienberichten sollten Messungen von n = 9 (43 %) vorliegen.

Abkürzungen: AIMS: Alberta Infant Motor Scale; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; SD: Standardabweichung.

Tabelle 28: Ergebnisse der BSID-III, kognitive Skala und Sprachskalen, der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601; ITT-Population

Ergebnisse der BSID-III	AADC-010 N = 10	AADC-011 N = 3	Gepoolt N = 13
Kognitive Skala¹⁾			
<i>Absolutwert zu Baseline</i>			
n (%)	10 (100)	3 (100)	13 (100)
Mittelwert (SD)	9,8 (2,9)	14,0 (1,7)	10,8 (3,2)
Median (min; max)	9,5 (6,0; 14,0)	15,0 (12,0; 15,0)	10,0 (6,0; 15,0)
<i>Veränderung zu Monat 12</i>			
n (%)	9 (90)	3 (100)	12 (92)
LS Mean [95%-KI] ²⁾	10,6 [6,9; 14,3] ³⁾	7,0 [4,1; 9,9] ³⁾	10,6 [6,7; 14,6] ⁴⁾
<i>Veränderung zu Monat 24</i>			
n (%)	9 (90)	k. A. ³⁾⁵⁾	12 (92) ⁶⁾
LS Mean [95%-KI] ²⁾	15,2 [11,5; 19,0] ³⁾	- ³⁾	15,2 [11,2; 19,1] ⁴⁾
<i>Veränderung zu Monat 36</i>			
n (%)	8 (80)	k. A. ³⁾⁵⁾	10 (77) ⁷⁾
LS Mean [95%-KI] ²⁾	18,0 [14,1; 21,8] ³⁾	- ³⁾	18,1 [14,0; 22,2] ⁴⁾
<i>Veränderung zu Monat 48</i>			
n (%)	5 (50) ³⁾	- ⁵⁾	8 (62) ⁸⁾
LS Mean [95%-KI] ²⁾	- ⁵⁾	- ⁵⁾	- ⁹⁾
<i>Veränderung zu Monat 60</i>			
n (%)	k. A. ³⁾	- ⁵⁾	4 (31) ⁸⁾
LS Mean [95%-KI] ²⁾	- ⁵⁾	- ⁵⁾	- ⁹⁾
Expressive Kommunikation¹⁾			
<i>Absolutwert zu Baseline</i>			
n (%)	10 (100)	3 (100)	13 (100)
Mittelwert (SD)	7,3 (1,4)	9,3 (2,5)	7,8 (1,8)
Median (min; max)	7,0 (5,0; 9,0)	9,0 (7,0; 12,0)	7,0 (5,0; 12,0)
<i>Veränderung zu Monat 12</i>			
n (%)	9 (90)	3 (100)	12 (92)
LS Mean [95%-KI] ²⁾	4,2 [2,2; 6,1] ³⁾	1,0 [0,3; 1,7] ³⁾	2,8 [0,5; 5,1] ⁴⁾
<i>Veränderung zu Monat 24</i>			
n (%)	9 (90)	k. A. ³⁾⁵⁾	12 (92) ⁶⁾
LS Mean [95%-KI] ²⁾	6,1 [4,1; 8,0] ³⁾	- ³⁾	4,3 [2,0; 6,6] ⁴⁾
<i>Veränderung zu Monat 36</i>			
n (%)	8 (80)	k. A. ³⁾⁵⁾	10 (77) ⁷⁾
LS Mean [95%-KI] ²⁾	6,6 [4,6; 8,6] ³⁾	- ³⁾	5,2 [2,8; 7,5] ⁴⁾
<i>Veränderung zu Monat 48</i>			
n (%)	5 (50) ³⁾	- ⁵⁾	8 (62) ⁸⁾
LS Mean [95%-KI] ²⁾	- ⁵⁾	- ⁵⁾	- ⁹⁾
<i>Veränderung zu Monat 60</i>			
n (%)	k. A. ³⁾	- ⁵⁾	4 (31) ⁸⁾
LS Mean [95%-KI] ²⁾	- ⁵⁾	- ⁵⁾	- ⁹⁾

Ergebnisse der BSID-III	AADC-010 N = 10	AADC-011 N = 3	Gepoolt N = 13
Rezeptive Kommunikation¹⁾			
<i>Absolutwert zu Baseline</i>			
n (%)	10 (100)	3 (100)	13 (100)
Mittelwert (SD)	8,4 (1,2)	11,7 (1,2)	9,2 (1,8)
Median (min; max)	8,5 (7,0; 10,0)	11,0 (11,0; 13,0)	9,0 (7,0; 13,0)
<i>Veränderung zu Monat 12</i>			
n (%)	9 (90)	3 (100)	12 (92)
LS Mean [95%-KI] ²⁾	5,5 [4,5; 6,4] ³⁾	2,0 [0,6; 3,4] ³⁾	5,0 [3,8; 6,1] ⁴⁾
<i>Veränderung zu Monat 24</i>			
n (%)	9 (90)	k. A. ³⁾⁵⁾	12 (92) ⁶⁾
LS Mean [95%-KI] ²⁾	6,5 [5,5; 7,4] ³⁾	- ³⁾	5,8 [4,7; 6,9] ⁴⁾
<i>Veränderung zu Monat 36</i>			
n (%)	8 (80)	k. A. ³⁾⁵⁾	10 (77) ⁷⁾
LS Mean [95%-KI] ²⁾	6,6 [5,6; 7,6] ³⁾	- ³⁾	6,4 [5,2; 7,6] ⁴⁾
<i>Veränderung zu Monat 48</i>			
n (%)	5 (50) ³⁾	- ⁵⁾	8 (62) ⁸⁾
LS Mean [95%-KI] ²⁾	- ⁵⁾	- ⁵⁾	- ⁹⁾
<i>Veränderung zu Monat 60</i>			
n (%)	k. A. ³⁾	- ⁵⁾	4 (31)
LS Mean [95%-KI] ²⁾	- ⁵⁾	- ⁵⁾	- ⁹⁾

¹⁾ Höhere Werte stehen für eine bessere Funktion. Es wurden keine Angaben identifiziert, welcher Gesamtwert maximal erreicht werden kann.

²⁾ Analyse mit wiederholten Messungen mit Zeitpunkt, Alter bei der Gentherapie (in Monaten) und dem Ausgangswert als feste Effekte unter Berücksichtigung der Messwertwiederholungen pro Person.

³⁾ Abweichende Angabe in Modul 4.

⁴⁾ Post hoc berechnet. Angabe aus Modul 4.

⁵⁾ Beobachtungsdauer zu kurz.

⁶⁾ Auf Grundlage der Angaben in den Studienberichten sollten Messungen von n = 9 (69 %) vorliegen.

⁷⁾ Auf Grundlage der Angaben in den Studienberichten sollten Messungen von n = 8 (62 %) vorliegen.

⁸⁾ Auf Grundlage der Angaben in den Studienberichten sollten Messungen von n = 5 (38 %) vorliegen.

⁹⁾ Anteil vorhandener Werte zu gering im Vergleich zur ITT-Population.

Abkürzungen: BSID-III: Bayley Scales of Infant Development – Third Edition; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; SD: Standardabweichung.