

# 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: Fosdenopterin**

Datum der Veröffentlichung: 16. Juni 2025

Version 1.0

## 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 .....	9
2.3 Endpunkte .....	18
2.3.1 Mortalität.....	19
2.3.2 Morbidität.....	20
2.3.3 Lebensqualität .....	27
2.3.4 Sicherheit .....	28
2.3.5 Erhebungszeitpunkte .....	30
2.4 Statistische Methoden.....	31
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene .....	33
2.6 Indirekter Vergleich .....	33
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien.....	39
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation .....	39
3.2 Mortalität .....	41
3.3 Morbidität .....	42
3.4 Lebensqualität.....	44
3.5 Sicherheit .....	44
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	52
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Fosdenopterin .....	52
4.2 Design und Methodik der Studie.....	53
4.3 Mortalität .....	56
4.4 Morbidität .....	56
4.5 Lebensqualität.....	58
4.6 Sicherheit .....	58
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	60
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung .....	61
Referenzen .....	64
Anhang .....	65

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis .....	9
Tabelle 2: Charakterisierung der Studien MCD-501, MCD-201 und MCD-202 .....	10
Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studien MCD-501, MCD-201 und MCD-202 .....	15
Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in den Studien MCD-201 und MCD-202.....	17
Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studien MCD-201, MCD-202 und MCD-501 .....	18
Tabelle 6: Retrospektive Datenerfassung zu den berücksichtigten Endpunkten in Studie MCD-501.....	30
Tabelle 7: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in Studie MCD-201.....	30
Tabelle 8: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in Studie MCD-202.....	31
Tabelle 9: Allgemeine Angaben; Studien MCD-501 (Datenschnitt: k. A.), MCD-201 (Datenschnitt: 16.09.2022) und MCD-202 (Datenschnitt: 16.09.2022) .....	39
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation der Studien MCD-501, MCD-201 und MCD-202 .....	40
Tabelle 11: Gesamtüberleben; Studien MCD-501 (Datenschnitt: k. A.), MCD-201 (Datenschnitt: 16.09.2022) und MCD-202 (Datenschnitt: 16.09.2022), Sicherheitspopulation.....	41
Tabelle 12: Nahrungsaufnahme; Studien MCD-501 (Datenschnitt: k. A.), MCD-201 (Datenschnitt: 16.09.2022) und MCD-202 (Datenschnitt vom 16.09.2022), FAS.....	42
Tabelle 13: Wachstumsparameter (z-Scores); Studien MCD-501 (Datenschnitt: k. A.), MCD-201 (Datenschnitt: 16.09.2022) und MCD-202 (Datenschnitt: 16.09.2022), FAS .....	42
Tabelle 14: GMFCS-E&R; Studien MCD-501 (Datenschnitt: k. A.) und MCD-201 (Datenschnitt: 16.09.2022), FAS .....	43
Tabelle 15: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studien MCD-501 (Datenschnitt: k. A.), MCD-201 (Datenschnitt: 16.09.2022) und MCD-202 (Datenschnitt: 16.09.2022), Sicherheitspopulation .....	45
Tabelle 16: UE mit Inzidenz $\geq 20\%$ ; Studien MCD-501 (Datenschnitt: k. A.), MCD-201 (Datenschnitt: 16.09.2022) und MCD-202 (Datenschnitt: 16.09.2022), Sicherheitspopulation .....	45
Tabelle 17: SUE, die bei $\geq 5\%$ der Personen aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studien MCD-501 (Datenschnitt: k. A.), MCD-201 (Datenschnitt: 16.09.2022) und MCD-202 (Datenschnitt: 16.09.2022), Sicherheitspopulation.....	48
Tabelle 18: Schwere UE, die bei $\geq 5\%$ der Personen aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studien MCD-501 (Datenschnitt: k. A.), MCD-201 (Datenschnitt: 16.09.2022) und MCD-202 (Datenschnitt: 16.09.2022), Sicherheitspopulation.....	50
Tabelle 19: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien MCD-501, MCD-201 und MCD-202.....	62

Tabelle 20: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studie MCD-501 (Datenschnitt: k. A.), Sicherheitspopulation .....	66
Tabelle 21: UE mit Inzidenz $\geq 20$ %; Studien MCD-501 (Datenschnitt: k. A.) und MCD-202 (Datenschnitt: 31.10.2021), Sicherheitspopulation .....	66
Tabelle 22: SUE, die bei $\geq 5$ % der Personen aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studien MCD-501 (Datenschnitt: k. A.) und MCD-202 (Datenschnitt: 31.10.2021), Sicherheitspopulation .....	68
Tabelle 23: Schwere UE, die bei $\geq 5$ % der Personen aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie MCD-501 (Datenschnitt: k. A.), Sicherheitspopulation .....	69

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Patientenfluss der mit rcPMP und Fosdenopterin behandelten Personen, modifizierte Darstellung des EPAR.....	15
Abbildung 2: Anfangsdosis- und Titrationsplan von Fosdenopterin für Patientinnen und Patienten unter einem Jahr basierend auf dem Gestationsalter gemäß Fachinformation.....	65
Abbildung 3: Verabreichte Fosdenopterin Hydrobromid-Dosen der Studien und äquivalente Dosen für die freie Base.....	65

## Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
Bayley III	Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
cPMP	zyklisches Pyranopterin-Monophosphat (cyclic Pyranopterin Monophosphate)
EPAR	European Public Assessment Report
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GMAS	Genotyp-gematchtes Analyseset (Genotype-Matched Analysis Set)
GMFCS-E&R	Gross Motor Function Classification System – Expanded and Revised version
GMFM-88	Gross Motor Function Measure-88
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MoCD	Molybdän-Cofaktor-Mangel (Molybdenum Cofactor Deficiency)
MOCS1	Molybdän-Cofaktor-Syntheseprotein 1
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Anzahl
PFAS	Prospektives Full Analysis Set
pU	pharmazeutischer Unternehmer
rcPMP	rekombinantes aus Escherichia coli gewonnenes zyklisches Pyranopterin-Monophosphat (recombinant Escherichia coli-derived cyclic Pyranopterin Monophosphate)
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SOX	Sulfitoxidase
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
WHO	World Health Organization
WPPSI	Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence

## Hintergrund

Fosdenopterin 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.

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

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 Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Fosdenopterin 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 Fosdenopterin in seiner Sitzung am 11. Juni 2025 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 13. März 2025 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 16. Juni 2025 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

Fosdenopterin (Nulibry®) 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 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [9]:

Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Molybdän-Cofaktor-Mangel (MoCD) Typ A.

Fosdenopterin darf nur angewendet werden, wenn die Person eine bestätigte genetische Diagnose oder eine Verdachtsdiagnose von MoCD Typ A hat. Personen mit einer Verdachtsdiagnose müssen sich einem Gentest zur Bestätigung der Diagnose von MoCD Typ A unterziehen. [9]

Fosdenopterin ist ein synthetisch gewonnenes zyklisches Pyranopterin-Monophosphat (cPMP) und wird als Substratersatztherapie zur Langzeitanwendung eingesetzt. Es wird davon ausgegangen, dass es funktionell identisch mit endogenem cPMP ist und den gleichen Stoffwechsel und die gleiche Disposition durchläuft. Im „European Public Assessment Report“ (EPAR) werden Fosdenopterin und rekombinantes aus *Escherichia coli* gewonnenes zyklisches Pyranopterin-Monophosphat (rcPMP) als therapeutisch gleichwertig betrachtet. [1]

Bei Patientinnen und Patienten, die jünger als ein Jahr alt sind, wird die Fosdenopterin-Dosis über einen Zeitraum von 3 Monaten auf eine Zieldosis von 0,90 mg/kg/Tag titriert (siehe Anhang). Bei Kindern und Jugendlichen ab einem Jahr bis unter 18 Jahren sowie Erwachsenen beträgt die empfohlene Dosis von Fosdenopterin 0,90 mg/kg/Tag. [9]

## 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

### 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
<b>Studien zum Wirkstoff</b>				
MCD-501 <sup>1)</sup>	Ja	Ja	Ja	
MCD-201 <sup>1)</sup>	Ja	Ja	Ja	
MCD-202 <sup>1)</sup>	Ja	Ja	Ja	
<b>Studien zu externen Kontrollen</b>				
MCD-502 <sup>1)</sup>	Ja	Ja	Nein	Siehe Kapitel 2.6
MCD-503 <sup>2)</sup>	Nein	Nein	Nein	Siehe Kapitel 2.6

<sup>1)</sup> Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

<sup>2)</sup> Wurde im EPAR dargestellt. In Studie MCD-503 wurden zusätzliche Überlebensdaten von Patientinnen und Patienten aus den Studien MCD-501 und MCD-502 erhoben, die bei Studienende noch lebten. Insgesamt wurden 6 Personen in Studie MCD-503 nachverfolgt, die alle zuvor in Studie MCD-502 waren.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Die für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien zur Intervention entsprechen denjenigen Studien, auf denen die Einschätzungen des pU zum Zusatznutzen basieren. Der indirekte Vergleich (MCD-502 und MCD-503) wird nicht herangezogen (siehe Kapitel 2.6).

#### Zur Nutzenbewertung für Fosdenopterin herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Fosdenopterin [8]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment Report [1]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studien MCD-201, MCD-202 MCD-501, MCD-502 und MCD-503 [2,3,4,5,6]
- Fachinformation zu Fosdenopterin [9]

### 2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien

Die Nutzenbewertung von Fosdenopterin im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf den Zulassungsstudien MCD-501, MCD-201 und MCD-202. Die Studien und Interventionen werden in Tabelle 2 und Tabelle 4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studien MCD-501, MCD-201 und MCD-202

Charakteristikum	MCD-501	MCD-201	MCD-202
<b>Design und Studienablauf</b>	<b>Retrospektive Datenerhebung aus Patientenakten, multizentrisch</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der Sicherheit u. Wirksamkeit von rcPMP bei Personen mit MoCD.</li> <li>• Einschluss von Personen mit MoCD, die im Rahmen eines „Named-Patient Treatment Plan“ mit rcPMP<sup>1)</sup> behandelt wurden und deren Behandlung am oder vor dem 31.12.2013 begonnen wurde.</li> <li>• Erhebung von Daten zur Vorgeschichte von MoCD und frühere Behandlungen mit intravenösem cPMP, die in den Patientenakten dokumentiert wurden.</li> <li>• Das Ende der Studie wurde definiert als der Zeitpunkt der letzten Datenerhebung der letzten Person.</li> </ul>	<b>Prospektive einarmige Phase-II-Studie, multizentrisch (Dosisescalation)</b> <p>Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Fosdenopterin<sup>2)</sup> bei pädiatrischen Patienten mit MoCD Typ A, die mit rcPMP vorbehandelt waren.</p> <p><u>Studienperioden</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Screeningphase (Tag -21 bis -1): Patientinnen und Patienten erhalten weiterhin täglich rcPMP.</li> <li>• Behandlungsphase mit Fosdenopterin (6 Monate) inkl. Dosisescalation</li> <li>• Extensionsphase bis Fosdenopterin auf dem Markt erhältlich ist oder die Entwicklung eingestellt wird. Dosis in der letzten verträglichen Dosis.</li> </ul>	<b>Prospektive einarmige Phase-II/III-Studie, multizentrisch</b> <p>Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Fosdenopterin<sup>2)</sup> bei Neugeborenen, Säuglingen, Kindern und Jugendlichen mit MoCD Typ A.</p> <p><u>Studienperioden</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Screeningphase (Tag -1)<sup>3)</sup></li> <li>• Behandlungsphase mit Fosdenopterin (12 Monate)</li> <li>• Langzeitbehandlungsphase mit Fosdenopterin (24 Monate)</li> <li>• Weitere Behandlung nach Monat 36 möglich; Sicherheits-Follow-up alle 6 Monate.</li> </ul>
<b>Population</b>	<b>Wesentliche Einschlusskriterien</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Personen jeden Alters.</li> <li>• Diagnose von MoCD Typ A, mit Verdacht auf Typ A oder mit Typ B.</li> <li>• Vorherige Behandlung mit rcPMP.</li> </ul> <b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b> Keine definiert.	<b>Wesentliche Einschlusskriterien</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Genetisch bestätigte Diagnose von MoCD Typ A (MOCS1-Mutationen).</li> <li>• Aktuelle Behandlung mit rcPMP.</li> </ul> <b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b> Aktuelle oder geplante Behandlung mit einem anderen Prüfpräparat oder Medizinprodukt.	<b>Wesentliche Einschlusskriterien</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Personen bis 5 Jahre mit MoCD Typ A, entweder ohne Vorbehandlung mit Fosdenopterin oder mit Compassionate-Use-Behandlung (individueller Heilversuch) mit Fosdenopterin.</li> <li>• Neugeborene (Tag der Geburt bis 28 Tage zum Zeitpunkt der Verabreichung von Fosdenopterin) mit <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Diagnose eines pränatalen genetischen MoCD Typ A oder</li> <li>○ klinischen und/oder im Labor festgestellten Anzeichen und Symptomen von MoCD Typ A innerhalb der ersten 28 Tage nach d. Geburt<sup>4)</sup>.</li> </ul> </li> </ul>

Charakteristikum	MCD-501	MCD-201	MCD-202
			<p>Säuglinge (29 Tage bis &lt; 2 Jahre) oder Kleinkinder (2 bis 5 Jahre) mit einer genetisch bestätigten Diagnose von MoCD Typ A (genetische Bestätigung kann in bestimmten Fällen nach Einleitung der Behandlung mit Fosdenopterin erfolgt sein), einem biochemischen Profil sowie klinischer Präsentation im Einklang mit MoCD Typ A.</p> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere Diagnose als MoCD Typ A (kann ggf. erst nach Einleitung des Studienmedikaments festgestellt werden).</li> <li>• Erkrankung, die nach Ansicht des ärztlichen Personals eine Kontraindikation für die Therapie darstellt (z. B. Nachweis von Auffälligkeiten in Aufnahmen des Gehirns, die nicht auf MoCD Typ A zurückzuführen sind) oder die anderweitig die Teilnahme an der Studie beeinträchtigt, ein zusätzliches Risiko bedeutet oder die Beurteilung der Patientin / des Patienten erschwert.</li> <li>• Pränatale und/oder postnatale Aufnahmen des Gehirns, die auf eine kortikale oder subkortikale zystische Enzephalomalazie hindeuteten, klinisch signifikante intrakranielle Blutung oder andere Auffälligkeiten in Aufnahmen des Gehirns, die nach Ansicht des ärztlichen Personals klinisch signifikant waren.</li> <li>• Score auf der modifizierten Glasgow Coma Scale für Säuglinge und Kleinkinder &lt; 7 über mehr als 24 Stunden (galt nicht für Kinder in einem Alter von unter einem Tag).</li> </ul>

Charakteristikum	MCD-501	MCD-201	MCD-202
<b>Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten</b>	Behandelt gesamt: N = 19 Eingeschlossen: N = 15 MoCD Typ A: N = 10 <ul style="list-style-type: none"> <li>Teilnahme nur an Studie MCD-501: N = 4<sup>5)</sup></li> <li>Teilnahme an Studien MCD-501 und MCD-201: N = 6<sup>6)</sup></li> </ul> MoCD Typ B <sup>7)</sup> : N = 4 MoCD Typ unbekannt <sup>7)</sup> : N = 1	Gescreent gesamt: N = k. A. Eingeschlossen: N = 8 <ul style="list-style-type: none"> <li>Vorherige Teilnahme an Studie MCD-501: N = 6</li> <li>Vorherige Teilnahme an anderem Programm: N = 2</li> </ul>	Gescreent gesamt: N = 6 Eingeschlossen: N = 5 Intervention: N = 3 <sup>8)</sup>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte</b>	<b>13 Studienzentren</b> Australien, Deutschland, Niederlande, Tunesien, Türkei, Vereinigtes Königreich, USA <b>Studienzeitraum:</b> unklar <b>Datenschnitt</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>k. A.<sup>9)</sup></li> <li>Einwilligung zur Datenanalyse: 01.11.2012 bis 07.10.2014</li> <li>Veröffentlichung Bericht: 22.11.2016</li> <li>Veröffentlichung ergänzter Bericht: 17.01.2020</li> </ul>	<b>5 Studienzentren</b> Israel, Norwegen, Türkei, Vereinigtes Königreich <b>Studienzeitraum</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Erste Person aufgenommen: 02.04.2014</li> <li>Letzte Person Studie beendet: 03.08.2022</li> </ul> <b>Datenschnitt</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>31.10.2020 (für Zulassung)</li> <li>31.10.2021 (für Zulassung, nur Sicherheitsendpunkte)</li> <li>16.09.2022 (Datenschnitt Studienbericht)</li> </ul>	<b>3 Studienzentren</b> Israel, Norwegen, Vereinigtes Königreich <b>Studienzeitraum</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Erste Person aufgenommen: 20.06.2016</li> <li>Letzte Person Studie beendet: 13.09.2022</li> <li>Studie beendet: Oktober 2022</li> </ul> <b>Datenschnitt</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>31.10.2020 (für Zulassung)</li> <li>31.10.2021 (für Zulassung, nur Sicherheitsendpunkte)</li> <li>16.09.2022 (Datenschnitt Studienbericht)</li> </ul>

Charakteristikum	MCD-501	MCD-201	MCD-202
<b>Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<b>Erhebung von</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Überleben</li> <li>• Biomarker: SSC, Sulfit, Thiosulfat, Xanthin, Harnsäure</li> <li>• Neurologische Untersuchungen<sup>10)</sup></li> <li>• Anfälle</li> <li>• Modified Glasgow Coma Scale</li> <li>• Neurologische Bildgebung</li> <li>• Wachstumsparameter (Körpergewicht, Körperlänge, Kopfumfang)</li> <li>• Nahrungsaufnahme</li> <li>• Beurteilung der Entwicklung: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bayley III</li> <li>○ WPPSI</li> <li>○ GMFCS E&amp;R</li> </ul> </li> <li>• MoCD-Symptome und -Anzeichen<sup>11)</sup></li> <li>• Herz-Kreislauf-Überwachung, arterielle Blutgasdaten</li> <li>• Denver II<sup>12)</sup></li> <li>• Hör- und Sehtests</li> <li>• UE</li> <li>• Laborparameter</li> <li>• Vitalparameter</li> <li>• Körperliche Untersuchung</li> <li>• EEG</li> </ul>	<b>Primärer Endpunkt</b> Nicht definiert. <b>Endpunkte</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biomarker: SSC, Xanthin, Harnsäure</li> <li>• Neurologische Untersuchungen</li> <li>• Anfälle</li> <li>• Neurologische Bildgebung</li> <li>• Wachstumsparameter (Körpergewicht, Körperlänge, Kopfumfang)</li> <li>• Nahrungsaufnahme</li> <li>• Beurteilung der Entwicklung: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bayley III (für Kinder bis 3 Jahre und ältere Kinder mit starken Entwicklungsverzögerungen)</li> <li>○ WPPSI (für Kinder ab 3 Jahren)</li> <li>○ GMFCS-E&amp;R</li> </ul> </li> <li>• Pharmakokinetik</li> <li>• UE</li> <li>• Laborparameter</li> <li>• Vitalparameter</li> <li>• Körperliche Untersuchung</li> <li>• EEG</li> </ul>	<b>Primärer Endpunkt</b> Gesamtüberleben <b>Sekundäre Endpunkte</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biomarker: SSC, Xanthin, Harnsäure</li> <li>• Neurologische Untersuchungen</li> <li>• Anfälle</li> <li>• Neurologische Bildgebung</li> <li>• Wachstumsparameter (Körpergröße, Körpergewicht, BMI, Kopfumfang)</li> <li>• Nahrungsaufnahme</li> <li>• Beurteilung der Entwicklung: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bayley III (für Kinder bis 3 Jahre u. ältere Kinder mit starken Entwicklungsverzögerungen)</li> <li>○ WPPSI (für Kinder ab 3 Jahren)</li> <li>○ GMFCS-E&amp;R</li> </ul> </li> <li>• Funktionelle Fähigkeiten und Aktivitäten des täglichen Lebens mittels PEDI</li> <li>• GMFM-88</li> <li>• Sehtest</li> <li>• UE</li> <li>• Laborparameter</li> <li>• Vitalparameter</li> <li>• EKG</li> </ul>

<sup>1)</sup> Im EPAR werden rekombinantes aus Escherichia coli gewonnenes zyklisches Pyranopterin-Monophosphat (rcPMP) und Fosdenopterin (synthetisch gewonnenes cPMP) als therapeutisch gleichwertig betrachtet.

<sup>2)</sup> Synthetisch gewonnenes cPMP. Es wird davon ausgegangen, dass es funktionell identisch mit endogenem cPMP ist und den gleichen Stoffwechsel durchläuft. Fosdenopterin und rekombinantes aus Escherichia coli gewonnenes zyklisches Pyranopterin-Monophosphat (rcPMP) werden im EPAR als therapeutisch gleichwertig betrachtet.

- 
- <sup>3)</sup> In der Studie MCD-202 konnten das Screening und die erste Gabe von Fosdenopterin am selben Tag erfolgen.
- <sup>4)</sup> Z. B. Krampfanfälle, ausgeprägte Schreckreaktion, Schreien in hohen Tönen, erniedrigter Muskeltonus der axialen Muskulatur, erhöhter Muskeltonus der Gliedmaßen, Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme, erhöhter Sulfid- und/oder SSC-Spiegel im Urin, erhöhter Xanthinspiegel im Urin oder Blut sowie niedriger Spiegel oder völliges Fehlen von Harnsäure im Urin oder Blut.
- <sup>5)</sup> Diese Personen werden zur Nutzenbewertung herangezogen.
- <sup>6)</sup> Diese Personen werden nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.
- <sup>7)</sup> Personen entsprechen nicht dem Anwendungsgebiet.
- <sup>8)</sup> 2 Personen wurden ausgeschlossen, da der Gentest negativ war.
- <sup>9)</sup> Siehe Kapitel 2.4.
- <sup>10)</sup> Spontane Bewegungen, Muskeltonus, tiefe Sehnenreflexe und primitive Reflexe.
- <sup>11)</sup> Krampfanfälle, psychomotorische Retardierung, ektopische Linsen, dysmorphe Anzeichen, erhöhter Muskeltonus, erniedrigter Muskeltonus, spastische Tetraplegie, Opisthotonos, Enophthalmus, Myoklonie und Fütterungsstörungen. Die Beurteilung der Krankheitsprogression umfasste diese Symptome und zusätzlich Mikrozephalie, Nystagmus, Rindenblindheit und schlaganfallähnliche Episoden.
- <sup>12)</sup> Der Denver II wird weder im Protokoll noch in den statistischen Outputs und dem Studienbericht erwähnt, dafür jedoch im SAP und als Instrument zur Erhebung des Endpunkts „Sitzen ohne Unterstützung“.

Abkürzungen: Bayley III: Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition; cPMP: zyklisches Pyranopterin-Monophosphat; EPAR: European Public Assessment Report; GMFCS-E&R: Gross Motor Function Classification System – Expanded and Revised version; GMFM-88: Gross Motor Function Measure-88; k. A.: keine Angabe; MoCD: Molybdän-Cofaktor-Mangel; MOCS1: Molybdän-Cofaktor-Syntheseprotein 1; PEDI: Pediatric Evaluation of Disability Inventory; rcPMP: rekombinantes aus *Escherichia coli* gewonnenes zyklisches Pyranopterin-Monophosphat; SAP: Statistischer Analyseplan; SSC: S-Sulfocystein; UE: Unerwünschtes Ereignis; WPPSI: Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence.

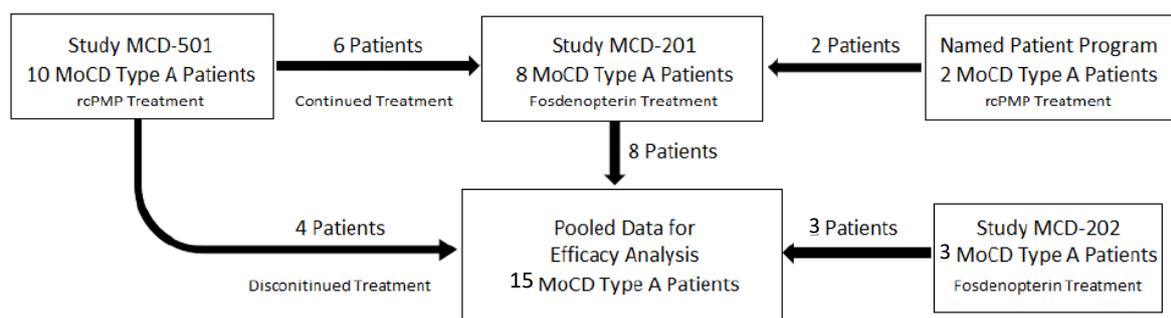


Abbildung 1: Patientenfluss der mit rcPMP und Fosdenopterin behandelten Personen, modifizierte Darstellung des EPAR [1]

### Protokolländerungen

Für Studie MCD-501 wurde 1 Änderung des Originalprotokolls vom 12.06.2012 vorgenommen, für Studie MCD-201 wurden 8 Änderungen des Originalprotokolls vom 08.08.2013 vorgenommen und für Studie MCD-202 wurden 6 Änderungen des Originalprotokolls vom 27.08.2015 vorgenommen. Die relevanten Protokolländerungen der drei Studien sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studien MCD-501, MCD-201 und MCD-202

Amendment	Wesentliche Änderungen
<b>MCD-501</b>	
Version 2.0 vom 07.05.2014 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ergänzung, dass die Studie Daten von Patientinnen und Patienten umfasst, bei denen die Behandlung mit rcPMP am oder vor dem 31.12.2013 begonnen wurde.</li> <li>Voraussichtliches Datum der letzten Datenerhebung: September 2014.</li> <li>Ergänzung, dass UE bis zu 28 Tage nach Behandlungsende erfasst werden.</li> </ul>
<b>MCD-201</b>	
Version 4 und 5 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	Es liegen keine Übersichten zu den Protokolländerungen für die Versionen 4 und 5 vor.
Version 7 vom 28.06.2019 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	Streichung der zeitlichen Vorgaben für die Extensionsphase (davor 60 Monate).
<b>MCD-202</b>	
Version 3.0 vom 15.02.2019 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Verlängerung der Langzeitbehandlung von 24 Monate auf 48 Monate.</li> <li>Änderung der Stichprobengröße aufgrund der Seltenheit der Erkrankung (von 5–bis 10 Neugeborene auf unter 5 Neugeborene).</li> <li>Ergänzung, dass Studie beendet wird, wenn das Produkt auf dem Markt erhältlich ist.</li> <li>Ergänzung der Zusammensetzung des Arzneimittels für eine Stärke von 12,5 mg/vial.</li> <li>Streichen des Vergleichs mit der natürlichen Verlaufskohorte (MCD-502).</li> </ul>

Amendment	Wesentliche Änderungen
Version 4.0 vom 14.11.2019 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergänzung der Studienteilnehmenden um Säuglinge (29 Tage bis &lt; 2 Jahre) und Kleinkinder (2 bis 5 Jahre).</li> <li>• Änderung des Dosierungsschemas (Reduzierung der max. Dosis von 1.300 µg/kg/Tag auf 1.200 µg/kg/Tag).</li> <li>• Änderung des primären Endpunkts zu „Gesamtüberleben“ (ursprünglich: zusammengesetzter Endpunkt aus Überleben und im Alter von 12 Monaten mind. 30 Sekunden lang selbstständig aufrecht sitzen können für Kinder, die keine vorbestehende strukturelle Hirnschädigung (z. B. Hemiplegie oder Tetraplegie) oder eine andere vorbestehende körperliche Einschränkung haben, die nicht auf MoCD Typ A zurückzuführen ist).</li> <li>• Anpassung der Endpunkte „Wachstumsparameter“, „Nahrungsaufnahme“, „Entwicklung“ und „GMFCS-E&amp;R“ für die erweiterte Studienpopulation (s. o.).</li> <li>• Ergänzung des Endpunkts „WPPSI“ für Kinder ab 3 Jahren.</li> <li>• Änderung, dass Patientinnen und Patienten die Therapie nach 36 Monaten weiter erhalten können, wenn der Wirkstoff noch nicht auf dem Markt erhältlich ist.</li> <li>• Vergleich mit der natürlichen Verlaufskohorte (MCD-502).</li> </ul>

Abkürzungen: GMFCS-E&R: Gross Motor Function Classification System – Expanded and Revised version; k. A.: keine Angabe; MoCD: Molybdän-Cofaktor-Mangel; rcPMP: rekombinantes aus Escherichia coli gewonnenes zyklisches Pyranopterin-Monophosphat; UE: Unerwünschtes Ereignis; WPPSI: Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence.

### Charakterisierung der Intervention

In Studie MCD-501 erhielten die Patientinnen und Patienten rcPMP und in den Studien MCD-201 und MCD-202 Fosdenopterin, ein synthetisch gewonnenes cPMP mit identischen Kernstrukturen wie cPMP. Es wird davon ausgegangen, dass es funktionell identisch mit endogenem cPMP ist und den gleichen Stoffwechsel und die gleiche Disposition durchläuft. Im EPAR werden Fosdenopterin und rcPMP als therapeutisch gleichwertig betrachtet.

Da Studie MCD-501 eine retrospektive Datenerhebung aus Patientenakten war, enthielt das Protokoll wenig Vorgaben zur Intervention. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die rcPMP intravenös erhalten haben. Laut EPAR erhielten alle Personen als Höchstdosis 240 µg/kg rcPMP [1]. Studienprotokolle und -berichte zum „Named-Patient Treatment Plan“, die detaillierte Angaben zur Dosierung von rcPMP sowie zur erlaubten Begleitmedikation enthalten, liegen nicht vor.

In den Studien MCD-201 und MCD-202 wird die Dosierung für Fosdenopterin als Salz gebundenes Substrat angegeben (Fosdenopterin-Hydrobromid-Dihydrat) und in der Fachinformation als freie Base. Eine Umrechnungstabelle zu den beiden Einheiten ist im Anhang dargestellt.

In Tabelle 4 ist die Charakterisierung der Intervention für die Studien MCD-201 und MCD-202 dargestellt.

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in den Studien MCD-201 und MCD-202

MCD-201	MCD-202
<p><b>Fosdenopterin</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tägliche Infusion (i. v.) mit einer Infusionsrate von 1,5 ml/min</li> <li>• Dosisescalation (6 Monate) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anfangsdosis: dieselbe Dosis wie rcPMP (für 2 Monate)</li> <li>○ Danach monatliche Dosiserhöhung um 240 µg/kg/Tag bis max. 1.200 µg/kg/Tag (für 4 Monate)</li> </ul> </li> <li>• Extensionsphase (nach 6 Monaten): Dosis in der letzten verträglichen Dosis.</li> </ul> <p>Dosisanpassungen waren erlaubt.</p>	<p><b>Fosdenopterin</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tägliche Infusion (i. v.) mit einer Infusionsrate von 1,5 ml/min</li> <li>• Anfangsdosis: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Frühgeborene (&lt; 37 Wochen): 525 µg/kg/Tag</li> <li>○ Neugeborene (≥ 37 Wochen), Säuglinge, Kleinkinder: 700 µg/kg/Tag</li> </ul> </li> <li>• Ab Tag 28 oder davor: Aufdosierung/Titration</li> <li>• Bis Monat 3: 1200 µg/kg/Tag</li> </ul> <p>Dosisanpassungen waren erlaubt.</p>
<p><b>Keine Angaben zu erlaubter und nicht erlaubter Begleitmedikation.</b></p>	<p><b>Erlaubte Begleitmedikation</b> CYP-Substrate.</p> <p><b>Keine Angaben zu nicht erlaubter Begleitmedikation.</b></p>

Abkürzungen: rcPMP: rekombinantes aus Escherichia coli gewonnenes zyklisches Pyranopterin-Monophosphat.

## 2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, die zugehörigen Studienberichte, Studienprotokolle und SAP sowie die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Die Endpunkte, die in allen eingeschlossenen Studien erhoben wurden (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 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studien MCD-201, MCD-202 und MCD-501

Zusammenfassung der Endpunktbewertung	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU			Berücksichtigung in der Nutzenbewertung		
		MCD-501	MCD-201	MCD-202	MCD-501	MCD-201	MCD-202
Gesamtüberleben	Mortalität	Ja	Ja	Ja <sup>1)</sup>	Ja	Ja	Ja
<u>Biomarker</u> : S-Sulfocystein, Harnsäure, Xanthin	Morbidität	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Nahrungsaufnahme		Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
<u>Wachstumsparameter</u> : Körpergewicht, Körpergröße, Kopfumfang		Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
GMFCS-E&R		Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein <sup>2)</sup>
Bayley III		Ja	Ja	Ja	Ja	Nein <sup>3)</sup>	Nein <sup>2)</sup>
WPPSI		Nein	Ja	Ja	Nein <sup>3)</sup>	Nein <sup>3)</sup>	Nein <sup>3)</sup>
Sitzen ohne Unterstützung		Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Anfälle		Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Neurologische Untersuchungen		Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Neuroimaging		Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Unerwünschte Ereignisse		Sicherheit	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

<sup>1)</sup> Primärer Endpunkt.

<sup>2)</sup> Der Endpunkt wird nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt, da in der Studie keine Baseline-Erhebung durchgeführt wurde.

<sup>3)</sup> Der Endpunkt wird aufgrund des geringen Rücklaufs in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Abkürzungen: Bayley III: Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition; GMFCS-E&R: Gross Motor Function Classification System – Expanded and Revised version; pU: pharmazeutischer Unternehmer; WPPSI: Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence.

### 2.3.1 Mortalität

#### Gesamtüberleben

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

- MCD-501: Überlebensdaten wurden aus den Patientenakten extrahiert. Es sollten Datum und Ursache des Todes extrahiert werden.
- MCD-201: Gesamtüberleben wurde im Rahmen der Sicherheit erhoben. Es wurde unterschieden, ob die Person vor oder nach der ersten Einnahme der Studienmedikation verstorben ist. Bei Studienabbruch erfolgte ein Sicherheits-Follow-up innerhalb von 7 Tagen.
- MCD-202: Gesamtüberleben wurde definiert als Zeitspanne zwischen Geburtsdatum und Sterbedatum oder dem letzten bekannten Lebenddatum, es war der primäre Endpunkt. Bei Behandlungsabbruch erfolgte ein Sicherheits-Follow-up innerhalb von 7 und nach 28 Tagen.

##### Zensierungen:

- MCD-501: Personen, die am Ende der Studie noch am Leben oder „Lost to Follow-up“ waren, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert.
- MCD-201 und MCD-202: Falls eine Person zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben war, wurde die Überlebenszeit zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Falls die letzte Bestätigung des Überlebensstatus vor dem Datenschnitt lag, wurde die Überlebenszeit zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem bekannt war, dass die Person noch am Leben war.

In Modul 4 wurde für alle drei Studien die Definition der Studie MCD-202 übernommen.

##### *Bewertung*

In den drei Studien wurde das Gesamtüberleben unterschiedlich definiert. Die Operationalisierung in Modul 4 „Zeitspanne zwischen dem Geburtsdatum und Sterbedatum oder dem letzten bekannten Lebenddatum in Monaten“ wird kritisch gesehen, da sich aufgrund der unterschiedlichen Einschlusskriterien das mittlere Alter der Studienteilnehmenden zu Baseline unterscheidet. Daher ist insbesondere bei Studie MCD-201 ein „Immortal Time Bias“ nicht auszuschließen, da in diese Studie Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die Studie MCD-501 abgeschlossen haben und noch am Leben waren.

Bei Behandlungsabbruch erfolgte in den Studien MCD-201 und MCD-202 kein Überlebens-Follow-up, sondern lediglich ein Sicherheits-Follow-up nach 7 bzw. 28 Tagen.

#### Patientenrelevanz und Validität

Das Gesamtüberleben stellt einen patientenrelevanten Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) dar. Die Erhebung des Endpunkts wird als valide erachtet.

## 2.3.2 Morbidität

### Biomarker

Die Biomarker S-Sulfocystein, Harnsäure und Xanthin werden in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

In den Studien MCD-501, MCD-201 und MCD-202 wurden die mit MoCD-assoziierten Biomarker S-Sulfocystein, Harnsäure und Xanthin aus Urin und Plasma analysiert.

- MCD-501: In der retrospektiven Studie wurden die Biomarker je nach Verfügbarkeit aus den Patientenakten extrahiert.
- MCD-201 und MCD-202: Die prospektiv erhobenen Biomarker-Werte der Studien wurden in einem Zentrallabor mit validierten Assays ermittelt. Die im Urin gemessenen Spiegel wurden auf Kreatinin im Urin normalisiert. Werte, die physiologisch nicht möglich waren oder fehlerhafte Einheiten zeigten, wurden aus den Analysen ausgeschlossen.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

### Patientenrelevanz

Die Biomarker S-Sulfocystein, Harnsäure und Xanthin stellen Laborparameter ohne direkten Symptombezug dar. Der pU legte keine geeigneten Untersuchungen zur Validierung der Biomarker als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt vor. Daher werden die Biomarker als nicht-patientenrelevant gewertet und für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

### Validität

Aufgrund fehlender Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht bewertet.

### Nahrungsaufnahme

Der Endpunkt „Nahrungsaufnahme“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

- MCD-501: Jegliche Daten zur Methode der Nahrungsaufnahme wurden aus den Patientenakten extrahiert (orales Saugen/Füttern, Ernährung über eine nasogastrische oder perkutane endoskopische Magensonde).
- MCD-201 und MCD-202: Die Methode der Nahrungsaufnahme wurde als kategoriale Variable im Rahmen der Visite erhoben (oral, nasogastrale oder Gastrostomie-Ernährungs-sonde).

In Modul 4 wurde der Endpunkt als dichotome Variable mit den Kategorien „oral“/„nicht-oral“ dargestellt.

- Zur Kategorie „oral“ zählt: Oral; Orales Füttern; Orales Saugen.
- Zur Kategorie „nicht-oral“ zählt: Oro-/nasogastrale Sonde; Nasogastrale Sonde; Nasogastral; Gastrostomie-Sonde; Perkutan endoskopisch; Perkutane endoskopische Gastrostomie-Sonde; Gastrojejunostomie-Sonde; Gastrostomie-/Jejunostomie-Sonde; Gastrostomie-Sonde; PEG; PEG-Ernährung; Sonstiges.

Laut Modul 4 wurde nur die vorwiegende Nahrungsaufnahmemethode herangezogen. Wenn kein Unterschied zwischen der vorwiegenden Methode und anderen Methoden bestand, wurde die berichtete Methode als vorwiegende Nahrungsaufnahmemethode angenommen. Es wurde die Nahrungsaufnahme bei der letzten Beurteilung sowie die Zeit bis zur dauerhaften nicht oralen Ernährung dargestellt.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nur zum Teil nachvollziehbar. Ob bei allen Patientinnen und Patienten die gleichen Bedingungen für eine orale Nahrungsaufnahme vorlagen, kann anhand der Angaben nicht abschließend beurteilt werden, da aufgrund der unterschiedlichen Einschlusskriterien unterschiedliche Altersgruppen in die Studien eingeschlossen wurden.

In Studie MCD-501 gab es keine a priori definierten Erhebungszeitpunkte, sondern es wurden die verfügbaren Daten aus den Patientenakten extrahiert. Daher kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Erhebungen zum selben Zeitpunkt wie in den klinischen Studien MCD-201 und MCD-202 stattfanden. Aufgrund der unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte und den unterschiedlich langen Abständen zwischen den Erhebungen ist eine Ereigniszeitanalyse nicht zur Nutzenbewertung geeignet.

Die Darstellung der Ergebnisse der letzten Beurteilung wird ebenfalls kritisch gesehen (siehe Kapitel 2.4). Der Endpunkt wird als dichotome Variable (oral/nicht oral) zu einem bestimmten Zeitpunkt dargestellt.

### Patientenrelevanz

Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme stellen ein frühes Symptom von MoCD Typ A dar und führen oft dazu, dass der Einsatz von nasogastralen oder gastrostomischen Sonden erforderlich wird [1]. Daher wird die orale Nahrungsaufnahme in diesem Anwendungsgebiet als patientenrelevanter Endpunkt angesehen.

### Validität

Die Erhebung der Nahrungsaufnahme wird weitestgehend als valide eingeschätzt.

### **Wachstumsparameter**

Die Endpunkte „Körpergröße“, „Körpergewicht“ und „Kopfumfang“ (z-Scores) werden in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

- MCD-501: Daten wurden aus den Patientenakten extrahiert (ab Geburt).
- MCD-201 und MCD-202: Wachstumsparameter wurden im Rahmen der körperlichen Untersuchung erhoben; genauere Angaben zur Erhebung liegen nicht vor.

Anschließend wurden die Werte zu alters- und geschlechtsadjustierten z-Scores umgerechnet. Für die Berechnung der z-Scores wurden für Kinder bis 5 Jahre die Referenztabellen der „World Health Organization“ (WHO) herangezogen und für ältere Kinder die Tabellen der „Centers for Disease Control and Prevention“ (CDC).

### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist überwiegend nachvollziehbar. Es liegen keine Informationen dazu vor, wie die Messungen durchgeführt wurden, welche Personen oder Stellen für die Durchführung verantwortlich waren und welche Hilfsmittel dabei zum Einsatz kamen. Zudem bleibt unklar, ob pro Erhebungszeitpunkt lediglich eine Messung erfolgte oder ob mehrere Messungen stattfanden, die anschließend gemittelt wurden. Andererseits ist eine Erhebung von Körpergröße, Körpergewicht und Kopfumfang in der Regel weitestgehend objektiv möglich. Es ist unklar, warum zwei unterschiedliche Referenzpopulationen verwendet wurden.

### Patientenrelevanz

Die Pathologie von MoCD kann Wachstumsbeeinträchtigungen zur Folge haben [1]. Anthropometrische Parameter werden bei Erkrankungen, die die körperliche Entwicklung beeinflussen, als patientenrelevant angesehen.

### Validität

Die Erhebung und Auswertung der Endpunkte „Körpergröße“, „Körpergewicht“ und „Kopfumfang“ wird weitgehend als valide eingeschätzt.

Angaben, welche für Alter und Geschlecht adjustiert wurden, sind gegenüber absoluten Werten bevorzugt heranzuziehen. Daher werden die z-standardisierten Ergebnisse dargestellt (z-Scores).

### **GMFCS-E&R**

Der Endpunkt „GMFCS-E&R“ wird nur für die Studien MCD-201 und MCD-501 berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Das „Gross Motor Function Classification System – Expanded and Revised version“ (GMFCS-E&R) ist eine Skala mit 5 Leveln zur Bewertung der grobmotorischen Funktionen von Kindern mit Zerebralparese auf der Grundlage ihrer selbst initiierten Bewegung. Es gibt altersspezifische Versionen für 5 Altersgruppen: < 2 Jahre; 2–4 Jahre; 4–6 Jahre; 6–12 Jahre; 12–18 Jahre. Schwerpunkte sind „Sitzen“, „Gehen“ und „Mobilität auf Rädern“ für Kinder mit eingeschränkten motorischen Fähigkeiten. Die einzelnen Level sind umfangreich beschrieben und lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Level I – Geht ohne Einschränkungen
- Level II – Geht mit Einschränkungen
- Level III – Geht mit einem handgehaltenen Mobilitätsgerät
- Level IV – Selbstmobilität mit Einschränkungen; kann einen Elektrorollstuhl benutzen
- Level V – Wird in einem manuellen Rollstuhl transportiert

#### Erhebung:

- MCD-501: Daten wurden, wenn vorhanden, aus den Patientenakten extrahiert.
- MCD-201 und MCD-202: In den beiden prospektiven Studien wurde der GMFCS-E&R im Rahmen der Visite erhoben. In Studie MCD-202 sollte die erste Erhebung nach 12 Monaten erfolgen.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nur zum Teil nachvollziehbar. Bei allen Studien ist unklar, wer den Test durchgeführt hat, ob diese Person vorher geschult wurde und zu welchem Zeitpunkt der Test im Rahmen der Visite durchgeführt wurde. Darüber hinaus fehlen Informationen, welche Version verwendet wurde, wenn ein Kind die Altersgruppe gewechselt hat.

In Studie MCD-202 sollte die erste Erhebung erst nach 12 Monaten stattfinden, eine Baseline-Erhebung war nicht geplant. Dies ist nachvollziehbar, da anfangs nur Neugeborene in die Studie MCD-202 eingeschlossen werden sollten und sich die Level nicht für Neugeborene eignen (bereits für Level IV ist eine Kopfkontrolle erforderlich). Jedoch ist es aufgrund der fehlenden Baseline-Erhebungen nicht möglich, Veränderungen im Zeitverlauf darzustellen. Daher wird der Endpunkt für Studie MCD-202 nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

### Patientenrelevanz

Der Endpunkt „GMFCS-E&R“ wird als patientenrelevant erachtet.

### Validität

Piscitelli et al. untersuchten die Validität und Reliabilität des GMFCS-E&R bei Kindern mit Zerebralparese anhand der Kriterien der „Consensus-based Standards for the selection of health Measurement Instruments“ (COSMIN). Es zeigte sich eine moderate bis starke Reliabilität und eine starke Konstruktvalidität. Da keine Informationen zur Verständlichkeit des Fragebogens vorlagen, wurde die Inhalts-

validität als unbekannt eingestuft. Außerdem lagen keine Angaben zur Änderungssensitivität vor. Es wird angenommen, dass die Ergebnisse auf das vorliegende Anwendungsgebiet übertragbar sind. [7]

### **Bayley III**

Der Endpunkt „Bayley III“ wird nur für die Studien MCD-201 und MCD-501 berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Die „Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition“ (Bayley III; in der Literatur auch BSID-III genannt) 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 Skalen:

- Sprachskala (97 Items)
  - Expressive Kommunikation (48 Items)
  - Rezeptive Kommunikation (49 Items)
- Kognitive Skala (91 Items)
- Motorische Skala 138 Items
  - Feinmotorik (66 Items)
  - Grobmotorik (72 Items)
- Sozial-emotionale Skala (35 Items)
- Adaptive Verhaltensskala (241 Items)

##### Erhebung:

- MCD-501: Daten wurden aus den Patientenakten extrahiert.
- MCD-201 und MCD-202: Bayley III wurde bei Kindern bis 3 Jahren erhoben, sowie bei älteren Kindern mit schwerer Entwicklungsverzögerung, für die die „Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence“, vierte Version (WPPSI) nicht geeignet waren. Es wurden die „Kognitive Skala“ und die „Motorische Skala“ erhoben sowie die „Sprachskala“ bei englischen Muttersprachlern in englischsprachigen Ländern. Während in Studie MCD-201 eine Baseline-Erhebung stattfand, sollte in Studie MCD-202 die erste Erhebung nach 28 Tagen durchgeführt werden.

In den Studien MCD-201 und MCD-202 sollte eine qualifizierte Fachkraft die Bayley III durchführen und über die Angemessenheit der einzelnen Bewertungen entscheiden. Die Bewertung der kognitiven, motorischen und Sprachskala erfolgte über eine dichotome Skala mit den Ausprägungen „ja/nein“. Sollte ein Kind die ersten drei Aufgaben der altersentsprechenden Testreihe nicht durchführen können, wurde die Testreihe für die vorige Altersspanne angewendet. Gelöste Aufgaben bzw. Tests wurden mit einem Punkt bewertet. Sofern das Kind bei 5 aufeinanderfolgenden Items eine Punktzahl von Null erreichte, sollte der Test beendet werden. Es wurden Werte pro Skala berechnet, ohne Gewichtung einzelner Items oder Skalen. Höhere Werte weisen auf einen besseren Entwicklungsstand hin.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist weitgehend nachvollziehbar. Es ist unklar, warum die „Sozial-emotionale Skala“ und die „Adaptive Verhaltensskala“ der Bayley III nicht eingesetzt wurden und warum die „Sprachskala“ nur bei englischsprachigen Kindern erhoben wurde.

In Studie MCD-201 war der Rücklauf zu gering. Daher werden keine Ergebnisse dargestellt.

In Studie MCD-202 wurde die Bayley III erst ab Tag 28 erhoben. Aufgrund der fehlenden Baseline-Erhebungen ist es nicht möglich, Veränderungen im Zeitverlauf darzustellen. Daher wird der Endpunkt für Studie MCD-202 nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

### Patientenrelevanz

Eine gestörte Entwicklung der Grob- und Feinmotorik sowie Kognition ist Teil der Krankheits-symptomatik von MoCD. [1] Eine Veränderung dieser Symptomatik im Sinne einer verbesserten motorischen und kognitiven Entwicklung wird als patientenrelevant erachtet.

### Validität

Die Validität des Endpunkts „Bayley III“ wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt.

### **Sitzen ohne Unterstützung**

Der Endpunkt „Sitzen ohne Unterstützung“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund der nicht nachvollziehbaren Operationalisierung und unklaren Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

- MCD-501: In den Studienunterlagen wurde der Endpunkt „Sitzen ohne Unterstützung“ weder im Protokoll definiert noch im Studienbericht post hoc ausgewertet. Laut Modul 4 wurde er über Bayley III (Item 26), den Denver-Test oder über Angaben in der Patientenakte erfasst. Die neurologische Untersuchung enthielt gezielt eine Frage, ob das Kind ohne Unterstützung mindestens 30 Sekunden lang sitzen kann und in welchem Alter diesen Meilenstein erreichte.
- MCD-201: In den Studienunterlagen wurde der Endpunkt weder im Protokoll definiert noch im Studienbericht post hoc ausgewertet, in Modul 4 werden die Ergebnisse des Item 26 der Bayley III dargestellt.
- MCD-202: Der Endpunkt wurde mittels Bayley III (Item 26) und „Gross Motor Function Measure-88“ (GMFM-88) erhoben.

In Modul 4 wurde für den Endpunkt „Fähigkeit 30 Sekunden lang ohne Unterstützung zu sitzen“ die Anzahl an Kindern dargestellt, die im Alter von 12 Monaten ohne Unterstützung sitzen können sowie diejenigen, die es im Laufe der Studie zu einem beliebigen Zeitpunkt tun können.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nicht nachvollziehbar.

Bei Studie MCD-501 ist unklar, welches Instrument zur Bestimmung der Sitzfähigkeit eingesetzt wurde.

In Studie MCD-201 war das Sitzen ohne Unterstützung kein vorab definierter Endpunkt. Da die Kinder zu Baseline im Median bereits 4,3 Jahre alt waren, war es nicht möglich, im Rahmen der prospektiven Studie das selbstständige Sitzen im Alter von 12 Monaten zu erheben. Da 6 der 8 Patientinnen und Patienten vorher an Studie MCD-501 teilgenommen haben, wäre eine Erhebung im Rahmen der Studie MCD-501 möglich gewesen. Studienergebnisse für Studie MCD-501 (N = 10) zeigen jedoch sehr geringe Rücklaufquoten für Bayley III. Daher ist unklar, wie und wann die Ergebnisse, die in Modul 4 für Studie MCD-201 dargestellt wurden, erhoben wurden.

Aus den Unterlagen der Studie MCD-202 geht nicht hervor, welcher Test (Bayley III oder GMFM-88) ausgewertet wurde.

### Patientenrelevanz

Aufgrund der unzureichenden Operationalisierung kann die Patientenrelevanz dieses Endpunkts nicht abschließend beurteilt werden.

### Validität

Aufgrund der unzureichenden Operationalisierung und unklaren Patientenrelevanz wird die Validität nicht bewertet.

## **Anfälle**

Der Endpunkt „Anfälle“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund der nicht nachvollziehbaren Operationalisierung und unklaren Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

In allen Studien sollten Anfälle erhoben werden:

- MCD-501: Relevante Daten zu Anfällen wurden aus den Patientenakten entnommen (Anzahl der Anfälle und Anfallstyp).
- MCD-201: Die Erziehungsberechtigten sollten zu Baseline angeben, wie viele Anfälle das Kind im letzten Monat gehabt hat und welche Arzneimittel das Kind gegen die Anfälle nimmt bzw. genommen hat. Während der Studie sollten die Eltern von Kindern mit Anfällen täglich in einem Anfallstagebuch angeben, wie viele Anfälle aufgetreten sind. Zusätzlich wurde bei diesen Kindern ein EEG durchgeführt und die Begleitmedikation inkl. Antiepileptika erhoben. Gemäß SAP sollte die Anzahl an Personen mit Anfällen, die Anzahl der Anfälle und die Änderungen bei der Medikation ausgewertet werden. Angaben zum Anfallstyp liegen nicht vor.
- MCD-202: Es sollte dokumentiert werden, ob bereits im Uterus Anfälle aufgetreten sind. Wenn eine Anfallsaktivität vermutet oder dokumentiert wurde, sollte ein Standard-EEG (wach, schläfrig und schlafend) durchgeführt werden, im Idealfall vor der ersten Dosis der Studienmedikation, ansonsten innerhalb der ersten 24 Stunden. Nach der Entlassung sollten die Eltern in einem Tagebuch Anfälle und Änderungen bei der Medikation eintragen. Anfälle, die als UE erfasst wurden, wurden auch als UE ausgewertet. Angaben zum Anfallstyp liegen nicht vor.

In Modul 4 wurden 4 Kategorien zum Auftreten der Anfälle und der Behandelbarkeit gebildet. Dafür wurden Daten zu MoCD-Anzeichen und -Symptomen, Auswertungen der EEG und Angaben der Anfallstagebücher in die Auswertung miteinbezogen (in dieser Reihenfolge).

Die Patientinnen und Patienten wurden nach Anfallshistorie kategorisiert:

- Hatte nie Anfälle („nicht vorhanden“).
- Hatte Anfälle, die aber verschwanden (ohne Antikonvulsiva) („verschwunden“).
- Hatte Anfälle, die mithilfe von Antikonvulsiva medikamentös kontrolliert werden, definiert als keine berichteten Anfälle in den letzten 6 Monaten („kontrolliert“).
- Hat noch regelmäßig Anfälle, definiert als  $\geq 1$  Anfall in den letzten 6 Monaten („vorhanden“).

#### *Bewertung*

Die in Modul 4 vorgeschlagene Operationalisierung des Endpunkts ist nicht nachvollziehbar. So sind bei der Baseline-Erhebung von neugeborenen Patientinnen und Patienten die Kategorien „verschwunden“ und „kontrolliert“ schwer zu erreichen. Da das Arzneimittel so früh wie möglich verabreicht werden soll, ist auch unklar, ob eine adäquate Einstufung der Neugeborenen in die Kategorien „nicht vorhanden“ und „vorhanden“ möglich ist. Eine Anleitung zur Einstufung der Patientinnen und Patienten anhand von Kriterien liegt nicht vor. Die Erhebung der Anfälle war in allen Studien unterschiedlich. Es ist nicht ersichtlich, zu welchen Erhebungsmethoden (EEG, Anfallstagebuch etc.) Ergebnisse vorlagen und welche ausschlaggebend für die Einstufung waren.

Bei der alleinigen Auswertung des Anfallstagebuchs ist zu beachten, dass das Tagebuch in Studie MCD-201 nur von den Eltern ausgefüllt werden sollte, deren Kinder bereits Anfälle hatten. Wenn bei Kindern während der Behandlungsphase Anfälle zum ersten Mal auftraten, konnten diese nicht im Anfallstagebuch erfasst werden, da die Eltern dies nicht ausfüllen sollten. Hingegen sollten in Studie MCD-202 alle Eltern das Tagebuch nach Entlassung ausfüllen.

Des Weiteren sollten die Eltern in Studie MCD-201 für die Baseline-Erhebung aus ihrer Erinnerung heraus angeben, wie viele Anfälle ihr Kind im letzten Monat erlitten hat. Hier ist kritisch anzumerken, dass ein möglicher „Recall Bias“ nicht auszuschließen ist.

Anfälle, die als UE erfasst wurden, werden auch als UE ausgewertet. Es ist unklar, wann ein Anfall als UE gewertet wurde und ob eine Doppelerfassung stattfand.

#### Patientenrelevanz

Aufgrund der unzureichenden Operationalisierung kann die Patientenrelevanz dieses Endpunkts nicht abschließend beurteilt werden.

#### Validität

Aufgrund der unzureichenden Operationalisierung und unklaren Patientenrelevanz wird die Validität nicht bewertet.

### **Neurologische Untersuchungen**

Der Endpunkt „Neurologische Untersuchungen“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund der nicht nachvollziehbaren Operationalisierung und unklaren Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Neurologische Untersuchungen wurden in allen drei Studien durchgeführt. Die Erhebungsbögen, die in den Studien eingesetzt wurden, ähneln sich, unterscheiden sich allerdings in Bezug auf die Anzahl an durchzuführenden Tests und Bewertungen. In allen Studien wurden spontane Bewegungen, der Muskeltonus (Rumpf und Extremitäten), tiefe Sehnenreflexe und primitive Reflexe erhoben.

- MCD-501: Daten wurden aus den Patientenakten extrahiert (wenn vorhanden).
- MCD-201 und MCD-202: In den beiden prospektiven Studien sollte die Untersuchung an Tag 1 innerhalb von 2 Stunden vor der ersten Infusion durchgeführt werden. Bei außerplanmäßigen Dosisanpassungen sollte die neurologische Untersuchung erneut durchgeführt werden.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nicht nachvollziehbar. Es liegen keine Informationen dazu vor, wie die neurologischen Untersuchungen in den Studien durchgeführt wurden, welche Personen für die Durchführung verantwortlich waren und welche Hilfsmittel dabei zum Einsatz kamen. Eine Anleitung zum Testen und Bewerten der Bewegungen, Reflexe und des Tonus lag nicht vor. Daher ist unklar, ob die Untersuchung bei allen Personen gleich durchgeführt und bewertet wurde. So wurden z. B. keine Angaben identifiziert, welche Sehnenreflexe konkret getestet werden sollten. Die Ergebnisse sollten in einen Prüfbogen mit vordefinierten Kategorien eingetragen werden (auch in Studie MCD-501). Einige Tests sollten nur in Studie MCD-201 durchgeführt werden. Dies ist aufgrund der unterschiedlichen Einschlusskriterien und daraus resultierenden Unterschieden beim mittleren Alter der Studienteilnehmenden nachvollziehbar.

#### Patientenrelevanz

Aufgrund der unzureichenden Operationalisierung kann die Patientenrelevanz dieses Endpunkts nicht abschließend beurteilt werden.

#### Validität

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

## **Neuroimaging**

Der Endpunkt „Neuroimaging“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund unzureichender Operationalisierung und nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

In allen Studien wurden bildgebende Verfahren zur Erkennung von neurologischen Auffälligkeiten durchgeführt.

- MCD-201: Magnetresonanztomographie (MRT)-Aufnahmen des Gehirns.
- MCD-202: Ultraschallaufnahmen des Gehirns vor und nach der Geburt sowie MRT-Aufnahmen zu Baseline und nach 24 und 36 Monaten.
- MCD-501: Extraktion von Ergebnissen der Ultraschallaufnahmen, MRT-Aufnahmen und Computertomographien aus den Patientenakten.

In allen Studien wurden die bildgebenden Untersuchungen gemäß örtlicher klinischer Standards durchgeführt und von örtlichen Radiologen befundet.

Bei der Auswertung der beiden prospektiven Studien MCD-201 und MCD-202 wurde zwischen den Kategorien „normal“, „auffällig, klinisch signifikant“ und „auffällig, nicht klinisch signifikant“ unterschieden. In Studie MCD-501 gab es nur 2 Kategorien, es wurde zwischen „normal“ und „auffällig“ unterschieden.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung wird aufgrund der unterschiedlichen bildgebenden Verfahren (Ultraschall, MRT, Computertomographie) und der unterschiedlichen Kategorien zur Bewertung der Aufnahmen als nicht geeignet angesehen.

### Patientenrelevanz

Die Beurteilung beruht ausschließlich auf bildgebenden Verfahren ohne direkten Symptombezug und ist nicht per se patientenrelevant.

### Validität

Aufgrund der unzureichenden Operationalisierung und der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität nicht bewertet.

## **2.3.3 Lebensqualität**

Es wurden keine Endpunkte zur Lebensqualität erhoben.

## 2.3.4 Sicherheit

### Unerwünschte Ereignisse

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

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Studien MCD-201 und MCD-202

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jede(s) ungünstige(s) und ungewollte(s) Anzeichen (z. B. auch ein auffälliger Laborbefund), Symptom oder Erkrankung, das/die vorübergehend mit der Anwendung eines Arzneimittels oder eines medizinischen Verfahrens assoziiert war und im Verlauf der klinischen Studie auftrat, unabhängig davon, ob das Auftreten als mit dem Arzneimittel oder Verfahren im Zusammenhang stehend angesehen wurde oder nicht. Verschlimmerungen einer chronischen oder zeitweilig bestehenden Erkrankung, die entweder eine Zunahme der Häufigkeit und/oder der Intensität der Erkrankung einschließen, sind auch als UE zu betrachten.

Bei einem abnormen Laborparameter soll das Prüfpersonal statt des Laborparameters bevorzugt eine Diagnose, ein Symptom oder ein Anzeichen als UE angeben. Ein abnormer Laborparameter soll als UE gewertet werden, wenn mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt ist:

- ist mit einem Anzeichen oder Symptom assoziiert;
- erfordert weitere diagnostische Tests;
- erfordert eine medizinische oder chirurgische Intervention;
- führt zu einer ungeplanten Dosismodifikation oder zum Behandlungsabbruch;
- erfordert eine signifikante therapeutische Intervention;
- entspricht nicht den vorherigen Bedingungen, aber das Prüfpersonal sieht das Ergebnis als klinisch relevant an oder die Definition eines UE ist erfüllt.

Die Definition umfasst auch Anzeichen und Symptome, die aus Überdosierung, Arzneimittelentzug, Arzneimittelmissbrauch, Wechselwirkungen, Extravasation, Medikationsfehlern und der beruflichen Exposition resultieren.

Alle Informationen über schwerwiegende und nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sollen vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Abschluss der Studie erfasst werden. Das Sicherheits-Follow-up betrug in Studie MCD-201 maximal 7 Tage und in Studie MCD-202 waren es bis zu 7 Tage und 28 Tage.

#### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

SUE waren definiert als jegliches Ereignis, das eines der folgenden Kriterien aufweist:

- Tod.
- Lebensbedrohlich.
- Bedurfte einer Hospitalisierung oder der Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung (ausgenommen sind elektive Eingriffe und Untersuchungen, die nicht Folge eines UE sind, sowie Rehabilitationseinrichtungen, Hospize, Pflegeeinrichtungen, Notaufnahme, Operation am selben Tag).
- Persistierende oder signifikante Behinderungen/Invalidität.
- Kongenitale Anomalie / Geburtsfehler.
- Andere wichtige medizinische Ereignisse.

### Schweregrad der UE

Zur Bewertung des Schweregrads von UE sollten folgende Kriterien verwendet werden:

- Mild: Ereignis erfordert minimale oder keine Behandlung und beeinträchtigt nicht Aktivitäten des täglichen Lebens.
- Moderat: Ereignis führt zu einem geringen Maß an Unannehmlichkeiten oder Bedenken hinsichtlich der therapeutischen Maßnahmen; kann eine gewisse Beeinträchtigung der Funktionsfähigkeit verursachen.
- Schwer: Ereignis unterbricht die täglichen Aktivitäten und eine systemische Arzneimitteltherapie oder eine andere Behandlung kann erforderlich sein; bei schweren Ereignissen ist man in der Regel handlungsunfähig.

### Studie 501

Die Daten zur Sicherheit wurden aus der Patientenakte entnommen.

Es sollten alle UE erfasst werden, die während der Behandlung mit rcPMP auftraten und in den Patientenakten vermerkt waren. Dazu gehören alle UE, die spontan von den Eltern oder Erziehungsberechtigten der Patientin / des Patienten und/oder als Antwort auf eine offene Frage des Prüfpersonals gemeldet oder durch Beobachtung festgestellt wurden. Da es sich um eine retrospektive Erfassung handelt, wurden fehlende Daten nicht als Verstoß gegen das Protokoll gewertet.

Folgende Abschnitte weichen von der Definition der Studien MCD-201 und MCD-202 ab:

- Ausgewertet wurden UE ab der Teilnahme am „Named-Patient Treatment Plan“ bis 28 Tage nach der letzten Dosis von rcPMP.
- Die folgenden MoCD-Anzeichen und -Symptome wurden nicht als UE erfasst, da sie mit der Grunderkrankung in Verbindung stehen um im Rahmen der Wirksamkeitsanalyse erfasst werden: Krampfanfälle; psychomotorische Retardierung; ektopische Linsen; dysmorphe Zeichen; Hypertonus; Hypotonie; spastische Tetraplegie; Opisthotonus; Enophthalmus; Myoklonus; Ernährungsschwierigkeiten; Mikrozephalie; Nystagmus; zerebrale Blindheit; schlaganfallähnliche Episoden.

Der Schweregrad der Ereignisse soll nur für SUE vermerkt werden.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Die studienindividuelle Schweregradeinteilung in den drei Studien wird als sachgerecht beurteilt. Die Definitionen für UE sind in den prospektiven Studien MCD-201 und MCD-202 überwiegend ähnlich, hingegen weicht die Definition in Studie MCD-501 in einigen relevanten Punkten von der der anderen Studien ab. Es ist unklar, warum in Studie MCD-501 der Schweregrad nur bei SUE vermerkt wurde. Außerdem wurden nur in Studie MCD-501 Ereignisse der Grunderkrankung herausgerechnet. Die Auflistung der MoCD-Symptome, die nicht als UE gewertet werden, erscheint plausibel.

Beim Vergleich der UE sind die unterschiedlichen Definitionen zu beachten.

Für UE jeglichen Schweregrads werden Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms dargestellt, die bei mindestens 20 % der Personen auftraten.

### Patientenrelevanz und Validität

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

Die Erhebung der UE wird als valide bewertet. Bei der Ergebnisinterpretation ist zu beachten, dass die berichteten UE zum Teil auch Ereignisse der Grunderkrankung abbilden.

### 2.3.5 Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der retrospektiven Datenerfassung (MCD-501) und Erhebungszeitpunkte (MCD-201, MCD-202) der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte findet sich in Tabelle 6 bis Tabelle 8.

*Tabelle 6: Retrospektive Datenerfassung zu den berücksichtigten Endpunkten in Studie MCD-501*

<b>Datenerhebung</b> <b>Endpunkt</b>	<b>Baseline</b> (ab Diagnose oder Geburt)	<b>Monat 1 und 2<sup>1)</sup></b>	<b>Monat 3 bis 60</b> (alle 3 Monate)	<b>Sicherheits- Follow-up</b> (28 Tage) <sup>2)</sup>
Gesamtüberleben	x	x		
Nahrungsaufnahme	x	x	x	-
Wachstumsparameter	x	x	x	-
Beurteilung der Entwicklung <sup>3)</sup>	x <sup>4)</sup>	x	x	-
Unerwünschte Ereignisse	x	x		

<sup>1)</sup> Im ersten Monat sollten die Endpunkte „Nahrungsaufnahme“ und „Wachstumsparameter“ an verschiedenen Tagen aus den Patientenakten extrahiert werden.

<sup>2)</sup> Nach Behandlungsabbruch.

<sup>3)</sup> Kann Bayley-III und GMFCS-E&R enthalten.

<sup>4)</sup> GMFCS-E&R.

Abkürzungen: Bayley III: Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition; GMFCS-E&R: Gross Motor Function Classification System – Expanded and Revised version.

*Tabelle 7: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in Studie MCD-201*

<b>Studienvisite</b> <b>Endpunkt</b>	<b>Baseline</b>	<b>Monat<sup>1)</sup></b>	<b>Monat 12 bis 60</b> (alle 12 Monate)	<b>Monat 66</b>	<b>Ab Monat 78</b> (alle 12 Monate)	<b>Sicherheits- Follow-up</b> (innerhalb von 7 Tagen)
Gesamtüberleben	x	Im Rahmen der Sicherheit.				
Nahrungsaufnahme	x	6	x	x	x	x
Wachstumsparameter	x	1, 2, 3, 4, 5, 6, 9	x	x	x	-
GMFCS-E&R	x	1, 3, 6	x	x	x	x
Bayley III	x	1, 3, 6	x	x	x	-
Unerwünschte Ereignisse	x	x				

<sup>1)</sup> Im ersten Monat wurden außerdem die Wachstumsparameter an verschiedenen Tagen erhoben.

Abkürzungen: Bayley III: Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition; GMFCS-E&R: Gross Motor Function Classification System – Expanded and Revised version.

Tabelle 8: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in Studie MCD-202

Studienvisite \ Endpunkt	Baseline	Monat <sup>1)</sup>	Monat 12 bis 36 (alle 12 Monate)	Monat 12 bis 36 (alle 6 Monate)	Sicherheits-Untersuchung (alle 6 Monate) <sup>2)</sup>	Sicherheits-Follow-up (28 Tage nach Behandlungsabbruch)
Gesamtüberleben <sup>3)</sup>	x	Im Rahmen der Sicherheit.				x
Nahrungsaufnahme	x	1, 2, 3, 4, 5, 6		x	x	x
Wachstumsparameter	x	1, 2, 3, 4, 5, 6, 9		x	x	x
Unerwünschte Ereignisse	x	x				x

<sup>1)</sup> Im ersten Monat wurden außerdem die Endpunkte „Nahrungsaufnahme“ und „Wachstumsparameter“ an verschiedenen Tagen erhoben.

<sup>2)</sup> Patientinnen und Patienten können Fosdenopterin erhalten, bis es auf dem Markt erhältlich ist. Es werden alle 6 Monate Sicherheitsuntersuchungen durchgeführt.

<sup>3)</sup> Primärer Endpunkt.

## 2.4 Statistische Methoden

### Analysepopulationen

#### MCD-501

- Full Analysis Set (FAS): Alle Personen mit einer Diagnose von MoCD Typ A, die mind. eine Dosis rcPMP erhalten haben.
- Sicherheitspopulation: Alle Personen, die mind. eine Dosis rcPMP erhalten haben.

#### MCD-201

- Full Analysis Set (FAS): Alle Personen mit einer bestätigten Diagnose von MoCD Typ A, die mind. eine Dosis Fosdenopterin erhalten haben.
- Sicherheitspopulation: Alle Personen, die mind. eine Dosis Fosdenopterin erhalten haben.

#### MCD-202

- Full Analysis Set (FAS): Alle Personen mit einer bestätigten Diagnose von MoCD Typ A, bei denen vor Beginn der Behandlung mit Fosdenopterin keine pränatale und/oder postnatale Bildgebung des Gehirns vorlag, die auf eine kortikale oder subkortikale zystische Enzephalomalazie oder eine klinisch signifikante intrakranielle Blutung hinwies.
- Sicherheitspopulation: Alle Personen, die mind. eine Dosis Fosdenopterin erhalten haben.

Für die Nutzenbewertung werden jeweils das FAS und die Sicherheitspopulation der drei Studien herangezogen. Die Analysen der Sicherheitspopulation umfassen in der Nutzenbewertung nur Personen mit MoCD Typ A.

### Datenschnitte

#### MCD-501

Im Rahmen der Studie MCD-501 wurden retrospektiv Daten von Personen aus Patientenakten extrahiert, bei denen die Behandlung mit rcPMP am oder vor dem 31.12.2013 begonnen wurde. Das Ende der Studie sollte der Zeitpunkt der letzten Datenerhebung bei der letzten Person sein. Gemäß Studienbericht wurde am 17.09.2013 ein Interimsbericht für die FDA verfasst, der Daten von Personen enthielt, von denen eine Einwilligungserklärung vorlag und deren Datenextraktion

bis zum 28.08.2013 abgeschlossen war. Angaben zum Datum des Datenschnitts, der im Studienbericht oder in Modul 4 dargestellt wurde, liegen nicht vor.

#### MCD-201

Im Protokoll und im SAP wurde nicht definiert, wann ein Datenschnitt erfolgen soll.

- 31.10.2020: Datenschnitt im Rahmen des Antrags auf Marktzulassung.
- 31.10.2021: Sicherheitsaktualisierung im Rahmen des Antrags auf Marktzulassung.
- 16.09.2022: Datenschnitt, der im Studienbericht dargestellt wurde.

#### MCD-202

Im Protokoll wurde nicht definiert, wann ein Datenschnitt erfolgen soll.

- 31.10.2020: Datenschnitt im Rahmen des Antrags auf Marktzulassung.
- 16.09.2021: Laborparameter.
- 31.10.2021: Sicherheitsaktualisierung im Rahmen des Antrags auf Marktzulassung.
- 16.09.2022: Datenschnitt, der im Studienbericht dargestellt wurde.

Bei Studie MCD-501 ist unklar, über welchen Zeitraum die Patientinnen und Patienten beobachtet wurden. Es ist nicht eindeutig, ab welchem Zeitpunkt Daten aus den Patientenakten extrahiert wurden und bis zu welchem Zeitpunkt.

Für die Studien MCD-201 und MCD-202 wurde im Protokoll oder im SAP nicht vorab definiert, wann ein Datenschnitt erfolgen soll. Es ist unklar, wie viele Datenschnitte durchgeführt und ausgewertet wurden. Somit kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden. Im EPAR und in Modul 4 wurde für die Effektivitätspunkte der Datenschnitt vom 31.10.2020 dargestellt und für die Sicherheitspunkte der Datenschnitt, der ein Jahr später erfolgte (31.10.2021). Die statistischen Outputs, die im Rahmen der Nutzenbewertung eingereicht wurden, beziehen sich auf den Datenschnitt vom 16.09.2022, mit Ausnahme einiger Laborparameter (16.09.2021). Dieser Datenschnitt (16.09.2022) wurde für die Studien MCD-201 und MCD-202 auch im Studienbericht dargestellt. In Studie MCD-201 bzw. MCD-202 beendete die letzte Person die Studie am 03.08.2022 bzw. am 13.09.2022, sodass davon ausgegangen werden kann, dass es sich hierbei um den final verfügbaren Datenschnitt handelt.

Für die Nutzenbewertung wird für die Studien MCD-201 und MCD-202 daher der Datenschnitt vom 16.09.2022 herangezogen.

### **Subgruppenanalysen**

Aufgrund der insgesamt kleinen Studienpopulationen der einarmigen Studien MCD-501, MCD-201 und MCD-202 werden Subgruppenanalysen nicht berücksichtigt.

### **Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen**

#### MCD-501

Gemäß SAP sollten die Daten deskriptiv ausgewertet werden, es sollten keine statistischen Hypothesentests durchgeführt werden.

#### MCD-201

Gemäß SAP sollten die Daten deskriptiv ausgewertet werden, es sollen keine statistischen Hypothesentests durchgeführt werden.

## MCD-202

Aufgrund der geringen Teilnehmerzahl wurde kein SAP erstellt. Die Ergebnisse der einzelnen Personen wurden im Studienbericht beschrieben bzw. gelistet, eine aggregierte Auswertung erfolgte nicht.

Gemäß Protokoll sollte ein deskriptiver Vergleich mit den Daten der natürlichen Verlaufskohorte MCD-502 erfolgen. Die Ergebnisse sollten deskriptiv in einer „integrierten Zusammenfassung der Wirksamkeit“ im Dossier für die Zulassung dargestellt werden. Es sollten keine Schlussfolgerungen aufgrund von statistischen Tests in Bezug auf diese Vergleichskohorte gezogen werden.

### **Fehlende Werte und Daten-Imputation**

Bei den Analysen, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden, wurden keine Imputationen von fehlenden bzw. unvollständigen Werten durchgeführt.

### **Einschätzung der vorgelegten Auswertungen**

In Modul 4 wurden für die Wirksamkeitsendpunkte aller drei Studien die Ergebnisse der letzten Beurteilung dargestellt. Die Darstellung der Ergebnisse der letzten Beurteilung wird kritisch gesehen. Da die letzten Erhebungen bei den Patientinnen und Patienten vermutlich zu unterschiedlichen Zeitpunkten stattgefunden haben, werden die Ergebnisse von kürzeren Beobachtungsdauern mit denen von längeren zusammengefasst. Somit ist unklar, auf welchen Zeitpunkt sich das Ergebnis bezieht und ob es einen kurz- oder langfristigen Effekt darstellt. Daher werden die Ergebnisse der einzelnen Studien deskriptiv zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Nutzenbewertung dargestellt.

## **2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene**

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential für die drei Studien (MCD-201, MCD-202 und MCD-501) auf Studien- und Endpunktebene als hoch eingeschätzt.

## **2.6 Indirekter Vergleich**

Der pU legt einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator zur Wirksamkeit von Fosdenopterin gegenüber „Standard of Care“ auf Basis einer Poolung von individuellen Patientendaten der drei interventionellen Studien (MCD-501, MCD-201 und MCD-202) und einer natürlichen Verlaufskohorte (MCD-502 und MCD-503) vor. In Studie MCD-503 (Datenerhebung: 15.11.2019 – 18.09.2020) wurden zusätzliche Überlebensdaten von Patientinnen und Patienten aus den Studien MCD-501 und MCD-502 erhoben, die bei Studienende noch lebten. Ein Studienkoordinationszentrum sammelte retrospektiv die Überlebensdaten der Patientinnen und Patienten. Insgesamt wurden 6 Personen in Studie MCD-503 nachverfolgt, die aus Studie MCD-502 kamen.

Der pU reicht für die natürliche Kohortenstudie MCD-502 einen SAP, ein Studienprotokoll und einen Studienbericht sowie für die post hoc durchgeführte Gesamtauswertung einen SAP für den indirekten Vergleich ein. Ein Studienbericht liegt für die Gesamtauswertung nicht vor. Analysen wurden für die Endpunkte „Gesamtüberleben“, „Biomarker“, „Nahrungsaufnahme“, „Wachstumsparameter“, „GMFCS-E&R“, „Bayley III“, „WPPSI“, „Anfälle“, „Neurologische Untersuchungen“ und „Neuroimaging“ vorgelegt. Im Rahmen der Nutzenbewertung werden einige dieser Endpunkte als nicht patientenrelevant eingestuft (siehe Kapitel 2.3).

## Datenquellen und Vergleichspopulation

### Datenquelle der Vergleichsgruppe

Studie MCD-502 ist eine multizentrische Studie mit einem retrospektiven und prospektiven Teil, um den natürlichen Krankheitsverlauf von Personen mit MoCD oder isolierter Sulfitoxidase (SOX)-Defizienz zu erheben. Der Studienzeitraum für die Datenerhebung war von 2013 bis 2015. Nach Angaben des pU wurde Studie MCD-502 in 14 Ländern (Kanada, Deutschland, Spanien, Israel, Vereinigtes Königreich, Italien, Japan, Malaysia, Niederlande, Polen, Saudi-Arabien, Tunesien, Türkei und USA) von insgesamt 27 Prüfärzten durchgeführt. In den USA wurden aufgrund der Seltenheit der Erkrankung zusätzliche Maßnahmen für die Rekrutierung in Studie MCD-502 ergriffen; u. a. wurden staatliche Neugeborenen-Screeningzentren auf potentielle Teilnehmende angesprochen. Im retrospektiven Teil der Studie wurden die Daten der Patientinnen und Patienten von Geburt bis zum Studieneinschluss bzw. Tod aus den Krankenakten extrahiert. Zur Aufnahme in die Studie wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Noch lebende Personen wurden im prospektiven Teil weiterbeobachtet. Die prospektive Kohorte enthält die retrospektiven und prospektiven Daten der Personen.

Einschlusskriterien waren eine dokumentierte klinische und biochemische Diagnose oder genetische Diagnose von MoCD oder eines isolierten SOX-Mangels. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit MoCD Typ A, die an Studie MCD-501 teilgenommen hatten. Bei Personen mit MoCD Typ A, die nicht an Studie MCD-501 teilgenommen, jedoch eine rcPMP-Behandlung erhalten hatten, wurden Daten nur bis zum Zeitpunkt unmittelbar vor der ersten Verabreichung von rcPMP erfasst. Des Weiteren wurden verstorbene Personen mit unbekanntem Genotyp von der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 70 Patientinnen und Patienten gescreent, wovon 65 eingeschlossen worden sind. Von diesen lag bei 37 Personen ein MoCD Typ A vor, sie wurden als Vergleichspopulation für den indirekten Vergleich verwendet. 20 Personen wurden retrospektiv in die Studie eingeschlossen und waren zum Zeitpunkt der Erhebung bereits verstorben. Von den 17 noch lebenden Personen (46 %) wurden 14 (38 %) in die 12-monatige prospektive Datenerhebung eingeschlossen (Prospektives FAS (PFAS)). Insgesamt absolvierten 13 Personen (35 %) diese prospektive Nachbeobachtung. Eine Person verstarb vor dem Ende der prospektiven Datenerhebung. Die Studie sollte beendet werden, wenn die letzte Person die letzte Studienvisite im prospektiven Teil absolviert hatte.

Der primäre Endpunkt war das Überleben im Alter von 1 Jahr für Patientinnen und Patienten mit MoCD Typ A in der natürlichen Verlaufskohorte (retrospektive und prospektive Kohorte). Für die prospektive Kohorte wurde das Überleben durch einen jährlichen telefonischen Kontakt bis zum Zeitpunkt des Todes oder bis zur Beendigung der Studie durch den Sponsor erhoben. Die mediane Beobachtungsdauer für den prospektive Teil betrug insgesamt 370 Tage.

### Erhebung von Endpunkten

Der pU reicht eine Übersicht über die Erhebung von Wirksamkeitsendpunkten und deren Operationalisierung in der Vergleichsstudie MCD-502, und in den Interventionsstudien MCD-501, MCD-201 und MCD-202 ein. In Studie MCD-502 unterscheidet sich die Erhebung und Operationalisierung bereits innerhalb der Studie. Die Erhebungen unterscheiden sich z. T. in ihrer Art (Durchsicht von Krankenakten in retrospektive Kohorte und Führung eines Tagebuchs in der prospektiven Kohorte), aber auch in der Häufigkeit (bspw. keine Erhebung der Anzahl von Anfällen in der retrospektiven Kohorte und Erhebung von Anfällen in der prospektiven Kohorte). In den Studien MCD-501, MCD-201 und MCD-202 wurden die Endpunkte zum Teil anders operationalisiert und in anderen Frequenzen erhoben.

### Vergleichspopulation

Es liegen Daten von insgesamt 37 Personen mit MoCD Typ A vor. Für diese Vergleichspopulation wurden Baseline-Charakteristika berichtet.

In der Vergleichspopulation waren mehr männliche Patienten (76 %) als Patientinnen. Das Gestationsalter der Neugeborenen lag im Median bei 39 Wochen (min; max: 36; 41). Das mediane Alter zum Zeitpunkt für das Einsetzen von Symptomen war 2 Tage und das häufigste Symptom waren Anfälle (92 %). Im Median lag eine genetische Diagnose von MoCD Typ A 221 Tage (min; max: 4; 14.708) nach der Geburt vor.

### Bewertung der zu vergleichenden Populationen

Für den Interventionsarm wurden die Studien MCD-501, MCD-201 und MCD-202 als Datenquelle herangezogen (N = 15). Der Studienzeitraum der prospektiven Studien MCD-201 und MCD-202 war zwischen 2014 bzw. 2016 und 2022. Bei der retrospektiven Studie MCD-501 ist unklar, über welchen Zeitraum die Patientinnen und Patienten beobachtet wurden. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit MoCD, die am oder vor dem 31.12.2013 rcPMP erhalten haben. Es ist nicht eindeutig, ab welchem Zeitpunkt Daten aus den Patientenakten extrahiert wurden und bis zu welchem Zeitpunkt.

Es zeigen sich Unterschiede zwischen den Interventionsstudien (beschrieben in Kapitel 2.2) und der natürlichen Verlaufskohorte hinsichtlich der Operationalisierung von Ein- und Ausschlusskriterien und der Patientencharakteristiken, die im Folgenden beschrieben werden.

In den Studien MCD-201 und MCD-202 musste eine genetische Diagnose vorliegen, in Studie MCD-502 reichte auch eine klinische oder biochemische Diagnose als Einschlusskriterium aus. Es wurden auch Patientinnen und Patienten mit MoCD Typ B, Typ C oder mit unbekanntem Typ oder mit isoliertem SOX-Mangel aufgrund der ähnlichen klinischen Präsentation in die Studie eingeschlossen. Bei allen Personen, die zum Zeitpunkt der Aufnahme noch lebten, wurde der Genotyp noch bestimmt. Daher zeigen sich Unterschiede zwischen den Personen aus den Interventionsstudien und den unbehandelten Personen der natürlichen Verlaufskohorte hinsichtlich des Alters bei der genetischen Diagnose: Während in den Studien MCD-501, MCD-201 und MCD-202 bei einem Teil der Kinder die genetische Diagnose bereits im Uterus erfolgte, lag in Studie MCD-502 bei allen Kindern die genetische Diagnose erst nach der Geburt, frühestens an Tag 4, vor. Im Median erhielten die Kinder der natürlichen Verlaufskohorte die Diagnose mit 221 Tagen, während sie in den drei Interventionsstudien vor der Geburt oder innerhalb der ersten 10 Tage nach der Geburt erfolgte.

Die spätere genetische Diagnose bei Personen in der natürlichen Verlaufskohorte schränkt die Positivität gegenüber Personen, die eine genetische Diagnose vor der Geburt erhalten haben, ein. In den Studienunterlagen konnten keine Informationen zum Alter bei Studieneinschluss, sowohl in den Interventionsstudien als auch in der natürlichen Verlaufskohorte, identifiziert werden (Time-Zero).

Zudem ist insbesondere bei Studie MCD-201 ein „Immortal Time Bias“ nicht auszuschließen, da in diese Studie Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die Studie MCD-501 bereits abgeschlossen haben und noch am Leben waren.

Für die Aufnahme in Studie MCD-202 wurden die Patientinnen und Patienten mit MoCD Typ A im Rahmen des Screening-Prozesses vom Prüfpersonal hinsichtlich der allgemeinen Eignung für die Studie selektiert. Personen mit einer kortikalen oder subkortikalen zystischen Enzephalomalazie, klinisch signifikanten intrakraniellen Blutungen oder anderen Auffälligkeiten in Aufnahmen des Gehirns wurden nicht in die Studie aufgenommen. Dieses Einschlusskriterium bzgl. des Schweregrads der Schädigungen im Gehirn bestand nicht in den Studien MCD-501, MCD-201 und MCD-502.

Ein Vergleich des Schweregrads der Hirnschädigung zu Baseline ist nicht möglich, da keine Daten identifiziert werden konnten. Im Rahmen eines Compassionate-Use-Programms wurde eine ähnliche Formulierung der Intervention im Zeitraum zwischen 2008 und 2013 verabreicht, sodass unklar ist, ob Selektionsmechanismen zu der Aufnahme ins Compassionate-Use-Programm oder in die natürliche Verlaufskohorte geführt haben könnten.

### **Identifikation, Auswahl und Erhebung von Confoundern**

Es konnten keine systematische Literaturrecherche oder Experteninterviews zur Confounder-Auswahl identifiziert werden.

#### Genotyp-Matching

Als Adjustierungsmethodik für den nicht randomisierten Vergleich wurde ein Matching anhand des Genotyps (als einzige Merkmalsausprägung) herangezogen.

Zunächst wurden behandelte Patientinnen und Patienten mit Personen aus der natürlichen Kohorte gematcht, die dieselbe homozygote Mutation aufwiesen. Wenn eine behandelte Person mehr als eine Kontrolle in der natürlichen Verlaufskohorte mit derselben homozygoten Mutation hatte, wurde die behandelte Person mit jeder Kontrolle in 1:n-Weise gematcht. Behandelte Patientinnen und Patienten, die kein exaktes homozygoten Match in der natürlichen Verlaufskohorte aufwiesen, wurden nach Mutationen mit ähnlichem erwartetem Einfluss auf die Proteinfunktion (Frameshift, Missense usw.) gematcht. Wenn eine behandelte Person kein exaktes homozygoten Match in der natürlichen Verlaufskontrolle hatte, aber mehr als ein Match mit einer Mutation mit ähnlichem erwartetem Einfluss auf die Proteinfunktion, wurde die behandelte Person mit jeder Mutation in einer 1:n-Weise gematcht.

Nach Angaben in Modul 4 wurden die behandelten Personen nach dem bekannten Einfluss der Mutationen entweder auf MOCS1A oder auf MOCS1B mit den Kontrollen gematcht. Insgesamt hatten lediglich 9 von 15 behandelten Patientinnen und Patienten mindestens eine Genotyp-gematchte Kontrolle. 5 der 15 Personen wurden nach Mutationen mit ähnlichem erwartbarem Einfluss auf die Proteinfunktion gematcht. Insgesamt wurden 14 behandelte Personen mit 19 Kontrollen gematcht (Genotyp-gematchtes Analyseset (GMAS) in Studie MCD-502). Es ist unklar, warum für 1 behandelte Person keine Kontrolle gematcht wurde.

#### Bewertung der verwendeten Confounder-Adjustierung

Das Verfahren zur Identifizierung und Auswahl der verwendeten Confounder wird als nicht sachgerecht angesehen.

Das Matching anhand des Genotyps als einzige Merkmalsausprägung funktionierte nur für 9 von 15 Personen aus dem Interventionsarm. Ob das Heranziehen von Mutationen mit ähnlichen Proteinfunktionen sinnvoll ist und ob der Genotyp die einzige relevante Variable zur Beschreibung des Phänotyps ist, kann auf Basis der vorliegenden Unterlagen nicht eingeschätzt werden. Durch die fehlenden Informationen kann ungemessenes Confounding nicht ausgeschlossen werden.

So zeigen sich z. B. im Vergleich der gesamten natürlichen Vergleichskohorte (N = 37) und der prospektiv eingeschlossenen Kohorte (PFAS, N = 14) relevante Unterschiede in der Überlebenswahrscheinlichkeit im Alter von 1 Jahr: Überlebenswahrscheinlichkeit natürliche Vergleichskohorte = 0,75 (95%-KI: [0,58; 0,86]); Überlebenswahrscheinlichkeit prospektive Kohorte = 1,00 (95%-KI: [1,00; 1,00]). Diese Unterschiede weisen auf ein potentiell ungemessenes Confounding hin.

In der Gesamtschau wird die Identifizierung, Auswahl und das Genotyp-Matching anhand des einen Confounders als nicht sachgerecht für die Nutzenbewertung angesehen.

## Statistische Methoden für den indirekten Vergleich

Für die integrierte Wirksamkeitsanalyse legt der pU unadjustierte Meta-Analysen von individuellen Patientendaten vor. Der pU zieht als Analysepopulationen das FAS (N = 37) der natürlichen Verlaufskohorte (MCD-502, gepoolte retrospektive und prospektive Daten) heran und vergleicht diese mit dem FAS der drei zusammengefassten interventionellen Studien (MCD-501, MCD-201 und MCD-202; N = 15). In Studie MCD-502 dienen das PFAS (N = 14) und das GMAS (N = 19) als unterstützende Analysepopulationen. Zur Berechnung der Wirksamkeitsanalysen (mit Ausnahme Gesamtüberleben) werden die Ergebnisse der letzten verfügbaren Beurteilung vom pU dargestellt.

### Bewertung der verwendeten statistischen Auswertung

Auf Basis der vorliegenden Informationen werden die statistischen Methoden als ungeeignet für den Kontext einer Nutzenbewertung erachtet. Es wurden weitgehende Limitationen in einer Vielzahl von Aspekten der statistischen Adjustierung identifiziert. Die vorgelegten Auswertungen und die Kontrollpopulation eignen sich in der vorliegenden Aufbereitung nicht und können somit nicht zur Nutzenbewertung herangezogen und berichtet werden.

Es konnten keine quantitativen Auswertungen identifiziert werden, die die Vergleichbarkeit der Populationen beschreiben. Es gibt keine generelle Übersicht, um eine Strukturgleichheit der Populationen anhand vorliegender Charakteristika und möglicher Prognosefaktoren beurteilen zu können. Es konnten keine Berechnungen oder Maßzahlen identifiziert werden, die eine Darlegung der statistischen Positivität (wie bspw. durch Propensity-Score-Matching) ermöglichen würden. Eine statistische Positivität und eine daraus folgende Erfüllung der SITA-Bedingung (kein ungemessenes Confounding und bspw. ein Propensity Score zwischen 0 und  $< 1$ ) der ermittelten Kontrollpopulation und der Interventionsstudien konnte nicht nachgewiesen werden. Die inhaltliche Bedeutung des vorgelegten Matching-Verfahrens ist unklar. Weiterhin hat das Matching einer einzigen Merkmalsausprägung nicht funktioniert, sodass nur 9 von 15 Personen (60 %) gemacht werden konnten.

Während beim Propensity-Score-Matching die gesammelten Informationen bezüglich einzubeziehender Confounder zu einem einzelnen Wert (den Propensity Score) mittels eines (logistischen) Regressionsmodells zusammengefasst werden, ist die genaue Vorgehensweise zur Herleitung einer Strukturgleichheit der Populationen beim vorgelegten Modell des pU unklar, da der pU zum Matching nur einen Confounder heranzieht.

Das Matching simuliert eine Vergleichbarkeit (Similarität) der Beobachtung aus der Interventionspopulation und der Beobachtung aus der natürlichen Kohorte. Dieser Vergleichbarkeitsannahme kann aufgrund der Berücksichtigung von nur einem Matching-Parameter nicht gefolgt werden. Die Annahme einer Similarität (im Sinne einer Vergleichbarkeit) der Interventionspopulation mit der natürlichen Kohorte wird auf Basis des vorliegenden Time-Zero, der Confounder-Auswahl und der berichteten Baseline-Charakteristiken als nicht dargelegt angesehen.

Durch das Poolen von retrospektiven und prospektiven Daten sind die Analysepopulationen durch die unterschiedliche Operationalisierung von Erhebungen (Charakteristiken und Wirksamkeitsendpunkte) sowie unklarer Positivität zum Studieneinschluss (Alter zum Studieneinschluss) nicht geeignet. Dies kann zu einer verzerrten Effektschätzung des Gesamtüberlebens der natürlichen Verlaufskohorte führen.

Zudem wird eine Ergebnisdarstellung der Wirksamkeitsanalysen zum Zeitpunkt „zur letzten Beurteilung“ als nicht adäquat bewertet, da die letzten Erhebungen bei den Patientinnen und Patienten vermutlich zu unterschiedlichen Zeitpunkten stattgefunden haben, sodass Ergebnisse von kürzeren Beobachtungsdauern mit denen von längeren zusammengefasst werden. Somit ist unklar, auf welchen Zeitpunkt sich das Ergebnis bezieht und ob es einen kurz- oder langfristigen Effekt darstellt.

### **Zusammenfassende Bewertung der Methodik des indirekten Vergleichs**

Der pU legt eine Auswertung einer natürlichen Verlaufskohorte mit retrospektiven und prospektiven Daten gegenüber einer gepoolten Auswertung der Interventionsstudien als nicht randomisierten Vergleich ohne Brückenkomparator vor.

Der indirekte Vergleich ohne Brückenkomparator wird nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Ein wesentlicher Kritikpunkt bezieht sich auf die Confounder-Identifikation, einschließlich der fehlenden systematischen Recherche nach relevanten Faktoren.

Es liegen Unterschiede in den Ein- und Ausschlusskriterien zwischen den Studien vor, die vor allem die Relevanz einer genetischen Diagnose betreffen. Der Zeitpunkt der genetischen Diagnose unterscheidet sich zwischen der natürlichen Kohorte und den Interventionsstudien deutlich (im Median 221 Tage vs. maximal 10 Tage). Die spätere genetische Diagnose bei Personen in der natürlichen Verlaufskohorte schränkt die Positivität gegenüber Personen ein, die eine genetische Diagnose vor der Geburt erhalten haben. Zudem liegen keine Informationen zum Alter bei Studieneinschluss, sowohl in den Interventionsstudien als auch in der natürlichen Verlaufskohorte, vor (Time-Zero).

Ein weiterer Aspekt ist die unterschiedliche Erhebung und Operationalisierung von Baseline-Charakteristiken sowie Wirksamkeitsmessgrößen innerhalb und zwischen den Populationen. Die Strukturgleichheit innerhalb der Populationen und zwischen den Populationen kann nicht abschließend bewertet werden und ist auf Basis der vorliegenden Informationen unklar.

Es konnten keine Informationen bezüglich der statistischen Positivität der beiden zu vergleichenden Populationen identifiziert werden. Die Auswertungen beziehen eine Merkmalsausprägung bezüglich des Genotyps ein. Das Matching für diese Merkmalsausprägung konnte für 9 von 15 Personen (60 %) aus den Interventionsstudien durchgeführt werden. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen ist unklar, ob der Genotyp die einzige relevante Variable zur Beschreibung des Phänotyps ist. Ungemessenes Confounding kann nicht ausgeschlossen werden.

In der Gesamtschau liegen weitgehende Mängel im Aufbau und bezüglich der Vergleichbarkeit der Vergleichspopulation, Confounder-Identifizierung, Time-Zero des Beobachtungsbeginns und der statistischen Methoden (Positivität) vor. Die vom pU vorgelegten Ergebnisse sind daher nicht für die Quantifizierung eines Zusatznutzens geeignet.

### 3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

#### 3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Zur Nutzenbewertung wird für Studie MCD-501 die Teilpopulation N = 4 herangezogen, da die weiteren Personen (N = 6) in Studie MCD-201 übergegangen sind (siehe Kapitel 2.2).

Tabelle 9: Allgemeine Angaben; Studien MCD-501 (Datenschnitt: k. A.), MCD-201 (Datenschnitt: 16.09.2022) und MCD-202 (Datenschnitt: 16.09.2022)

Allgemeine Angaben	MCD-501 N = 4 <sup>1)</sup>	MCD-201 N = 8	MCD-202 N = 3
FAS, n (%)	4 (100)	8 (100)	3 (100)
Sicherheitspopulation, n (%)	4 (100)	8 (100)	3 (100)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	4 (100) <sup>2)</sup>	1 (12,5)	1 (33,3)
Aufgrund von:			
UE	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Krankheitsprogression	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Entscheidung Ärztin/Arzt	0 (0)	0 (0)	1 (33,3) <sup>3)</sup>
Lost to Follow-up	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tod	2 (50,0)	0 (0)	0 (0)
Protokollverletzung	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Entzug der Einverständniserklärung	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Studienmedikament im Handel erhältlich	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)
Schlechte Prognose	2 (50,0)	0 (0)	0 (0)
Personen, die die Studie beendet haben, n (%)	- <sup>4)</sup>	7 (87,5)	2 (66,6)
Mediane Behandlungsdauer Monate (min; max)	rcPMP 0,58 (0,20; 14,8) <sup>5)</sup>	rcPMP 34,5 (8,8; 52,9) <sup>5)</sup> Fosdenopterin 86,0 (29,3; 94,7)	Fosdenopterin 17,1 (0,3; 72,2)
Mediane Beobachtungsdauer Monate (min; max)	k. A.	k. A. <sup>6)</sup>	k. A.

<sup>1)</sup> Für Studie MCD-501 werden nur die Ergebnisse für die Teilpopulation N = 4 dargestellt.

<sup>2)</sup> Daten zu Abbruchgründen sind aus dem EPAR. [1]

<sup>3)</sup> Bei einer Patientin wurde die Behandlung nach 9 Tagen aufgrund schlechter neurologischer Prognose abgebrochen.

<sup>4)</sup> Keine Angaben möglich, da es sich bei Studie MCD-501 um eine retrospektive Datenerhebung handelt.

<sup>5)</sup> Selbst berechnet anhand der Daten aus Tabelle 28 des EPAR. [1]

<sup>6)</sup> Die mediane Teilnahme an der Studie (ab Einwilligung) lag bei 87,2 Monaten (min; max: 29,3; 95,5). Es ist unklar, ob dies die Beobachtungsdauer inkl. Sicherheits-Follow-up ist.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; FAS: Full Analysis Set; rcPMP: rekombinantes aus Escherichia coli gewonnenes zyklisches Pyranopterin-Monophosphat; k. A.: keine Angabe; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation der Studien MCD-501, MCD-201 und MCD-202

Charakterisierung der Studienpopulation	MCD-501 N = 4	MCD-201 N = 8	MCD-202 N = 3
<i>Alter zu Baseline (Monate)</i> MW (SD) Median (min; max)	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Alter bei erster Wirkstoff-Gabe (Monate)</i> MW (SD) Median (min; max)	<u>rcPMP</u> k. A.	<u>rcPMP</u> 0,53 (k. A.) 0,18 (0,03; 2,3) <sup>1)</sup> <u>Fosdenopterin</u> 45,2 (23,0) 51,9 (8; 75)	<u>Fosdenopterin</u> 11,2 <sup>2)</sup> (k. A.) 0,03 (0,03; 33,4)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	3 (75,0) 1 (25,0)	3 (37,5) 5 (62,5)	1 (33,3) 2 (66,7)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> asiatisch kaukasisch/weiß	0 4 (100)	3 (37,5) 5 (62,5)	1 (33,3) 2 (66,7)
<i>Region, n (%)</i> Nordamerika Europa Andere	1 (25,0) 3 (75,0) 0	1 (12,5) 3 (37,5) 4 (50,0)	0 0 3 (100)
<i>Gestationsalter (Wochen)</i> MW (SD) Median (min; max)	37,4 (1,78) 37,7 (35; 39)	38,8 (1,52) 39,0 (36; 41)	38,1 (1,85) 38,0 (36,3; 40)
<i>Alter bei genetischer Diagnose (Tage)</i> MW (SD) Median (min; max)	-28,0 (86,3) 10,0 (-157; 25)	-29,3 (84,74) 3,0 (-181; 59)	171,7 (507,17) -105,0 (-137; 757)
<i>Alter bei den ersten MoCD-Symptomen (Tage)</i> MW (SD) Median (min; max)	1,8 (0,96) 1,5 (1; 3)	1,5 (1,41) 1,0 (1; 5)	N = 2 1,0 (0,00) 1,0 (1; 1)
<i>Patienten mit frühen Anfällen (im Uterus oder innerhalb der ersten 28 Tage nach der Geburt), n (%)</i> Keine Anfälle Erste Anfälle im Uterus oder während der Neugeborenenperiode (Tag 1–28) Erste Anfälle nach der Neugeborenenperiode	0 4 (100) 0	2 (25,0) 5 (62,5) 1 (12,5)	1 (33,3) 2 (66,7) 0
<i>MoCD-Symptome und -Anzeichen, n (%)</i> Anfälle Fütterungsschwierigkeiten Schrilles Schreien Gesteigerte Schreckreaktion Metabolische Azidose Hypertonie Hypotonie Encephalopathie Intrakranielle Blutungen Andere	4 (100) 4 (100) 3 (75,0) 2 (50,0) 2 (50,0) k. A. k. A. k. A. 2 (50,0) 2 (50,0)	5 (62,5) 4 (50,0) 4 (50,0) 3 (37,5) 2 (25,0) 3 (37,5) 2 (25,0) 3 (37,5) 0 5 (62,5)	1 (33,3) 1 (33,3) 0 0 0 0 0 0 0 0

<sup>1)</sup> Die Daten stammen aus dem Studienbericht. Die 6 Personen, die zuvor in Studie MCD-501 waren, haben die erste Dosis rcPMP innerhalb der ersten 9 Lebenstage erhalten, 3 von ihnen am ersten Tag. Der Mittelwert wurde selbst berechnet.

<sup>2)</sup> Der Mittelwert wurden selbst berechnet.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; MoCD: Molybdän-Cofaktor-Mangel; MW: Mittelwert; rcPMP: rekombinantes aus Escherichia coli gewonnenes zyklisches Pyranopterin-Monophosphat; SD: Standardabweichung.

### Protokollverletzungen

Anhand der in den Studien MCD-501, MCD-201 und MCD-202 dokumentierten Protokollverletzungen ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

### Begleitmedikation

Anhand der in den Studien MCD-501, MCD-201 und MCD-202 dokumentierten Begleitmedikation ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

## 3.2 Mortalität

*Tabelle 11: Gesamtüberleben; Studien MCD-501 (Datenschnitt: k. A.), MCD-201 (Datenschnitt: 16.09.2022) und MCD-202 (Datenschnitt: 16.09.2022), Sicherheitspopulation*

Gesamtüberleben	MCD-501 N = 4	MCD-201 N = 8	MCD-202 N = 3
Mediane Beobachtungsdauer für Gesamtüberleben, Monate (min; max)	k. A. <sup>1)</sup>	k. A. <sup>2)</sup>	k. A. <sup>3)</sup>
Todesfälle, n (%)	2 (50,0)	0	0
Zensierungen, n (%)	2 (50,0)	8 (100)	3 (100)
lebend beim letzten Kontakt	2 (50,0)	k. A. <sup>4)</sup>	k. A. <sup>5)</sup>
lebend beim Datenschnitt	0	k. A. <sup>4)</sup>	k. A. <sup>5)</sup>
Mediane Überlebenszeit, Monate [95%-KI]	k. A.	n. a.	n. a.

<sup>1)</sup> Es liegen keine Angaben zur medianen Beobachtungsdauer vor. Die mediane Behandlungsdauer betrug 0,58 Monate (min; max: 0,20; 14,8).

<sup>2)</sup> Es liegen keine Angaben zur medianen Beobachtungsdauer vor. Die mediane Behandlungsdauer betrug 86,0 Monate (min; max: 29,3; 94,7).

<sup>3)</sup> Es liegen keine Angaben zur medianen Beobachtungsdauer vor. Die mediane Behandlungsdauer betrug 17,1 Monate (min; max: 0,3; 72,2).

<sup>4)</sup> Es liegen keine Angaben zu Zensierungsgründen für den Datenschnitt vom 16.09.2022 vor. Aus den Angaben zur Patientendisposition geht hervor, dass 1 Person die Studie verlassen hat, da Fosdenopterin im Handel erhältlich war. Bei den anderen 7 Personen wird davon ausgegangen, dass sie zum Datenschnitt zensiert wurden.

<sup>5)</sup> Es liegen keine Angaben zu Zensierungsgründen für den Datenschnitt vom 16.09.2022 vor. Aus den Angaben zur Patientendisposition geht hervor, dass 1 Person die Studie vorzeitig aufgrund einer ärztlichen Entscheidung verlassen hat. Bei den anderen 2 Personen wird davon ausgegangen, dass sie zum Datenschnitt zensiert wurden.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht anwendbar.

### 3.3 Morbidität

#### Nahrungsaufnahme

Es liegen keine Ergebnisse zu Studie MCD-501 für N = 4 vor. Die deskriptiven Ergebnisse der Studie MCD-202 wurden selbst berechnet, da nur individuelle Patientendaten vorlagen.

Tabelle 12: Nahrungsaufnahme; Studien MCD-501 (Datenschnitt: k. A.), MCD-201 (Datenschnitt: 16.09.2022) und MCD-202 (Datenschnitt vom 16.09.2022), FAS

Nahrungsaufnahme	MCD-501 N = 4 n (%)	MCD-201 N = 8 n (%)	MCD-202 N = 3 n (%)
<i>Baseline</i>			
oral	k. A.	5 (62,5)	2 (66,7)
nicht-oral		3 (37,5)	1 (33,3)
fehlend		0 (0)	0 (0)
<i>Monat 12</i>			
oral	k. A.	5 (62,5)	2 (66,7)
nicht-oral		3 (37,5)	0 (0)
fehlend		0 (0)	1 (33,3)
<i>Monat 48</i>			
oral	k. A.	4 (50,0)	-
nicht-oral		3 (37,5)	
fehlend		1 (12,5)	

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; k A.: keine Angabe.

#### Wachstumsparameter

Es liegen keine Ergebnisse zu Studie MCD-501 für N = 4 vor. Für Studie MCD-202 liegen die Rohwerte der Wachstumsparameter auf Individualebene vor, jedoch keine z-Scores auf aggregierter Ebene.

Bei Studie MCD-201 ist die Rücklaufquote für den Kopfumfang (z-Scores) in den statistischen Outputs zu gering (zu Baseline N = 5, danach geringer). Daher werden die Ergebnisse zum Kopfumfang (z-Score) nicht dargestellt.

Tabelle 13: Wachstumsparameter (z-Scores); Studien MCD-501 (Datenschnitt: k. A.), MCD-201 (Datenschnitt: 16.09.2022) und MCD-202 (Datenschnitt: 16.09.2022), FAS

Wachstumsparameter	MCD-501 N = 4	MCD-201 N = 8	MCD-202 N = 3
<b>Körpergröße (z-Score)</b>			
<i>Baseline</i>			
MW (SD)	k. A.	-0,51 (2,24) <sup>1)</sup>	k. A.
Median (min; max)		-0,47 (-5,0; 2,9)	
<i>Monat 48</i>		N = 7	
MW (SD)	k. A.	-0,73 (2,88)	k. A.
Median (min; max)		-0,69 (-6,2; 3,0)	

Wachstumsparameter	MCD-501 N = 4	MCD-201 N = 8	MCD-202 N = 3
<b>Körpergewicht (z-Score)</b>			
<i>Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	k. A.	0,06 (2,06) 0,35 (-2,7; 3,7)	k. A.
<i>Monat 48</i> MW (SD) Median (min; max)	k. A.	N = 7 -0,24 (1,61) <sup>1)</sup> -0,17 (-2,7; 2,6)	k. A.

<sup>1)</sup> Die Baseline-Werte für Körpergröße (z-Score) und Körpergewicht (z-Score) wurden aus den statistischen Outputs (Datenschnitt: 16.09.2022) extrahiert. Sie weichen von den Werten ab, die in Modul 4 und im EPAR (Datenschnitt: 31.10.2020) berichtet wurden.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

### GMFCS-E&R

Es liegen keine Ergebnisse zu Studie MCD-501 für N = 4 vor. Die Rücklaufquote für N = 10 ist zu Baseline und den weiteren Erhebungszeitpunkten < 70 %.

*Tabelle 14: GMFCS-E&R; Studien MCD-501 (Datenschnitt: k. A.) und MCD-201 (Datenschnitt: 16.09.2022), FAS*

GMFCS-E&R	MCD-501 N = 4	MCD-201 N = 8
<i>Baseline</i> Level I <sup>1)</sup> , n (%) Level II, n (%) Level III, n (%) Level IV, n (%) Level V <sup>2)</sup> , n (%) fehlend	k. A.	3 (37,5) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 3 (37,5) 2 (25,0)
<i>Monat 48</i> Level I, n (%) Level II, n (%) Level III, n (%) Level IV, n (%) Level V, n (%) fehlend	k. A.	3 (37,5) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 4 (50,0) 1 (12,5)

<sup>1)</sup> Level I bedeutet: Geht ohne Einschränkungen.

<sup>2)</sup> Level V bedeutet: Wird in einem manuellen Rollstuhl transportiert.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; GMFCS-E&R: Gross Motor Function Classification System – Expanded and Revised version; k. A.: keine Angabe.

### Bayley III

Es liegen keine Ergebnisse zu Studie MCD-501 für N = 4 vor. Aus den statistischen Outputs für N = 10 geht hervor, dass Daten zur Bayley III erst ab Monat 24 vorliegen. Es sind keine Daten zu Baseline vorhanden.

### 3.4 Lebensqualität

Es liegen keine Ergebnisse zur Lebensqualität vor.

### 3.5 Sicherheit

#### MCD-501

Es liegen keine Ergebnisse zu Studie MCD-501 für N = 4 vor. Die Ergebnisse zu UE von N = 10 wurden aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt. Bei der Interpretation der Daten ist zu beachten, dass 6 der 10 Personen später auch an Studie MCD-201 teilnahmen.

Dargestellt wurden „Treatment-Emergent Adverse Events“ (TEAE), die ab der ersten Einnahme von rcPMP bis 28 Tage nach Abbruch der Studie auftraten. Der Schweregrad wurde nur für SUE bestimmt (mittels einer studienindividuellen Schweregradeinteilung), daher ist die Anzahl an SUE höher als die der schweren UE (siehe Anhang). Anzeichen und Symptome, die mit der Grunderkrankung in Verbindung stehen, werden nicht als UE gewertet. Dazu gehören Krampfanfälle; psychomotorische Retardierung; ektopische Linsen; dysmorphe Zeichen; Hypertonus; Hypotonie; spastische Tetraplegie; Opisthotonus; Enophthalmus; Myoklonus; Ernährungsschwierigkeiten; Mikrozephalie; Nystagmus; zerebrale Blindheit; schlaganfallähnliche Episoden.

#### MCD-201

Dargestellt wurden TEAE, die ab der ersten Einnahme von Fosdenopterin bis zu 7 Tage nach Abbruch der Studie auftraten. Somit ist die Nachbeobachtungsphase sehr kurz. Es erfolgte eine studienindividuelle Schweregradeinteilung der UE. Es liegen 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. Es ist unklar, warum die Anzahl an SUE höher ist als die der schweren UE.

#### MCD-202

Es liegen keine aggregierten Daten für den Datenschnitt vom 16.09.2022 vor. Daher wurde der Datenschnitt vom 31.10.2021 aus Modul 4 im Anhang dargestellt, ein Abgleich mit statistischen Outputs fand nicht statt, da diese nicht vorlagen.

Dargestellt wurden TEAE, die ab der ersten Einnahme von Fosdenopterin bis 28 Tage nach Abbruch der Studie auftraten. Es erfolgte eine studienindividuelle Schweregradeinteilung der UE. Es liegen 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.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der UE ist zu beachten, dass eine Patientin bereits nach 9 Tagen aus der Studie ausschied.

**Tabelle 15: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE;  
Studien MCD-501 (Datenschnitt: k. A.), MCD-201 (Datenschnitt: 16.09.2022) und  
MCD-202 (Datenschnitt: 16.09.2022), Sicherheitspopulation**

Zusammenfassung der UE	MCD-501 (N = 4) <sup>1)</sup> n (%)	MCD-201 (N = 8) n (%)	MCD-202 (N = 3) <sup>2)</sup> n (%)
Personen mit mindestens einem ...			
UE (ergänzend dargestellt)	k. A.	8 (100)	3 (100)
SUE	k. A.	7 (87,5)	3 (100)
schweren UE	k. A. <sup>3)</sup>	5 (62,5)	3 (100)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte <sup>4)</sup>	k. A. <sup>5)</sup>	0	0

<sup>1)</sup> In Studie MCD-501 wurden Anzeichen und Symptome, die mit der Grunderkrankung in Verbindung stehen, nicht als UE gewertet. Dazu gehört Krampfanfälle, psychomotorische Retardierung, ektoische Linsen, dysmorphe Zeichen, Hypertonus, Hypotonie, spastische Tetraplegie, Opisthotonus, Enophthalmus, Myoklonus, Ernährungsschwierigkeiten, Mikrozephalie, Nystagmus, zerebrale Blindheit und schlaganfallähnliche Episoden.

<sup>2)</sup> Die aggregierten Sicherheitsdaten der Studie MCD-202 wurden für den Datenschnitt (16.09.2022) selbst berechnet.

<sup>3)</sup> In Studie MCD-501 wurde der Schweregrad nur für SUE aus den Patientenakten extrahiert.

<sup>4)</sup> MCD-201 und MCD-202: Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zur Rücknahme der Einverständniserklärung, inakzeptabler Toxizität oder anderen medizinischen Gründen, die im Ermessen des Prüfpersonals liegen, je nachdem, was früher auftrat. Diese möglichen Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen somit ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt ist. Da die Daten für Studie MCD-501 aus Patientenakten extrahiert wurden, ist unklar, ob ähnliche Kriterien zum Studienabbruch im „Named-Patient Treatment Plan“ vorlagen.

<sup>5)</sup> In Studie MCD-501 wurden Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE nur für SUE extrahiert.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

## Unerwünschte Ereignisse

**Tabelle 16: UE mit Inzidenz ≥ 20 %; Studien MCD-501 (Datenschnitt: k. A.), MCD-201 (Datenschnitt: 16.09.2022) und MCD-202 Datenschnitt: 16.09.2022), Sicherheitspopulation**

UE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	MCD-501 <sup>1)</sup> N = 4 n (%)	MCD-201 N = 8 n (%)	MCD-202 <sup>2)</sup> N = 3 n (%)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	k. A.	<b>4 (50,0)</b>	k. A.
Eisenmangelanämie	k. A.	2 (25,0)	k. A.
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	k. A.	<b>2 (25,0)</b>	k. A.
<b>Augenerkrankungen</b>	k. A.	<b>4 (50,0)</b>	k. A.
Schwellung des Auges	k. A.	2 (25,0)	k. A.
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	k. A.	<b>7 (87,5)</b>	k. A.
Abdominalschmerz	k. A.	2 (25,0)	k. A.
Obstipation	k. A.	2 (25,0)	k. A.
Diarrhö	k. A.	3 (37,5)	k. A.
Übelkeit	k. A.	2 (25,0)	k. A.
Erbrechen	k. A.	6 (75,0)	k. A.

<b>UE</b> <b>MedDRA-Systemorganklasse</b> <i>Preferred Term</i>	<b>MCD-501<sup>1)</sup></b> <b>N = 4</b> <i>n (%)</i>	<b>MCD-201</b> <b>N = 8</b> <i>n (%)</i>	<b>MCD-202<sup>2)</sup></b> <b>N = 3</b> <i>n (%)</i>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>k. A.</b>	<b>8 (100)</b>	<b>k. A.</b>
Absonderung an der Katheterstelle	k. A.	2 (25,0)	k. A.
Extravasation an der Katheterstelle	k. A.	2 (25,0)	k. A.
Schmerzen an der Katheterstelle	k. A.	2 (25,0)	k. A.
Komplikation in Verbindung mit dem Medizinprodukt	k. A.	6 (75,0)	k. A.
Reaktion am Ort eines Medizinprodukts	k. A.	2 (25,0)	k. A.
Fieber	k. A.	7 (87,5)	k. A.
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>k. A.</b>	<b>8 (100)</b>	<b>k. A.</b>
COVID-19	k. A.	2 (25,0)	k. A.
Infektion an der Katheterstelle	k. A.	2 (25,0)	k. A.
Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt	k. A.	2 (25,0)	k. A.
Ohreninfektion	k. A.	2 (25,0)	k. A.
Virale Gastroenteritis	k. A.	2 (25,0)	k. A.
Grippe	k. A.	4 (50,0)	k. A.
Infektion der unteren Atemwege	k. A.	3 (37,5)	k. A.
Nasopharyngitis	k. A.	2 (25,0)	k. A.
Otitis media	k. A.	3 (37,5)	k. A.
Pharyngitis	k. A.	2 (25,0)	k. A.
Pneumonie	k. A.	4 (50,0)	k. A.
Sepsis	k. A.	2 (25,0)	k. A.
Infektion der oberen Atemwege	k. A.	2 (25,0)	k. A.
Harnwegsinfektion	k. A.	2 (25,0)	k. A.
Windpocken	k. A.	2 (25,0)	k. A.
Infektion eines Gefäß-Medizinprodukts	k. A.	2 (25,0)	k. A.
Virusinfektion	k. A.	5 (62,5)	k. A.
Virale Infektion der oberen Atemwege	k. A.	2 (25,0)	k. A.
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>k. A.</b>	<b>7 (87,5)</b>	<b>k. A.</b>
Kontusion	k. A.	2 (25,0)	k. A.
Gelenksluxation	k. A.	2 (25,0)	k. A.
<b>Untersuchungen</b>	<b>k. A.</b>	<b>4 (50,0)</b>	<b>k. A.</b>
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>k. A.</b>	<b>3 (37,5)</b>	<b>k. A.</b>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<b>k. A.</b>	<b>4 (50,0)</b>	<b>k. A.</b>
Deformität des Fußes	k. A.	2 (25,0)	k. A.

<b>UE</b> <b>MedDRA-Systemorganklasse</b> <i>Preferred Term</i>	<b>MCD-501<sup>1)</sup></b> <b>N = 4</b> <i>n (%)</i>	<b>MCD-201</b> <b>N = 8</b> <i>n (%)</i>	<b>MCD-202<sup>2)</sup></b> <b>N = 3</b> <i>n (%)</i>
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	k. A.	<b>2 (25,0)</b>	k. A.
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	k. A.	<b>5 (62,5)</b>	k. A.
Krampfanfall	k. A.	3 (37,5)	k. A.
<b>Produktprobleme</b>	k. A.	<b>4 (50,0)</b>	k. A.
Dislokation eines Medizinprodukts	k. A.	3 (37,5)	k. A.
Leck eines Medizinprodukts	k. A.	2 (25,0)	k. A.
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	k. A.	<b>3 (37,5)</b>	k. A.
Agitiertheit	k. A.	2 (25,0)	k. A.
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	k. A.	<b>7 (87,5)</b>	k. A.
Husten	k. A.	4 (50,0)	k. A.
Epistaxis	k. A.	2 (25,0)	k. A.
Schmerzen im Oropharynx	k. A.	2 (25,0)	k. A.
Niesen	k. A.	2 (25,0)	k. A.
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	k. A.	<b>7 (87,5)</b>	k. A.
Ausschlag	k. A.	3 (37,5)	k. A.
Erythematöser Hautausschlag	k. A.	2 (25,0)	k. A.
Ausschlag makulo-papulös	k. A.	2 (25,0)	k. A.
Hauterkrankung	k. A.	2 (25,0)	k. A.
<b>Gefäßerkrankungen</b>	k. A.	<b>3 (37,5)</b>	k. A.

<sup>1)</sup> Daten zu UE der Studie MCD-501 für N = 4 liegen nicht vor. Es liegen nur Daten für N = 10 vor, die im Anhang dargestellt werden. Von diesen 10 Personen sind 6 Personen in Studie MCD-201 übergegangen.

<sup>2)</sup> Daten zu den UE der Studie MCD-202 liegen für den Datenschnitt vom 16.09.2022 nur als Listing vor. Die aggregierten Daten des Datenschnitts vom 31.10.2021 sind im Anhang dargestellt.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

*Tabelle 17: SUE, die bei  $\geq 5\%$  der Personen aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studien MCD-501 (Datenschnitt: k. A.), MCD-201 (Datenschnitt: 16.09.2022) und MCD-202 (Datenschnitt: 16.09.2022), Sicherheitspopulation*

<b>SUE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</b>	<b>MCD-501<sup>1)</sup> N = 4 n (%)</b>	<b>MCD-201 N = 8 n (%)</b>	<b>MCD-202<sup>2)</sup> N = 3 n (%)</b>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>k. A.</b>	<b>1 (12,5)</b>	<b>k. A.</b>
Erosive Ösophagitis	k. A.	1 (12,5)	k. A.
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>k. A.</b>	<b>5 (62,5)</b>	<b>k. A.</b>
Absonderung an der Katheterstelle	k. A.	1 (12,5)	k. A.
Extravasation an der Katheterstelle	k. A.	1 (12,5)	k. A.
Irritation an der Katheterstelle	k. A.	1 (12,5)	k. A.
Komplikation in Verbindung mit dem Medizinprodukt	k. A.	4 (50,0)	k. A.
Fieber	k. A.	2 (25,0)	k. A.
Schwellung	k. A.	1 (12,5)	k. A.
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>k. A.</b>	<b>6 (75,0)</b>	<b>k. A.</b>
Bakteriämie	k. A.	1 (12,5)	k. A.
Abszess an der Katheterstelle	k. A.	1 (12,5)	k. A.
Infektion an der Katheterstelle	k. A.	2 (25,0)	k. A.
Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt	k. A.	2 (25,0)	k. A.
Infektion der unteren Atemwege	k. A.	2 (25,0)	k. A.
Otitis media	k. A.	1 (12,5)	k. A.
Pneumonie	k. A.	2 (25,0)	k. A.
Pneumonie grippal	k. A.	1 (12,5)	k. A.
Rhinovirusinfektion	k. A.	1 (12,5)	k. A.
Sepsis	k. A.	1 (12,5)	k. A.
Harnwegsinfektion	k. A.	1 (12,5)	k. A.
Infektion eines Gefäß-Medizinprodukts	k. A.	2 (25,0)	k. A.
Virusinfektion	k. A.	1 (12,5)	k. A.
Virale Infektion der oberen Atemwege	k. A.	1 (12,5)	k. A.
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>k. A.</b>	<b>2 (25,0)</b>	<b>k. A.</b>
Blutung nach einem Eingriff	k. A.	1 (12,5)	k. A.
Postoperatives Lungenversagen	k. A.	1 (12,5)	k. A.
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>k. A.</b>	<b>2 (25,0)</b>	<b>k. A.</b>
Dehydration	k. A.	1 (12,5)	k. A.
Diabetische Ketoazidose	k. A.	1 (12,5)	k. A.
Diabetes mellitus Typ 1	k. A.	1 (12,5)	k. A.

<b>SUE</b> <b>MedDRA-Systemorganklasse</b> <i>Preferred Term</i>	<b>MCD-501<sup>1)</sup></b> <b>N = 4</b> <i>n (%)</i>	<b>MCD-201</b> <b>N = 8</b> <i>n (%)</i>	<b>MCD-202<sup>2)</sup></b> <b>N = 3</b> <i>n (%)</i>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	k. A.	<b>1 (12,5)</b>	k. A.
Gelenkkontraktur	k. A.	1 (12,5)	k. A.
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	k. A.	<b>2 (25,0)</b>	k. A.
Dystonie	k. A.	1 (12,5)	k. A.
Epilepsie	k. A.	1 (12,5)	k. A.
Krampfanfall	k. A.	1 (12,5)	k. A.
<b>Produktprobleme</b>	k. A.	<b>1 (12,5)</b>	k. A.
Dislokation eines Medizinprodukts	k. A.	1 (12,5)	k. A.
Leck eines Medizinprodukts	k. A.	1 (12,5)	k. A.
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	k. A.	<b>2 (25,0)</b>	k. A.
Akute respiratorische Insuffizienz	k. A.	1 (12,5)	k. A.
Pneumonitis durch Aspiration	k. A.	1 (12,5)	k. A.
Respiratorische Insuffizienz	k. A.	1 (12,5)	k. A.
Obstruktion der oberen Luftwege	k. A.	1 (12,5)	k. A.
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	k. A.	<b>1 (12,5)</b>	k. A.
Hauterkrankung	k. A.	1 (12,5)	k. A.
<b>Chirurgische und medizinische Eingriffe</b>	k. A.	<b>1 (12,5)</b>	k. A.
Zentralvenenkatheter	k. A.	1 (12,5)	k. A.
<b>Gefäßerkrankungen</b>	k. A.	<b>2 (25,0)</b>	k. A.
Blutung	k. A.	1 (12,5)	k. A.
Venenthrombose	k. A.	1 (12,5)	k. A.

<sup>1)</sup> Daten zu UE der Studie MCD-501 für N = 4 liegen nicht vor. Es liegen nur Daten für N = 10 vor, die im Anhang dargestellt werden. Von diesen 10 Personen sind 6 Personen in die Studie MCD-201 übergegangen.

<sup>2)</sup> Daten zu den UE der Studie MCD-202 liegen für den Datenschnitt vom 16.09.2022 nur als Listing vor. Die aggregierten Daten des Datenschnitts vom 31.10.2021 sind im Anhang dargestellt.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; k. A.: keine Angabe; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

*Tabelle 18: Schwere UE, die bei  $\geq 5\%$  der Personen aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studien MCD-501 (Datenschnitt: k. A.), MCD-201 (Datenschnitt: 16.09.2022) und MCD-202 (Datenschnitt: 16.09.2022), Sicherheitspopulation*

<b>Schwere UE</b> <b>MedDRA-Systemorganklasse</b> <i>Preferred Term</i>	<b>MCD-501<sup>1)</sup></b> <b>N = 4</b> <i>n (%)</i>	<b>MCD-201</b> <b>N = 8</b> <i>n (%)</i>	<b>MCD-202<sup>2)</sup></b> <b>N = 3</b> <i>n (%)</i>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	k. A.	<b>2 (25,0)</b>	k. A.
Barrett-Ulkus	k. A.	1 (12,5)	k. A.
Obstipation	k. A.	1 (12,5)	k. A.
Erosive Ösophagitis	k. A.	1 (12,5)	k. A.
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	k. A.	<b>4 (50,0)</b>	k. A.
Komplikation in Verbindung mit dem Medizinprodukt	k. A.	3 (37,5)	k. A.
Fieber	k. A.	1 (12,5)	k. A.
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	k. A.	<b>4 (50,0)</b>	k. A.
Bakteriämie	k. A.	1 (12,5)	k. A.
Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt	k. A.	2 (25,0)	k. A.
Infektion der unteren Atemwege	k. A.	1 (12,5)	k. A.
Rhinovirusinfektion	k. A.	1 (12,5)	k. A.
Infektion eines Gefäß-Medizinprodukts	k. A.	1 (12,5)	k. A.
Virusinfektion	k. A.	1 (12,5)	k. A.
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	k. A.	<b>1 (12,5)</b>	k. A.
Postoperatives Lungenversagen	k. A.	1 (12,5)	k. A.
<b>Untersuchungen</b>	k. A.	<b>1 (12,5)</b>	k. A.
C-reaktives Protein erhöht	k. A.	1 (12,5)	k. A.
Procalcitonin erhöht	k. A.	1 (12,5)	k. A.
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	k. A.	<b>1 (12,5)</b>	k. A.
Diabetische Ketoazidose	k. A.	1 (12,5)	k. A.
Diabetes mellitus Typ 1	k. A.	1 (12,5)	k. A.
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	k. A.	<b>1 (12,5)</b>	k. A.
Gelenkkontraktur	k. A.	1 (12,5)	k. A.
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	k. A.	<b>1 (12,5)</b>	k. A.
Dystonie	k. A.	1 (12,5)	k. A.
<b>Produktprobleme</b>	k. A.	<b>1 (12,5)</b>	k. A.
Dislokation eines Medizinprodukts	k. A.	1 (12,5)	k. A.
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	k. A.	<b>2 (25,0)</b>	k. A.
Akute respiratorische Insuffizienz	k. A.	1 (12,5)	k. A.
Respiratorische Insuffizienz	k. A.	1 (12,5)	k. A.

<b>Schwere UE</b> <b>MedDRA-Systemorganklasse</b> <i>Preferred Term</i>	<b>MCD-501<sup>1)</sup></b> <b>N = 4</b> <i>n (%)</i>	<b>MCD-201</b> <b>N = 8</b> <i>n (%)</i>	<b>MCD-202<sup>2)</sup></b> <b>N = 3</b> <i>n (%)</i>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	k. A.	<b>1 (12,5)</b>	k. A.
Hauterkrankung	k. A.	1 (12,5)	k. A.
<b>Gefäßerkrankungen</b>	k. A.	<b>2 (25,0)</b>	k. A.
Blutung	k. A.	1 (12,5)	k. A.
Venenthrombose	k. A.	1 (12,5)	k. A.

<sup>1)</sup> Daten zu UE der Studie MCD-501 für N = 4 liegen nicht vor. Es liegen nur Daten für N = 10 vor, die im Anhang dargestellt wurden. Von diesen 10 Personen sind 6 Personen in die Studie MCD-201 übergegangen.

<sup>2)</sup> Daten zu den UE der Studie MCD-202 liegen für den Datenschnitt vom 16.09.2022 nur als Listing vor.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; k. A.: keine Angabe; UE: Unerwünschtes Ereignis.

## 4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

### 4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Fosdenopterin

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf den Nutzen von Fosdenopterin zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Molybdän-Cofaktor-Mangel (MoCD) Typ A.

Fosdenopterin ist eine Substratersatztherapie zur Langzeitanwendung. Gemäß Fachinformation wird die Dosis von Fosdenopterin bei Patientinnen und Patienten, die jünger als 1 Jahr alt sind, über einen Zeitraum von 3 Monaten auf eine Zieldosis von 0,90 mg/kg/Tag titriert (siehe Anhang). Bei Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr bis unter 18 Jahre sowie bei Erwachsenen beträgt die empfohlene Dosis von Fosdenopterin 0,90 mg/kg/Tag. [9]

Gemäß EPAR ist Fosdenopterin ein synthetisch gewonnenes zyklisches Pyranopterin-Monophosphat (cPMP). Es wird davon ausgegangen, dass es funktionell identisch mit endogenem cPMP ist und den gleichen Stoffwechsel durchläuft. Fosdenopterin und rekombinantes aus *Escherichia coli* gewonnenes zyklisches Pyranopterin-Monophosphat (rcPMP) werden im EPAR als therapeutisch gleichwertig betrachtet. [1]

Die Nutzenbewertung bezieht sich auf die Daten der zulassungsbegründenden Studien MCD-501, MCD-201 und MCD-202. In Studie MCD-501 wurde als Intervention rcPMP verabreicht und in den Studien MCD-201 und MCD-202 Fosdenopterin. Die Dosierung ist in den Studien für Fosdenopterin-Hydrobromid-Dihydrat angegeben, in der Fachinformation für Fosdenopterin ist die Dosierung hingegen als freie Base angegeben. Eine Umrechnungstabelle ist im Anhang dargestellt.

Der Vergleich mit der natürlichen Verlaufskohorte (MCD-502 und MCD-503) wird aus methodischen Gründen nicht herangezogen (siehe Kapitel 2.6).

Für Studie MCD-501 wurden retrospektiv Daten aus Krankenakten von Patientinnen und Patienten mit MoCD Typ A extrahiert, die im Rahmen eines „Named-Patient Treatment Plan“ mit rcPMP behandelt wurden. Laut EPAR erhielten alle Personen 240 µg/kg als Höchstdosis [1]. Diese Dosis ist deutlich geringer als die empfohlene Dosierung gemäß Fachinformation.

Die mit rcPMP (vor)behandelten Personen hatten die Möglichkeit, in die prospektive Studie MCD-201 überzugehen und eine Behandlung mit Fosdenopterin zu erhalten. Insgesamt gingen 6 der 10 Patientinnen und Patienten mit MoCD Typ A aus Studie MCD-501 in Studie MCD-201 über. Diese Personen erhielten zuerst 2 Monate lang Fosdenopterin in derselben Dosis wie rcPMP, dann erfolgte eine 4-monatige Aufdosierungsphase bis maximal 1.200 µg/kg/Tag, die in der Extensionsphase beibehalten wurde. Das Dosierungsschema entspricht nicht den Empfehlungen der Fachinformation. Eine Hochdosierung wird darin nur für Kinder unter 1 Jahr empfohlen. Darüber hinaus sind in der Studie die Anfangsdosen geringer und der Titrationszeitraum ist länger als die Empfehlung der Fachinformation. Laut EPAR wurde die Maximaldosis nur von 4 der 8 Personen erreicht.

In der ebenfalls prospektiven Phase-II/III-Studie MCD-202 sollten anfangs nur Neugeborene mit einer Diagnose von MoCD Typ A eingeschlossen werden, später wurde das Anwendungsgebiet auf Säuglinge und Kleinkinder bis 5 Jahre mit MoCD Typ A erweitert. Bei den Kindern durften keine Auffälligkeiten im Gehirn vorliegen, die klinisch signifikant waren (z. B. kortikale oder subkortikale zystische Enzephalomalazie, klinisch signifikante intrakranielle Blutung), und der Score der modifizierten Glasgow Coma Scale musste  $\geq 7$  sein. Die Patientinnen und Patienten erhielten anfangs 700 µg/kg/Tag Fosdenopterin (bei Frühgeborenen betrug die Anfangsdosis 525 µg/kg/Tag), die ab Tag 28 aufdosiert wurde bis zu einer Maximaldosis von 1.200 µg/kg/Tag. Das Dosierungsschema in Studie MCD-202 entspricht in etwa den Dosierungsempfehlungen der Fachinformation. Die Maximaldosis wurde von 2 der 3 Personen erreicht.

Von den 4 Personen, die nur in Studie MCD-501 waren, kam eine aus Nordamerika und 3 kamen aus Europa. Von den 8 Personen, die insgesamt an der Studie MCD-201 teilgenommen haben, kam eine Person aus Nordamerika, 3 kamen aus Europa und 4 aus anderen Regionen. Alle 3 Kinder der Studie MCD-202 kamen aus anderen Regionen als Nordamerika und Europa. Es wird angenommen, dass die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können.

## 4.2 Design und Methodik der Studie

### MCD-501

Studie MCD-501 war eine retrospektive Datenerhebung von Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten aus Patientenakten. Daher konnten nur Patientendaten extrahiert werden, wenn sie vorher erhoben und in der Patientenakte festgehalten wurden. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit MoCD, die im Rahmen eines „Named-Patient Treatment Plan“ am oder vor dem 31.12.2013 rcPMP erhalten haben. Aufgrund des retrospektiven Designs lagen keine Kriterien zum Abbruch der Behandlung vor und es war kein primärer Endpunkt definiert. Das Ende der Studie sollte nach der letzten Datenerhebung der letzten Person sein. Es ist unklar, ab und bis wann Daten extrahiert und wie lang die Personen beobachtet wurden. Im Studienbericht wurde berichtet, dass ein Datenschnitt vom 28.08.2013 für einen Interimsbericht verwendet wurde, allerdings wird nicht davon ausgegangen, dass sich die Ergebnisse auf diesen Datenschnitt beziehen, da gemäß Protokoll Patientinnen und Patienten bis zum 31.12.2013 eingeschlossen wurden. Daher ist unklar, von welchem Datenschnitt die Ergebnisse sind, die im Rahmen der Nutzenbewertung dargestellt wurden.

Insgesamt wurden 10 Personen mit MoCD Typ A eingeschlossen, von diesen gingen 6 Personen später in Studie MCD-201 über. Zur Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der 4 Personen herangezogen, die nur an Studie MCD-501 teilgenommen haben.

Es haben 3 Jungen und 1 Mädchen an Studie MCD-501 teilgenommen, die alle kaukasischer Abstammung waren. Es liegen keine Angaben zum Alter vor, allerdings wird aufgrund des frühen Eintretens von Symptomen (in den ersten Lebensstagen) angenommen, dass die Patientinnen und Patienten im Neugeborenen- oder Säuglingsalter waren. Alle Patientinnen und Patienten hatten bereits im Uterus oder während der ersten 28 Tage nach der Geburt Anfälle erlitten. Weitere MoCD-Symptome waren Fütterungsschwierigkeiten (n = 4), schrilles Schreien (n = 3), gesteigerte Schreckreaktion (n = 2), metabolische Azidose (n = 2) sowie intrakranielle Blutungen (n = 2).

Die mediane Behandlungsdauer lag bei 17,5 Tagen (min; max: 6; 451). Alle 4 Patientinnen und Patienten haben die Einnahme von rcPMP abgebrochen, 2 Kinder aufgrund einer schlechten Prognose und 2 Kinder, weil sie gestorben sind.

### MCD-201

Studie MCD-201 war eine multizentrische, einarmige Phase-II-Dosisescalationsstudie zu Fosdenopterin. 6 der 8 Patientinnen und Patienten hatten zuvor an Studie MCD-501 teilgenommen. 2 weitere Patientinnen und Patienten wurden aufgenommen, die zuvor rcPMP im Rahmen eines Compassionate-Use-Programms erhalten haben. Die Studie umfasst eine 6-monatige Titrationsphase und eine Extensionsphase (ohne zeitliche Begrenzung). Ein Behandlungsabbruch sollte erfolgen, wenn die Einverständniserklärung zurückgezogen wurde, bei inakzeptabler Toxizität oder wenn andere medizinische Gründe vorlagen, die im Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals waren. Weitere Kriterien waren das Einstellen der Entwicklung oder die Verfügbarkeit des Wirkstoffs. Es wurde kein primärer Endpunkt für Studie MCD-201 definiert.

Für Studie MCD-201 wurde in Protokoll oder SAP nicht vorab definiert, wann ein Datenschnitt erfolgen soll. Es ist unklar, wie viele Datenschnitte durchgeführt und ausgewertet wurden. Somit kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden. Im EPAR und in

Modul 4 wurde bei den Effektivitätspunkten der Datenschnitt vom 31.10.2020 dargestellt und für die Sicherheitspunkte der Datenschnitt, der ein Jahr später erfolgte (31.10.2021). Die statistischen Outputs, die im Rahmen der Nutzenbewertung eingereicht wurden, beziehen sich auf den Datenschnitt vom 16.09.2022. Dieser Datenschnitt (16.09.2022) wurde auch im Studienbericht dargestellt. Da in Studie MCD-201 die letzte Person die Studie am 03.08.2022 beendet hat, wird davon ausgegangen, dass es sich hierbei um den final verfügbaren Datenschnitt handelt.

Insgesamt haben 8 Kinder teilgenommen, 3 Jungen und 5 Mädchen. 5 Kinder waren kaukasischer und 3 asiatischer Abstammung. Die Kinder waren bei der ersten Fosdenopterin-Gabe im Median 4,3 Jahre alt. Die erste Gabe von rcPMP erhielten sie bereits im medianen Alter von 5,5 Tagen. 5 Kinder hatten bereits im Uterus Anfälle oder während der ersten 28 Tage nach der Geburt, 1 Kind hatte die ersten Anfälle nach dem ersten Lebensmonat und bei 2 Kindern wurden keine Anfälle beobachtet. Weitere MoCD-Symptome waren Fütterungsschwierigkeiten (n = 4), schrilles Schreien (n = 4), gesteigerte Schreckreaktion (n = 3), metabolische Azidose (n = 2), Hypertonie (n = 3), Hypotonie (n = 2) sowie Enzephalopathie (n = 3).

Die mediane Behandlungsdauer lag bei 86,0 Monaten (min; max: 29,3; 94,7), also bei 7,2 Jahren (min; max: 2,4; 7,9). Zuvor hatten die Personen im Median 34,5 Monate (min; max: 8,8; 52,9) rcPMP erhalten (also 2,9 Jahre (min; max: 0,7; 4,4)). 1 Person ist aus der Studie ausgeschieden, da das Medikament im Handel erhältlich war, alle anderen wurden bis zum Datenschnitt vom 16.09.2022 beobachtet.

### **MCD-202**

Studie MCD-202 war eine prospektive multizentrische, einarmige Phase-II/III-Studie. Die Studie bestand aus einer 12-monatigen Behandlungsphase (inkl. Titration) mit Fosdenopterin und einer 24-monatigen Langzeitbehandlungsphase mit Fosdenopterin. Nach dieser konnten die Patientinnen und Patienten wie in Studie MCD-201 Fosdenopterin weiter erhalten, bis der Wirkstoff im freien Handel erhältlich war oder die Entwicklung gestoppt wurde. Ein Behandlungsabbruch sollte bei Rücknahme der Einverständniserklärung, inakzeptabler Toxizität oder aus anderen medizinischen Gründen, die im Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals lagen, erfolgen (analog zu MCD-201). Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben.

Für Studie MCD-202 wurde in Protokoll oder SAP nicht vorab definiert, wann ein Datenschnitt erfolgen soll. Es ist unklar, wie viele Datenschnitte durchgeführt und ausgewertet wurden. Somit kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden. Im EPAR und in Modul 4 wurde für die Effektivitätspunkte der Datenschnitt vom 31.10.2020 dargestellt und für die Sicherheitspunkte der Datenschnitt, der ein Jahr später erfolgte (31.10.2021). Die statistischen Outputs, die im Rahmen der Nutzenbewertung eingereicht wurden, beziehen sich auf den Datenschnitt vom 16.09.2022, mit Ausnahme einiger Laborparameter (16.09.2021). Dieser Datenschnitt (16.09.2022) wurde auch im Studienbericht verwendet. Die letzte Person beendete die Studie am 13.09.2022, sodass davon ausgegangen werden kann, dass es sich hierbei um den final verfügbaren Datenschnitt handelt.

An Studie MCD-202 haben 3 Personen teilgenommen, 1 Junge und 2 Mädchen. 1 Kind war asiatischer und 2 kaukasischer Abstammung. 2 Personen erhielten die erste Fosdenopterin-Gabe bereits am ersten Lebenstag, die 3. Patientin war bei Studieneintritt bereits im Kleinkindalter und erhielt die erste Dosis mit 33,4 Monaten. Nur 1 Kind hatte frühe Symptome und Anzeichen von MoCD Typ A; dazu gehörten Anfälle und Fütterungsschwierigkeiten. Dieses Kind schied nach 9 Tagen auf Anordnung des ärztlichen Personals wieder aus der Studie aus. Die beiden anderen Kinder verblieben in der Studie bis zum Datenschnitt vom 16.09.2022. Die mediane Behandlungsdauer betrug 17,1 Monate (min; max: 0,3; 72,2).

### Vergleich der drei Studien

Die drei Studien MCD-501, MCD-201 und MCD-202 unterscheiden sich grundlegend bezüglich Studiendesign, Einschlusskriterien und Dosierung.

Während Studie MCD-501 eine retrospektive Erhebung war, bei der die vorhandenen Daten aus Patientenakten extrahiert wurden, gab es in den Studien MCD-201 und MCD-202 klare Vorgaben für die Verabreichung der Intervention und eine prospektive Erhebung gemäß Erhebungszeitabelle.

Zum Einschluss in Studie MCD-501 war eine MoCD-Diagnose sowie eine Behandlung mit rcPMP erforderlich. Die Patientinnen und Patienten der Studie MCD-201 mussten eine Vorbehandlung mit rcPMP erhalten haben, insgesamt gingen 6 der 10 Personen der Studie MCD-501 in Studie MCD-201 über. Die übrigen 4 Personen wurden als Patientinnen und Patienten der Studie MCD-501 dargestellt. Es wird daher angenommen, dass die Personen der Studie MCD-201 älter waren als die der Studie MCD-501. Baseline-Daten zum Alter der Personen liegen nicht vor. In Studie MCD-201 hatten die Patientinnen und Patienten bei der ersten Gabe von Fosdenopterin ein medianes Alter von 51,9 Monaten (min; max: 8; 75). Aufgrund dieses im Vergleich späteren Therapiebeginns kann ein „Immortal Time Bias“ für Studie MCD-201 nicht ausgeschlossen werden. An Studie MCD-202 sollten anfangs nur Neugeborene teilnehmen, allerdings wurden die Einschlusskriterien um Säuglinge und Kleinkinder erweitert, sodass letztendlich 2 Neugeborene und 1 Kleinkind mit später Diagnose in die Studie aufgenommen wurden. Ein wichtiges Ausschlusskriterium der Studie MCD-202 war der Schweregrad der bestehenden Schädigungen im Gehirn. Personen mit einer kortikalen oder subkortikalen zystischen Enzephalomalazie, klinisch signifikanten intrakraniellen Blutungen oder anderen Auffälligkeiten in Aufnahmen des Gehirns wurden nicht in die Studie aufgenommen. Dieses Einschlusskriterium bzgl. des Schweregrads der Schädigungen im Gehirn bestand nicht in den Studien MCD-501 und MCD-201. Ein Vergleich des Schweregrads der Hirnschädigung zu Baseline ist nicht möglich, da keine Daten dazu vorliegen.

Die maximale Dosierung, die in Studie MCD-501 verwendet wurde (240 µg/kg/Tag), entspricht der Anfangsdosis in Studie MCD-201. Die maximale Dosis in Studie MCD-201 lag bei 1.200 µg/kg/Tag. In Studie MCD-202 lag die Anfangsdosis bei 700 µg/kg/Tag (Frühgeborene (< 37 Wochen): 525 µg/kg/Tag) und wurde ebenfalls auf 1.200 µg/kg/Tag hochtitriert. Somit unterscheidet sich das Dosierungsschema, das in den Studien eingesetzt wurde.

Darüber hinaus liegen Unterschiede bei der Erhebung und Operationalisierung von Endpunkten vor sowie bei der Frequenz der Erhebungen (siehe Kapitel 2.3)

Aufgrund dieser Unterschiede wird auf eine gemeinsame Auswertung der drei Studien verzichtet.

### Indirekter Vergleich

Der pU vergleicht in Modul 4 die gepoolten Ergebnisse der Interventionsstudien (MCD-201, MCD-202 und MCD-501) mit einer natürlichen Verlaufskohorte (MCD-502 und MCD-503). Aus Studie MCD-502 liegen retrospektive und prospektive Daten vor. Es ist ein nicht randomisierter Vergleich ohne Brückenkompator.

In der Gesamtschau liegen weitgehende Mängel im Aufbau und bezüglich der Vergleichbarkeit der Vergleichspopulation, Confounder-Identifizierung (einschließlich der fehlenden systematischen Recherche nach relevanten Faktoren), Time-Zero des Beobachtungsbeginns und der statistischen Methoden (Positivität) vor (siehe Kapitel 2.6). Daher wird der indirekte Vergleich ohne Brückenkompator für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

## Verzerrungspotential

Da die drei Studien ohne Kontrollgruppe durchgeführt wurden, kann eine vergleichende Einschätzung zu Wirksamkeit und Sicherheit nicht vorgenommen werden. Darüber hinaus sind die sehr kleinen Stichprobengrößen zu beachten. Aufgrund der fehlenden Vergleichsgruppe wird das Verzerrungspotential der Studien MCD-501, MCD-201 und MCD-202 auf Studien- und Endpunktebene als hoch bewertet.

## 4.3 Mortalität

In den drei Studien wurden Todesfälle im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst. Bei der Interpretation der Daten ist zu beachten, dass in den Studien MCD-201 und MCD-202 kein Überlebens-Follow-up erfolgt ist. Das Sicherheits-Follow-up erfolgte in Studie MCD-201 innerhalb von 7 Tagen nach Behandlungsabbruch und in Studie MCD-202 nach 28 Tagen. Da die Patientinnen und Patienten der Studie MCD-201 bereits eine Vorbehandlung mit rcPMP aufweisen mussten, ist ein „Immortal Time Bias“ nicht auszuschließen.

In Studie MCD-501 (N = 4) lag die mediane Behandlungszeit von rcPMP bei 17,5 Tagen (min; max: 6; 451). Es traten 2 Todesfälle auf. Die anderen 2 Personen sind aufgrund einer schlechten Prognose vorzeitig aus der Studie ausgeschieden. Es ist unklar, ob diese Personen noch am Leben sind.

In Studie MCD-201 (N = 8) lag die mediane Behandlungszeit von Fosdenopterin zum vorliegenden Datenschnitt (16.09.2022) bei 86,0 Monaten (min; max: 29,3; 94,7). Es wurden keine Todesfälle verzeichnet. Von den Patientinnen und Patienten der Studie MCD-201 ist 1 Person vorzeitig aus der Studie ausgeschieden, da Fosdenopterin im Handel erhältlich war.

In Studie MCD-202 (N = 3) lag die mediane Behandlungszeit von Fosdenopterin zum vorliegenden Datenschnitt (16.09.2022) bei 17,1 Monaten (min; max: 0,3; 72,2). Es wurden bis dahin keine Todesfälle verzeichnet. 1 Patientin ist jedoch bereits nach 9 Tagen nach Ermessen des ärztlichen Personals aus der Studie ausgeschieden. Ob diese Person noch am Leben ist, kann aufgrund der zu kurzen Nachbeobachtungsdauer nicht bewertet werden.

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe ist eine Interpretation und Bewertung des Effekts von Fosdenopterin auf die Mortalität von Kindern mit MoCD Typ A nicht möglich.

## 4.4 Morbidität

Für die Endpunktkategorie „Morbidität“ legte der pU Daten zu den Endpunkten „Biomarker“ (S-Sulfocystein, Xanthin, Harnsäure), „Nahrungsaufnahme“, „Wachstumsparameter“ (Körpergröße, Körpergewicht, Kopfumfang), „GMFCS-E&R“, „Bayley III“, „WPPSI“, „Sitzen ohne Unterstützung“, „Anfälle“, „Neurologische Untersuchungen“ (Spontanbewegungen, Rumpftonus, Extremitäten-Tonus, Tiefe Sehnenreflexe und Primitive Reflexe) und „Neuroimaging“ vor.

Bei den Endpunkten „Sitzen ohne Unterstützung“, „Anfälle“ und „Neurologische Untersuchungen“ bestehen wesentliche Unklarheiten hinsichtlich der Operationalisierung, daher werden sie nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Des Weiteren werden Laborparameter („Biomarker“) sowie bildgebende Verfahren („Neuroimaging“) als nicht patientenrelevant eingestuft. Die Bayley III wird zwar als patientenrelevant eingestuft, allerdings ist in den Studien der Rücklauf zu gering, es fehlt die Baseline-Erhebung oder es liegen keine Daten vor, sodass keine Ergebnisse dargestellt werden können. Beim WPPSI war ebenfalls der Rücklauf zu gering.

Die Ergebnisse zu „Nahrungsaufnahme“, „Wachstumsparameter“ und „GMFCS-E&R“ werden im Folgenden dargestellt.

## **Nahrungsaufnahme**

Für Studie MCD-501 (N = 4) liegen keine Ergebnisse vor.

In Studie MCD-201 konnten 5 Personen zu Baseline die Nahrung oral aufnehmen, bei 3 Personen war eine nicht-orale Nahrungsaufnahme erforderlich. Auch zu Monat 12 erfolgte die Nahrungsaufnahme bei 5 Personen oral und bei 3 nicht-oral. Zu Monat 48 nahmen 4 Personen die Nahrung auf dem oralen Wege zu sich, 3 nicht-oral und für 1 Person lagen keine Daten vor.

Die Ergebnisse der Studie MCD-202 wurden selbst berechnet, da nur individuelle Patientendaten vorliegen. Es nahmen zu Baseline 2 Personen die Nahrung oral zu sich und 1 Person nicht-oral. Zu Monat 12 nahmen weiterhin 2 Person die Nahrung oral zu sich zu und für 1 Person lagen keine Ergebnisse vor.

Aufgrund des einarmigen Designs der drei Studien ist eine Interpretation und Bewertung des Effekts von Fosdenopterin auf die Nahrungsaufnahme von Kindern mit MoCD Typ A nicht möglich.

## **Wachstumsparameter**

Für die Berechnung der z-Scores wurden für Kinder bis 5 Jahre die Referenztabellen der WHO herangezogen und für ältere Kinder die Tabellen der CDC.

Es liegen keine Ergebnisse zu den Wachstumsparametern für Studie MCD-501 (N = 4) vor. Bei Studie MCD-202 lagen Rohwerte der Wachstumsparameter auf Individualebene vor, jedoch keine z-Scores auf aggregierter Ebene.

Für Studie MCD-201 wurden Baseline-Werte für Körpergröße und Körpergewicht (z-Scores) aus den statistischen Outputs (Datenschnitt: 16.09.2022) extrahiert. Sie weichen von den Werten ab, die in Modul 4 und im EPAR (Datenschnitt: 31.10.2020) berichtet wurden. Der z-Score zur medianen Körpergröße der Patientinnen und Patienten betrug zu Baseline -0,47 (min; max: -5,0; 2,9). Zu Monat 48 lag er bei -0,69 (min; max: -6,2; 3,0). Der z-Score zum Körpergewicht der Patientinnen und Patienten betrug zu Baseline 0,35 (min; max: -2,7; 4,7) und zu Monat 48 -0,17 (min; max: -2,7; 2,6). Für den Kopfumfang (z-Score) ist die Rücklaufquote zu gering, daher werden die Ergebnisse nicht dargestellt.

Aufgrund des einarmigen Designs der drei Studien ist eine Interpretation und Bewertung des Effekts von Fosdenopterin auf die Körpergröße und das Körpergewicht von Kindern mit MoCD Typ A nicht möglich.

## **GMFCS-E&R**

Es liegen keine Ergebnisse zum GMFCS-R&R für Studie MCD-501 (N = 4) vor. Die Rücklaufquote für Studie MCD-501 (N = 10) war zu Baseline und den weiteren Erhebungszeitpunkten < 70 %. In Studie MCD-202 wurde der GMFCS-E&R erst ab einem Alter von 12 Monaten erhoben, eine Baseline-Erhebung war nicht vorgesehen. Daher werden die Ergebnisse der Studie MCD-202 nicht berücksichtigt.

In Studie MCD-201 hatten zu Baseline 3 Personen im GMFCS-E&R das Level I (ohne Einschränkungen) und 3 Personen das Level V (starke Einschränkungen); die Angaben von 2 Personen fehlten. Zu Monat 48 hatten 3 Personen das Level I und 4 Personen das Level V, zu 1 Person lagen keine Daten vor.

Aufgrund des einarmigen Designs der drei Studien ist eine Interpretation und Bewertung des Effekts von Fosdenopterin auf die Grobmotorik von Kindern mit MoCD Typ A nicht möglich.

## 4.5 Lebensqualität

Es liegen keine Ergebnisse zur Lebensqualität vor.

## 4.6 Sicherheit

### MCD-501

Es liegen keine Ergebnisse zu Studie MCD-501 für N = 4 vor. Die Ergebnisse zu UE von N = 10 wurden aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

### MCD-201

Die Auswertungen zur Sicherheit beziehen sich auf die Sicherheitspopulation (N = 8). Es werden sämtliche unerwünschten Ereignisse als UE gewertet, die ab der ersten Einnahme von Fosdenopterin bis innerhalb von 7 Tage nach Abbruch der Studien auftraten. Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung in den beobachteten UE enthalten sind, da bspw. bei 3 Personen ein Krampfanfall als UE erfasst wurde. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Sicherheitsdaten teilweise auch Wirksamkeitsaspekte abbilden. Diese potentielle Überschneidung sollte bei der Interpretation der Studienergebnisse berücksichtigt werden. Zur Bewertung des Schweregrads wurden studieneigene Kriterien festgelegt, es wird zwischen „mild“, „moderat“ und „schwer“ unterschieden.

Die mediane Behandlungsdauer betrug 86 Monate (min; max: 29,3; 94,7). Zum vorliegenden Datenschnitt vom 16.09.2022 waren bei allen Personen (N = 8; 100 %) UE aufgetreten. Von diesen wiesen 5 ein schweres UE und 7 ein SUE auf. Es ist unklar, warum weniger Personen ein schweres UE als ein SUE hatten. Keine Person brach die Behandlung von Fosdenopterin aufgrund von UE ab.

UE jeglichen Schweregrads wurden bei mindestens 3 der 8 Personen (mind. 37,5 %) in den SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Augenerkrankungen“, „Untersuchungen“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenenerkrankungen“, „Erkrankungen des Nervensystems“, „Produktprobleme“, „Psychische Erkrankungen“ sowie „Gefäßerkrankungen“ dokumentiert. Mindestens 7 der 8 Personen (mind. 87,5 %) hatten Ereignisse in den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“.

Ein SUE wurde bei mindestens 2 der 8 Personen (25 %) in den SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Erkrankungen des Nervensystems“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ sowie „Gefäßerkrankungen“ dokumentiert. Mindestens 5 der 8 Personen (62,5%) hatten SUE in den SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“.

Ein schweres UE wurde bei mindestens 2 der 8 Personen (25 %) in den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ sowie „Gefäßerkrankungen“ dokumentiert.

## **MCD-202**

Die Auswertungen zur Sicherheit beziehen sich auf die Sicherheitspopulation (N = 3). Es wurden sämtliche unerwünschten Ereignisse als UE gewertet, die ab der ersten Einnahme von Fosdenopterin bis 28 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation auftraten. Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung in den beobachteten UE enthalten sind. Zur Bewertung des Schweregrads wurden studieneigene Kriterien festgelegt, es wird zwischen „mild“, „moderat“ und „schwer“ unterschieden.

Die mediane Behandlungsdauer betrug in Studie MCD-202 17,1 Monate (min; max: 0,3; 72,2). Zum vorliegenden Datenschnitt vom 16.09.2022 sind bei allen Personen (N = 3; 100 %) schwere UE und SUE aufgetreten. Niemand brach die Behandlung von Fosdenopterin aufgrund von UE ab.

Auf Ebene der Systemorganklassen und Preferred Terms liegen für den Datenschnitt vom 16.09.2022 nur Listings vor, aggregierte Daten liegen nur für den Datenschnitt vom 31.10.2021 vor. Diese wurden im Anhang dargestellt.

## **Zusammenfassung**

Der Effekt von Fosdenopterin auf die Sicherheit kann auf Grundlage der vorgelegten einarmigen Studiendaten nicht abschließend beurteilt werden.

Gemäß EPAR hat Fosdenopterin ein günstiges Sicherheitsprofil. Die meisten UE, die zu erwarten sind, stehen im Zusammenhang mit dem zentralen Zugang, der für die tägliche intravenöse Verabreichung von Fosdenopterin erforderlich ist. Die Zahl der behandelten Personen ist jedoch sehr begrenzt, sodass keine belastbaren Schlussfolgerungen zu Wirksamkeit und Sicherheit gezogen werden können. Es liegen keine Langzeitdaten zur Sicherheit von Fosdenopterin vor. Daher wird vom CHMP eine Genehmigung für das Inverkehrbringen unter außergewöhnlichen Umständen empfohlen. Eine nicht-interventionelle „Post-Authorisation Safety Study“ (PASS) wird als sinnvolles Instrument angesehen, um in der Phase nach der Zulassung so viele Daten wie möglich zu Sicherheit und Wirksamkeit zu sammeln.

## **5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

## 6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Fosdenopterin ist zugelassen zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Molybdän-Cofaktor-Mangel (MoCD) Typ A. Die Nutzenbewertung von Fosdenopterin basiert auf den zulassungsbegründenden Studie MCD-501, MCD-201 und MCD-202.

Studie MCD-501 war eine retrospektive Datenerhebung durch Extraktion von Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten aus Patientenakten. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die im Rahmen eines „Named-Patient Treatment Plan“ am oder vor dem 31.12.2013 rcPMP erhalten haben. Aufgrund des retrospektiven Designs lagen keine Kriterien zum Abbruch der Behandlung vor und es war kein primärer Endpunkt definiert. Daten zu Wirksamkeitsendpunkten wurden extrahiert, wenn sie erhoben und die Ergebnisse in den Patientenakten festgehalten wurden. Insgesamt wurden 10 Personen mit MoCD Typ A eingeschlossen, von diesen gingen 6 Personen später in Studie MCD-201 über. In der Nutzenbewertung sind die Ergebnisse der 4 Personen dargestellt, die nur an Studie MCD-501 teilgenommen haben.

Studie MCD-201 war eine prospektive, multizentrische, einarmige Phase-II-Studie zur Dosisfindung von Fosdenopterin. 6 der 8 Patientinnen und Patienten der Studie MCD-201 hatten zuvor an Studie MCD-501 teilgenommen. 2 weitere Patientinnen und Patienten wurden aufgenommen, die ebenfalls zuvor rcPMP im Rahmen eines Compassionate-Use-Programms erhalten haben. Die Studie umfasst eine 6-monatige Titrationsphase und eine Extensionsphase ohne zeitliche Begrenzung. Ein Behandlungsabbruch sollte erfolgen, wenn die Einverständniserklärung zurückgezogen wurde, bei inakzeptabler Toxizität oder wenn andere medizinische Gründe vorlagen, die im Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals lagen. Weitere Kriterien waren die Einstellung der Entwicklung oder die Verfügbarkeit des Wirkstoffs im freien Handel. Es wurde kein primärer Endpunkt für Studie MCD-201 definiert.

Studie MCD-202 war eine prospektive, multizentrische, einarmige Phase-II/III-Studie, die aus einer 12-monatigen Behandlungsphase (inkl. Titration) mit Fosdenopterin und einer 24-monatigen Langzeitbehandlungsphase bestand. Nach dieser konnten die Patientinnen und Patienten wie in Studie MCD-201 Fosdenopterin weiter erhalten, bis der Wirkstoff im freien Handel erhältlich war oder die Entwicklung gestoppt wurde. Ein Behandlungsabbruch sollte bei Rücknahme der Einverständniserklärung, inakzeptabler Toxizität oder anderen medizinischen Gründen, die im Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals lagen (analog zu MCD-201), erfolgen. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studien werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle 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 19: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien MCD-501, MCD-201 und MCD-202

Darstellung der Ergebnisse	MCD-501 N = 4			MCD-201 N = 8			MCD-202 N = 3		
<b>Mortalität</b>									
	<i>N</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Überlebenszeit (Monate) [95%-KI]</i>	<i>N</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Überlebenszeit (Monate) [95%-KI]</i>	<i>N</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Überlebenszeit (Monate) [95%-KI]</i>
Gesamtüberleben	4	2	k. A.	8	0	n. a.	3	0	n. a.
<b>Morbidität</b>									
<b>Nahrungsaufnahme</b>	<i>N</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>		<i>N</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>		<i>N</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	
<i>Baseline</i>	4	k. A.		8	5 (62,5) 3 (37,5) 0 (0)		3	2(66,7) 1 (33,3) 0 (0)	
<i>Monat 12</i>	4	k. A.		8	5 (62,5) 3 (37,5) 0 (0)		3	2 (66,7) 0 (0) 1 (33,3)	
<i>Monat 48</i>	4	k. A.		8	4 (50,0) 3 (37,5) 1 (12,5)		3	-	
<b>Wachstumsparameter</b>	<i>N</i>	<i>MW (SD) Median (min; max)</i>		<i>N</i>	<i>MW (SD) Median (min; max)</i>		<i>N</i>	<i>MW (SD) Median (min; max)</i>	
<b>Körpergröße (z-Score)</b>									
Baseline	4	k. A.		8	-0,51 (2,24) <sup>1)</sup> -0,47 (-5,0; 2,9)		3	k. A.	
Monat 48	4	k. A.		7	-0,73 (2,88) -0,69 (-6,2; 3,0)		3	k. A.	
<b>Körpergewicht (z-Score)</b>									
Baseline	4	k. A.		8	0,06 (2,06) 0,35 (-2,7; 3,7)		3	k. A.	
Monat 48	4	k. A.		7	-0,24 (1,61) -0,17 (-2,7; 2,6)		3	k. A.	

Darstellung der Ergebnisse	MCD-501 N = 4		MCD-201 N = 8		MCD-202 N = 3	
	N	Personen mit Ereignis, n (%)	N	Personen mit Ereignis, n (%)	N	Personen mit Ereignis, n (%)
<b>GMFCS-E&amp;R</b>						
<i>Baseline</i>	4		8		3	
Level I				3 (37,5)		
Level II				0 (0)		
Level III		k. A.		0 (0)		n. a.
Level IV				0 (0)		
Level V				3 (37,5)		
fehlend				2 (25,0)		
<i>Monat 48</i>	4		7		3	
Level I				3 (37,5)		
Level II				0 (0)		
Level III		k. A.		0 (0)		n. a.
Level IV				0 (0)		
Level V				4 (50,0)		
fehlend				1 (12,5)		
<b>Sicherheit<sup>2)</sup></b>						
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>	N	Personen mit Ereignis, n (%)	N	Personen mit Ereignis, n (%)	N	Personen mit Ereignis, n (%)
Schwere UE <sup>3)</sup>	4	k. A.	8	5 (62,5)	3	3 (100)
SUE	4	k. A. <sup>4)</sup>	8	7 (87,5)	3	3 (100)
UE, das zum Abbruch der Studientherapie führte	4	k. A. <sup>5)</sup>	8	0	3	0

<sup>1)</sup> Die Baseline-Werte für Körpergröße (z-Score) und Körpergewicht (z-Score) wurden aus den statistischen Outputs extrahiert. Sie weichen von den Werten ab, die in Modul 4 und im EPAR berichtet wurden.

<sup>2)</sup> Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind in Kapitel 3.5 dargestellt.

<sup>3)</sup> Es wurden studieneigene Kriterien zur Schweregradeinteilung verwendet.

<sup>4)</sup> In Studie MCD-501 wurde der Schweregrad nur für SUE aus den Patientenakten extrahiert.

<sup>5)</sup> In Studie MCD-501 wurden Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE nur für SUE extrahiert.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; GMFCS-E&R: Gross Motor Function Classification System – Expanded and Revised version; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n. a.: nicht anwendbar; SD: Standardabweichung; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

## Referenzen

1. **European Medicines Agency (EMA).** Nulibry (fosdenopterin): European public assessment report EMEA/H/C/005378/0000 [online]. 21.07.2022. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 27.03.2025]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nulibry-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nulibry-epar-public-assessment-report_en.pdf).
2. **Origin Biosciences.** A natural history study of molybdenum cofactor and isolated sulfite oxidase deficiencies; ALX-MCD-502; clinical study report amendment [unveröffentlicht]. 17.01.2020.
3. **Origin Biosciences.** A phase 2, multicenter, multinational, open-label, dose-escalation study to evaluate the safety and efficacy of ORGN001 (formerly ALXN1101) in pediatric patients with molybdenum cofactor deficiency (MoCD) type A currently treated with recombinant Escherichia coli-derived cyclic pyranopterin monophosphate (rcPMP); Fosdenopterin (formerly ORGN001 and ALXN1101); ALXN1101-MCD-201; clinical study report [unveröffentlicht]. 24.05.2023.
4. **Origin Biosciences.** A phase 2/3, multicenter, multinational, open-label study to evaluate the efficacy and safety of ORGN001 (formerly ALXN1101) in neonates, infants, and children with molybdenum cofactor deficiency (MoCD) type A; Fosdenopterin (formerly ORGN001 and ALXN1101); ALXN1101-MCD-202; clinical study report [unveröffentlicht]. 11.04.2023.
5. **Origin Biosciences.** Retrospective collection of survival data and historic imaging data from two studies of molybdenum cofactor deficiency; ORGN-MCD-503; clinical study report version 2.0 [unveröffentlicht]. 17.03.2021.
6. **Origin Biosciences.** A retrospective, observational, noninterventional data collection study for patients with molybdenum cofactor deficiency who have been previously treated with cyclic pyranopterin monophosphate (cPMP); ALX-MCD-501; clinical study report amendment [unveröffentlicht]. 17.01.2020.
7. **Piscitelli D, Ferrarello F, Ugolini A, Verola S, Pellicciari L.** Measurement properties of the gross motor function classification system, gross motor function classification system-expanded & revised, manual ability classification system, and communication function classification system in cerebral palsy: a systematic review with meta-analysis. Dev Med Child Neurol 2021;63(11):1251-1261.
8. **Sentyln Therapeutics.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4: Fosdenopterin (Nulibry), Molybdän-Cofaktor-Mangel Typ A; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 11.03.2025.
9. **TMC Pharma.** Nulibry 9,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 07.2024. Frankfurt/Main. [Zugriff: 31.03.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

## Anhang

### Dosierung

<b>Titrationplan</b>	<b>Frühgeborene (Gestationsalter weniger als 37 Wochen)</b>	<b>Termingerecht Geborene (Gestationsalter ab 37 Wochen)</b>
<b>Anfangsdosis</b>	0,40 mg/kg einmal täglich	0,55 mg/kg einmal täglich
<b>Dosis in Monat 1</b>	0,70 mg/kg einmal täglich	0,75 mg/kg einmal täglich
<b>Dosis in Monat 3</b>	0,90 mg/kg einmal täglich	0,90 mg/kg einmal täglich

Abbildung 2: Anfangsdosis- und Titrationplan von Fosdenopterin für Patientinnen und Patienten unter einem Jahr basierend auf dem Gestationsalter gemäß Fachinformation [9]

<b>Dose of Fosdenopterin HBr (µg/kg)</b>	<b>Equivalent Fosdenopterin in Free Base Form (µg/kg)</b>	<b>Origin's Proposed Label Dosing for Fosdenopterin (FB) (µg/kg)<sup>1,2</sup></b>	<b>Origin's Proposed Label Dosing for Fosdenopterin (FB) (mg/kg)<sup>2</sup></b>
240	182	-	-
480	363	-	-
525	397	400	0.40
700	530	550	0.55
720	545	-	-
900	681	700	0.70
960	726	-	-
1000	756	750	0.75
1200	908	900	0.90
1300	983	-	-

Abbreviations: - = no proposed dose; HBr = hydrobromide; FB = free base

1 Proposed doses are rounded to the nearest 50 µg of fosdenopterin in free base form to minimize potential dosing/medication errors

2 Proposed doses include values dependent on patient's gestational age at the time of birth

Abbildung 3: Verabreichte Fosdenopterin Hydrobromid-Dosen der Studien und äquivalente Dosen für die freie Base [1]

## Sicherheit

*Tabelle 20: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studie MCD-501  
(Datenschnitt: k. A.), Sicherheitspopulation*

<b>Zusammenfassung der UE</b>	<b>MCD-501 N = 10 n (%)</b>
<i>Personen mit mindestens einem ...</i>	
UE (ergänzend dargestellt)	9 (90,0)
SUE	8 (80,0)
Schwere UE	k. A. <sup>1)</sup>
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	k. A. <sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> In Studie MCD-501 wurde der Schweregrad nur für SUE erhoben. Insgesamt hatten 4 Personen (40 %) ein schweres SUE.

<sup>2)</sup> In Studie MCD-501 wurde für SUE nur erhoben, ob ein Ereignis zum Abbruch der Studienmedikation führte. Dies war bei keiner der Personen der Fall.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

## Unerwünschte Ereignisse

*Tabelle 21: UE mit Inzidenz ≥ 20 %; Studien MCD-501 (Datenschnitt: k. A.) und MCD-202  
(Datenschnitt: 31.10.2021), Sicherheitspopulation*

<b>UE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</b>	<b>MCD-501 N = 10 n (%)</b>	<b>MCD-202 N = 3 n (%)</b>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>2 (20,0)</b>	<b>1 (33,3)</b>
Anämie	2 (20,0)	1 (33,3)
<b>Augenerkrankungen</b>	<b>2 (20,0)</b>	<b>1 (33,3)</b>
Bindehautblutung	-	1 (33,3)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>4 (40,0)</b>	<b>2 (66,7)</b>
Erbrechen	-	2 (66,7)
Diarrhö	-	1 (33,3)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>8 (80,0)</b>	<b>1 (33,3)</b>
Dislokation eines Medizinprodukts	2 (20,0)	-
Leck eines Medizinprodukts	2 (20,0)	1 (33,3)
Komplikation in Verbindung mit dem Medizinprodukt	2 (20,0)	1 (33,3)
Fieber	3 (30,0)	1 (33,3)
Blutung an der Katheterstelle	-	1 (33,3)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>8 (80,0)</b>	<b>2 (66,7)</b>
Bronchitis	-	1 (33,3)
Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt	3 (30,0)	-
Medizinproduktbedingte Sepsis	2 (20,0)	-
Durch Pilze verursachte Hautinfektion	2 (20,0)	-
Gastroenteritis	-	1 (33,3)

<b>UE</b> <b>MedDRA-Systemorganklasse</b> <i>Preferred Term</i>	<b>MCD-501</b> <b>N = 10</b> <i>n (%)</i>	<b>MCD-202</b> <b>N = 3</b> <i>n (%)</i>
Virale Gastroenteritis	-	1 (33,3)
Orale Candidose	2 (20,0)	-
Otitis media	2 (20,0)	1 (33,3)
Nasopharyngitis	-	1 (33,3)
Pneumonie	3 (30,0)	1 (33,3)
Virusinfektion	-	1 (33,3)
Sepsis	2 (20,0)	-
Infektion der oberen Atemwege	3 (30,0)	-
Windpocken	2 (20,0)	-
Infektion an der Katheterstelle	-	1 (33,3)
Bakteriämie	-	1 (33,3)
Virale Tonsillitis	-	1 (33,3)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	-	<b>1 (33,3)</b>
Kontusion	-	1 (33,3)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	-	<b>2 (66,7)</b>
Hypoglykämie	-	2 (66,7)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	-	<b>1 (33,3)</b>
Krampfanfall	-	1 (33,3)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>5 (50,0)</b>	<b>2 (66,7)</b>
Husten	-	1 (33,3)
Rhinorrhoe	-	1 (33,3)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	<b>5 (50,0)</b>	<b>2 (66,7)</b>
Dermatitis	-	1 (33,3)
Ekzem	2 (20,0)	1 (33,3)
<b>Chirurgische und medizinische Eingriffe</b>	<b>2 (20,0)</b>	<b>1 (33,3)</b>
Zentralvenenkatheter	-	1 (33,3)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>2 (20,0)</b>	-

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 22: SUE, die bei  $\geq 5\%$  der Personen aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studien MCD-501 (Datenschnitt: k. A.) und MCD-202 (Datenschnitt: 31.10.2021), Sicherheitspopulation

SUE <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	MCD-501 N = 10 n (%)	MCD-202 N = 3 n (%)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>2 (20,0)</b>	<b>1 (33,3)</b>
Nekrotisierende Kolitis	1 (10,0)	-
Stomatitis	1 (10,0)	-
Erbrechen		1 (33,3)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>5 (50,0)</b>	<b>1 (33,3)</b>
Dislokation eines Medizinprodukts	2 (20,0)	-
Leck eines Medizinprodukts	1 (10,0)	-
Komplikation in Verbindung mit dem Medizinprodukt	-	1 (33,3)
Schwellung an der Katheterstelle	-	1 (33,3)
Komplikation in Verbindung mit dem Medizinprodukt	2 (20,0)	-
Fieber	2 (20,0)	-
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>6 (60,0)</b>	<b>1 (33,3)</b>
Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt	3 (30,0)	-
Medizinproduktbedingte Sepsis	2 (20,0)	-
Febrile Infektion	1 (10,0)	-
Gastroenteritis	-	1 (33,3)
Virale Gastroenteritis	-	1 (33,3)
Infektion	1 (10,0)	-
Pneumonie	2 (20,0)	1 (33,3)
Pneumonie durch Respiratorisches Synzytial-Virus	1 (10,0)	-
Atemwegsinfektion	1 (10,0)	-
Sepsis	2 (20,0)	-
Staphylokokkeninfektion	1 (10,0)	-
Sepsis durch Staphylokokken	1 (10,0)	-
Infektion der oberen Atemwege	1 (10,0)	-
Windpocken	1 (10,0)	-
Bakteriämie	-	1 (33,3)
Virusinfektion	-	1 (33,3)
Virale Tonsillitis	-	1 (33,3)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>1 (10,0)</b>	<b>1 (33,3)</b>
Myoklonus	1 (10,0)	-
Krampfanfall	-	1 (33,3)
Subduraler Erguss	1 (10,0)	-

<b>SUE</b> <b>MedDRA-Systemorganklasse</b> <i>Preferred Term</i>	<b>MCD-501</b> <b>N = 10</b> <i>n (%)</i>	<b>MCD-202</b> <b>N = 3</b> <i>n (%)</i>
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>1 (10,0)</b>	-
Reizbarkeit	1 (10,0)	-
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>2 (20,0)</b>	<b>1 (33,3)</b>
Apnoe	-	1 (33,3)
Pleuraerguss	1 (10,0)	-
Atemstörung	1 (10,0)	-
<b>Chirurgische und medizinische Eingriffe</b>	-	<b>1 (33,3)</b>
Zentralvenenkatheter	-	1 (33,3)

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

### Schwere unerwünschte Ereignisse

In Studie MCD-501 wurde der Schweregrad des Ereignisses nur für SUE bestimmt. Daher wurden in der Tabelle nur schwere UE aufgeführt, die auch schwerwiegend waren.

*Tabelle 23: Schwere UE, die bei  $\geq 5\%$  der Personen aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie MCD-501 (Datenschnitt: k. A.), Sicherheitspopulation*

<b>Schwere UE</b> <b>MedDRA-Systemorganklasse</b> <i>Preferred Term</i>	<b>MCD-501</b> <b>N = 10</b> <i>n (%)</i>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>2 (20,0)</b>
Nekrotisierende Kolitis	1 (10,0)
Stomatitis	1 (10,0)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>1 (10,0)</b>
Fieber	1 (10,0)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>3 (30,0)</b>
Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt	1 (10,0)
Medizinproduktbedingte Sepsis	2 (20,0)
Pneumonie	2 (20,0)
Pneumonie durch Respiratorisches Synzytial-Virus	1 (10,0)
Staphylokokkeninfektion	1 (10,0)
Sepsis durch Staphylokokken	1 (10,0)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>1 (10,0)</b>
Atemstörung	1 (10,0)

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.