

Amendment

**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

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

Wirkstoff: Fosdenopterin

Dossierbewertung vom 16. Juni 2025

Datum des Amendments: 15. August 2025

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Hintergrund.....	5
2 Fragestellung.....	5
3 Liste der verwendeten Quellen	5
4 Ergebnisse	6
4.1 Charakterisierung der Studienpopulation	8
4.2 Erläuterung und Diskussion.....	11
4.3 Mortalität	14
Referenzen	16

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Charakterisierung der Studie MCD-502	6
Tabelle 2:	Charakterisierung der Studienpopulation; Studien MCD-501, MCD-201, MCD-202 und MCD-502 (PFAS und FAS).....	8
Tabelle 3:	Charakterisierung der Studienpopulation (Laborparameter zu „True Baseline“); Studien MCD-501 und MCD-502	19
Tabelle 4:	Überlebenswahrscheinlichkeit zu Monat 12 nach Geburt; Studie MCD-502	19
Tabelle 5:	Ergänzende Darstellung zum Gesamtüberleben, „Integrated Summary of Efficacy“ zum 90-Tage-Update der EMA; Interventionsstudien (MCD-501, MCD-201, MCD-202) und natürliche Verlaufsstudie (FAS, PFAS), Datenschnitt: 31.10.2021	21

Abkürzungsverzeichnis

EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ITT	Intention to Treat
ISE	Integrated Summary of Efficacy
MoCD	Molybdän-Cofaktor-Mangel (Molybdenum Cofactor Deficiency)
MOCS1	Molybdän-Cofaktor-Syntheseprotein 1
N	Anzahl
NPTP	Named-Patient Treatment Plan
PFAS	Prospektives Full Analysis Set
pU	pharmazeutischer Unternehmer
rcPMP	rekombinantes aus Escherichia coli gewonnenes zyklisches Pyranopterin-Monophosphat (recombinant Escherichia coli-derived cyclic Pyranopterin Monophosphate)
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

1 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.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Personen in folgender Indikation eingeschlossen:
Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Molybdän-Cofaktor-Mangel (MoCD) Typ A.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 15. März 2025 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studien wurden die Interventionsstudien MCD-201, MCD-202 sowie MCD-501 für die Nutzenbewertung herangezogen. Studie MCD-501 war eine retrospektive Datenerhebung durch Extraktion von Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten aus Patientenakten. Studie MCD-201 war eine prospektive, multizentrische, einarmige Phase-II-Studie zur Dosisfindung von Fosdenopterin. 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.

Die Nutzenbewertung wurde am 16. Juni 2025 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 28. Juli 2025 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Der Unterausschuss Arzneimittel bat um eine Nachbewertung der Auswertungen zum „Gesamtüberleben“.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die indirekten Vergleiche ohne Brückenkompator mit dem Fokus auf den Endpunkt „Gesamtüberleben“ nachbewertet.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Fosdenopterin wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 07.07.2025 [15]
- Herstellerdossier [14]
- Integrated Summary of Efficacy (ISE) [2,3]
- Unterlagen zu Studie MCD-501 [11,12,13]
- Unterlagen zu Studie MCD-502 [4,5]
- Unterlagen zu Studie MCD-201 [6,7]
- Unterlagen zu Studie MCD-202 [8,9]
- Unterlagen zu Studie MCD-503 [10]
- European Public Assessment Report (EPAR) [1]

Nachgereichte Daten des pU

Studienbericht der Studie MCD-501 [11].

4 Ergebnisse

Eine weitere Beschreibung der Datenquelle findet sich in der Nutzenbewertung in Kapitel 2.6.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie MCD-502

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	Ziel dieser Studie war die Charakterisierung des natürlichen Verlaufs von Patientinnen und Patienten mit MoCD, um den natürlichen Krankheitsverlauf zu dokumentieren. Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, retrospektive Verlaufsstudie, welche zusätzlich prospektiv lebende Personen einschloss. Es wurde keine Intervention gegeben. Die Beschreibungen innerhalb des Amendments zu Studie MCD-502 beziehen sich auf Personen mit MoCD Typ A. <u>Retrospektive Kohorte</u> Retrospektive Erhebung mittels Fallakten. <u>Prospektive Kohorte</u> • „First Value“: Retrospektive Erhebung mittels Fallakten. • „True Baseline“: Prospektive Erhebung von Daten für 12 Monate.
Population	Wesentliche Einschlusskriterien • Dokumentierte klinische und biochemische Diagnose oder genetische Diagnose von MoCD oder eines isolierten SOX-Mangels. Die biochemischen Kriterien waren entweder ein hoher SSC-Spiegel im Urin, Serum oder Plasma <u>oder</u> ein positiver Urin-Sulfit-Teststreifen bei mindestens zwei Proben. • Mindestens ein Elternteil oder Erziehungsberechtigter (je nach den örtlichen Bestimmungen) hat aus freien Stücken schriftlich seine Einwilligung erteilt. Bei einem verstorbenen Kind, dessen Eltern oder Erziehungsberechtigte nicht ausfindig gemacht werden konnten, war die zuständige Ethik-Kommission berechtigt, eine andere Person als gesetzlichen Vertreter zu bestimmen, die ihre Einwilligung (soweit erforderlich) gemäß den örtlichen und nationalen Bestimmungen erteilte. Wesentliche Ausschlusskriterien • Personen mit MoCD Typ A, die an der Studie ALX-MCD-501 teilgenommen hatten. Bei Personen mit MoCD Typ A, die nicht an der Studie ALX-MCD-501 teilgenommen, jedoch eine cPMP-Behandlung erhalten hatten, wurden Daten nur bis zum Zeitpunkt (Datum und Uhrzeit) unmittelbar vor der ersten Verabreichung von cPMP erfasst. • Verstorbene Personen mit unbekanntem Genotyp (Stand mit Datum des Prüfplan-Amendments 4 (03.07.2014)).
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	Insgesamt eingeschlossen mit MoCD Typ A: n = 37¹⁾ Nur retrospektive Kohorte: n = 20 Eingeschlossen für prospektive Kohorte: n = 17 In prospektiver Kohorte nachbeobachtet: n = 14
Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte	Studienzentren Kanada, Deutschland, Spanien, Großbritannien, Israel, Italien, Japan, Malaysia, Niederlande, Polen, Saudi-Arabien, Tunesien, Türkei, USA. Studienzeitraum prospektive Kohorte • Erste Person erste Einverständniserklärung: 24.09.2013 • Letzte Person letzte Visite 11.12.2015²⁾ Weitere genannte Zeiträume zur retrospektiven Datenerhebung • Geburtsjahr vor 1990 • Geburtsjahr zwischen 1990 und 1999 • Geburtsjahr zwischen 2000 und 2009 • Geburtsjahr 2010 oder später

Charakteris- tikum	Beschreibung
Operationali- sierung „Mortalität“	Primärer Endpunkt Überleben zu Monat 12 nach Geburt (Tag 365 nach Geburt).

¹⁾ 4 Personen hatten laut Studienbericht mutmaßlich MoCD Typ A, da jüngere Geschwister in die Studie eingeschlossen worden sind, deren Diagnose genetisch bestätigt worden ist. Diese Personen verstarben jedoch vor Studienstart, sodass der MoCD-Typ nicht genetisch bestätigt werden konnte. Folglich gingen diese Patienten nicht in die Nachbeobachtung ein. Diese wurden in die Auswertung zum MoCD Typ A nicht einbezogen.

²⁾ Angabe bezieht sich auf die letzte Visite im prospektiven Arm der Studie.

Abkürzungen: cPMP: zyklisches Pyranopterin-Monophosphat; MoCD: Molybdän-Cofaktor-Mangel; SOX: Sulfitoxidase; SSC: S-Sulfocystein.

4.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation; Studien MCD-501, MCD-201, MCD-202 und MCD-502 (PFAS und FAS)

Charakterisierung der Studienpopulation	MCD-501 N = 4	MCD-201 N = 8	MCD-202 N = 3	MCD-502 ¹⁾ N = 14	MCD-502 ²⁾ N = 37
Alter zu Baseline (Monate) MW (SD) Median (min; max)	k. A.	k. A.	k. A.	N = 14 ³⁾ 107,53 (133,12) 70,71 (8,51; 525,39)	k. A.
Alter bei erster Wirkstoff-Gabe (Monate) MW (SD) Median (min; max)	rcPMP k. A.	rcPMP 0,53 (k. A.) 0,18 (0,03; 2,3) ⁴⁾ Fosdenopterin 45,2 (23,0) 51,9 (8; 75)	Fosdenopterin 11,2 ⁵⁾ (k. A.) 0,03 (0,03; 33,4)	Keine Gabe	Keine Gabe
Geschlecht, n (%) männlich weiblich	3 (75,0) 1 (25,0)	3 (37,5) 5 (62,5)	1 (33,3) 2 (66,7)	10 (71) 4 (29)	28 (76) 9 (24)
Abstammung (genetisch), n (%) asiatisch kaukasisch/weiß andere	0 4 (100) 0	3 (37,5) 5 (62,5) 0	1 (33,3) 2 (66,7) 0	5 (36) 7 (50) 2 (14)	10 (27) 21 (57) 6 (16)
Region, n (%) Nordamerika Europa Andere	1 (25,0) 3 (75,0) 0	1 (12,5) 3 (37,5) 4 (50,0)	0 0 3 (100)	k. A. ⁶⁾	k. A. ⁶⁾
Gestationsalter (Wochen) 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)	N = 11 38,6 (1,19) 39,0 (36, 40)	N = 30 39,0 (1,19) 39,0 (36, 41)
Alter bei genetischer Diagnose (Tage) 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)	N = 13 2.483,8 (4.098,58) 1.233 (4; 14.708)	N = 29 1.286,3 (2.925,16) 221,0 (4; 14.708)

Charakterisierung der Studienpopulation	MCD-501 N = 4	MCD-201 N = 8	MCD-202 N = 3	MCD-502 ¹⁾ N = 14	MCD-502 ²⁾ N = 37
<i>Alter bei den ersten MoCD-Symptomen (Tage)</i>			N = 2		N = 36
MW (SD)	1,8 (0,96)	1,5 (1,41)	1,0 (0,00)	136,7 (301,84)	56,6 (195,21)
Median (min; max)	1,5 (1; 3)	1,0 (1; 5)	1,0 (1; 1)	2,5 (1; 927)	2,0 (1; 927)
<i>Personen mit frühen Anfällen (im Uterus oder innerhalb der ersten 28 Tage nach der Geburt), n (%)</i>					
Keine Anfälle	0	2 (25,0)	1 (33,3)	k. A.	k. A.
Erste Anfälle im Uterus oder während der Neugeborenenperiode (Tag 1–28)	4 (100)	5 (62,5)	2 (66,7)		
Erste Anfälle nach der Neugeborenenperiode	0	1 (12,5)	0		
<i>MoCD-Symptome und -Anzeichen, n (%)</i>					
Anfälle	4 (100)	5 (62,5)	1 (33,3)	13 (93)	34 (92)
Fütterungsschwierigkeiten	4 (100)	4 (50,0)	1 (33,3)	11 (79)	31 (84)
Schrilles Schreien	3 (75,0)	4 (50,0)	0	6 (43)	16 (43)
Gesteigerte Schreckreaktion	2 (50,0)	3 (37,5)	0	2 (14)	12 (32)
Metabolische Azidose	2 (50,0)	2 (25,0)	0	3 (21)	7 (19)
Hypertonie	k. A.	3 (37,5)	0	k. A.	k. A.
Hypotonie	k. A.	2 (25,0)	0	k. A.	k. A.
Encephalopathie	k. A.	3 (37,5)	0	k. A.	k. A.
Intrakranielle Blutungen	2 (50,0)	0	0	1 (7)	2 (5)
Andere	2 (50,0)	5 (62,5)	0	5 (36)	11 (30)
<i>Elterliches Verwandtschaftsverhältnis</i>					
ja			8 (53)	10 (71,4)	25 (67,6)
nein			7 (47)	4 (28,6)	12 (32,4)
<i>Elterliches Verwandtschaftsverhältnis, n (%)</i>			N = 2		
Keines	3 (75,0)	4 (50,0)	0	4 (29)	11 (30)
1. Grad	0	0	0	0	0
2. Grad	0	0	0	0	0
3. Grad	0	0	0	0	0
4. Grad	0	3 (37,5)	2 (100)	5 (36)	16 (43)
Anderes	1 (25,0)	1 (12,5)		5 (36)	9 (24)

Charakterisierung der Studienpopulation	MCD-501 N = 4	MCD-201 N = 8	MCD-202 N = 3	MCD-502 ¹⁾ N = 14	MCD-502 ²⁾ N = 37
<i>Elterlicher Genotyp</i>					
Unbekannt / Unbekannt				0 (0)	0
Gesunder Carrier / Gesunder Carrier	k. A.	k. A.	k. A.	0 (0)	0
MoCD Typ A / MoCD Typ A				5 (36)	7 (19)
SOX-Defizienz / SOX-Defizienz				0 (0)	0
Fehlend				9 (64)	30 (81)
<i>Mütterlicher Genotyp, n (%)</i>					
Heterozygot	k. A.	5 (62,5)	k. A.	-	-
Kein MoCD-Typ-A-Allel präsent		0			
Unbekannt		3 (37,5)			
<i>Väterlicher Genotyp, n (%)</i>					
Heterozygot	k. A.	5 (62,5)	k. A.	-	-
Kein MoCD-Typ-A-Allel präsent		0			
Unbekannt		3 (37,5)			
<i>Homozygote Mutation im MOCS1-Gen, n (%)</i>					
ja	k. A.	8 (100)	3 (100)	k. A.	29 (78,3)
nein		0	0		8 (21,7)

¹⁾ PFAS. Dieses Set beinhaltet alle Personen, die prospektiv in die Studie eingeschlossen worden sind.

²⁾ FAS. Dieses Set beinhaltet alle Personen, die retrospektiv mittels Fallakten sowie z. T. prospektiv in die Studie eingeschlossen worden sind.

³⁾ Eigene Berechnung auf Basis des Studienberichts. Die eigene Berechnung wurde durchgeführt, um eine mögliche Vergleichbarkeit des Baseline-Zeitpunkts des PFAS gegenüber den Interventionsstudien zu ermitteln.

⁴⁾ 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.

⁵⁾ Der Mittelwert wurde selbst berechnet.

⁶⁾ Es liegt keine deskriptive Auswertung vor.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; MoCD: Molybdän-Cofaktor-Mangel; MOCS1: Molybdän-Cofaktor-Syntheseprotein 1; MW: Mittelwert; PFAS: Prospektives Full Analysis Set; rcPMP: rekombinantes aus Escherichia coli gewonnenes zyklisches Pyranopterin-Monophosphat; SD: Standardabweichung; SOX: Sulfitoxidase.

4.2 Erläuterung und Diskussion

Die durchgeführten Studien beziehen sich auf Molybdän-Cofaktor-Mangel (MoCD) als Grunderkrankung. Die folgenden Ausführungen beziehen sich ausschließlich auf die relevante Patientengruppe des MoCD Typ A. Es liegen z. T. unterschiedliche Fallzahlen sowie Baseline-Werte vor, sodass insgesamt Unsicherheiten bei der Datenintegrität bestehen. Die Werte unterscheiden sich z. T. zwischen den Berichten (bspw. Studienbericht MCD-502 und ISE). Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (auch von Baseline-Charakteristika) kann nicht ausgeschlossen werden.

Zuerst sollen einführend weitere Informationen zu der vorliegenden Evidenz beschrieben werden, bevor weitere Aspekte sowie die vorgelegten Auswertungen bzw. die zu vergleichenden Populationen diskutiert werden. Im Rahmen des Amendments werden ausschließlich die Auswertungen zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ bewertet.

Beobachtungsstudie MCD-502 (natürlicher Verlauf)

Die Datenerhebung in Studie MCD-502 erfolgte sowohl retrospektiv (n = 20; 54 %) als auch prospektiv (n = 17; 46 %), wobei 3 Personen nicht in die prospektive 12-monatige Datenerhebung (PFAS; n = 14) eingingen. Während der Zeitraum der Datenerhebung von 2013 bis 2015 beschrieben worden ist, ist das Datum des zeitlichen Beobachtungsbeginns der retrospektiven Kohorte unklar. Es finden sich Subgruppen-Auswertungen zum Gesamtüberleben (FAS, n = 37) erhoben ab dem Zeitpunkt der Geburt in 4 Zeiträumen:

- Geburtsjahr vor 1990 (n = 1)
- Geburtsjahr von 1990 bis 1999 (n = 6)
- Geburtsjahr von 2000 bis 2009 (n = 18)
- Geburtsjahr 2010 bis 2014 (n = 12)

Die prospektive Nachbeobachtungsdauer im PFAS beträgt im Median 370 Tage (min; max: 297; 361). Bei Personen, die prospektiv nachbeobachtet worden sind, wurden auch retrospektiv Daten gesammelt.

In Studie MCD-502 wurde untersucht, ob eine homozygote Mutation im MOCS1-Gen vorlag. Im FAS (n = 37) lag bei 29 Kindern (78 %) eine homozygote Mutation laut Studienbericht des pU vor. Daten für die prospektive Kohorte (PFAS) konnten nicht identifiziert werden. In diesem Kontext der Erkrankung scheinen die Verwandtschaftsverhältnisse der Eltern eine Rolle bezüglich der Vererbung der MOCS1-Mutation zu spielen. Bei 16 Kindern mit MoCD Typ A (43 %) lag ein Verwandtschaftsverhältnis 4. Grades vor. Insgesamt hatten 25 Kinder (67,6 %) Eltern mit einem Verwandtschaftsverhältnis 4. oder entfernteren Grades. In der Studie lagen 7 Sets von Geschwisterkindern mit MoCD Typ A vor.

Deskriptive Auswertungen zum Alter zum jeweiligen Baseline-Erhebungszeitpunkt („First Value“ oder „True Baseline“) konnten nicht identifiziert werden. Das PFAS wird als prospektive Nachbeobachtungsstudie beschrieben. Der Zeitpunkt des Studienschlusses ist jedoch unklar. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen und eigener Berechnungen wird angenommen, dass die Kinder z. T. deutlich über das Kleinkindalter hinaus waren und darauffolgend für 12 Monate nachbeobachtet worden sind. Der Studieneinschluss erfolgte nicht zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nach der Geburt.

Es werden seitens pU prognostische Eigenschaften bezüglich des Einsetzens der Symptome innerhalb von 28 Tagen nach der Geburt beschrieben. Im PFAS setzten die Symptome im Median nach 2,5 Tagen ein, wobei bei einigen Kindern ein Auftreten (oder erstmalige Erhebung) der Symptome im Kleinkindalter erfolgte. Insgesamt 4 Patienten der Studie MCD-502 seien als „Late-Onset“-Patienten einzustufen.

Interventionsstudie MCD-501

Zu generellen Ausführungen zu den Studien MCD-501, MCD-201 und MCD-202 wird auf Tabelle 2 sowie die Beschreibung in Kapitel 4.2 in der Nutzenbewertung verwiesen.

Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, in die Patientinnen und Patienten mit MoCD eingeschlossen wurden, die im Rahmen eines „Named-Patient Treatment Plan“ (NPTP) rcPMP als intravenöse Behandlung erhalten haben. Laut Studienprotokoll vom 07.05.2014 wurden 19 Personen, unabhängig vom MoCD-Typ, identifiziert, die zum 31.12.2013 an einem NPTP teilgenommen haben. Insgesamt gingen 10 Personen mit MoCD Typ A in die Auswertungen zur Studie MCD-501 ein. Die totale Fallzahl unabhängig vom MoCD-Typ beträgt 15. Der Grund für das Fehlen von 4 der vom pU identifizierten Personen in den retrospektiven Erhebungen konnte nicht nachvollzogen werden. 1 Person, die mit der Intervention behandelt worden ist und aufgrund einer biochemischen Diagnose als MoCD Typ A eingeordnet worden ist, wurde der Kategorie „unbekannt“ zugeordnet, nachdem die genetische Diagnose die biochemische Diagnose nicht bestätigen konnte.

Die folgenden Beschreibungen beziehen sich auf Studie MCD-501 ohne Berücksichtigung des späteren Wechsels von 6 Personen in Studie MCD-201, da dies die Beschreibung der Patientengruppe zur initialen Therapieinitiation vereinfacht.

Auf Basis der vorliegenden Unterlagen scheint die Intervention bei Patientinnen und Patienten gegeben worden zu sein, die später als 2008 geboren worden sind.

Bei wie vielen Personen eine homozygote MOCS1-Mutation vorlag, ist auf Basis der vorliegenden Unterlagen unklar. Es kann davon ausgegangen werden, dass bei mindestens 6 und höchstens 9 Personen eine homozygote MOCS1-Mutation vorlag, da dies als ein Einschlusskriterium für Studie MCD-201 operationalisiert worden ist, und 6 Personen aus Studie MCD-501 in Studie MCD-201 eingingen. Bei 5 Personen lag kein elterliches Verwandtschaftsverhältnis vor. Bei 4 Personen lag ein elterliches Verwandtschaftsverhältnis 4. Grades oder höher vor. Inwiefern Geschwisterkinder an der Studie teilgenommen haben, ist auf Basis der vorliegenden Unterlagen unklar.

MCD-503 (retrospektive Studie MCD-501 und MCD-502)

In Studie MCD-503 sollten im Rahmen des Zulassungsprozesses retrospektiv Daten gesammelt werden bzgl. des Überlebensstatus der Personen aus den Studien MCD-501 und MCD-502. Zwischen Oktober 2019 und November 2020 wurden insgesamt 14 der 27 Studienzentren kontaktiert und 5 Studienzentren nahmen teil. Die anderen Studienzentren verweigerten die Teilnahme oder verweigerten eine Antwort. Es liegt ein Studienbericht vom März 2021 vor, der insgesamt 18 mögliche lebende Personen benennt. Insgesamt 6 Personen konnten identifiziert werden, diese haben an Studie MCD-502 teilgenommen. Davon waren 3 am Leben und weitere 3 waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung verstorben. Dass keine lebenden Personen aus Studie MCD-501 identifiziert werden konnten, kann auf Basis der vorliegenden Unterlagen nicht nachvollzogen werden, da diese laut Studienunterlagen der Studie MCD-201 noch am Leben waren.

Bewertung der zu vergleichenden Populationen

Zum Vergleich von zwei Populationen muss eine hinreichende Positivität der Populationen gegeben sein. Diese Bedingung ist notwendig, damit eine Austauschbarkeit der Populationen als Annahme hinreichend begründbar ist zur Simulierung einer Randomisierung.

Die spätere genetische Diagnose oder Diagnose mittels biochemischer Laborparameter (siehe Anhang) der natürlichen Verlaufskohorte (erhoben nur im PFAS) im Vergleich zu den Interventionsstudien kann dazu führen, dass krankheitsmodifizierende Behandlungen (bspw. im Bezug

zur Nahrungsaufnahme oder zur Behandlung von Anfällen) erst später im Vergleich zu den Interventionsstudien erfolgen konnten. Andererseits kann ein weiterer Erklärungsansatz zur späteren Diagnose potentiell mildere Verlaufsformen in der natürlichen Verlaufskohorte sein. Dennoch wurde in der natürlichen Verlaufskohorte häufiger eine homozygote MOCs1-Mutation im Vergleich zu den Interventionsstudien nachgewiesen. Weiterhin fehlen Informationen zum Alter zu Baseline zum Studieneinschluss. In Studie MCD-501 führte eine nicht bestätigte genetische Diagnose (obwohl biochemische Parameter für eine Diagnose gesprochen hätten) zum Abbruch der Intervention; diese Person wurde in der Folge als „unknown“ in der Studienausswertung zu Studie MCD-501 gewertet.

Der Studieneinschluss im PFAS der Studie MCD-502 erfolgte nicht zum Zeitpunkt der Geburt. Die verwendeten Baseline-Werte der Studien sind weiterhin mit Unsicherheiten behaftet. Die Unsicherheiten basieren auf den unklaren Zeitpunkten und der Berichterstattung. Auf Basis der vorliegenden Informationen können die berichteten Laborparameter der Studie MCD-502 nicht sinnvoll interpretiert werden (bspw. hohe fehlende Werte) und deren Vergleichbarkeit mit den Interventionsstudien ist unklar.

Insgesamt führen die beschriebenen Unterschiede im Krankheitsverlauf (u. a. Zeitpunkt einer biochemischen oder genetischen Diagnose, Mutationsstatus, Einsetzen der Symptome) dazu, dass eine hinreichende Austauschbarkeit/Positivität zum Beobachtungsbeginn ab Geburt nicht angenommen werden kann.

Ein weiterer Kritikpunkt zur Austauschbarkeit ist die Aktualität der Daten der natürlichen Verlaufskohorte. Die Ergebnisse der Studie MCD-502 (Tabelle 4) im FAS deuten darauf hin, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit steigt, je aktueller die Daten sind. Es liegen Auswertungen für das FAS im Zeitraum ab 1990 bis 2014 vor. Eine Auswertung ausschließlich mit retrospektiven Daten konnte nicht identifiziert werden. Am meisten Todesfälle zu Monat 12 nach Geburt traten in der Subgruppe der Geburtsjahre von 1990 bis 1999 auf. Dies deutet auf ungemessenes Confounding sowie einen Surveillance-Bias hin.

Als mögliche Confounder können auf Basis der vorliegenden Informationen der Mutationsstatus (im Kontext des elterlichen Verwandtschaftsverhältnisses), das Alter bei Diagnose, das Alter bei Einsetzen der Symptome sowie mögliche Symptome wie bspw. Fütterungsschwierigkeiten gesehen werden.

Durch die Ein- und Ausschlusskriterien (vorherige Gabe der Intervention) sowie Drop-outs (bspw. aus Studie MCD-501 fehlender Einschluss in Studie MCD-201 aufgrund schlechter Prognose und daraus folgende Zensierung; fehlender Einbezug aller behandelten und identifizierten Personen in Studie MCD-501; gestoppte Nachbeobachtung einer Person in Studie MCD-202 nach 9 Tagen) kann die Nachbeobachtung der Interventionsstudien eher als ein „Per Protocol Set“ als eine Nachbeobachtung aller eingeschlossenen Personen interpretiert werden. Insgesamt kann eine identische oder vergleichbare Outcome-Erfassung für das Gesamtüberleben mit der Vergleichspopulation nicht dargelegt werden.

Dadurch, dass die Personen der Studie MCD-501 (10 Personen mit MoCD Typ A) vorher an einem NPTP (insgesamt 19 Personen wurden identifiziert) teilgenommen haben, haben diese per Design eine längere Überlebenszeit als die Gesamtpopulation der Studie MCD-502, bei der die Nachbeobachtung zum Zeitpunkt der Geburt beginnt. Die Nachbeobachtung bzw. Auswertung in den Interventionsstudien beginnt zwar ebenfalls zum Zeitpunkt der Geburt, aber eine weitere Studienteilnahme war an die vorherige Gabe der Intervention gekoppelt, sodass sie vorher nicht ein Ereignis haben erleiden können. Dadurch, dass nicht vollumfänglich alle Personen (bspw. kein Übergang in Studie MCD-201) nachbeobachtet worden sind, die die Intervention erhalten haben, kann dies einen Selektionsbias indizieren.

Matching mittels Genotyp

Zur generellen Ausführung zum Matching der beiden Populationen wird auf Kapitel 2.6 in der Nutzenbewertung verwiesen.

Laut Studienbericht der Studie MCD-502 sind 16 MOCS1-Mutationen identifiziert worden und für ihren pathogenen Einfluss bekannt. Allerdings ist zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung unklar, inwiefern der vorliegende Genotyp (die vorliegende homozygote Mutation) den Phänotyp (das Erscheinungsbild der Erkrankung) definiert. Auswertungen des Studienberichts (bspw. anhand von Geschwisterkindern in Studie MCD-502) konnten diese Relation nicht feststellen.

Auf Basis der vorliegenden Informationen kann zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung keine hinreichende Genotyp-Phänotyp-Relation angenommen werden, sodass ein Matching ausschließlich basierend auf der Mutation als nicht sachgerecht angesehen wird. Es scheinen weitere prognostische Faktoren (siehe oben im Text) vorzuliegen, die das Outcome beeinflussen können.

4.3 Mortalität

Es wurden mehrere Auswertungen identifiziert, deren Analysepopulationen, Annahmen sowie Auswertungsstrategien für nicht sachgerecht im Kontext der Nutzenbewertung erachtet werden. Die Auswertungen zum Gesamtüberleben werden im Anhang dargestellt. Die Analysepopulation der Interventionsstudien kann nicht als eine Intention-to-Treat (ITT)-ähnliche-Population angesehen werden, da nicht alle eingeschlossenen Personen in die Auswertung eingehen. Selektionsmechanismen (Einschlusskriterium für Studie MCD-201 war die vorherige Gabe der Intervention) können zu einem Immortal-Time-Bias der teilnehmenden Personen führen. Da in der primären Analyse nicht alle eingeschlossenen Personen der Interventionsstudien ausgewertet worden sind, kann kein ITT-Behandlungseffekt abgeleitet werden.

Durch die Nachverfolgung von Personen, die die Intervention erhalten haben, und abgebrochene Nachbeobachtung von Personen, die die Intervention abgebrochen haben, kann die Auswertungsstrategie des Interventionsarms (bzw. der kausale Effekt) als eine Art Per-Protocol-Analyse beschrieben werden.

Da augenscheinlich Selektionsmechanismen aufgrund schlechter Prognose zum Ausschluss von Personen geführt haben, kann ein ungemessenes Confounding in den Interventionsstudien nicht ausgeschlossen werden, da laut EPAR schlechte Prognosen zum Studienabbruch geführt haben.

Für Studie MCD-501 wurden insgesamt 19 Personen jeglichen MoCD-Typs identifiziert, wovon 10 mit MoCD Typ A in die Studie aufgenommen worden sind. In Studie MCD-201 sind danach 6 von 10 Patienten übergegangen. Die 4 Personen, die nicht in Studie MCD-201 eingegangen sind, beinhalten 2 Todesfälle sowie 2 Drop-outs wegen schlechter Prognose (laut EPAR). Aus Studie MCD-202 schied außerdem 1 weitere Person wegen schlechter Prognose aus (laut EPAR). Im Rahmen der Datenerhebung in Studie MCD-503 konnten keine überlebenden Personen der Studie MCD-501 identifiziert werden. Eine informative Zensierung zur Auswertung des Gesamtüberlebens von (mindestens) 3 Personen kann somit nicht ausgeschlossen werden. Eine Worst-Case-Analyse (siehe Anhang) zeigt, dass unter der Annahme von 5 Todesfällen anstelle von 2 kein signifikanter Behandlungseffekt mehr vorliegt.

Auf Basis der vorliegenden Unterlagen ist unklar, ob das Heranziehen des Beobachtungsstarts des Gesamtüberlebens ab dem Zeitpunkt der Geburt in Hinsicht der Vergleichbarkeit der Populationen sachgerecht im Kontext der Nutzenbewertung ist. Durch die herangezogene Operationalisierung der Ein- und Ausschlusskriterien seitens des pU sind diese zu jeglichem Zeitpunkt im Krankheitsverlauf erfüllbar. Es scheinen Unterschiede bezüglich des Zeitpunkts der Diagnose-

stellung zwischen den Interventionsstudien und (P)FAS der natürlichen Kohorte MCD-502 vorzuliegen. Die Behandlungszuweisung in den Interventionsstudien kann aufgrund des Wissens um die Erkrankung somit zu einem deutlich früheren Zeitpunkt erfolgen als ein hypothetischer Studieneinschluss in der natürlichen Verlaufskohorte, sodass ungemessenes Confounding (bspw. in Hinsicht der Fütterungsschwierigkeiten) nicht ausgeschlossen werden kann. Ein Surveillance-Bias zwischen den Gruppen kann nicht ausgeschlossen werden.

Es konnten keine Beobachtungszeiten für die jeweiligen Gruppen identifiziert werden. Dies erschwert die Interpretation der gesehenen Ergebnisse zusätzlich, da in Studie MCD-503 für die Interventionsstudien keine Informationen bzgl. des Überlebensstatus von Personen (insbesondere jener aus dem Interventionsarm) identifiziert werden konnten.

In der prospektiven Kohorte wurden die Patientinnen und Patienten für 12 Monate nachbeobachtet. Eine vergleichende Analyse des PFAS gegenüber der Interventionsstudien konnte nicht identifiziert werden. Der Studieneinschluss im PFAS erfolgte ebenfalls nicht zu Diagnosestellung, sondern zu einem nicht spezifizierten Zeitpunkt im Krankheitsverlauf, sodass die Vergleichbarkeit der Analysen weiterhin mit weitgehenden Limitationen einhergehen würde. Auch diese Auswertungen beginnen mit dem Zeitpunkt der Geburt, welches zu einem Immortal-Time-Bias in ebenfalls dieser Population geführt hätte.

Es wird sich der Aussage im EPAR angeschlossen, dass die Präzision der geschätzten Effektgröße der Intervention verzerrt ist und die Schätzung des Behandlungseffekts gegenüber der Kontrollgruppe verzerrt ist. Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden weitergehende Aspekte identifiziert. In den Auswertungen der European Medicines Agency (EMA) werden nicht alle Personen berücksichtigt, bzw. Annahmen an die Modelle getroffen, die im Kontext der Nutzenbewertung nicht als hinreichend aussagekräftig erachtet werden, um einen Behandlungseffekt in der Gesamtpopulation abzuleiten. In einer Treatment-Policy-Analyse wurde das Auftreten von „Intercurrent Events“ (Abbruch der Behandlung) bei 3 Personen ignoriert, sodass diese nicht mehr in die Auswertung eingehen. Ein weiterer statistischer Aspekt ist, dass die Grundannahme von „Proportional Hazards“ als nicht dargelegt angesehen werden kann, da einerseits keine graphische Darstellung identifiziert werden konnte, aber auch andererseits die Hazard-Rate im Laufe der Zeit nicht konstant bleiben kann (Grundannahme konstanter Hazard-Raten), da in den ersten Lebensjahren in den Interventionsstudien die Anzahl der Todesfälle verzerrt sein kann. Dies hängt mit den Selektionsmechanismen und dem beschriebenen Immortal-Time-Bias zusammen. In der natürlichen Verlaufskohorte hingegen konnte zu jedem Zeitpunkt ein Ereignis auftreten. Die Interpretation des geschätzten Behandlungseffekts der Intervention erscheint somit im Kontext der Nutzenbewertung nicht sachgerecht.

In der Gesamtschau können die Auswertungen zum Gesamtüberleben aufgrund der beschriebenen Limitationen und unzureichenden Informationen nicht herangezogen werden und werden aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt. Diese beziehen sich auf die „Integrated Summary of Efficacy“ mit dem Datenschnitt aus dem Oktober 2021, die zum Zulassungsprozess bei der EMA eingereicht worden sind.

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.
2. **Origin Biosciences.** Integrated Summary of Efficacy (ISE) of ORGN001; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 29.10.2019.
3. **Origin Biosciences.** Integrated Summary of Efficacy (ISE) of ORGN001; statistical analysis plan, tables [unveröffentlicht]. 05.04.2021.
4. **Origin Biosciences.** A natural history study of molybdenum cofactor and isolated sulfite oxidase deficiencies (ALX-MCD-502); clinical study report [unveröffentlicht]. 17.01.2020.
5. **Origin Biosciences.** A natural history study of molybdenum cofactor and isolated sulfite oxidase deficiencies (ALX-MCD-502); clinical study report, listings [unveröffentlicht]. 17.01.2020.
6. **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.
7. **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, listings [unveröffentlicht]. 24.05.2023.
8. **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.
9. **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, listings [unveröffentlicht]. 11.04.2023.
10. **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.
11. **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 [unveröffentlicht]. 22.11.2016.

12. **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, listings [unveröffentlicht]. 22.11.2016.
13. **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, protocol and amendments [unveröffentlicht]. 22.11.2016.
14. **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 [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 11.03.2025. [Zugriff: 06.08.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8559/2025_03_11_Modul4A_Fosdenopterin.pdf.
15. **Sentyln Therapeutics.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Fosdenopterin (Nulibry) [unveröffentlicht]. 07.07.2025.

Anhang

Laborparameter

Aufgrund unklarer Datenlage werden die in den Studienberichten dargestellten Laborparameter (Tabelle 3) ergänzend dargestellt. In den Studienunterlagen wurden Erhebungen von Laborparametern identifiziert, die laut pU die biochemischen Prozesse („Kerneigenschaften“) der Erkrankung charakterisieren. Einschränkend muss erwähnt werden, dass es aufgrund von Inter- und Intrapatienten-Variabilität nicht möglich ist, über die Konzentration des Biomarkers im Blut auf die Schwere der Erkrankung zu schlussfolgern. In Ermangelung besserer Datenqualität werden die Baseline-Werte der Studie MCD-501 („True Baseline“) und der Studie MCD-502 (PFAS) ergänzend dargestellt. Die dargestellten Erhebungen kommen einem vergleichbaren Baseline-Zeitpunkt (erstmalige Therapieinitiierung der Intervention (MCD-501) und Aufnahme in eine prospektive Beobachtungsstudie (MCD-502)) zur Simulierung einer Randomisierung am nächsten. Da 6 von 8 Personen in Studie MCD-201 eingingen sowie die Baseline-Erhebung nach der Erhebung in der Ursprungsstudie MCD-501 durchgeführt wurde, wird auf die Darstellung der Werte der Studie MCD-201 verzichtet. Weiterhin scheinen sich die identifizierten Baseline-Werte der Studie MCD-201 nicht auf den Zeitpunkt der erstmaligen Therapieinitiierung („True Baseline“) zu beziehen.

Der Vergleich der Laborparameter zu Baseline ist aufgrund der Datengrundlage nicht sinnvoll. Der dargestellte Laborwert zum Studieneinschluss ins PFAS wurde nicht zum Zeitpunkt der Geburt erhoben, sondern ist der Wert vor dem Studieneinschluss. Dieser wurde nicht zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (bzw. kurz nach der Geburt) erhoben. In den Studienberichten zur Studie MCD-502 konnte keine Auswertung zum „First Value“ identifiziert werden.

Ein erhöhter S-Sulfocystein-Wert ist Bestandteil der biochemischen Diagnose der Grunderkrankung. Während in den klinischen Studien eine genetische Bestätigung der Erkrankung ein Einschlusskriterium war, konnte die Aufnahme in die natürliche Vergleichsstudie mittels biochemischer Diagnose erfolgen. Es wurden in den Studien MCD-501 und MCD-202 insgesamt mehrere diagnostizierte Personen in der Folge von der Auswertung (bzw. Gabe) ausgeschlossen, da sich die biochemische Diagnose nicht durch die genetische Diagnose bestätigt hat. Insgesamt ist auf Basis der vorliegenden Unterlagen die Relevanz der biochemischen Diagnosestellung in der natürlichen Verlaufskohorte unklar, da diese in den Interventionsstudien nicht dieselbe Bedeutung hatte. Dadurch, dass die natürliche Verlaufskohorte aus vielen älteren Fallberichten besteht, kann die spätere genetische Diagnosestellung im Zusammenhang mit der fehlenden Bekanntheit von MOCS1-Mutationen zum Zeitpunkt der Datenerhebung stehen. Dies bedeutet, dass Personen aus der natürlichen Verlaufskohorte zum Zeitpunkt der Datenerhebung dann nicht mehr an den Interventionsstudien hätten teilnehmen können (bzw. zum Ausschluss geführt hätten), da bei ihnen zum Zeitpunkt der erstmaligen Datenerhebung möglicherweise der MoCD Typ A auf Basis der genetischen Erhebung nicht gemessen werden konnte. Dies deutet auf einen weiteren Surveillance-Bias hin. Insgesamt kann die fehlende zeitliche Parallelität Auswirkungen auf die Positivität haben.

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulation (Laborparameter zu „True Baseline“); Studien MCD-501 und MCD-502

Charakterisierung der Studienpopulation	MCD-501 N = 10 ¹⁾	MCD-502 ²⁾ N = 14 ³⁾
<i>S-Sulfocystein im Urin</i>	N = 8	
MW (SD)	127,80 (80,67)	454,6 (2,91,282)
Median (min; max)	132,45 (23,6; 279)	474 (39,4; 1.030)
<i>Xanthin im Urin</i>		
MW (SD)	275, 43 (167,21) 202,2	1145, 36 (834,53)
Median (min; max)	(10,4, 514,8)	791 (253; 2.540)

¹⁾ Es handelt sich hierbei um die Baseline-Erhebung zur erstmaligen Gabe der Intervention. Diese Erhebung beinhaltet 6 Kinder aus der späteren prospektiven Studie MCD-201.

²⁾ PFAS. Dieses Set beinhaltet alle Personen, die prospektiv in die Studie eingeschlossen worden sind. Der Zeitpunkt der Erhebung ist die erstmalige Erhebung im prospektiven Teil der Studie.

³⁾ Werte aus dem Studienbericht von 2017 entnommen. Diese weichen erheblich von den Werten des ISE ab, die Werte konnten aber nicht innerhalb der Studienberichte zu Studie MCD-502 identifiziert werden. In einer weiteren Darstellung zu Studie MCD-502 aus dem Jahr 2020 finden sich ebenfalls abweichende Werte mit einer geringeren Fallzahl.

Abkürzungen: ISE: Integrated Summary of Efficacy; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Überlebenswahrscheinlichkeiten in der Studie MCD-502

Tabelle 4: Überlebenswahrscheinlichkeit zu Monat 12 nach Geburt; Studie MCD-502

Überlebenswahrscheinlichkeit zu Monat 12 nach Geburt	FAS N = 37	PFAS N = 14
Gesamt in % (n)	0,75 (37)	1 (14)
Vor 1990 in % (n)	1 (1)	1 (1)
1990 bis 1999 in % (n)	0,67 (6)	1 (1)
2000 bis 2009 in % (n)	0,72 (18)	1 (6)
2010 oder später in % (n)	0,83 (12)	1 (6)

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; PFAS: Prospektives Full Analysis Set.

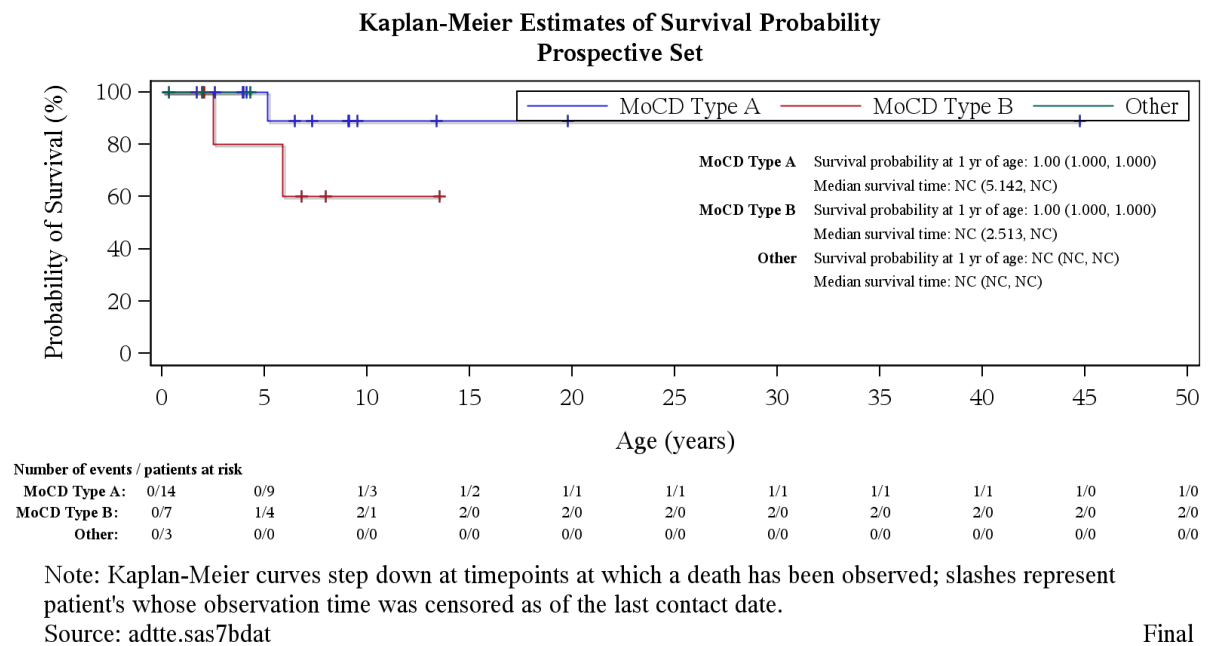


Abbildung 1: Überlebenswahrscheinlichkeiten in der Studie MCD-502 (PFAS)

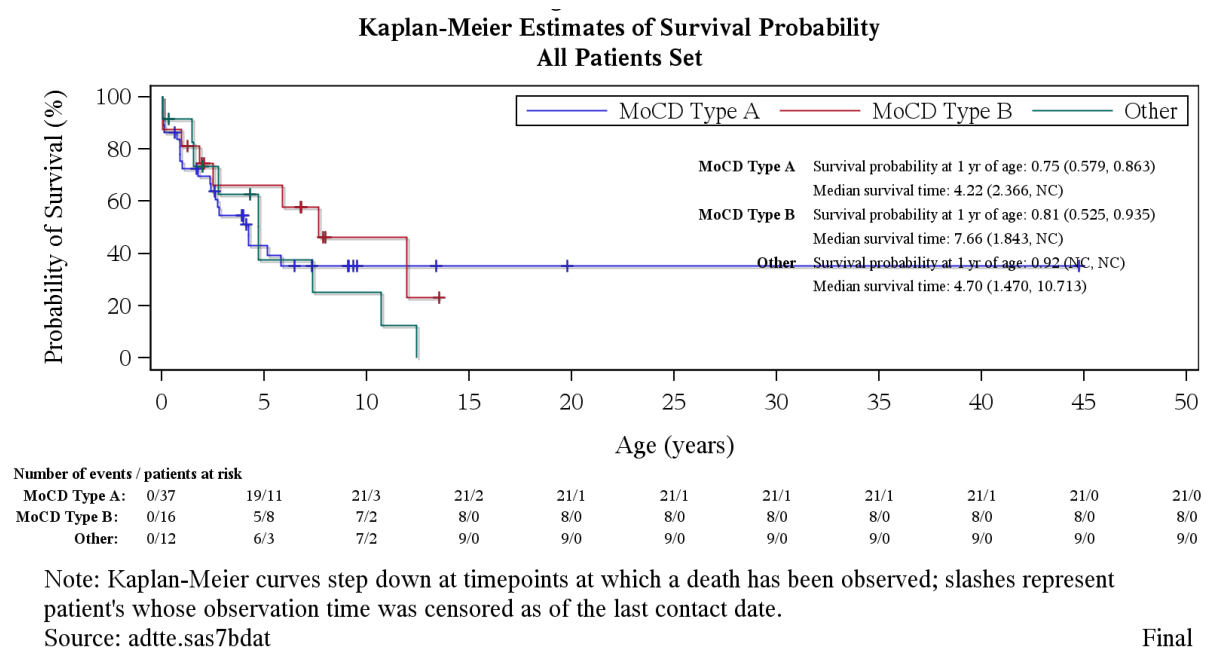


Abbildung 2: Überlebenswahrscheinlichkeiten in der Studie MCD-502 (FAS)

Gesamtüberleben

Tabelle 5: Ergänzende Darstellung zum Gesamtüberleben, „Integrated Summary of Efficacy“ zum 90-Tage-Update der EMA; Interventionsstudien (MCD-501, MCD-201, MCD-202) und natürliche Verlaufsstudie (FAS, PFAS), Datenschnitt: 31.10.2021

Gesamtüberleben	cPMP¹⁾	MCD-502
cPMP vs. MCD-502 (FAS) – Naive Analyse	N = 15	N = 37²⁾
Tod jeglicher Ursache, n (%)	2 (13,3)	24 (64,9)
Zensierungen, n (%) ³⁾	13 (86,7)	13 (35,1)
Mediane Beobachtungszeit (in Monaten)	k. A.	k. A.
Analysemethode: Naive Analyse p-Wert ⁴⁾		0,0091
Überlebenswahrscheinlichkeit zu Monat 12 in %	0,93	0,75
KM-Median (in Monaten) [95%-KI]	n. e.	50,7 [28,4; 99,0]
cPMP vs. MCD-502 (FAS) – Worst-Case-Analyse	N = 15	N = 37²⁾
Tod jeglicher Ursache, n (%)	5 (33,3)	24 (64,9)
Zensierungen, n (%) ³⁾	10 (66,7)	13 (35,1)
Analysemethode: Cox-PH-Modell ⁵⁾ , HR [95%-KI] p-Wert		2,2 [0,85; 5,46] 0,1102
KM-Median (in Monaten) [95%-KI]	n. e. [1,2; n. e.]	50,7 [28,4; 99,0]
cPMP vs. MCD-502 (PFAS) – Naive Analyse	N = 15	N = 14⁶⁾
Tod jeglicher Ursache, n (%)	2 (13,3)	1 (7,1)
Zensierungen, n (%)	13 (86,7)	13 (92,9)
Mediane Beobachtungszeit (in Monaten)	k. A.	k. A.
Analysemethode: p-Wert		k. A.
KM-Median (in Jahren) [95%-KI]	n. e.	n. e. [5,142; n. e.]

¹⁾ Durch Selektionsmechanismen kann das Analyseset als Per-Protocol-Set interpretiert werden. Nähere Informationen dazu finden sich in Kapitel 4.2.

²⁾ Einschluss aller identifizierten Personen (retrospektiv und prospektiv). Personen, die in der Studie MCD-503 identifiziert worden sind, wurden so ausgewertet, wie sie ursprünglich eingeschlossen worden sind.

³⁾ Als Zensierungsgründe werden „Datenschnitt“ und „Lebend zum letzten Kontakt“ genannt.

⁴⁾ Berechnung mittels Log-Rank-Test.

⁵⁾ Cox-PH-Regressionsmodell mit einer Indikatorvariable bzgl. des Behandlungsstatus. Das Hazard Ratio kann interpretiert werden als das Risiko eines Ereignisses (Tod) in der natürlichen Verlaufskohorte im Vergleich zu den behandelten Patienten. Durch den beschriebenen Immortal-Time-Bias kann die PH-Annahme als nicht dargelegt angesehen werden.

⁶⁾ PFAS. Überlebenszeiten aus der KM-Schätzung aus dem ursprünglichen Studienbericht.

Abkürzungen: cPMP: zyklisches Pyranopterin-Monophosphat; EMA: European Medicines Agency; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan Meier; n. e.: nicht erreicht; PFAS: Prospektives Full Analysis Set; PH: Proportional Hazards.