

Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Atidarsagen autotemcel/OTL-200 (Libmeldy)*

Orchard Therapeutics

## **Modul 4 A**

*Behandlung der metachromatischen Leukodystrophie  
(MLD) bei Kindern*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 01.05.2021

# Inhaltsverzeichnis

|   | Seite     |
|---|-----------|
| <b>Tabellenverzeichnis .....</b>  | <b>4</b>  |
| <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>  | <b>12</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>   | <b>14</b> |
| <b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen .....</b>   | <b>18</b> |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....  | 19        |
| 4.2 Methodik .....  | 45        |
| 4.2.1 Fragestellung .....   | 45        |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....   | 50        |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung .....   | 52        |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....   | 52        |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....  | 52        |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....   | 54        |
| 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....   | 55        |
| 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....  | 56        |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....   | 56        |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....   | 57        |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen<br>Studien .....                                 | 57        |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....   | 59        |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen.....  | 66        |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....  | 67        |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....  | 68        |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....  | 70        |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....  | 72        |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel.....                      | 72        |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel .....                         | 72        |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....  | 72        |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....  | 73        |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/<br>Studienergebnisdatenbanken .....                                | 74        |
| 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....  | 75        |
| 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel.....                                   | 76        |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT<br>mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 77        |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....   | 77        |
| 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....  | 79        |
| 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....   | 80        |
| 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT .....  | 80        |
| 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....   | 84        |
| 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....  | 86        |

|              |   |     |
|--------------|---|-----|
| 4.3.2        | Weitere Unterlagen.....   | 87  |
| 4.3.2.1      | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....                                       | 87  |
| 4.3.2.1.1    | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....                                   | 87  |
| 4.3.2.1.2    | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....   | 87  |
| 4.3.2.1.3    | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....   | 88  |
| 4.3.2.1.3.1  | <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....   | 88  |
| 4.3.2.1.3.2  | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....   | 90  |
| 4.3.2.1.4    | Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....  | 90  |
| 4.3.2.2      | Nicht randomisierte vergleichende Studien.....  | 91  |
| 4.3.2.2.1    | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                          | 91  |
| 4.3.2.2.1.1  | Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....   | 92  |
| 4.3.2.2.1.2  | Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....   | 93  |
| 4.3.2.2.1.3  | Studien aus der Suche in Studienregistern/<br>Studienergebnisdatenbanken .....                                  | 95  |
| 4.3.2.2.1.4  | Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....   | 95  |
| 4.3.2.2.1.5  | Resultierender Studienpool: nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... | 96  |
| 4.3.2.2.2    | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....  | 98  |
| 4.3.2.2.2.1  | Studiendesign und Studienpopulationen .....   | 98  |
| 4.3.2.2.2.2  | Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....   | 132 |
| 4.3.2.2.3    | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....  | 134 |
| 4.3.2.2.3.1  | Gesamtüberleben – nicht randomisierte vergleichende Studien....   | 135 |
| 4.3.2.2.3.2  | Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS) – nicht randomisierte vergleichende Studien.....      | 145 |
| 4.3.2.2.3.3  | GMFC-MLD Level– nicht randomisierte vergleichende Studien.  | 155 |
| 4.3.2.2.3.4  | GMFM Score – nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 164 |
| 4.3.2.2.3.5  | Neuropsychologische Tests – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                     | 179 |
| 4.3.2.2.3.6  | Entwicklungsquotient (Performance) – weitere Untersuchungen.  | 213 |
| 4.3.2.2.3.7  | ARSA-Aktivität – nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 223 |
| 4.3.2.2.3.8  | UE – nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 252 |
| 4.3.2.2.3.9  | Therapieabbrüche aufgrund von UEs – nicht randomisierte vergleichende Studien.....                              | 267 |
| 4.3.2.2.3.10 | SUE – nicht randomisierte vergleichende Studien .....   | 271 |
| 4.3.2.2.3.11 | UE von besonderem Interesse – nicht randomisierte vergleichende Studien.....                                    | 276 |
| 4.3.2.2.3.12 | Hospitalisierungen aufgrund von UE – nicht randomisierte vergleichende Studien.....                             | 280 |
| 4.3.2.2.3.13 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 284 |
| 4.3.2.2.4    | Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                            | 303 |
| 4.3.2.3      | Weitere Untersuchungen.....   | 304 |
| 4.3.2.3.1    | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....   | 304 |
| 4.3.2.3.2    | Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....   | 304 |
| 4.3.2.3.3    | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....  | 305 |

|  |   |            |
|--|---|------------|
| 4.3.2.3.3.1  | <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....   | 305        |
| 4.3.2.3.3.2  | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....   | 306        |
| 4.3.2.3.4  | Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....  | 306        |
| 4.4  | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....  | 306        |
| 4.4.1  | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....  | 306        |
| 4.4.2  | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit<br>und Ausmaß.....  | 307        |
| 4.4.3  | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer<br>Zusatznutzen besteht .....  | 328        |
| 4.5  | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....  | 328        |
| 4.5.1  | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....   | 328        |
| 4.5.2  | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und<br>weiterer Untersuchungen.....  | 328        |
| 4.5.3  | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da<br>valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ..... | 329        |
| 4.5.4  | Verwendung von Surrogatendpunkten .....   | 329        |
| 4.6  | Referenzliste.....  | 331        |
| <b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>  |   | <b>334</b> |
| <b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/<br/>Studienergebnisdatenbanken.....</b>  |   | <b>338</b> |
| <b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente<br/>mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b> |   | <b>340</b> |
| <b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in<br/>Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>            |   | <b>341</b> |
| <b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte<br/>vergleichende Studie und weitere Untersuchungen.....</b>               |   | <b>343</b> |
| <b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>   |   | <b>367</b> |
| <b>Anhang 4-G : Direkte statistische Outputs – IDS .....</b>   |   | <b>407</b> |
| <b>Anhang 4-H : Direkte statistische Outputs – Studie 201222 .....</b>   |   | <b>408</b> |

**Tabellenverzeichnis**

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Tabelle 4-1: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse des IDS (Mortalität und Morbidität) .....   | 27           |
| Tabelle 4-2: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse des IDS (Sicherheit).....   | 38           |
| Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien .....   | 51           |
| Tabelle 4-4: IDS und Studie 201222 – Patientencharakteristika zu Baseline .....   | 59           |
| Tabelle 4-5: Klinisch relevante Level der GMFC-MLD .....  | 62           |
| Tabelle 4-6: Matrix a priori und post hoc definierte Subgruppen (IDS und Studie 201222) ..  | 69           |
| Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 73           |
| Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....          | 73           |
| Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... | 75           |
| Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 76           |
| Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 77           |
| Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 78           |
| Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 79           |
| Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 79           |
| Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 80           |
| Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 80           |
| Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....   | 83           |
| Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 83           |
| Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 84           |
| Tabelle 4-20 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....  | 85           |
| Tabelle 4-21: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> .....  | 86           |
| Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....   | 88           |

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 4-23: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....   | 88  |
| Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....  | 89  |
| Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....   | 89  |
| Tabelle 4-26: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....  | 89  |
| Tabelle 4-27: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 92  |
| Tabelle 4-28: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....          | 93  |
| Tabelle 4-29: Relevante Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche .....  | 94  |
| Tabelle 4-30: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... | 95  |
| Tabelle 4-31: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 96  |
| Tabelle 4-32: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 97  |
| Tabelle 4-33: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 99  |
| Tabelle 4-34: Charakterisierung der Interventionen – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 104 |
| Tabelle 4-35: IDS – Zusammenfassung der Charakteristika des Arzneimittels .....  | 107 |
| Tabelle 4-36: Studie 201222 – Zusammenfassung der Charakteristika des Arzneimittels....  | 109 |
| Tabelle 4-37: IDS – Baseline-Charakteristika der Studienpopulationen – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...  | 111 |
| Tabelle 4-38: Studie 201222 – Baseline-Charakteristika der Studienpopulationen – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...                              | 116 |
| Tabelle 4-39: Analysepopulationen pro Endpunkt für IDS und Studie 201222 .....   | 126 |
| Tabelle 4-40: IDS – Patienten Disposition der mit OTL-200 behandelten Gesamtpopulation des IDS.....  | 129 |
| Tabelle 4-41: Studie 201222 – Patienten Disposition der mit OTL-200 behandelten Gesamtpopulation der Studie 201222 .....   | 129 |
| Tabelle 4-42: IDS – Dauer des Follow-Up nach Gentherapie .....   | 130 |
| Tabelle 4-43: Studie 201222 – Dauer des Follow-Up nach Gentherapie .....   | 131 |
| Tabelle 4-44: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Studien.....   | 132 |
| Tabelle 4-45: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studie .....  | 134 |

|   |     |
|---|-----|
| Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtüberleben“ .....   | 135 |
| Tabelle 4-47: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ – nicht randomisierte vergleichende Studien .....   | 136 |
| Tabelle 4-48: IDS – Ergebnisse für „Überlebensrate“, nicht randomisierte vergleichende Studien.....   | 137 |
| Tabelle 4-49: IDS – Ergebnisse für „Alter zum Zeitpunkt des Todes“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....   | 138 |
| Tabelle 4-50: Studie 201222 – Ergebnisse für „Überlebensrate“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 140 |
| Tabelle 4-51: Studie 201222 – Ergebnisse für „Alter bis zum Zeitpunkt des Todes“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....   | 141 |
| Tabelle 4-52: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Überlebensrate“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....   | 143 |
| Tabelle 4-53: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Alter zum Zeitpunkt des Todes“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 143 |
| Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts „Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS)“ .....   | 145 |
| Tabelle 4-55: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS)“ – weitere Untersuchungen .....                                | 146 |
| Tabelle 4-56: IDS – Ergebnisse für „Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS)“, nicht randomisierte vergleichende Studien.....                              | 147 |
| Tabelle 4-57: IDS – Ergebnisse für „Alter bis zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....      | 148 |
| Tabelle 4-58: Studie 201222 – Ergebnisse für „Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS)“, nicht randomisierte vergleichende Studien.....                    | 150 |
| Tabelle 4-59: 201222 – Ergebnisse für „Alter bis zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....   | 150 |
| Tabelle 4-60: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS)“, nicht randomisierte vergleichende Studien.....                         | 153 |
| Tabelle 4-61: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Alter bis zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“, nicht randomisierte vergleichende Studien ..... | 153 |
| Tabelle 4-62: Operationalisierung des Endpunkts „GMFC-MLD Level“ .....  | 155 |
| Tabelle 4-63: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „GMFC-MLD Level“ – nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 156 |
| Tabelle 4-64: IDS – Ergebnisse für „GMFC-MLD Level Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 157 |
| Tabelle 4-65: IDS – Ergebnisse für „Alter bis zum Zeitpunkt des GMFC-MLD Level $\geq 5$ “, nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                  | 158 |
| Tabelle 4-66: Studie 201222 – Ergebnisse für „GMFC-MLD Level Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 160 |

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 4-67: Studie 201222 – Ergebnisse für „Alter bis zum GMFC-MLD Level $\geq 5$ “, nicht randomisierte vergleichende Studien .....                         | 160 |
| Tabelle 4-68: IDS/MSAS – Ergebnisse für „GMFC-MLD Level Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 162 |
| Tabelle 4-69: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Alter bis zum Zeitpunkt des GMFC-MLD Level $\geq 5$ “, nicht randomisierte vergleichende Studien .....                | 162 |
| Tabelle 4-70: Operationalisierung des Endpunkts „GMFM Score“ .....   | 164 |
| Tabelle 4-71: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „GMFM Score“ – nicht randomisierte vergleichende Studien .....   | 165 |
| Tabelle 4-72: IDS – Ergebnisse für „GMFM Score (%) zu Jahr 2 und Jahr 3“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                      | 166 |
| Tabelle 4-73: Studie 201222 – Ergebnisse für „GMFM Score (%) zu Jahr 2 und Jahr 3“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....                            | 171 |
| Tabelle 4-74: IDS/MSAS – Ergebnisse für „GMFM Score (%) zu Jahr 2 und Jahr 3“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                 | 175 |
| Tabelle 4-75: Operationalisierung des Endpunkts „Neuropsychologische Tests“.....   | 179 |
| Tabelle 4-76: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Neuropsychologische Tests“ – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                | 182 |
| Tabelle 4-77: IDS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Gesamt-IQ Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....                          | 183 |
| Tabelle 4-78: IDS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Gesamt-IQ Score“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....                              | 184 |
| Tabelle 4-79: IDS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien..... | 185 |
| Tabelle 4-80: IDS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index Score“, nicht randomisierte vergleichende Studien .        | 186 |
| Tabelle 4-81: IDS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Arbeitsgedächtnis-Index Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....            | 187 |
| Tabelle 4-82: IDS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Arbeitsgedächtnis-Index Score“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....                | 188 |
| Tabelle 4-83: IDS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verbaler IQ Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....                        | 189 |
| Tabelle 4-84: IDS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verbaler IQ Score“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....                            | 190 |
| Tabelle 4-85: IDS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Performance Score Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....                  | 191 |
| Tabelle 4-86: IDS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Performance Score“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....                            | 192 |
| Tabelle 4-87: Studie 201222 – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Gesamt IQ Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....                | 193 |



|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 4-88: Studie 201222 – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Gesamt IQ Score“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....                              | 194 |
| Tabelle 4-89: Studie 201222 – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien..... | 195 |
| Tabelle 4-90: Studie 201222 – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index Score“, nicht randomisierte vergleichende Studien .        | 196 |
| Tabelle 4-91: Studie 201222 – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Arbeitsgedächtnis-Index Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....            | 197 |
| Tabelle 4-92: Studie 201222 – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Arbeitsgedächtnis-Index Score“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....                | 198 |
| Tabelle 4-93: Studie 201222 – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verbaler IQ Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....                        | 199 |
| Tabelle 4-94: Studie 201222 – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verbaler IQ Score“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....                            | 200 |
| Tabelle 4-95: Studie 201222 – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Performance Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....                        | 201 |
| Tabelle 4-96: Studie 201222 – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Performance Score“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....                            | 202 |
| Tabelle 4-97: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Gesamt IQ Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....                               | 203 |
| Tabelle 4-98: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Gesamt IQ Score“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                   | 204 |
| Tabelle 4-99: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien.....      | 205 |
| Tabelle 4-100: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index Score“, nicht randomisierte vergleichende Studien .            | 206 |
| Tabelle 4-101: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Arbeitsgedächtnis-Index Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....                | 207 |
| Tabelle 4-102: IDS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Arbeitsgedächtnis-Index Score“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....                         | 208 |
| Tabelle 4-103: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verbaler IQ Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....                            | 209 |
| Tabelle 4-104: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verbaler IQ Score“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                | 210 |
| Tabelle 4-105: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Performance Score Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....                      | 211 |
| Tabelle 4-106: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Performance Score“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                | 212 |
| Tabelle 4-107: Operationalisierung des Endpunkts „Entwicklungsquotient (Performance)“  | 213 |

|   |     |
|---|-----|
| Tabelle 4-108: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Entwicklungsquotient (Performance)“ – weitere Untersuchungen .....  | 215 |
| Tabelle 4-109: IDS – Ergebnisse für „Entwicklungsquotient (Performance Score) – Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....   | 216 |
| Tabelle 4-110: IDS – Ergebnisse für „Entwicklungsquotient (Performance Score)“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....   | 217 |
| Tabelle 4-111: Studie 201222 – Ergebnisse für „Entwicklungsquotient (Performance Score) – Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....   | 218 |
| Tabelle 4-112: Studie 201222 – Ergebnisse für „Entwicklungsquotient (Performance Score)“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....   | 219 |
| Tabelle 4-113: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Entwicklungsquotient (Performance Score) – Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 220 |
| Tabelle 4-114: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Entwicklungsquotient (Performance Score)“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 221 |
| Tabelle 4-115: Operationalisierung von „ARSA-Aktivität“ .....   | 223 |
| Tabelle 4-116: Verzerrungsaspekte für „ARSA-Aktivität“ – nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 224 |
| Tabelle 4-117: IDS – Ergebnisse für „ARSA Aktivität bis Jahr 3“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 225 |
| Tabelle 4-118: Studie 201222 – Ergebnisse für „ARSA-Aktivität bis Jahr 3“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 228 |
| Tabelle 4-119: IDS/MSAS – Ergebnisse für „ARSA-Aktivität bis Jahr 3“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....   | 231 |
| Tabelle 4-120: IDS – Ergebnisse für „Langzeitdaten ARSA-Aktivität bis Jahr 7“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 234 |
| Tabelle 4-121: Studie 201222 – Ergebnisse für „Langzeitdaten ARSA-Aktivität bis Jahr 7“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 240 |
| Tabelle 4-122: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Langzeitdaten ARSA-Aktivität bis Jahr 7“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....   | 246 |
| Tabelle 4-123: Operationalisierung des Endpunkts „UE“ .....   | 252 |
| Tabelle 4-124: Verzerrungsaspekte des Endpunkts „UE“ – nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 253 |
| Tabelle 4-125: IDS – Ergebnisse für „Patienten mit mindestens einem UE“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 254 |
| Tabelle 4-126: IDS – Ergebnisse für „Zeit bis zum Erleiden eines UE“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....   | 254 |
| Tabelle 4-127: IDS – Ergebnisse für „Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT, das bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftrat“, nicht randomisierte vergleichende Studien ..... | 255 |
| Tabelle 4-128: IDS – Ergebnisse für „Patienten mit mindestens einem milden UE“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....   | 259 |

|   |     |
|---|-----|
| Tabelle 4-129: IDS – Ergebnisse für „Zeit bis zum Erleiden eines milden UE“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 260 |
| Tabelle 4-130: IDS – Ergebnisse für „Patienten mit mindestens einem schweren UE“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....   | 261 |
| Tabelle 4-131: IDS – Ergebnisse für „Zeit bis zum Erleiden eines schweren UE“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 261 |
| Tabelle 4-132: IDS – Ergebnisse für „Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT, das bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftrat“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 262 |
| Tabelle 4-133: IDS – Ergebnisse für „Patienten mit mindestens einem schweren UE nach SOC und PT, das bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftrat“, nicht randomisierte vergleichende Studien ..... | 264 |
| Tabelle 4-134: Operationalisierung des Endpunkts „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“  | 267 |
| Tabelle 4-135: Verzerrungsaspekte des Endpunkts „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ – nicht randomisierte vergleichende Studien .....   | 268 |
| Tabelle 4-136: IDS – Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 269 |
| Tabelle 4-137: IDS – Ergebnisse für „Zeit bis Therapieabbruch aufgrund eines UEs“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 269 |
| Tabelle 4-138: IDS – Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von UEs nach SOC und PT“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 270 |
| Tabelle 4-139: Operationalisierung des Endpunkts „SUE“ .....  | 271 |
| Tabelle 4-140: Verzerrungsaspekte des Endpunkts „SUE“ – nicht randomisierte vergleichende Studien .....   | 272 |
| Tabelle 4-141: IDS – Ergebnisse für „Patienten mit mindestens einem SUE“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....   | 272 |
| Tabelle 4-142: IDS – Ergebnisse für „Zeit bis zum Erleiden eines SUE“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 273 |
| Tabelle 4-143: IDS – Ergebnisse für „Patienten mit mindestens einem SUE nach SOC und PT, das bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftrat“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....         | 274 |
| Tabelle 4-144: Operationalisierung des Endpunkts „UE von besonderem Interesse“ .....  | 276 |
| Tabelle 4-145: Verzerrungsaspekte des Endpunkts „UEs von besonderem Interesse“ – nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 277 |
| Tabelle 4-146: IDS – Ergebnisse für „Patienten mit mindestens einem UE von besonderem Interesse nach SOC und PT“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....   | 278 |
| Tabelle 4-147: Operationalisierung des Endpunkts „Hospitalisierungen aufgrund von UE“   | 280 |
| Tabelle 4-148: Verzerrungsaspekte des Endpunkts „Hospitalisierung aufgrund von UE“ – nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 281 |
| Tabelle 4-149: IDS – Ergebnisse für „Patienten mit mindestens einem zur Hospitalisierung führenden UE“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....   | 282 |

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 4-150: IDS – Ergebnisse für „Zeit bis zum Erleiden eines zur Hospitalisierung führenden UE“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....                         | 282 |
| Tabelle 4-151: Matrix a priori und post hoc definierte Subgruppen (IDS und Studie 201222) .....  | 284 |
| Tabelle 4-152: IDS – Anforderungen Subgruppenanalyse .....   | 286 |
| Tabelle 4-153: Studie 201222 – Anforderungen Subgruppenanalyse .....   | 287 |
| Tabelle 4-154: IDS – Ergebnisse der Interaktionstests je Endpunkt und Effektmodifikator. 290   |     |
| Tabelle 4-155: IDS – Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“; Merkmal Krankheitstyp .....  | 293 |
| Tabelle 4-156: IDS – Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Alter bis zum Zeitpunkt des Todes“; Merkmal Krankheitstyp .....                                      | 295 |
| Tabelle 4-157: IDS – Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Alter bis zum Zeitpunkt des Todes oder schwere motorische Beeinträchtigung“; Merkmal Geschlecht .... | 297 |
| Tabelle 4-158: IDS – Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Alter bis zum Zeitpunkt des Todes oder schwere motorische Beeinträchtigung“; Merkmal Krankheitstyp   | 299 |
| Tabelle 4-159: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Alter bis zum Zeitpunkt des GMFC-MLD Level $\geq 5$ “; Merkmal Geschlecht.....                             | 301 |
| Tabelle 4-160: Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien.....   | 303 |
| Tabelle 4-161: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..   | 305 |
| Tabelle 4-162: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....  | 305 |
| Tabelle 4-163: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse des IDS (Mortalität und Morbidität) .....  | 310 |
| Tabelle 4-164: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse des IDS (Sicherheit).....  | 321 |
| Tabelle 4-165: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....                                    | 328 |
| Tabelle 4-166 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 201222 .....  | 343 |
| Tabelle 4-167 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CUP 206258 + HE 205029 (EAP) .....  | 352 |
| Tabelle 4-168 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CUP 207394 (EAP) .....  | 360 |
| Tabelle 4-169 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für das IDS und Studie 201222 .....   | 368 |

**Abbildungsverzeichnis**

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Abbildung 4-1: IDS – Ergebnisse für „Mittelwertveränderung ARSA-Aktivität über die Zeit (bis Jahr 7)“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 36           |
| Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                       | 74           |
| Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                  | 94           |
| Abbildung 4-4: Auswertungsschema IDS .....  | 121          |
| Abbildung 4-5: Studienverlauf Studie 201222 für den Behandlungsarm mit OTL-200.....   | 122          |
| Abbildung 4-6: IDS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter zum Zeitpunkt des Todes“, nicht randomisierte vergleichende Studien.....  | 139          |
| Abbildung 4-7: Studie 201222 – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter zum Zeitpunkt des Todes“, nicht randomisierte vergleichende Studien.....  | 142          |
| Abbildung 4-8: IDS/MSAS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter zum Zeitpunkt des Todes“, nicht randomisierte vergleichende Studien.....   | 144          |
| Abbildung 4-9: IDS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter bis zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....            | 149          |
| Abbildung 4-10: Studie 201222 – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter bis zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“, nicht randomisierte vergleichende Studien ..... | 151          |
| Abbildung 4-11: IDS/MSAS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter bis zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....      | 154          |
| Abbildung 4-12: IDS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter bis zum Zeitpunkt des GMFC-MLD Level $\geq 5$ “, nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                       | 159          |
| Abbildung 4-13: Studie 201222 – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter bis zum Zeitpunkt des GMFC-MLD Level $\geq 5$ “, nicht randomisierte vergleichende Studien.....                              | 161          |
| Abbildung 4-14: IDS/MSAS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter bis zum Zeitpunkt des GMFC-MLD Level $\geq 5$ “, nicht randomisierte vergleichende Studien.....                                   | 163          |
| Abbildung 4-15: IDS – Ergebnisse für „Mittelwertveränderung der ARSA-Aktivität über die Zeit (bis Jahr 3)“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....   | 227          |
| Abbildung 4-16: Studie 20122 – Ergebnisse für „Mittelwertveränderung ARSA-Aktivität über die Zeit (bis Jahr 3)“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 230          |
| Abbildung 4-17: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Mittelwertveränderung ARSA-Aktivität über die Zeit (bis Jahr 3)“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 233          |
| Abbildung 4-18: IDS – Ergebnisse für „Mittelwertveränderung ARSA-Aktivität über die Zeit (bis Jahr 7)“, nicht randomisierte vergleichende Studien .....   | 239          |

|   |     |
|---|-----|
| Abbildung 4-19: Studie 201222 – Ergebnisse für „Mittelwertveränderung ARSA-Aktivität über die Zeit (bis Jahr 7)“, nicht randomisierte vergleichende Studien.....          | 245 |
| Abbildung 4-20: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Mittelwertveränderung ARSA-Aktivität über die Zeit (bis Jahr 7)“, nicht randomisierte vergleichende Studien.....               | 251 |
| Abbildung 4-21: IDS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Erleiden eines UE“.....   | 255 |
| Abbildung 4-22: IDS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Erleiden eines milden UE“.....  | 260 |
| Abbildung 4-23: IDS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Erleiden eines schweren UE“.....  | 262 |
| Abbildung 4-24: IDS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“.....  | 270 |
| Abbildung 4-25: IDS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Erleiden eines SUE“.....  | 274 |
| Abbildung 4-26: IDS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Erleiden eines zur Hospitalisierung führenden UE“.....  | 283 |
| Abbildung 4-27: IDS – Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Alter bis zum Zeitpunkt des Todes“, Merkmal Krankheitstyp.....  | 296 |
| Abbildung 4-28: IDS – Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Alter bis zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“, Merkmal Geschlecht.....    | 298 |
| Abbildung 4-29: IDS – Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Alter bis zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“, Merkmal Krankheitstyp..... | 300 |
| Abbildung 4-30: IDS – Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Alter bis zum Zeitpunkt des GMFC-MLD Level $\geq 5$ “, Merkmal Geschlecht.....                                | 302 |
| Abbildung 4-31: IDS – Ergebnisse für „Mittelwertveränderung ARSA-Aktivität über die Zeit (bis Jahr 7)“, nicht randomisierte vergleichende Studien.....                    | 319 |
| Abbildung 4-32: Patientenfluss in der Studie 201222.....  | 352 |
| Abbildung 4-33: Patientenfluss in der Studie CUP 206258 + HE 205029 (EAP).....  | 360 |
| Abbildung 4-34: Patientenfluss in der Studie CUP 207394 (EAP).....  | 366 |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| AAA              | Anti-ARSA-Antikörper  |
| AESI             | Adverse Events of Special Interest (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) |
| AMIS             | Arzneimittel-Informationssystem   |
| AM-NutzenV       | Arzneimittel-Nutzenverordnung   |
| ARR              | Absolute Risikoreduktion  |
| ARSA             | Arylsulfatase A   |
| AUC              | Area under the curve (Fläche unter der Kurve)   |
| BM               | Bone Marrow (Knochenmark)   |
| BMI              | Body-Mass-Index   |
| BSC              | Best Supportive Care  |
| CD               | Cluster of Differentiation (Unterscheidungsgruppen)                                   |
| CFU-C            | Colony-Forming Units in Culture (Koloniebildende Einheiten in der Kultur)             |
| COMP             | Committee for Orphan Medicinal Products   |
| CONSORT          | Consolidated Standards of Reporting Trials  |
| CP               | Cerebral Palsy  |
| CSP              | Clinical Study Protocol (Klinisches Studienprotokoll)                                 |
| CTC              | Common Toxicity Criteria  |
| CTCAE            | Common Terminology Criteria for Adverse Events  |
| CTR              | Clinical Trial Register   |
| CUP              | Compassionate Use Program   |
| CVb              | between-subject Coefficient of Variance   |
| DIMDI            | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation                                     |
| DQ               | Developmental quotient (Entwicklungsquotient)   |
| EAP              | Early Access Program  |
| EG               | Europäische Gemeinschaft  |
| EJ               | Early Juvenile (frühjuvenil)  |
| EMA              | European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)                          |
| EPAR             | European Public Assessment Report   |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss   |

|          |  |
|----------|--|
| GMFC-MLD | Gross Motor Function Classification in MLD   |
| GMFM     | Gross Motor Function Measure   |
| HE       | Hospital Exemption   |
| HRQoL    | Health-Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)                  |
| HSPC     | Haematopoietic Stem and Progenitor Cell (Hämatopoetische Stamm- und Vorläuferzellen) |
| ICTRP    | International Clinical Trials Registry Platform                                      |
| IDS      | Integrated Data Set (integrierte Analyse)  |
| IQ       | Intelligenzquotient  |
| IQWiG    | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen                     |
| ITT      | Intention to treat   |
| KI       | Konfidenzintervall   |
| LI       | Late infantile (spätinfantil)  |
| LLOQ     | Lower limit of quantification (untere Nachweisgrenze)                                |
| LS       | Least squares  |
| LVV      | Lentiviraler Vektor  |
| MAC      | Myeloablative conditioning (myeloablatives Konditionierungsschema)                   |
| MAS      | Matched Analysis Set   |
| Max      | Maximum  |
| MD       | Mean Difference (Mittelwertdifferenz)  |
| MedDRA   | Medical Dictionary for Regulatory Activities   |
| Min      | Minimum  |
| MLD      | Metachromatische Leukodystrophie   |
| MMRM     | Mixed effect Model Repeat Measurement  |
| MNC      | Mononuclear cells (Mononukleäre Zellen)  |
| mPB      | Mobilisiertes peripheres Blut  |
| MRT      | Magnet-Resonanz-Tomographie  |
| MSAS     | Matched Sibling Analysis Set   |
| MTC      | Mixed Treatment Comparison   |
| MW       | Mittelwert   |
| n        | Anzahl der Patienten in der Analyse  |
| N        | Anzahl der Patienten   |



|           |  |
|-----------|--|
| NA        | Not available  |
| NCV       | Nerve Conduction Velocity (Nervenleitgeschwindigkeit)                                      |
| NHx       | Natural History (Natürlicher Verlauf)  |
| OD        | Orphan Designation   |
| OR        | Odds Ratio   |
| PB        | Peripheral Blood (Peripheres Blut)   |
| PBMC      | Peripheral Blood Mononuclear Cells (mononukleären Zellen des peripheren Blutes)            |
| PNS       | Peripheres Nervensystem  |
| PSM       | Propensity Score Matching  |
| PT        | Preferred Terms nach MedDRA  |
| RCL       | Replication competent lentivirus (Replikationskompetentes Lentivirus)                      |
| RCT       | Randomized Controlled Trial  |
| REML      | Restricted-Maximum-Likelihood  |
| RR        | Relatives Risiko   |
| SAWP      | Scientific Advice Working Party (Arbeitsgruppe für wissenschaftliche Beratung)             |
| SD        | Standard Deviation (Standardabweichung)  |
| SE        | Standard Error (Standardfehler)  |
| SGB       | Sozialgesetzbuch   |
| SMAC      | sub-myeloablative conditioning (sub-myeloablative Konditionierung)                         |
| sMFS      | Severe motor impairment-free survival (Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung) |
| SMQs      | Standardised MedDRA Queries  |
| SmPC      | Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)        |
| SOC       | System Organ Class (Systemorganklasse)   |
| STE       | Surrogate Threshold Effects  |
| STROBE    | Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology                       |
| SUE       | Schwerwiegendes UE   |
| TIGET-NHx | Telethon Institute for Gene Therapy Natural History  |

|       |   |
|-------|---|
| TREND | Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design |
| TRT   | Treatment   |
| UE    | Unerwünschtes Ereignis  |
| VCN   | Vector Copy Number (Vektorkopienanzahl)                         |
| VerfO | Verfahrensordnung   |
| WHO   | World Health Organization                                       |
| WISC  | Wechsler Intelligence Scale for Children                        |
| WPPSI | Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence            |
| ZNS   | Zentrales Nervensystem  |
| zVT   | Zweckmäßige Vergleichstherapie                                  |

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Quantifizierung des Zusatznutzens von Atidarsagen autotemcel (Handelsname: Libmeldy), nachfolgend OTL-200 genannt, zur Behandlung von metachromatischer Leukodystrophie (MLD) gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V und § 12 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA).

OTL-200 wurde für die Indikation MLD am 13.05.2007 als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden („Orphan Drug“) durch die Europäische Kommission ausgewiesen. Dieser Status wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens bestätigt [1; 2].

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen gilt durch die Zulassung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

OTL-200 wird angewendet zur Behandlung von MLD, die durch Mutationen in beiden Allelen des Gens für die Arylsulfatase A (ARSA) gekennzeichnet ist, welche zu einer Verringerung der enzymatischen Aktivität von ARSA führen. OTL-200 ist bei Kindern mit im späten Säuglings- (late infantile, LI) oder frühen Kindesalter (early juvenile, EJ) auftretenden Formen, ohne klinische Manifestation der Erkrankung, sowie bei Kindern mit der im frühen Kindesalter auftretenden Form mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung (siehe Abschnitt 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [Summary of Product Characteristics, SmPC]) zugelassen [3]. Patienten, die sich in der schnell fortschreitenden Phase der Erkrankung befinden, sind von der Behandlung mit OTL-200 ausgeschlossen.

Das Krankheitsbild wird in eine präsymptomatische Phase mit normaler motorischer und kognitiver Entwicklung, gefolgt von einer symptomatischen Phase mit dem Auftreten der ersten Symptome eingeteilt. Nach Auftreten der ersten Symptome folgt ein Entwicklungsplateau, das bei der früheinsetzenden MLD (LI und EJ) kurz und bei der späteinsetzenden MLD länger und variabler ist [4]. Die sich daran anschließende schnell fortschreitende Phase ist gekennzeichnet durch eine progrediente Demyelinisierung und Neurodegeneration sowie den daraus resultierenden Verlust motorischer und kognitiver Funktionen. Dieser Verlust ist ausschlaggebend für die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten, da hiermit ein stetig zunehmender Grad der Behinderung auf körperlicher und geistiger Ebene sowie daraus resultierend entsprechende Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens verbunden sind. Die Erkrankung führt – unabhängig vom Alter bei Auftreten der ersten Symptome und dem damit verbundenen zeitlichen Verlauf – mit Eintritt in die schnell fortschreitende Phase unweigerlich zu einem Verlust der Hirnfunktion und schließlich zum Tod [5]. Der Tod tritt bei der früheinsetzenden Ausprägung der MLD üblicherweise innerhalb von wenigen Jahren nach Einsetzen der Symptome ein. Das mittlere Todesalter dieser Patienten liegt in Abhängigkeit vom Alter zum Zeitpunkt des Erkrankungsbeginns für LI-Patienten bei 4,2 Jahren und für

juvenile MLD-Patienten bei 17,4 Jahren [6]. Das mittlere Todesalter der juvenilen Patienten umfasst EJ-Patienten sowie Patienten mit späteinsetzender juveniler MLD. Die späteinsetzende juvenile MLD ist weniger progredient und ist nicht Bestandteil der Zulassung von OTL-200.

Die MLD wird aufgrund eines fehlenden Neugeborenen-Screenings häufig erst durch bereits erkrankte ältere Geschwisterkinder identifiziert. Im Evidenzkörper ist eine Geschwisterkinderanalyse enthalten, die durchgeführt wurde, um weitere unterstützende Evidenz für den Zulassungsprozess zu generieren.

Folgende Fragestellung wird im vorliegenden Dossier untersucht:

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von OTL-200 für die untersuchte Gesamtpopulation der MLD-Patienten unter Berücksichtigung des Evidenzkörpers zu den patientenrelevanten Endpunkten in Bezug auf Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit zu bewerten?

### **Datenquellen**

Der Evidenzkörper von OTL-200 beruht auf einer klinischen Studie (Studie 201222) und drei Early Access Programmen (EAPs). Zur Quantifizierung des Zusatznutzens von OTL-200 für die untersuchte Gesamtpopulation der MLD-Patienten werden die Ergebnisse des Evidenzkörpers anhand einer integrierten Analyse (Integrated Data Set, IDS) im Modul 4A präsentiert. Die Verwendung des IDS wurde von der Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation (Kinder in der frühen Phase der im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden MLD), der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien [4].

Es kommt hinzu, dass die Bewertung in der Studie 201222 und den EAPs vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt wurde und so die im Rahmen der EAPs erzeugten klinischen Daten hinsichtlich ihrer Evidenzstärke mit denen der Studie 201222 vergleichbar sind.

OTL-200 wurde initial als frisch hergestelltes Arzneimittel entwickelt, das nun als kryokonservierte Formulierung zur Verfügung stehen wird. Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurde die Vergleichbarkeit zwischen der frischen und kryokonservierten Formulierung bestätigt [4].

### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Die Ein- und Ausschlusskriterien basieren auf der untersuchten Gesamtpopulation der MLD-Patienten und sind Tabelle 4-3 gelistet. Das Einschlusskriterium bezüglich der Population ist bei mindestens 80 % der untersuchten Gesamtpopulation erfüllt.

Eine Einschränkung hinsichtlich der Vergleichstherapie wurde nicht vorgenommen, da für OTL-200 als Orphan Drug keine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt ist. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V und § 12 der VerfO des G-BA besteht der Nutzen eines Arzneimittels in seinem patientenrelevanten therapeutischen Effekt, vor allem in der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [7]. Daher werden nur Studien eingeschlossen, die Ergebnisse zu mindestens einem als patientenrelevant eingestuften Endpunkt enthalten.

### **Untersuchte Gesamtpopulation der MLD-Patienten**

Die untersuchte Gesamtpopulation der MLD-Patienten setzt sich aus dem IDS des Evidenzkörpers zusammen und besteht aus

- der pivotalen Studie 201222: eine nicht-randomisierte, laufende, offene, prospektive, vergleichende (nicht-parallele Kontrolle), monozentrische Studie mit an früheinsetzender (d. h. im späten Säuglingsalter [LI] oder frühen Kindesalter [EJ] auftretender) MLD erkrankten Kindern (n = 20),
- dem Compassionate Use Program (CUP) 207394 (n = 1),
- dem CUP 206258 (n = 5)
- und dem Hospital Exemption (HE) Program HE 205029 (n = 3).

Das bisherige Fehlen effektiver kurativer Therapien führt zu einem hohen medizinischen Bedarf bei allen MLD-Patienten, insbesondere bei den jüngsten Patienten, die an den aggressivsten Varianten der Erkrankung leiden. Deswegen wurde prospektiv der Vergleich der Daten aus den offenen Studien mit denen von Patienten einer natürlichen Verlaufsstudie geplant.

Als Vergleichsarm in der Studie 201222 werden Daten von Patienten aus einer Studie zum natürlichen Verlauf verwendet (TIGET Natural History, TIGET-NHx; N = 31 Patienten). Die Patienten wurden ab 2002 in den TIGET-NHx-Studienarm eingeschlossen. Hierbei handelt es sich um Patienten, die am selben Studienstandort wie Patienten der Studie 201222 und den EAPs betreut wurden, aber nicht für eine Teilnahme an einer dieser Studien bzw. Programme geeignet waren. Die Daten des TIGET-NHx-Studienarms sind eine Mischung aus Querschnitts- und Längsschnittdaten, wobei einige Patienten Daten zu mehreren Zeitpunkten aufwiesen, während von anderen Patienten nur Daten zu jeweils einem Zeitpunkt vorlagen. Dies kann daran liegen, dass die Patienten aufgrund der schnell fortschreitenden Erkrankung nicht in der Lage waren, zu den Studienbesuchen zu reisen, und/oder verstarben. Zusätzlich zu den

prospektiven Daten nach Studieneinschluss standen für einige Patienten retrospektive Daten zur Verfügung, die vor Studieneinschluss erhoben und für Analysen verwendet wurden.

Das Design der Studie 201222 wurde von der EMA aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und des Orphan-Status von OTL-200 akzeptiert [4]. Im Zulassungsprozess von OTL-200 wurde die Vergleichsgruppe der natürlichen Verlaufsstudie anerkannt, da sie der behandelten Interventionsgruppe in Bezug auf Krankheitsstadium, Alter und Genotyp entspricht [4].

Da der Vergleich mit der externen Kontrollgruppe prospektiv geplant war, wird sowohl das IDS des Evidenzkörpers als auch die Studie 201222 im Rahmen dieses Dossiers als nicht randomisierte vergleichende Studie eingestuft.

Die Ergebnisse des IDS werden für die patientenrelevanten Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit dargestellt.

### **Mortalität**

Die Dimension Mortalität wurde wie folgt abgebildet:

- Überlebensrate
- Alter bis zum Zeitpunkt des Todes

### **Morbidität**

Die Beurteilung der Morbidität erfolgt anhand der folgenden motorischen und kognitiven Endpunktkategorien:

- a) Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (severe motor impairment-free survival, sMFS)
  - Überlebensrate ohne schwere motorische Beeinträchtigung
  - Alter zum Zeitpunkt einer schweren motorischen Beeinträchtigung oder Tod
- b) Gross Motor Function Classification MLD (GMFC-MLD) Level
  - Anzahl der Responder (Responseschwelle: GMFC-MLD Level < 5)
  - Alter bis zum GMFC-MLD Level  $\geq 5$
- c) Gross Motor Function Measure (GMFM) Score
  - Mittelwertvergleiche im GMFM-Total Score und den fünf Domänen zu Jahr 2 und Jahr 3

## d) Neuropsychologische Tests:

- Anzahl der Responder (Responseschwelle > 55)
- Mittelwertverlauf über die Zeit

Die Darstellung erfolgt für die folgenden neuropsychologischen Tests:

- Gesamt-Intelligenzquotient (IQ)
- Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index IQ
- Arbeitsgedächtnis-Index IQ
- Verbaler IQ
- Performance Score IQ

## e) Entwicklungsquotient (Developmental Quotient, DQ) Performance

- Anzahl der Responder (Responseschwelle  $\geq$  85)
- Mittelwertvergleich zu Jahr 2 und Jahr 3

Ergänzend zu den oben genannten Endpunkten dient die Erfassung der ARSA-Aktivität über die Zeit als indirekter Nachweis für ein erfolgreiches nachhaltiges Multiliniien-Engraftment, da auf diese Weise gezeigt werden kann, dass die genetisch veränderten Zellen das ARSA-Gen exprimieren und supra-physiologische Mengen an ARSA-Enzym produzieren. Es kommt zu einer Neubesiedelung (Engraftment) des hämatopoetischen Kompartiments mit diesen Zellen und anschließender Regeneration der genetisch veränderten Zellen.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde im Evidenzkörper nicht direkt erfasst. Die Daten zu schulischen Leistungen und durch die Eltern berichtete Beobachtungen zeigen, dass die Patienten die gleichen Leistungen erbringen, wie gesunde Gleichaltrige und ihren täglichen Aktivitäten ohne besondere Unterstützung nachgehen können.



## Sicherheit

Die Beurteilung der Sicherheit erfolgt über die folgenden Endpunkte:

- a) Unerwünschte Ereignisse (UE)
- b) Therapieabbrüche aufgrund von UE
- c) Schwerwiegende UE (SUE)
- d) Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest, AESI)
- e) Rate der Hospitalisierungen

Die Ergebnisse des IDS werden für die Mortalitäts-Endpunkte und für die Morbiditäts-Endpunkte sMFS und GMFC-MLD Level (Responder-Analyse und Ereigniszeitanalyse) anhand von 29 Patienten im OTL-200-Studienarm und 31 Patienten des TIGET-NHx-Studienarm dargestellt. Dieses entspricht der intention to treat (ITT) Population mit einem Vergleich zum TIGET-NHx-Studienarm. Das sMFS kombiniert dabei die Analysen für das Auftreten einer schweren motorischen Beeinträchtigung (GMFC-MLD Level  $\geq 5$ ) oder Tod und dient somit als Indikator für die Lebensqualität-fokussierte Überlebenswahrscheinlichkeit. Der Vergleich berücksichtigt den gesamten Beobachtungszeitraum nach einer Behandlung mit OTL-200 bzw. Längsschnittdaten aus dem TIGET-NHx-Studienarm. Es liegen keine Vergleichsdaten zur ARSA-Aktivität oder den eingesetzten neuropsychologischen Tests des IQ über alle Zeitpunkte vor und eine Darstellung erfolgt deskriptiv für Patienten, die mit OTL-200 behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.3.2.2.2.1).

Eine Darstellung der Ergebnisse auf Basis des Matched Analysis Set (MAS) erfolgt für jene Wirksamkeitsendpunkte, für die ein Matching zum Zeitpunkt Jahr 2 und Jahr 3 nach Behandlung präspezifiziert wurde [8]. Das MAS umfasst 29 mit OTL-200 behandelte Patienten und 29 unbehandelte Patienten aus dem TIGET-NHx-Studienarm. Dieser Ansatz wurde gewählt, da für diese spezifischen Endpunkte (GMFM Score und DQ Performance) ein Vergleich zwischen behandelten Patienten und Patienten mit natürlichem Krankheitsverlauf – anders als für die im Rahmen der ITT-Population dargestellten bzw. ausgewerteten Endpunkte – basierend auf der Entwicklung der Patienten zu einem präspezifizierten Zeitpunkt (z. B. Jahr 2) vorgenommen wird. Um einen möglichen Bias durch Unterschiede in Alter und Krankheitstyp zu Studieneintritt zu minimieren, wurden Daten für Patienten des TIGET-NHx-Studienarms zusätzlich retrospektiv erhoben mit dem Ziel, die Krankheitsprogression des jeweiligen Patienten abzubilden.

Das Matching basierte auf dem Alter der Patienten sowie dem Alter bei Auftreten der Erkrankung – dazu wurde die jeweilige Altersspanne aller behandelten LI- bzw. EJ-Patienten zu Jahr 2 und Jahr 3 nach Behandlung definiert. Für einen Vergleich wurden diejenigen LI- bzw. EJ-Patienten mit natürlichem Verlauf der Erkrankung bestimmt, die zu einem beliebigen Untersuchungszeitpunkt (prospektiv oder retrospektiv) in einem Alter waren, das innerhalb der

jeweiligen Altersspanne zu Jahr 2 und/oder Jahr 3 lag. Dabei war eine Abweichung um bis zu 3 Monate im Hinblick auf die Untergrenze der Altersspanne zulässig. Das bedeutet, dass für eine Altersspanne von beispielsweise 43 bis 55 Monaten für alle behandelten LI-Patienten zu Jahr 2 jeder LI-Patient des TIGET-NHx-Studienarms zum Zwecke eines Vergleichs eingeschlossen werden konnte, der zum Zeitpunkt seiner Untersuchung zwischen 40 und 55 Monate alt war. Lagen für einen unbehandelten Patienten mehrere in Frage kommende Untersuchungszeitpunkte vor, wurde der früheste vollständige Datensatz zum Vergleich herangezogen. Zwei Patienten des TIGET-NHx-Studienarms erfüllten diese Kriterien für das Matching nicht (das Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Untersuchung über der ermittelten Altersspanne behandelter Patienten). Diese beiden Patienten wurden daher für die Analysen auf Basis des MAS ausgeschlossen.

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

Für den Evidenzkörper erfolgt eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte nach den Vorgaben für nicht randomisierte vergleichende Studien in Abschnitt 4.3.2.2.2.2.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik erfolgte für das IDS und die Studie 201222 anhand der Kriterien des Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND) Statements bzw. des Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statements. Die nicht randomisierte vergleichende Studie 201222 wurde anhand des TREND Statements beschrieben. Die Beschreibung der EAPs erfolgte anhand des STROBE Statements, da es sich um beobachtende Studien handelt. Allerdings wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation (Kinder in der frühen Phase der im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden MLD), der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien ermöglicht [4].

Informationen zur Ausführung der Items wurden dem jeweiligen Studienprotokoll und/oder Studienbericht der Studien entnommen. Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien sind in Anhang 4-E zu finden. Die Daten der integrierten Analyse der Studie 201222 und der Patienten aus den EAPs liegen außerdem im European Public Assessment Report (EPAR) vor [4].

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Die MLD ist eine äußerst seltene, autosomal-rezessiv vererbte lysosomale Speicherkrankheit. Sie wird verursacht durch Mutationen des ARSA-Gens, was in der Folge der Gen-Fehlfunktion zu einem Mangel des korrespondierenden Enzyms ARSA führt. Ein ARSA-Mangel führt zu einer Akkumulation von unzersetztem Substrat in den Lysosomen von Oligodendrozyten, Mikroglia, bestimmten Neuronen des zentralen Nervensystems (ZNS), Schwannzellen und Makrophagen des peripheren Nervensystems (PNS) sowie weiteren nicht-neuronalen Geweben (z. B. Gallenblase, Leber, Pankreas, Nieren), sodass eine fortschreitende Demyelinisierung und Neurodegeneration eintreten.

Die aufgeführten pathophysiologischen Vorgänge führen zu Gangstörungen bis hin zum Verlust der Gehfähigkeit, einer verzögerten geistigen Entwicklung bzw. dem Verschwinden bereits erlernter Fähigkeiten und ultimativ zu schwerster Behinderung und zum Tod der Patienten.

Das Krankheitsbild der MLD zeigt eine präsymptomatische Phase mit normaler motorischer und kognitiver Entwicklung, gefolgt von einer symptomatischen Phase mit dem Auftreten erster Symptome. Nach Auftreten der ersten Symptome folgt ein Entwicklungsplateau, das bei der früheinsetzenden MLD (LI und EJ) kurz und bei der späteinsetzenden MLD länger und variabler ist [4]. Die sich anschließende schnell fortschreitende Phase ist gekennzeichnet durch eine fortschreitende Demyelinisierung und Neurodegeneration sowie daraus resultierendem Verlust motorischer und kognitiver Funktionen. Dieser Verlust ist ausschlaggebend für die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten, da hiermit ein stetig zunehmender Grad der Behinderung auf körperlicher und geistiger Ebene sowie daraus resultierend entsprechende Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens verbunden sind. Die Erkrankung führt – unabhängig vom Alter bei Auftreten der ersten Symptome und dem damit verbundenen zeitlichen Verlauf – mit Eintritt in die schnell fortschreitende Phase unweigerlich zu einem Verlust der Hirnfunktion und schließlich zum Tod [5].

Aufgrund einer bisher fehlenden kausalen Therapie führte die MLD-Erkrankung unvermeidlich zum Tod der Patienten, obwohl der Verlauf und die Dauer der Erkrankung sehr variabel sind [9; 10]. Das mittlere Todesalter für LI-Patienten liegt bei 4,2 Jahren und für EJ-Patienten bei 17,4 Jahren [6]. Das mittlere Todesalter der juvenilen Patienten umfasst EJ-Patienten sowie Patienten mit späteinsetzender juveniler MLD. Die späteinsetzende juvenile MLD ist weniger progredient und ist nicht Bestandteil der Zulassung von OTL-200.

In der untersuchten Gesamtpopulation der MLD-Patienten des IDS gibt es einen hohen Anteil von Kindern, deren ältere Geschwister in der natürlichen Verlaufsstudie TIGET-NHx untersucht wurden. Die MLD wird aufgrund eines fehlenden Neugeborenen-Screenings häufig erst durch bereits zuvor erkrankte ältere Geschwisterkinder identifiziert. Die Geschwisterkinder können insbesondere deshalb ein weiterer hilfreicher Vergleich sein, da sie mit dem gleichen Genotyp und der gleichen familiären und sozialen Umgebung die geringste Variabilität in den Ausgangsbedingungen für den Krankheitsverlauf zeigen sollten [4; 6; 11]. Daher wurde im Evidenzkörper eine Geschwisterkinderanalyse (Matched Sibling Analysis Set, MSAS) durchgeführt, um zusätzliche Evidenz für den Zulassungsprozess zu generieren.

Für die Ableitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der untersuchten Gesamtpopulation des Evidenzkörpers anhand des IDS herangezogen, supportiv sind im Abschnitt 4.3.2.2.3 die Ergebnisse der Gesamtpopulation der pivotalen Studie 201222 sowie der Geschwisterkinderanalyse dargestellt.

Tabelle 4-1 und Tabelle 4-2 beschreiben die patientenrelevanten Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Sicherheit) der untersuchten Gesamtpopulation der MLD-Patienten des IDS zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens einer OTL-200-Behandlung im Vergleich zur natürlichen Verlaufsstudie (TIGET-NHx-Studienarm).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse des IDS (Mortalität und Morbidität)

| IDS Dimension Endpunkt        | OTL-200 vs. TIGET-NHx Effektschätzer; [95 %-KI]; p-Wert  | Ergebnis  | Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/ Schadens   |
|-------------------------------|--|---|--|
| <b>Mortalität</b>             |  |   |  |
| Überlebensrate                | <b>ITT</b><br>TIGET-NHx (N = 31) vs. OTL-200 (N = 29)<br>16 (52) vs. 26 (90) [Anzahl der Überlebenden, n (%)]<br>OTL-200 vs. TIGET-NHx: RR = 1,74; 95 %-KI [1,209; 2,496]; p = <b>0,0028</b>   | 1,74-fach statistisch signifikant höhere Überlebensrate unter OTL-200   | <b>Erheblicher Zusatznutzen</b>                      |
| Alter zum Zeitpunkt des Todes | <b>ITT</b><br>TIGET-NHx (N = 31) vs. OTL-200 (N = 29)<br>13,30 [10,500; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [Jahre] [95 %-KI])<br>OTL-200 vs. TIGET-NHx: HR = 0,42; 95 %-KI [0,118; 1,510]; p = 0,1852   | 58 % geringeres Sterberisiko unter OTL-200, Signifikanzberechnung durch wenige Todesfälle im OTL-200-Arm nicht aussagekräftig   |  |
| <b>Morbidität: Motorik</b>    |  |   |  |
| sMFS                          | <b>ITT</b><br>TIGET-NHx (N = 31) vs. OTL-200 (N = 29)<br>3 (10) vs. 24 (83) [Anzahl der Patienten mit sMFS, n (%)]<br>OTL-200 vs. TIGET-NHx: RR = 8,55; 95 %-KI [2,880; 25,389]; p = <b>0,0001</b>   | 8,55-fach statistisch signifikant höhere Überlebensrate ohne schwere motorische Beeinträchtigung unter OTL-200  | <b>Erheblicher Zusatznutzen, dramatischer Effekt</b> |
|                               | <b>ITT</b><br>TIGET-NHx (N = 31) vs. OTL-200 (N = 29)<br>Alter zum Zeitpunkt des Todes oder schwere motorische Beeinträchtigung<br>3,40 [2,700; 6,300] vs. NA [NA; NA] (Median [Jahre] [95 %-KI])<br>HR: 0,11; 95 %-KI [0,043; 0,295]; p < <b>0,0001</b> | 89 % geringeres Risiko unter OTL-200 eine schwere motorische Beeinträchtigung zu erleiden oder zu versterben und statistisch signifikant höhere Chance beeinträchtigungsfrei zu überleben. Der Median wurde im OTL-200-Studienarm nicht erreicht. |  |
| GMFC-MLD Level <sup>1</sup>   | <b>ITT</b><br>TIGET-NHx (N = 31) vs. OTL-200 (N = 29)<br>3 (10) vs. 27 (93) [Anzahl der Patienten mit GMFC-MLD Level < 5, n (%)]<br>OTL-200 vs. TIGET-NHx: RR = 9,62; 95 %-KI [3,267; 28,330]; p < <b>0,0001</b>   | 9,62-fach statistisch signifikant höhere Chance unter OTL-200 ein GMFC-Level < 5 aufrecht zu erhalten   | <b>Erheblicher Zusatznutzen, dramatischer Effekt</b> |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| IDS<br>Dimension<br>Endpunkt             | OTL-200 vs. TIGET-NHx<br>Effektschätzer; [95 %-KI]; p-Wert  | Ergebnis   | Ableitung des<br>Ausmaßes des<br>Zusatznutzens/<br>Schadens |
|--|---|--|---|
|  | <p><b>ITT</b><br/>Alter bis zum GMFC-MLD Level <math>\geq</math> 5<br/>3,40 [2,700; 6,300] vs. NA [NA; NA] (Median [Jahre] [95 %-KI])<br/>HR: 0,09; 95 %-KI [0,020; 0,364]; p = <b>0,0009</b></p>   | <p>91 % geringeres Risiko unter OTL-200 eine schwere motorische Beeinträchtigung zu erleiden (GMFC-Level <math>\geq</math> 5)</p>  |   |
| Gesamt GMFM Score (%)                    | <p><b>MAS</b><br/>TIGET-NHx (N = 29) vs. OTL-200 (N = 29)<br/><u>Jahr 2:</u> 24,47 (28,778) vs. 74,90 (25,786) [MW (SD)]<br/>OTL-200 vs. TIGET-NHx<br/>Hedges'g = 1,81; 95 %-KI [1,074; 2,551]; p <math>\leq</math> <b>0,0001</b><br/><u>Jahr 3:</u> 10,03 (14,907) vs. 73,03 (28,757) [MW (SD)]<br/>OTL-200 vs. TIGET-NHx<br/>Hedges'g = 2,78; 95 %-KI [1,929; 3,628]; p <math>\leq</math> <b>0,0001</b></p>   | <p>Klinisch relevante und statistisch signifikant geringere motorische Beeinträchtigung unter OTL-200 (KI des Hedges'g liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2)</p>          | <b>Erheblicher Zusatznutzen</b>                             |
| <b>Morbidität: Kognitive Fähigkeiten</b> |   |  |   |
| Neuropsychologische Tests                | <p><b>ITT</b><br/>OTL-200 (N = 29)<br/><u>Gesamt IQ:</u> [Responder IQ &gt; 55, N/n (%)]<br/>Jahr 2: 9/9 (100)<br/>Jahr 3: 14/14 (100)<br/><u>Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index IQ:</u> [Responder IQ &gt; 55, N/n (%)]<br/>Jahr 2: 8/5 (62)<br/>Jahr 3: 12/9 (75)<br/><u>Arbeitsgedächtnis-Index IQ:</u> [Responder IQ &gt; 55, N/n (%)]<br/>Jahr 2: 7/7 (100)<br/>Jahr 3: 6/6 (100)<br/><u>Verbaler IQ:</u> [Responder IQ &gt; 55, N/n (%)]<br/>Jahr 2: 18/17 (94)<br/>Jahr 3: 15/13 (87)</p> | <p>Der Großteil der mit OTL-200 behandelten Patienten zeigt zu den Messzeitpunkten (Jahr 2 und Jahr 3) einen IQ &gt; 55 in den neuropsychologischen Tests, d. h. keine schwere geistige Behinderung.</p> | <b>Erheblicher Zusatznutzen, dramatischer Effekt</b>        |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| IDS Dimension Endpunkt   | OTL-200 vs. TIGET-NHx Effektschätzer; [95 %-KI]; p-Wert   | Ergebnis   | Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens    |
|--|---|--|--|
|  | Performance Score IQ: [Responder IQ > 55, N/n (%)]<br>Jahr 2: 19/17 (89)<br>Jahr 3: 16/14 (88)  |  |  |
| DQ Performance   | <p><b>MAS</b><br/>                     TIGET-NHx (N = 29) vs. OTL-200 (N = 29)<br/>                     Jahr 2: 0 (0) vs. 15 (79) [Responder DQ/IQ ≥ 85, n (%)]<br/>                     OTL-200 vs. TIGET-NHx<br/>                     RR: 26,35; 95 %-KI [1,700; 408,463]; p = <b>0,0193</b><br/>                     Jahr 3: 0 (0) vs. 12 (75) [Responder DQ/IQ ≥ 85, n (%)]<br/>                     OTL-200 vs. TIGET-NHx<br/>                     RR: 25,00; 95 %-KI [1,605; 389,347]; p = <b>0,0216</b></p> <p><b>MAS</b><br/>                     TIGET-NHx (N = 29) vs. OTL-200 (N = 29)<br/>                     Jahr 2: 22,74 (27,493) vs. 92,54 (34,850) [MW (SD)]<br/>                     OTL-200 vs. TIGET-NHx<br/>                     Hedges'g = 2,15, 95 %-KI [1,297; 3,004]; p ≤ <b>0,0001</b><br/>                     Jahr 3: 12,05 (21,690) vs. 92,25 (37,962) [MW (SD)]<br/>                     OTL-200 vs. TIGET-NHx<br/>                     Hedges'g = 2,53, 95 %-KI [1,571; 3,487]; p ≤ <b>0,0001</b></p> | Statistisch signifikante und klinisch relevante normale kognitive Entwicklung (DQ/IQ ≥ 85) unter OTL-200 (KI des Hedges'g liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2) | <b>Erheblicher Zusatznutzen, dramatischer Effekt</b> |
| <b>Morbidität: Indirekter Nachweis für ein erfolgreiches nachhaltiges Multiliniens-Engraftment</b>   |   |  |  |
| ARSA-Aktivität   | <p><b>ITT</b><br/>                     OTL-200 (N = 29)<br/>                     Jahr 2: Rate Ratio 10,91; 95 %-KI [5,576; 21,334]; p ≤ <b>0,0001</b><br/>                     Jahr 3: Rate Ratio 23,92; 95 %-KI [12,046; 47,495]; p ≤ <b>0,0001</b></p>  | Statistisch signifikante Rekonstitution der ARSA-Aktivität in den normalen Referenzbereich   | Supportive Daten                                     |
| <sup>1</sup> Ab einem GMFC-MLD Level von 5 ist eine schwere Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegeben, da die Patienten sich nicht mehr fortbewegen können und nicht ohne Unterstützung sitzen können. Nur die Kopfkontrolle ist im Level 5 weiterhin erhalten, wohingegen im Level 6 dann zusätzlich weder Kopf- noch Rumpfkontrolle möglich sind [4]. |   |  |  |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| IDS<br>Dimension<br>Endpunkt   | OTL-200 vs. TIGET-NHx<br>Effektschätzer; [95 %-KI]; p-Wert | Ergebnis | Ableitung des<br>Ausmaßes des<br>Zusatznutzens/<br>Schadens |
|--|--|----------|---|
| <p>Erläuterung der Analyse-Populationen:</p> <p>ITT: Die Mortalitäts-Endpunkte und die Morbiditäts-Endpunkte sMFS und GMFC-MLD Level (Responder-Analyse und Ereigniszeitanalyse) werden anhand von 29 Patienten im OTL-200-Studienarm und 31 Patienten des TIGET-NHx-Studienarm dargestellt. Dieses entspricht der intention to treat (ITT) Population mit einem Vergleich zum TIGET-NHx-Studienarm. Das sMFS kombiniert dabei die Analysen für das Auftreten einer schweren motorischen Beeinträchtigung (GMFC-MLD Level <math>\geq 5</math>) oder Tod und dient somit als Indikator für die Lebensqualität-fokussierte Überlebenschancenwahrscheinlichkeit. Der Vergleich berücksichtigt den gesamten Beobachtungszeitraum nach einer Behandlung mit OTL-200 bzw. Längsschnittdaten aus dem TIGET-NHx-Studienarm. Die Morbiditätsendpunkte ARSA-Aktivität und neuropsychologische Tests sowie die Sicherheitsendpunkte werden für 29 Patienten des OTL-200-Studienarm dargestellt, da kein Vergleich zum TIGET-NHx-Studienarm vorlag (siehe Abschnitt 4.3.2.2.1).</p> <p>MAS: Eine Darstellung der Ergebnisse auf Basis des Matched Analysis Set (MAS) erfolgt für jene Wirksamkeitsendpunkte, für die ein Matching zum Zeitpunkt Jahr 2 und Jahr 3 nach Behandlung präspezifiziert wurde [8]. Das MAS umfasst 29 mit OTL-200 behandelte Patienten und 29 unbehandelte Patienten aus dem TIGET-NHx-Studienarm. Dieser Ansatz wurde gewählt, da für diese spezifischen Endpunkte (GMFM Score und DQ Performance) ein Vergleich zwischen behandelten Patienten und Patienten mit natürlichem Krankheitsverlauf – anders als für die im Rahmen der ITT-Population dargestellten bzw. ausgewerteten Endpunkte – basierend auf der Entwicklung der Patienten zu einem präspezifizierten Zeitpunkt (z. B. Jahr 2) vorgenommen wird. Um einen möglichen Bias durch Unterschiede in Alter und Krankheitstyp zu Studieneintritt zu minimieren, wurden Daten für Patienten des TIGET-NHx-Studienarms zusätzlich retrospektiv erhoben mit dem Ziel, die Krankheitsprogression des jeweiligen Patienten abzubilden.</p> <p>Das Matching basierte auf dem Alter der Patienten sowie dem Alter bei Auftreten der Erkrankung – dazu wurde die jeweilige Altersspanne aller behandelten LI- bzw. EJ-Patienten zu Jahr 2 und Jahr 3 nach Behandlung definiert. Für einen Vergleich wurden diejenigen LI- bzw. EJ-Patienten mit natürlichem Verlauf der Erkrankung bestimmt, die zu einem beliebigen Untersuchungszeitpunkt (prospektiv oder retrospektiv) in einem Alter waren, das innerhalb der jeweiligen Altersspanne zu Jahr 2 und/oder Jahr 3 lag. Dabei war eine Abweichung um bis zu 3 Monate im Hinblick auf die Untergrenze der Altersspanne zulässig. Das bedeutet, dass für eine Altersspanne von beispielsweise 43 bis 55 Monaten für alle behandelten LI-Patienten zu Jahr 2 jeder LI-Patient des TIGET-NHx-Studienarms zum Zwecke eines Vergleichs eingeschlossen werden konnte, der zum Zeitpunkt seiner Untersuchung zwischen 40 und 55 Monate alt war. Lagen für einen unbehandelten Patienten mehrere in Frage kommende Untersuchungszeitpunkte vor, wurde der früheste vollständige Datensatz zum Vergleich herangezogen. Zwei Patienten des TIGET-NHx-Studienarms erfüllten diese Kriterien für das Matching nicht (das Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Untersuchung über der ermittelten Altersspanne behandelter Patienten). Diese beiden Patienten wurden daher für die Analysen auf Basis des MAS ausgeschlossen.</p> <p>ARSA: Arylsulfatase A; ARR: Absolute Risikoreduktion; DQ: Developmental Quotient (Entwicklungsquotient); GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification bei Patienten mit metachromatischer Leukodystrophie (MLD); GMFM: Gross Motor Function Measure; IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); ITT: Intention-to-treat; IQ: Intelligenzquotient; KI: Konfidenzintervall; MLD: Metachromatische Leukodystrophie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not available; NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; sMFS: severe motor impairment-free-survival (Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung); TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy</p> |  |          |   |

## **Mortalität**

### *Gesamtüberleben*

Zum Zeitpunkt der integrierten Datenanalyse des Evidenzkörpers lebten in der untersuchten Gesamtpopulation 90 % der mit OTL-200 behandelten Patienten im Vergleich zu 52 % der unbehandelten Patienten im TIGET-NHx-Studienarm. Die Therapie mit OTL-200 führt zu einer statistisch signifikant höheren Überlebensrate unter den behandelten Patienten (RR = 1,74; 95 %-KI [1,209; 2,496];  $p = 0,0028$ ). Das mediane Alter zum Zeitpunkt des Todes wurde im OTL-200-Studienarm nicht erreicht, der Effekt ist zugunsten von OTL-200, aber nicht statistisch signifikant (HR = 0,42; 95 %-KI [0,118; 1,510];  $p = 0,1852$ ).

Zwei mit OTL-200 behandelte Patienten erreichten die schnell fortschreitende Phase der Erkrankung, bevor die Therapie mit OTL-200 durchgeführt wurde. Diese zwei Patienten verstarben an einer mit der Erkrankung verbundenen Dysphagie 8 bzw. 15 Monate nach erfolgter Behandlung. Beide Patienten erhielten auf Wunsch der Eltern keine weiteren supportiven Maßnahmen und somit auch keine perkutane endoskopische Gastrostomie zur Ernährung der Patienten; dies kann sich zur Best Supportive Care Behandlung im TIGET-NHx-Studienarm unterscheiden. Da die Therapie bei diesen Patienten erfolgte, nachdem die schnell fortschreitende Phase der Erkrankung begonnen hatte, wurde die Zulassung daher auf Patienten mit der im frühen Kindesalter auftretenden MLD und frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung beschränkt, die noch selbständig gehen können und noch kein Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung zeigen (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC) [3].

Ein Patient verstarb aufgrund einer zerebralen Ischämie 13,8 Monate nach der Gentherapie. Dieser Todesfall wurde jedoch als nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation oder der Krankheitsprogression stehend bewertet.

Eine Studie zum natürlichen Verlauf der MLD von Mahmood *et al.* zeigt, dass die 5-Jahres-Überlebensrate für spätinfantile Patienten nach Symptombeginn bei 25 % liegt. Nach 10 Jahren lebte keiner dieser Patienten mehr. Bei Patienten mit juveniler MLD, deren mittleres Alter bei der Diagnose 10 Jahre beträgt, liegen die 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensrate bei 70 % bzw. 44 % [6]. Bisherige Verbesserungen der Therapie waren darauf ausgerichtet, dass Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium der Krankheit mit schweren motorischen und kognitiven Beeinträchtigungen besser und länger palliativ versorgt werden konnten. Letztendlich führt die Erkrankung zum frühzeitigen Tod, da bisher keine kausale kurative Therapieoption zur Verfügung stand.

Die im Dossier dargestellte Verlängerung des Überlebens unter OTL-200 muss gemäß des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als ‚dramatischer Effekt‘ eingeordnet werden [12]. Im Methodenpapier wird *„für die Einordnung als dramatischer Effekt die ausreichend sichere Dokumentation des schicksalhaften Verlaufs der Erkrankung in der Literatur und der Diagnosestellung bei den Patientinnen und Patienten in der zu bewertenden Studie“* angeführt, welche durch die Behandlung substantiell verbessert wird [12].



Für die Dimension Mortalität ist aus Sicht von Orchard Therapeutics ein **erheblicher Zusatznutzen** für OTL-200 abzuleiten. Die vorliegenden klinischen Daten lassen den Schluss zu, dass es sich bei OTL-200 um eine potenziell kurative Therapie handelt. Die EMA vertritt eine identische Auffassung [4].

### ***Morbidität: Motorik***

#### *Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS)*

Die GMFC-MLD ist ein standardisiertes Bewertungssystem der grobmotorischen Funktion von MLD-Patienten. Ab einem GMFC-MLD Level von 5 ist eine schwere Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegeben, da die Patienten sich in diesem Stadium weder eigenständig fortbewegen noch ohne Unterstützung sitzen können. Nur die Kopfkontrolle ist im Level 5 weiterhin erhalten, wohingegen im Level 6 dann zusätzlich weder Kopf- noch Rumpfkontrolle möglich sind [4]. Die Aufrechterhaltung des GMFC-MLD Level  $< 5$  ist daher von sehr großer Bedeutung für die Patienten. Eine Analyse von Kehrer *et al.* zeigt, dass MLD-Patienten, die mit Best Supportive Care behandelt wurden, bereits sehr frühzeitig das GMFC-MLD Level  $\geq 5$  erreichen und somit eine schwere Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erleiden (LI-Patienten: mediane Zeit 1,15 Jahre; EJ-Patienten: mediane Zeit 2,47 Jahre) [13].

In der Analyse zum *Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS)* wurde die Zeit von der Geburt bis zum Erreichen eines GMFC-MLD Level von 5 (definiert als Verlust der Fähigkeit zur eigenständigen Fortbewegung und Fähigkeit zum Sitzen ohne Unterstützung; lediglich Kontrolle des Kopfes möglich) oder höher oder Tod aus jeglichen Gründen erfasst.

Um den Erfolg der Gentherapie bewerten zu können, muss berücksichtigt werden, dass die bisherige Palliativversorgung der Patienten durch die Eltern sehr unterschiedlich gehandhabt wird. Es handelt sich hierbei um einen individuellen Entscheidungsprozess der Eltern gemeinsam mit dem betreuenden Arzt: Während einige Eltern eine langfristige Palliativpflege wählen, lehnen andere jegliche palliative Therapie ab, um das Leiden ihres Kindes nicht zu verlängern. Der bewusste Entscheidungsprozess für oder gegen eine Palliativversorgung findet im Regelfall spätestens bei vollständigem Verlust der eigenständigen Fortbewegung und kompletter Bettlägerigkeit des Kindes statt. Im Fall von MLD kann dies messbar operationalisiert werden durch die GMFC-MLD und ist gleichzusetzen mit dem Level 5 auf der zugrundeliegenden Skala. Im Endpunkt sMFS wird daher das Erreichen eines GMFC-MLD Levels von 5 oder höher neben dem Tod als weiteres Ereignis berücksichtigt, da es einen Indikator für die Lebensqualität-fokussierte Überlebenschancen darstellt.

Es konnte eine statistisch signifikante beeinträchtigungsfreie Überlebensrate ohne schwere motorische Einschränkungen unter OTL-200 gezeigt werden (RR = 8,55; 95 %-KI [2,880; 25,389];  $p = 0,0001$ ). Es waren 83 % der OTL-200-Patienten ereignisfrei, sodass die Fähigkeit der Fortbewegung und/oder die autonome Sitzfähigkeit (GMFC-MLD Level  $< 5$ ) über die gesamte Studiendauer aufrechterhalten werden konnte, wohingegen dies nur bei 10 % der

Patienten im TIGET-NHx-Studienarm der Fall war. Dies ist eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung für MLD-Patienten.

Es besteht, für mit OTL-200 behandelte Patienten, ein 89 % geringeres Risiko, eine schwere motorische Einschränkung zu erleiden oder zu versterben (HR = 0,11; 95 %-KI [0,043; 0,295];  $p < 0,0001$ ). Dies demonstriert eine dramatische Verbesserung für MLD-Patienten, die mit OTL-200 behandelt werden, im Vergleich zu unbehandelten Patienten im TIGET-NHx-Studienarm. Die Kaplan-Meier-Kurve separiert sich ab einem Alter von 2 Jahren deutlich (siehe Abbildung 4-9).

Daher ist analog zum IQWiG basierend auf der Publikation von Guyatt *et al.* ein dramatischer Effekt abzuleiten [12; 14].

In der Gesamtschau ist für diesen Endpunkt ein **erheblicher Zusatznutzen** abzuleiten.

#### *Gross Motor Function Classification MLD Level (GMFC-MLD Level)*

In der Analyse des GMFC-MLD Levels wurde die Anzahl der Patienten mit GMFC-MLD Level  $< 5$  erfasst sowie die Zeit bis zum Erreichen des GMFC-MLD Level  $\geq 5$ . Ab einem GMFC-MLD Level von 5 ist eine schwere Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegeben, da die Patienten sich weder eigenständig fortbewegen noch ohne Unterstützung sitzen können. Lediglich die Kopfkontrolle ist im Level 5 noch erhalten, im Level 6 sind diese Funktionen dann alle nicht mehr möglich [4]. Die Aufrechterhaltung des GMFC-MLD Level  $< 5$  ist daher von sehr großer Bedeutung für die Patienten.

Durch die Therapie mit OTL-200 besteht eine 9,62-fach statistisch signifikant höhere Chance, das GMFC-MLD Level  $< 5$  beizubehalten und somit keine schwere Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu erfahren (RR = 9,62; 95 %-KI [3,267; 28,330];  $p < 0,0001$ ). Der Großteil der Patienten im TIGET-NHx-Studienarm verliert die Fähigkeit, sich selbstständig fortzubewegen oder ohne Unterstützung zu sitzen, bereits im Alter von 2 – 3 Jahren (medianes Alter: 3,4 Jahre). Diese Ergebnisse sind konsistent mit den Beschreibungen in der Literatur zum natürlichen Verlauf der Erkrankung, die berichtet, dass diese Fähigkeiten spätestens ab einem Alter von 3 Jahren verloren gehen [15].

Es besteht ein 91 % statistisch signifikant geringeres Risiko für mit OTL-200 behandelte Patienten eine schwere motorische Einschränkung (GMFC-MLD Level  $\geq 5$ ) zu erleiden (HR = 0,09; 95 %-KI [0,020; 0,364];  $p = 0,0009$ ).

Daher leitet Orchard Therapeutics analog zum IQWiG basierend auf der Publikation von Guyatt *et al.* einen dramatischen Effekt ab [12; 14].

In der Gesamtschau ist für diesen Endpunkt ein **erheblicher Zusatznutzen** abzuleiten.

### *Gross Motor Function Measure (GMFM) Score*

Der GMFM wurde als ein Evaluationsinstrument zur Erfassung von Veränderungen motorischer Funktionen speziell bei Kindern mit spastischen Cerebralpareesen entwickelt. Es erfüllt die methodischen Voraussetzungen für eine valide Messung von Behandlungseffekten. Die hohe Testgüte des Instrumentes hat zu einer raschen internationalen Verbreitung und Anwendung in Klinik und Forschung geführt. Der Einsatz ist verbunden mit dem Anspruch, die Effizienz gängiger Therapieverfahren besser beurteilen zu können.

Die motorischen Fähigkeiten wurden zu Jahr 2 und Jahr 3 nach Behandlung mit OTL-200 klinisch relevant aufrechterhalten im Vergleich zu unbehandelten Patienten (Jahr 2: Hedges'g = 1,81; 95 %-KI [1,074; 2,551]; p < 0,0001; Jahr 3: Hedges'g = 2,78; 95 %-KI [1,929; 3,628]; p < 0,0001). Das Konfidenzintervall des Hedges'g liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Der statistisch signifikante und klinisch relevante Behandlungsunterschied zwischen altersgematchten behandelten Patienten (OTL-200) und unbehandelten Patienten (TIGET-NHx-Studienarm) nach Jahr 2 und Jahr 3 zeigt sich ebenfalls in den jeweiligen Einzel-Domänen des GMFM (siehe Tabelle 4-72).

Aus den vorliegenden Ergebnissen ist ein **erheblicher Zusatznutzen** abzuleiten.

### ***Morbidität: Kognitive Fähigkeiten***

#### *Neuropsychologische Tests*

Neben den Auswirkungen der MLD auf die motorischen Funktionen zeigen MLD-Patienten außerdem einen Verlust kognitiver Funktionen. Diese werden mit fortlaufender Krankheitsprogression und der damit einhergehenden zunehmenden Demyelinisierung und Hirnatrophie immer weiter eingeschränkt. Neuropsychologische Tests wurden in Abhängigkeit des Alters und des kognitiven Status des Patienten angewendet, um die neuropsychologischen Scores (Gesamt-IQ, Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index, Arbeitsgedächtnis-Index, verbaler IQ, Performance IQ) zu ermitteln.

Ein IQ von  $\leq 55$  gilt als Schwelle für eine schwere geistige Behinderung und wurde daher als Grenze für die Analyse gewählt.

Der Großteil der mit OTL-200 behandelten Patienten zeigt zu den Messzeitpunkten (Jahr 2 und Jahr 3) einen IQ > 55 in den neuropsychologischen Scores, d. h. keine schwere geistige Behinderung (Tabelle 4-1).

#### *DQ Performance*

Zur Beschreibung der kognitiven Beeinträchtigung wurde zusätzlich der Entwicklungsquotient Performance (DQ/IQ) erhoben. IQ Werte der neuropsychologischen Scores (Gesamt-IQ, Verarbeitungsgeschwindigkeitsindex, Arbeitsgedächtnis-Index, verbaler IQ, Performance Score) erreichen einen Bodeneffekt bei einem IQ < 40, wodurch die Reliabilität eingeschränkt ist. Daher berücksichtigt der DQ Performance das Lebensalter und gilt als numerischer

Indikator für die kognitive Entwicklung eines Kindes. Eine normale kognitive Entwicklung ist definiert als ein DQ/IQ von  $\geq 85$ .

Der Entwicklungsquotient Performance zeigt, dass die mit der Progression der MLD einhergehende kognitive Einschränkung durch die Therapie mit OTL-200 statistisch signifikant aufgehoben werden konnte (Jahr 2: RR = 26,35, 95 %-KI [1,700; 408,463];  $p = 0,0193$ ; Jahr 3: RR = 25,00; 95 %-KI [1,605; 389,347];  $p = 0,0216$ ). Insgesamt 79 % (Jahr 2) bzw. 75 % (Jahr 3) der Patienten, die mit OTL-200 behandelt wurden, hatten einen DQ/IQ  $\geq 85$ . Dieses entspricht einer normalen kognitiven Entwicklung und einem dramatischen Effekt. Alle 16 unbehandelten TIGET-NHx-Patienten, für die eine neuropsychologische Beurteilung vorlag, wiesen eine schwere kognitive Beeinträchtigung (d. h. IQ/DQ unter 55 und nahe 0) auf.

Zwei Jahre nach der Behandlung mit OTL-200 zeigten die behandelten Patienten im IDS einen höheren Mittelwert des Entwicklungsquotienten Performance im Vergleich zu unbehandelten Patienten im TIGET-NHx-Studienarm. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen behandelten Patienten und altersgematchten unbehandelten Patienten im TIGET-NHx-Studienarm nach Jahr 2 und Jahr 3 (Jahr 2: Hedges'g = 2,15; 95 %-KI [1,297; 3,004];  $p \leq 0,0001$ ; Jahr 3: Hedges'g = 2,53; 95 %-KI [1,571; 3,487];  $p \leq 0,0001$ ), da das Hedges'g außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt.

Daher ist analog zum IQWiG basierend auf der Publikation von Guyatt *et al.* ein dramatischer Effekt abzuleiten [12; 14].

In der Gesamtschau ist für diesen Endpunkt ein **erheblicher Zusatznutzen** abzuleiten.

**Morbidität: Indirekter Nachweis für ein nachhaltiges Multiliniien-Engraftment****ARSA-Aktivität**

Die Erfassung der ARSA-Aktivität dient als Nachweis für die erfolgreiche Transduktion der genkorrigierten Zellen, was essentiell zum Nachweis eines nachhaltigen Multiliniien-Engraftments und einer damit assoziierten langanhaltenden ARSA-Produktion ist.

Bei allen mit OTL-200 behandelten Patienten wurde eine Rekonstitution der ARSA-Aktivität im hämatopoetischen System beobachtet. Die mittlere ARSA-Aktivität stieg nach Therapie an und erreichte nach 3 Monaten den Normalbereich.

Der Anstieg der ARSA-Aktivität war statistisch signifikant im Vergleich zu Baseline sowohl für Jahr 2 (Rate Ratio: 10,91; 95 %-KI [5,576; 21,334];  $p < 0,0001$ ) als auch Jahr 3 (Ratio: 23,92; 95 %-KI [12,046; 47,495];  $p < 0,0001$ ).

Die Ergebnisse der Mittelwertveränderung der ARSA-Aktivität bis Jahr 7 im IDS zeigen, dass eine einmalige intravenöse Verabreichung von OTL-200 zu einer Rekonstitution der ARSA-Aktivität innerhalb des Normalbereichs führt und während der gesamten Dauer der Nachbeobachtung stabil im normalen Bereich oder darüber liegt (siehe Abbildung 4-1).

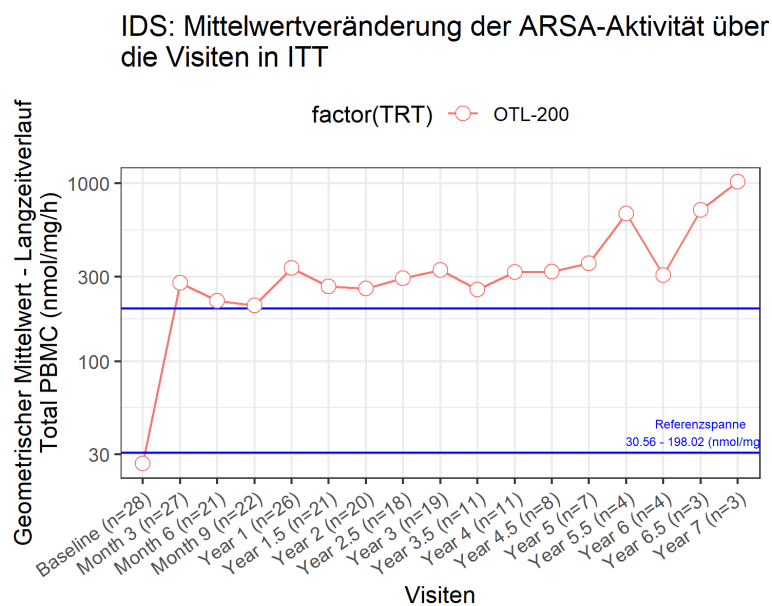


Abbildung 4-1: IDS – Ergebnisse für „Mittelwertveränderung ARSA-Aktivität über die Zeit (bis Jahr 7)“, nicht randomisierte vergleichende Studien

Die untere Nachweisgrenze (lower limit of quantification, LLOQ) liegt bei 25,79 nmol/mg/h. Der Referenzbereich von erwachsenen Spendern liegt zwischen 30,56 nmol/mg/h und 198,02 nmol/mg/h, dargestellt anhand der blauen Linien in der Abbildung.

Nach einem erfolgreichen und stabilen Engraftment wird davon ausgegangen, dass die Wirkung des Produkts dauerhaft bestehen bleibt. Diese Dauerhaftigkeit der Effekte lässt sich v. a. anhand der folgenden zwei Faktoren erklären: Zum einen wird OTL-200 durch einen lentiviralen Vektor (LVV) transduziert, der es ermöglicht, das korrigierte Gen direkt in das Genom der Zielzelle zu integrieren, sodass es bei jeder Teilung oder Differenzierung der Zelle repliziert wird. Somit wird das korrigierte Gen auch an die Tochtergeneration der hämatopoetischen Stammzellen weitergegeben [16]. Zum anderen kann aufgrund der Fähigkeit zur Selbsterneuerung von hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen (Hematopoietic Stem and Progenitor Cell, HSPC) davon ausgegangen werden, dass mit dem erfolgreichen Engraftment genetisch veränderter HSPC im Gehirn ein stetiger Nachschub dieser genetisch veränderten HSPC und ihrer Nachkommen über die Lebensdauer erfolgt [17; 18].

Nach Verabreichung von OTL-200 kommt es zu einer Neubesiedelung (Engraftment) des hämatopoetischen Kompartiments mit diesen Zellen und anschließender Regeneration der genetisch veränderten Zellen. Eine Subpopulation der infundierten HSPC und/oder der von ihnen abstammenden myeloischen Zellen kann über die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn wandern und sich im ZNS als Mikroglia oder perivaskuläre ZNS-Makrophagen und im PNS als endoneurale Makrophagen etablieren. Diese genetisch veränderten Zellen können das funktionelle ARSA-Enzym produzieren und sezernieren, welches dann von umgebenden Zellen aufgenommen werden kann. Dieser Prozess wird als „Cross Correction“ bezeichnet und ermöglicht den Abbau oder die Verhinderung der Einlagerung schädlicher Sulfatide auch in den nicht genkorrigierten Zellen. Nach einem erfolgreichen und stabilen Engraftment bei dem Patienten wird davon ausgegangen, dass die Wirkung des Produkts dauerhaft bestehen bleibt [17; 18].

Die Erfassung der ARSA-Aktivität sind supportive pharmakodynamische Daten zum Nachweis der erfolgreicher Transduktion und des nachhaltigen Multiliniien-Engraftments. Sie werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens verwendet.

### ***Potenzielle Effektmodifikatoren***

Der Behandlungseffekt von OTL-200 zeigt sich sowohl bei weiblichen als auch männlichen Patienten. Anhand des Endpunktes „Alter bis zum Zeitpunkt des Todes oder schwere motorische Beeinträchtigung“ kann für beide phänotypische Ausprägungen der Erkrankung im Vergleich zu unbehandelten Patienten im TIGET-NHx-Studienarm eine dramatische Verbesserung erreicht werden. Es zeigt sich eindeutig, dass die Patienten unabhängig vom Krankheitstyp von der Therapie mit OTL-200 profitieren. Der Endpunkt sMFS ist ein Indikator für das Überleben und somit für den Erfolg der Gentherapie. Sobald ein Patient das GMFC-MLD Level  $\geq 5$  erreicht oder stirbt, entspricht dies einem Therapieversagen. Bei den beiden Todesfällen, die auf eine Dysphagie aufgrund von Krankheitsprogression zurückzuführen sind, erhielten die Patienten auf Wunsch der Eltern keine weiteren supportiven Maßnahmen und somit keine perkutane endoskopische Gastrostomie zur Ernährung. Die Therapie wurde bei diesen Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung begonnen, daher sind in der SmPC die Bedingungen genannt, dass Kinder mit der im frühen Kindesalter auftretenden MLD mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung noch selbständig gehen können müssen sowie vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC) stehen [3].

### ***Sicherheit***

Die folgende Tabelle 4-2 zeigt die Gesamtraten beobachteter UE. Eine Einteilung nach Schweregrad wird auf Basis von Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Kriterien vorgenommen. Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads sowie milde UE (CTCAE-Grad  $\leq 2$ ), die bei mindestens 10% der Patienten auftraten werden gemäß System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) dargestellt. Darüber hinaus werden schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten, gemäß SOC und PT, dargestellt.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse des IDS (Sicherheit)

| <b>IDS<br/>Endpunkt</b>  | <b>OTL-200<br/>N = 29<br/>Anzahl n (%)</b> |
|--|--|
| <b>Patienten mit mindestens einem UE (jeglichen Grads)<sup>1</sup></b> | <b>29 (100)</b>                            |
| <b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                     | <b>26 (90)</b>                             |
| PT Infektion der oberen Atemwege                                       | 14 (48)                                    |
| PT Gerätebezogene Infektion  | 9 (31)                                     |
| PT Ohrinfektion  | 7 (24)                                     |
| PT Konjunktivitis  | 6 (21)                                     |
| PT Gastroenteritis   | 4 (14)                                     |
| PT Pneumonie   | 4 (14)                                     |
| PT Scharlach   | 3 (10)                                     |
| PT Windpocken  | 3 (10)                                     |

| <b>IDS<br/>Endpunkt</b>   | <b>OTL-200<br/>N = 29<br/>Anzahl n (%)</b> |
|---|--|
| PT Atemwegsinfektion  | 3 (10)                                     |
| PT Clostridium difficile-Kolitis  | 3 (10)                                     |
| PT Harnwegsinfektion  | 3 (10)                                     |
| PT Virusinfektion   | 3 (10)                                     |
| <b>SOC Untersuchungen</b>   | <b>23 (79)</b>                             |
| PT Erhöhtes Immunglobulin E im Blut                                     | 13 (45)                                    |
| PT Vitamin D erniedrigt   | 7 (24)                                     |
| PT Erhöhtes Serum-Ferritin  | 6 (21)                                     |
| PT Erniedrigter BMI   | 4 (14)                                     |
| PT Positiver Antikörpertest   | 4 (14)                                     |
| <b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                      | <b>23 (79)</b>                             |
| PT Stomatitis   | 12 (41)                                    |
| PT Enteritis  | 6 (21)                                     |
| PT Erbrechen  | 6 (21)                                     |
| PT Dysphagie  | 4 (14)                                     |
| <b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>                 | <b>23 (79)</b>                             |
| PT Febrile Neutropenie  | 23 (79)                                    |
| PT Neutropenie  | 5 (17)                                     |
| <b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> | <b>22 (76)</b>                             |
| PT Gangstörung  | 15 (52)                                    |
| PT Schleimhautentzündung  | 10 (34)                                    |
| PT Fieber   | 7 (24)                                     |
| PT Grippeähnliche Erkrankung  | 3 (10)                                     |
| <b>SOC Leber- und Gallenerkrankungen</b>                                | <b>16 (55)</b>                             |
| PT Gallenblasenpolyp  | 4 (14)                                     |
| PT Hepatomegalie  | 4 (14)                                     |
| PT Vergrößerung der Gallenblase   | 3 (10)                                     |
| PT Venöse okklusive Leberkrankheit                                      | 3 (10)                                     |
| <b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>                               | <b>15 (52)</b>                             |
| PT Motorische Funktionsstörung  | 9 (31)                                     |
| PT Spastik  | 9 (31)                                     |
| PT Aphasie  | 6 (21)                                     |
| PT Ataxie   | 5 (17)                                     |
| PT Dysarthrie   | 5 (17)                                     |
| PT Kognitive Störung  | 4 (14)                                     |



| <b>IDS<br/>Endpunkt</b>  | <b>OTL-200<br/>N = 29<br/>Anzahl n (%)</b> |
|--|--|
| <b>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>                            | <b>14 (48)</b>                             |
| PT Erythematöser Hautausschlag   | 6 (21)                                     |
| <b>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>            | <b>9 (31)</b>                              |
| PT Kopfverletzung  | 4 (14)                                     |
| <b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>                    | <b>7 (24)</b>                              |
| PT Epistaxis   | 3 (10)                                     |
| <b>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>                        | <b>7 (24)</b>                              |
| PT Osteoporose   | 3 (10)                                     |
| <b>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>   | <b>6 (21)</b>                              |
| PT Metabolische Azidose  | 4 (14)                                     |
| <b>SOC Augenerkrankungen</b>   | <b>5 (17)</b>                              |
| <b>SOC Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen</b>                            | <b>5 (17)</b>                              |
| PT Phimose   | 3 (10)                                     |
| <b>SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>  | <b>3 (10)</b>                              |
| <b>Patienten mit mindestens einem milden UE (CTCAE <math>\leq</math> 2) <sup>1</sup></b> | <b>29 (100)</b>                            |
| <b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                                       | <b>25 (86)</b>                             |
| PT Infektion der oberen Atemwege   | 14 (48)                                    |
| PT Ohrinfektion  | 7 (24)                                     |
| PT Konjunktivitis  | 6 (21)                                     |
| PT Gastroenteritis   | 4 (14)                                     |
| PT Gerätebezogene Infektion  | 4 (14)                                     |
| PT Scharlach   | 3 (10)                                     |
| PT Windpocken  | 3 (10)                                     |
| PT Harnwegsinfektion   | 3 (10)                                     |
| PT Virusinfektion  | 3 (10)                                     |
| <b>SOC Untersuchungen</b>  | <b>23 (79)</b>                             |
| PT Erhöhtes Immunglobulin E im Blut  | 13 (45)                                    |
| PT Vitamin D erniedrigt  | 7 (24)                                     |
| PT Erhöhtes Serum-Ferritin   | 6 (21)                                     |
| PT Positiver Antikörpertest  | 4 (14)                                     |
| PT Erniedrigter BMI  | 3 (10)                                     |
| <b>SOC Leber- und Gallenerkrankungen</b>   | <b>14 (48)</b>                             |
| PT Gallenblasenpolyp   | 4 (14)                                     |
| PT Hepatomegalie   | 4 (14)                                     |

| <b>IDS<br/>Endpunkt</b>   | <b>OTL-200<br/>N = 29<br/>Anzahl n (%)</b> |
|---|--|
| PT Vergrößerung der Gallenblase   | 3 (10)                                     |
| <b>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>                             | <b>13 (45)</b>                             |
| PT Erythematöser Hautausschlag  | 4 (14)                                     |
| <b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>                   | <b>11 (38)</b>                             |
| PT Fieber   | 7 (24)                                     |
| PT Grippeähnliche Erkrankung  | 3 (10)                                     |
| <b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>  | <b>9 (31)</b>                              |
| PT Erbrechen  | 4 (14)                                     |
| PT Enteritis  | 3 (10)                                     |
| <b>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>             | <b>9 (31)</b>                              |
| PT Kopfverletzung   | 4 (14)                                     |
| <b>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>                       | <b>7 (24)</b>                              |
| PT Osteoporose  | 3 (10)                                     |
| <b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>                     | <b>6 (21)</b>                              |
| <b>SOC Augenerkrankungen</b>  | <b>5 (17)</b>                              |
| <b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>   | <b>5 (17)</b>                              |
| <b>SOC Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen</b>                             | <b>5 (17)</b>                              |
| PT Phimose  | 3 (10)                                     |
| <b>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>  | <b>4 (14)</b>                              |
| <b>Patienten mit mindestens einem schweren UE (CTCAE <math>\geq</math> 3)<sup>2</sup></b> | <b>29 (100)</b>                            |
| <b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>                                   | <b>23 (79)</b>                             |
| PT Febrile Neutropenie  | 23 (79)                                    |
| PT Neutropenie  | 5 (17)                                     |
| PT Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom  | 2 (7)                                      |
| <b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>  | <b>21 (72)</b>                             |
| PT Stomatitis   | 12 (41)                                    |
| PT Dysphagie  | 4 (14)                                     |
| PT Erbrechen  | 4 (14)                                     |
| PT Enteritis  | 3 (10)                                     |
| <b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>                   | <b>20 (69)</b>                             |
| PT Gangstörung  | 15 (52)                                    |
| PT Schleimhautentzündung  | 9 (31)                                     |

| <b>IDS<br/>Endpunkt</b>   | <b>OTL-200<br/>N = 29<br/>Anzahl n (%)</b> |
|---|--|
| <b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>                             | <b>14 (48)</b>                             |
| PT Motorische Funktionsstörung  | 9 (31)                                     |
| PT Spastik  | 9 (31)                                     |
| PT Aphasie  | 6 (21)                                     |
| PT Ataxie   | 5 (17)                                     |
| PT Dysarthrie   | 5 (17)                                     |
| PT Kognitive Störung  | 4 (14)                                     |
| PT Krampfanfall   | 2 (7)                                      |
| <b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                    | <b>13 (45)</b>                             |
| PT Gerätebezogene Infektion   | 5 (17)                                     |
| PT Pneumonie  | 3 (10)                                     |
| PT Clostridium difficile-Kolitis                                      | 2 (7)                                      |
| <b>SOC Untersuchungen</b>   | <b>4 (14)</b>                              |
| <b>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>         | <b>3 (10)</b>                              |
| PT Erythematöser Hautausschlag  | 2 (7)                                      |
| <b>SOC Leber- und Gallenerkrankungen</b>                              | <b>3 (10)</b>                              |
| PT Venöse okklusive Leberkrankheit                                    | 3 (10)                                     |
| <b>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                      | <b>3 (10)</b>                              |
| PT Metabolische Azidose   | 3 (10)                                     |
| <b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b> | <b>2 (7)</b>                               |
| PT Epistaxis  | 2 (7)                                      |
| <b>Patienten mit mindestens einem SUE<sup>2</sup></b>                 | <b>20 (69)</b>                             |
| <b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                    | <b>9 (31)</b>                              |
| PT Dysphagie  | 4 (14)                                     |
| PT Erbrechen  | 3 (10)                                     |
| PT Enteritis  | 2 (7)                                      |
| <b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                    | <b>8 (28)</b>                              |
| PT Pneumonie  | 2 (7)                                      |
| PT Atemwegsinfektion  | 2 (7)                                      |
| PT Gerätebezogene Infektion   | 2 (7)                                      |
| <b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>                             | <b>6 (21)</b>                              |
| PT Motorische Funktionsstörung  | 4 (14)                                     |
| PT Spastik  | 2 (7)                                      |
| PT Krampfanfall   | 2 (7)                                      |
| <b>SOC Leber- und Gallenerkrankungen</b>                              | <b>3 (10)</b>                              |

| <b>IDS<br/>Endpunkt</b>   | <b>OTL-200<br/>N = 29<br/>Anzahl n (%)</b> |
|---|--|
| PT Gallenblasenpolyp  | 2 (7)                                      |
| <b>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                        | <b>2 (7)</b>                               |
| PT Metabolische Azidose   | 2 (7)                                      |
| <b>Patienten mit mindestens einem UE von besonderem Interesse</b>       |  |
| <b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>                 | <b>23 (79)</b>                             |
| PT Febrile Neutropenie  | 23 (79)                                    |
| PT Neutropenie  | 5 (17)                                     |
| PT Thrombozytopenie   | 1 (3)                                      |
| PT Anämie   | 1 (3)                                      |
| <b>SOC Untersuchungen</b>   | <b>15 (52)</b>                             |
| PT Erhöhtes Immunglobulin E im Blut                                     | 13 (45)                                    |
| PT Positiver Antikörpertest   | 4 (14)                                     |
| PT Anti-Komplement Antikörper   | 1 (3)                                      |
| PT Anti-Plättchen Antikörper positiv                                    | 1 (3)                                      |
| <b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                      | <b>15 (52)</b>                             |
| PT Stomatitis   | 12 (41)                                    |
| PT Dysphagie  | 4 (14)                                     |
| <b>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>           | <b>12 (41)</b>                             |
| PT Erythematöser Hautausschlag  | 6 (21)                                     |
| PT Papulöser Ausschlag  | 2 (7)                                      |
| PT Medikamentenausschlag  | 2 (7)                                      |
| PT Ausschlag  | 1 (3)                                      |
| PT Dermatitis   | 1 (3)                                      |
| PT Bullöse Dermatitis   | 1 (3)                                      |
| PT Pruriginöser Ausschlag   | 1 (3)                                      |
| PT Hautexfoliation  | 1 (3)                                      |
| <b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> | <b>10 (34)</b>                             |
| PT Schleimhautentzündung  | 10 (34)                                    |
| <b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                      | <b>6 (21)</b>                              |
| PT Konjunktivitis   | 6 (21)                                     |
| <b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>   | <b>4 (14)</b>                              |
| PT Bronchospasmus   | 2 (7)                                      |
| PT Allergische Rhinitis   | 1 (3)                                      |
| PT Asthma   | 1 (3)                                      |

| <b>IDS<br/>Endpunkt</b>   | <b>OTL-200<br/>N = 29<br/>Anzahl n (%)</b> |
|---|--|
| <b>SOC Augenerkrankungen</b>  | <b>3 (10)</b>                              |
| PT Okuläre Hyperämie  | 2 (7)                                      |
| PT Konjunktivitis allergisch  | 1 (3)                                      |
| <b>SOC Gefäßerkrankungen</b>  | <b>1 (3)</b>                               |
| PT Kawasaki-Krankheit   | 1 (3)                                      |
| <b>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte<br/>Komplikationen</b>   | <b>1 (3)</b>                               |
| PT Allergische Reaktion auf Transfusion   | 1 (3)                                      |
| <b>Patienten mit mindestens einem zur Hospitalisierung<br/>führenden UE</b>   | <b>13 (45)</b>                             |
| <sup>1</sup> Die Darstellung gemäß SOC/PT erfolgt für alle UE, die bei mindestens 10 % der Patienten auftraten<br><sup>2</sup> Die Darstellung gemäß SOC/PT erfolgt für alle UE, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten<br>BMI: Body-Mass-Index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis |  |

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Die Therapie mit OTL-200 ist die erste zugelassene Behandlungsoption für Patienten mit MLD. Durch diese Therapie kann sowohl die motorische als auch die kognitive Funktion der Patienten im Bereich von gesunden Personen erhalten bleiben [4]. Die Patienten können sich im Idealfall normal entwickeln und versterben nicht an der Krankheit. Hierbei handelt es sich um einen dramatischen Effekt. Bisher gab es keine kausale Therapiemöglichkeit in diesem Krankheitsbild, die möglichen Therapieoptionen waren lediglich symptomatisch, sodass die Erkrankungsprogression nicht verlangsamt werden konnte und somit der frühe tödliche Ausgang der Erkrankung letztendlich nicht aufgehalten werden konnte. Der potenziell kurative Therapieansatz von OTL-200 zeigt sich in den erzielten und teils dramatischen Effekten, insbesondere im Hinblick auf das Gesamtüberleben sowie die motorische und kognitive Entwicklung für die untersuchte Gesamtpopulation der MLD-Patienten. Nach einem erfolgreichen und stabilen Engraftment wird davon ausgegangen, dass die Wirkung des Produkts dauerhaft bestehen bleibt.

Durch OTL-200 steht den Patienten eine innovative Behandlungsmöglichkeit mit einer bisher nicht erreichten Überlebenswahrscheinlichkeit und Wirksamkeit zu Verfügung. Dies zeigen die dramatischen Ergebnisse für das Gesamtüberleben sowie die motorische und kognitive Entwicklung.

Zusammenfassend ist in der Gesamtschau der Ergebnisse somit ein **erheblicher Zusatznutzen** für OTL-200 für MLD-Patienten abzuleiten.

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Das Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Quantifizierung des Zusatznutzens von Atidarsagen autotemcel (Handelsname: Libmeldy), nachfolgend OTL-200 genannt, zur Behandlung von MLD gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V und § 12 der Verfo des G-BA.

OTL-200 wurde für die Indikation MLD am 13.05.2007 als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden („Orphan Drug“) durch die Europäische Kommission ausgewiesen. Dieser Status wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens bestätigt [1; 2].

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen gilt durch die Zulassung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

OTL-200 wird angewendet zur Behandlung von MLD, die durch Mutationen in beiden Allelen des Gens für ARSA gekennzeichnet ist, welche zu einer Verringerung der enzymatischen Aktivität von ARSA führen und ist bei Kindern mit im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden Formen, ohne klinische Manifestation der Erkrankung, sowie bei Kindern mit der im frühen Kindesalter auftretenden Form mit frühzeitiger klinischer

Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC) zugelassen [3]. Patienten, die sich in der schnell fortschreitenden Phase befinden, sind von der Behandlung mit OTL-200 ausgeschlossen.

Das Krankheitsbild wird in eine präsymptomatische Phase mit normaler motorischer und kognitiver Entwicklung, gefolgt von einer symptomatischen Phase mit dem Auftreten der ersten Symptome eingeteilt. Nach Auftreten der ersten Symptome folgt ein Entwicklungsplateau, das bei früheinsetzender MLD kurz und bei spät einsetzender MLD länger und variabler ist [4]. Die sich anschließende schnell fortschreitende Phase ist gekennzeichnet durch eine fortschreitende Demyelinisierung und Neurodegeneration sowie daraus resultierendem Verlust motorischer und kognitiver Funktionen. Dieser Verlust ist ausschlaggebend für die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten. Die Erkrankung führt – unabhängig vom Alter bei Auftreten der ersten Symptome und dem damit verbundenen zeitlichen Verlauf – mit Eintritt in die schnell fortschreitende Phase unweigerlich zu einem Verlust der Hirnfunktion und schließlich zum Tod [5]. Der Tod tritt bei der früheinsetzenden MLD üblicherweise innerhalb von wenigen Jahren nach Einsetzen der Symptome ein. Das mittlere Todesalter dieser Patienten liegt in Abhängigkeit vom Alter zum Zeitpunkt des Erkrankungsbeginns für LI-Patienten bei 4,2 Jahren und für juvenile MLD-Patienten bei 17,4 Jahren [6]. Das mittlere Todesalter der juvenilen Patienten umfasst EJ-Patienten sowie Patienten mit späteinsetzender juveniler MLD. Die späteinsetzende juvenile MLD ist weniger progredient und ist nicht Bestandteil der Zulassung von OTL-200.

Folgende Fragestellung wird im vorliegenden Dossier untersucht:

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von OTL-200 für die untersuchte Gesamtpopulation der MLD-Patienten unter Berücksichtigung des Evidenzkörpers zu den patientenrelevanten Endpunkten in Bezug auf Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit zu bewerten?

## **Population**

Für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von OTL-200 wird im vorliegenden Modul 4A die im Evidenzkörper untersuchte Gesamtpopulation der MLD-Patienten im IDS dargestellt.

Die Ergebnisse des IDS werden für die Mortalitäts-Endpunkte und für die Morbiditäts-Endpunkte sMFS und GMFC-MLD Level (Responder-Analyse und Ereigniszeitanalyse) anhand von 29 Patienten im OTL-200-Studienarm und 31 Patienten des TIGET-NHx-Studienarm dargestellt. Dieses entspricht der ITT-Population mit einem Vergleich zum TIGET-NHx-Studienarm. Das sMFS kombiniert dabei die Analysen für das Auftreten einer schweren motorischen Beeinträchtigung (GMFC-MLD Level  $\geq 5$ ) oder Tod und dient somit als Indikator für die Lebensqualität-fokussierte Überlebenswahrscheinlichkeit. Der Vergleich berücksichtigt den gesamten Beobachtungszeitraum nach einer Behandlung mit OTL-200 bzw. Längsschnittdaten aus dem TIGET-NHx-Studienarm. Es liegen keine Vergleichsdaten zur ARSA-Aktivität oder den eingesetzten neuropsychologischen Tests vor und eine Darstellung

erfolgt deskriptiv für Patienten, die mit OTL-200 behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.3.2.2.2.1).

Eine Darstellung der Ergebnisse auf Basis des MAS erfolgt für jene Wirksamkeitsendpunkte, für die ein Matching zum Zeitpunkt Jahr 2 und Jahr 3 nach Behandlung präspezifiziert wurde [8]. Das MAS umfasst 29 mit OTL-200 behandelte Patienten und 29 unbehandelte Patienten aus dem TIGET-NHx-Studienarm. Dieser Ansatz wurde gewählt, da für diese spezifischen Endpunkte (GMFM Score und DQ Performance) ein Vergleich zwischen behandelten Patienten und Patienten mit natürlichem Krankheitsverlauf – anders als für die im Rahmen der ITT-Population dargestellten bzw. ausgewerteten Endpunkte – basierend auf der Entwicklung der Patienten zu einem präspezifizierten Zeitpunkt (z. B. Jahr 2) vorgenommen wird. Um einen möglichen Bias durch Unterschiede in Alter und Krankheitstyp zu Studieneintritt zu minimieren, wurden Daten für Patienten des TIGET-NHx-Studienarms zusätzlich retrospektiv erhoben mit dem Ziel, die Krankheitsprogression des jeweiligen Patienten abzubilden.

Das Matching basierte auf dem Alter der Patienten sowie dem Alter bei Auftreten der Erkrankung – dazu wurde die jeweilige Altersspanne aller behandelten LI- bzw. EJ-Patienten zu Jahr 2 und Jahr 3 nach Behandlung definiert. Für einen Vergleich wurden diejenigen LI- bzw. EJ-Patienten mit natürlichem Verlauf der Erkrankung bestimmt, die zu einem beliebigen Untersuchungszeitpunkt (prospektiv oder retrospektiv) in einem Alter waren, das innerhalb der jeweiligen Altersspanne zu Jahr 2 und/oder Jahr 3 lag. Dabei war eine Abweichung um bis zu 3 Monate im Hinblick auf die Untergrenze der Altersspanne zulässig. Das bedeutet, dass für eine Altersspanne von beispielsweise 43 bis 55 Monaten für alle behandelten LI-Patienten zu Jahr 2 jeder LI-Patient des TIGET-NHx-Studienarms zum Zwecke eines Vergleichs eingeschlossen werden konnte, der zum Zeitpunkt seiner Untersuchung zwischen 40 und 55 Monate alt war. Lagen für einen unbehandelten Patienten mehrere in Frage kommende Untersuchungszeitpunkte vor, wurde der früheste vollständige Datensatz zum Vergleich herangezogen. Zwei Patienten des TIGET-NHx-Studienarms erfüllten diese Kriterien für das Matching nicht (das Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Untersuchung über der ermittelten Altersspanne behandelter Patienten). Diese beiden Patienten wurden daher für die Analysen auf Basis des MAS ausgeschlossen..

In der untersuchten Gesamtpopulation der MLD-Patienten des IDS und der Studie 201222 gibt es einen hohen Anteil von Geschwisterkindern, die in der natürlichen Verlaufsstudie TIGET-NHx untersucht wurden. Die MLD wird aufgrund eines fehlenden Neugeborenen-Screenings häufig erst durch bereits erkrankte ältere Geschwisterkinder identifiziert, weshalb im Evidenzkörper eine Geschwisterkinderanalyse durchgeführt wurde, um zusätzliche Evidenz für den Zulassungsprozess zu generieren [4]. Die Geschwister können insbesondere deshalb ein weiterer hilfreicher Vergleich sein, da sie mit dem gleichen Genotyp und der gleichen familiären und sozialen Umgebung die geringste Variabilität in den Ausgangsbedingungen für den Krankheitsverlauf zeigen sollten [4; 6; 11]. Daher wird anhand des MSAS für alle Endpunkte des IDS eine Analyse der Geschwisterkinder dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.2.2.2.1).



## Intervention

Die vorliegende Intervention ist die Therapie der MLD mit OTL-200 (Atidarsagen autotemcel, Handelsname: Libmeldy). OTL-200 ist eine Gentherapie, die aus einer autologen CD34<sup>+</sup> (Cluster of Differentiation [Unterscheidungsgruppen]) angereicherten Zellfraktion besteht, die *ex vivo* transduzierte hämatopoetische Stamm- und Vorläuferzellen enthält, die für das humane ARSA-Gen kodieren, zur Behandlung der MLD. Die autologen Zellen werden aus dem peripheren Blut oder Knochenmark extrahiert, bevor sie mit dem LVV transduziert werden. Die Behandlung ist als einmalige Anwendung konzipiert. Die empfohlene Mindestdosis ist 3 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> Zellen/kg [3].

## Vergleichstherapie

Bei OTL-200 handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung. Der Status als Orphan Drug (OD) wurde durch das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) für die MLD erstmals am 13.05.2007 erteilt und am 17.12.2020 durch das COMP bestätigt [1; 4]. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V und § 12 der VerfO des G-BA [7] gilt der Zusatznutzen von ODs und damit auch von OTL-200 bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Im vorliegenden Evidenzkörper werden als Vergleichsarm Daten von Patienten aus einer Studie zum natürlichen Verlauf verwendet (TIGET Natural History, TIGET-NHx; N = 31 Patienten). Die Patienten wurden ab 2002 in den TIGET-NHx-Studienarm eingeschlossen. Hierbei handelt es sich um Patienten, die am selben Studienstandort wie Patienten der Studie 201222 und den EAPs betreut wurden, aber nicht für eine Teilnahme an einer dieser Studien bzw. Programme geeignet waren. Die Daten des TIGET-NHx-Studienarms sind eine Mischung aus Querschnitts- und Längsschnittdaten, wobei einige Patienten Daten zu mehreren Zeitpunkten aufwiesen, während von anderen Patienten nur Daten zu einem Zeitpunkt vorlagen. Dieses kann daran liegen, dass die Patienten aufgrund der schnell fortschreitenden Erkrankung nicht in der Lage waren zu den Studienbesuchen zu reisen und/oder verstarben. Zusätzlich zu den prospektiven Daten nach Studieneinschluss standen für einige Patienten retrospektive Daten zur Verfügung, die vor Studieneinschluss erhoben wurden und für Analysen verwendet wurden.

## Studientypen

Der Evidenzkörper von OTL-200 beruht auf einer klinischen Studie (Studie 201222) und drei EAPs. Zur Quantifizierung des Zusatznutzens von OTL-200 für die untersuchte Gesamtpopulation der MLD-Patienten werden die Ergebnisse des Evidenzkörpers anhand des IDS im Modul 4A präsentiert. Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation (Kinder in der frühen Phase der im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden MLD), der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien [4].

Es kommt hinzu, dass die Bewertung in der Studie 201222 und den EAPs vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt wurde und so die im Rahmen der EAPs erzeugten klinischen Daten hinsichtlich ihrer Evidenzstärke mit denen der Studie 201222 vergleichbar sind.

Der Evidenzkörper setzt sich zusammen aus

- der pivotalen Studie 201222: eine nicht randomisierte, laufende, offene, prospektive, vergleichende (nicht-parallele Kontrolle), monozentrische Studie mit an spätinfantiler oder frühjuvener MLD erkrankten Kindern (n = 20),
- dem Compassionate Use Program (CUP) 207394 (n = 1),
- dem CUP 206258 (n = 5)
- dem Hospital Exemption (HE) Program HE 205029 (n = 3).

Das Design der Studie 201222 wurde von der EMA aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und des Orphan-Status von OTL-200 akzeptiert [4]. Im Zulassungsprozess von OTL-200 wurde die Vergleichsgruppe der natürlichen Verlaufsstudie anerkannt, da sie der behandelten Interventionsgruppe in Bezug auf Krankheitsstadium, Alter und Genotyp entspricht [4].

Die Studiendauer einschließlich des Follow-Ups beträgt 8 Jahre nach Verabreichung der Therapie. Die Analyse der primären Endpunkte erfolgte nach 2 Jahren und nach 3 Jahren (Anforderung der EMA).

### **Endpunkte**

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von OTL-200 werden Ergebnisse zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten herangezogen:

#### ***Mortalität***

- Überlebensrate
- Alter bis zum Zeitpunkt des Todes

#### ***Morbidität***

- Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS)
- GMFC-MLD Level
- GMFM Score
- Neuropsychologische Tests:
  - Gesamt-IQ
  - Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index IQ

- Arbeitsgedächtnis-Index IQ
- Verbaler IQ
- Performance Score IQ
- DQ Performance
- ARSA-Aktivität (Indirekter Nachweis für ein nachhaltiges Multilinen-Engraftment der genterapeutisch veränderten autologen Zellen)

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde im Evidenzkörper nicht direkt erfasst. Die Daten zu schulischen Leistungen und durch die Eltern berichtete Beobachtungen zeigen, dass die Patienten die gleichen Leistungen erbringen, wie gesunde Gleichaltrige und ihre täglichen Aktivitäten ohne besondere Unterstützung nachgehen können.

### **Sicherheit**

Die Beurteilung der Sicherheit erfolgt über die folgenden Endpunkte:

- UE
- Therapieabbrüche aufgrund von UE
- SUE
- AESI
- Rate der Hospitalisierungen

#### **4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung**

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer*

tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Aus der in Abschnitt 4.2.1 beschriebenen Fragestellung ergeben sich folgende Ein- und Ausschlusskriterien:

Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien

|   | <b>Einschlusskriterien</b>  | <b>Ausschlusskriterien</b>   |
|---|---|--|
| <b>1<br/>Patientenpopulation</b>            | MLD-Patienten, charakterisiert durch Biallelmutationen im ARSA-Gen, die zu einer Reduktion der enzymatischen Aktivität von ARSA führt: <ul style="list-style-type: none"> <li>- bei Kindern mit im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden Formen, ohne klinische Manifestation der Erkrankung</li> <li>- bei Kindern mit der im frühen Kindesalter auftretenden Form mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abweichende Patientenpopulation</li> </ul>  |
| <b>2<br/>Intervention</b>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• OTL-200 gemäß SmPC</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung mit anderen Wirkstoffen</li> </ul>   |
| <b>3<br/>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b> | Keine Einschränkung   |  |
| <b>4<br/>Endpunkte</b>                      | Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>   | Keine patientenrelevanten Endpunkte dargestellt  |
| <b>5<br/>Studientypen</b>                   | Gültig für Abschnitt 4.3.1.1: RCT<br><br>Gültig für Abschnitt 4.3.2.2.1: Nicht randomisierte vergleichende Studien  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Meta-Analysen</li> <li>• Case Reports</li> <li>• Tierexperimentelle Studien</li> </ul>  |
| <b>6<br/>Studiendauer</b>                   | Studiendauer von mindestens 2 Jahren  | Studiendauer unter 2 Jahren  |
| <b>7<br/>Publikationstyp</b>                | Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-, TREND- oder STROBE-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Vollpublikationen</li> <li>• Nicht den CONSORT-, TREND- oder STROBE-Kriterien entsprechende Publikationen</li> <li>• Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen</li> <li>• Meeting-Abstracts oder Poster zu Studien, zu denen</li> </ul> |

|   | <b>Einschlusskriterien</b> | <b>Ausschlusskriterien</b>   |
|---|----------------------------|--|
|   |                            | bereits Vollpublikationen vorliegen<br>• Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse |
| ARSA: Arylsulfatase A; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; HRQoL: Health-Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität); MLD: metachromatische Leukodystrophie; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SmPC: Summary of Product characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels); STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design |                            |  |

Eine Einschränkung hinsichtlich der Vergleichstherapie wurde nicht vorgenommen, da für OTL-200 als Orphan Drug keine zVT festgelegt ist.

Gemäß der Verfo des G-BA besteht der Nutzen eines Arzneimittels in seinem patientenrelevanten therapeutischen Effekt, vor allem in der Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [7]. Daher werden nur Studien eingeschlossen, die Ergebnisse zu mindestens einem als patientenrelevant eingestuften Endpunkt enthalten.

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT

(Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Eine bibliografische Literaturrecherche wurde am 15.02.2021 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane Library durchgeführt. Es wurde eine Recherche durchgeführt, die sowohl für die Identifikation von randomisiert kontrollierten Studien (randomized controlled trial, RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1.1), als auch für die Identifikation nach weiterer Evidenz zu OTL-200 für nicht randomisierte vergleichende Studien einschließlich der Identifikation der EAPs geeignet ist. Aus diesem Grund wurden keine RCT-Filter verwendet. Die Treffer wurden anschließend nach den zur Fragestellung passenden Selektionskriterien bewertet. In jeder Datenbank wurde eine angepasste Suchstrategie verwendet. Auf Einschränkungen der Suchkriterien zu Studiendauer, Publikationszeitraum und Sprache wurde verzichtet. Die jeweiligen Suchstrategien zu oben genannter Fragestellung sind in Anhang 4-A dokumentiert.

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der*

*Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die Suche für RCTs zu oben genannter Fragestellung wurde entsprechend der Vorgaben in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal durchgeführt. Es wurde am 15.02.2021 eine Suche in den Studienregistern anhand separater Suchstrategien durchgeführt. Wie auch für die bibliografische Recherche wurden die Suchanfragen in den Registern so gestellt, dass sie sowohl RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel als auch nicht randomisierte vergleichende Studien und EAPs identifizieren können. Die Auswahl für die jeweiligen Abschnitte erfolgte dann über die Selektionskriterien. Im Rahmen dieser Suchen wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert. Zu den relevanten Studien wurden schließlich Abfragen im Clinical Data Portal der EMA und beim Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) durchgeführt.

#### **4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA**

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

---

<sup>1</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796



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

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

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Auf der Homepage des G-BA wurde zu den für diese Nutzenbewertung relevanten Studien mit dem Wirkstoff OTL-200 eine Suche gemäß der Anforderung des G-BA durchgeführt.

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken und in Studienregistern identifizierten Quellen wurden in einem ersten Schritt durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software (Endnote X8) um etwaige Dubletten bereinigt. In einem weiteren Schritt wurden verbliebene Dubletten manuell aussortiert. Die Selektion der Treffer erfolgte anhand ihres Titels und – sofern vorhanden – ihres Abstracts anhand der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Kriterien. Die Selektion erfolgte von zwei Personen unabhängig voneinander. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den zwei Personen aufgelöst.

#### **4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise**

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

**B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene**

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Aufgrund des offenen einarmigen Studiendesigns der berücksichtigten Studie 201222 und den EAPs zu OTL-200 und des Vergleichs mit der TIGET-NHx-Studie sowie der fehlenden Randomisierung erfolgt eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte nach den Vorgaben für nicht randomisierte vergleichende Studien in Abschnitt 4.3.2.2.2.2

**4.2.5 Informationssynthese und -analyse****4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien**

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-

Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik erfolgte für das IDS und die Studie 201222 anhand des TREND Statements bzw. des STROBE Statements. Die nicht randomisierte vergleichende Studie 201222 wurde anhand des TREND Statements beschrieben. Die Beschreibung der EAPs erfolgte anhand des STROBE Statements, da es sich um beobachtende Studien handelt. Allerdings wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation (Kinder in der frühen Phase der im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden MLD), der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien ermöglicht [4].

Informationen zur Ausführung der Items wurden dem jeweiligen Studienprotokoll und/oder Studienbericht der Studien entnommen. Die Daten der integrierten Analyse der Studie 201222 und den Patienten aus den EAPs liegen außerdem im EPAR vor [4]. Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ist ausführlich in Anhang 4-E dargestellt.

---

<sup>2</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>3</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

<sup>4</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

*Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.*

#### Patientencharakteristika

Die in der Tabelle 4-4 dargestellten Patientencharakteristika zu Baseline werden im Abschnitt 4.3.2.2.2 dargestellt.

Tabelle 4-4: IDS und Studie 201222 – Patientencharakteristika zu Baseline

| Kategorie                             | Charakteristika  |
|---------------------------------------|--|
| Demografie                            | Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt des ersten Kontakts zur Teilnahme an der Studie, Alter zu Krankheitsbeginn (vorhergesagtes Alter zu Krankheitsbeginn bei präsymptomatischen Patienten), Alter zu Diagnosestellung, Alter zu Screening/Studieneinschluss, Alter zum Zeitpunkt der Behandlung, |
| Ethnie                                | Hispanoamerikaner/Lateinamerikaner, Nicht-Hispanoamerikaner/Lateinamerikaner   |
| Abstammung                            | Südostasiatische Herkunft, arabisch/nordafrikanische Herkunft, Kaukasier   |
| Krankheitsspezifische Charakteristika | Symptomstatus zu Screening/Studieneinschluss, Symptomstatus zum Zeitpunkt der Gentherapie,   |

| Kategorie   | Charakteristika  |
|---|--|
|   | MLD-Krankheitstyp, GMFM Score, GMFC-MLD Level, in PBMCs gemessene ARSA-Aktivität, verbaler IQ, IQ Performance, MRT Score, NCV Index, Busulfan Konditionierungsregime, AUC Zielwert, CD34 <sup>+</sup> HSPC Dosis |
| ARSA: Arylsulfatase A; AUC: Area under the curve (Fläche unter der Kurve); CD: Cluster of Differentiation (Unterscheidungsgruppen); GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification bei Patienten mit MLD; GMFM: Gross Motor Function Measure; HSPC: Haematopoietic Stem and Progenitor Cell (Hämatopoetische Stamm- und Progenitorzellen); IDS: Integrated Data Set (Integrierte Analyse); IQ: Intelligenzquotient; MLD: Metachromatische Leukodystrophie; MRT: Magnet-Resonanz-Tomographie; NCV: Nerve Conduction Velocity (Nervenleitgeschwindigkeit); PBMC: Peripheral Blood Mononuclear Cell (periphere mononukleäre Blutzellen) |  |

## Patientenrelevante Endpunkte

### *Mortalität*

Im vorliegenden Dossier werden die Überlebensrate und das Alter zum Zeitpunkt des Todes dargestellt.

Patientenrelevanz: Die Mortalität ist ein direkt messbarer und patientenrelevanter Endpunkt gemäß der Verfahrensordnung des G-BA [7]. Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens vorliegt [7].

### *Morbidität*

#### *Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS)*

Für die Analyse des Überlebens ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS) wurde die Zeit von der Geburt bis zum Erreichen eines GMFC-MLD Level von  $\geq 5$  (definiert als Verlust der Fortbewegung und Sitzen ohne Unterstützung; Kontrolle des Kopfes möglich) oder bis zum Tod des Patienten erfasst.

Die GMFC-MLD ist ein standardisiertes Bewertungssystem der grobmotorischen Funktion von MLD-Patienten. Ab einem GMFC-MLD Level von 5 ist eine schwere Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegeben [4], da die Patienten sich nicht mehr fortbewegen oder ohne Unterstützung sitzen können und somit auf Hilfe angewiesen sind und keinen sozialen Aktivitäten mehr nachgehen können. Nur die Kopfkontrolle ist im Level 5 weiterhin erhalten, im Level 6 sind weder Fortbewegung noch Kopf- oder Rumpfkontrolle möglich. Die Aufrechterhaltung des GMFC-MLD Level  $\leq 4$  ist daher von sehr großer Bedeutung für die Patienten.

Daten zu den psychometrischen Eigenschaften des GMFC-MLD sind weiter unten im Zusammenhang mit der Operationalisierung des GMFC-MLD dargestellt.

Patientenrelevanz: Das Krankheitsbild der MLD ist durch eine fortschreitende Demyelinisierung und Neurodegeneration sowie nachfolgenden fortschreitenden Verlust motorischer und kognitiver Funktionen gekennzeichnet. Der Tod tritt üblicherweise innerhalb von wenigen Jahren nach Einsetzen der Symptome ein. Initial zeigen Patienten häufig Muskelschwächen und Reflexverluste, was sich als Gangstörung oder Gangunsicherheit präsentieren kann bzw. das Nicht-Erreichen des unabhängigen Gehens zur Folge hat. Sie verlieren rasch zuvor erworbene motorische, kognitive und soziale Fähigkeiten und entwickeln Spastiken und Krampfanfälle. Schließlich führt der Verlust über die Rumpf- und Kopfkontrolle zur Bettlägerigkeit, sodass ab einem gewissen Zeitpunkt eine Palliativversorgung der Patienten notwendig wird. Diese wird durch die Eltern sehr unterschiedlich gehandhabt. Es handelt sich hierbei um einen individuellen Entscheidungsprozess der Eltern gemeinsam mit dem betreuenden Arzt: Während einige Eltern eine langfristige Palliativpflege wählen, lehnen andere jegliche palliative Therapie ab, um das Leiden ihres Kindes nicht zu verlängern. Der bewusste Entscheidungsprozess für oder gegen eine Palliativversorgung findet im Regelfall spätestens bei vollständigem Verlust der eigenständigen Fortbewegung und kompletter Bettlägerigkeit des Kindes statt. Im Fall von MLD kann dies messbar operationalisiert werden durch die GMFC-MLD und ist gleichzusetzen mit dem Level 5 und höher auf der zugrundeliegenden Skala. Im Endpunkt sMFS wird daher das Erreichen eines GMFC-MLD Levels von 5 oder höher neben dem Tod als weiteres Ereignis berücksichtigt, da es einen Indikator für die Lebensqualität-fokussierte Überlebenswahrscheinlichkeit darstellt.

Durch den Therapieansatz von OTL-200 kann der Verfall der motorischen Funktion verhindert oder verlangsamt werden, wodurch sich das Alter, zu dem motorische Beeinträchtigungen oder Tod auftreten, deutlich verschoben wird. Das Überleben bzw. das Aufrechterhalten der motorischen Funktion gemessen anhand des GMFC-MLD Levels ist für MLD-Patienten relevant.

### *GMFC-MLD*

Die GMFC-MLD ist ein eigens für MLD-Patienten entwickeltes, standardisiertes Bewertungssystem der grobmotorischen Funktion. Die GMFC-MLD wurde anhand der Daten zur motorischen Funktion von insgesamt 59 MLD-Patienten entwickelt und umfasst alle beobachteten und klinisch relevanten Stadien grobmotorischer Funktion, von „Altersentsprechendes, freies Gehen ohne Unterstützung“ (GMFC-MLD Level 0) bis zum „Verlust jeder Fortbewegung, keine Kopf- und Rumpfkontrolle mehr erhalten“ (GMFC-MLD Level 6) (siehe Tabelle 4-5) [19].

Tabelle 4-5: Klinisch relevante Level der GMFC-MLD

| <b>Klinisch relevante Stadien bei MLD</b>  |  |
|--|--|
| Level 0  | Altersentsprechendes, freies Gehen ohne Unterstützung  |
| Level 1  | Freies Gehen mit Auffälligkeiten, z. B. Gangunsicherheit   |
| Level 2  | Gehen nur mit Unterstützung, freies Gehen nicht möglich (weniger als 5 Schritte)                 |
| Level 3  | Freies Sitzen <b>und</b> Fortbewegung, z.B. Krabbeln. Gehen auch mit Unterstützung nicht möglich |
| Level 4 a  | Freies Sitzen, aber keine Fortbewegung <b>oder</b>   |
| Level 4 b  | Kein freies Sitzen, aber Fortbewegung, z.B. Krabbeln   |
| Level 5  | Keine Fortbewegung und kein Sitzen ohne Unterstützung; Kopfkontrolle erhalten                    |
| Level 6  | Verlust jeder Fortbewegung, keine Kopf- und Rumpfkontrolle mehr erhalten                         |
| Die Tabelle enthält die 7 Level zur Einteilung des grobmotorischen Funktionsverlustes und ist der Arbeit von Kehler <i>et al.</i> nachempfunden [19] |  |
| MLD: Metachromatische Leukodystrophie  |  |

Die GMFC-MLD ist unabhängig vom Alter des Kindes (einzusetzen ab einem Alter von 18 Monaten bzw. mit Beginn der Fähigkeit frei zu gehen) und in der Lage, retrospektiv erhobene Daten aus Krankenberichten oder Elterninterviews zu verwenden. Je höher das Krankheitsstadium, desto ausgeprägter ist der Verlust der motorischen Fähigkeiten.

Patientenrelevanz: Es liegen Daten für eine hohe Interrater-Reliabilität der GMFC-MLD vor (Kappa für die Gesamtübereinstimmung aller Rater [N = 4]: 0,90 [95 %-KI: 0,87 – 0,93]) [19]. Das Instrument wurde im Rahmen früherer Untersuchungen außerdem dazu verwendet, den natürlichen Krankheitsverlauf der MLD im Hinblick auf den Verlust der motorischen Funktion abzubilden [15]. Die MLD ist durch eine fortschreitende Demyelinisierung und Neurodegeneration sowie nachfolgendem Verlust motorischer und kognitiver Funktionen gekennzeichnet, wobei eine solche Erfassung der motorischen Funktionsfähigkeit patientenrelevant ist. Beispielsweise ist ab einem GMFC-MLD Level von 5 eine schwere Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegeben [4], da die Patienten sich nicht mehr fortbewegen oder ohne Unterstützung sitzen können und somit auf Hilfe angewiesen sind und keinen sozialen Aktivitäten mehr nachgehen können. Durch den Therapieansatz von OTL-200 kann der Verfall der motorischen Funktion verhindert oder zumindest verlangsamt werden.

### *GMFM Score*

Die GMFM ist ein Instrument zur Beurteilung der grobmotorischen Funktion und dokumentiert motorische Fähigkeiten, die für die normale körperliche Entwicklung eines Kindes typisch sind. Der GMFM wurde ursprünglich zur Messung der Veränderung der motorischen Funktion über die Zeit bei Kindern mit Zerebralparese (Cerebral Palsy, CP) entwickelt, deren Erkrankung sich in verschiedensten Arten motorischer Dysfunktion äußert, von leichter Tollpatschigkeit bis hin zu derart schwerwiegenden Behinderungen, dass koordinierte Bewegungsabläufe praktisch unmöglich sind [20; 21]. Die GMFM ist ein standardisierter und validierter Test zur praktischen und wissenschaftlichen Evaluation des Behandlungseffekts einer physiotherapeutischen, orthopädischen, operativen oder einer medikamentösen Therapie. Anhand der Testergebnisse

kann der therapeutische Erfolg objektiv erfasst und gegebenenfalls die therapeutische Strategie optimiert werden. Die GMFM ist das weltweit am meisten akzeptierte Evaluationsinstrument für Kinder mit Zerebralparese. Der Test wird aber auch bei Patientengruppen mit anderen Erkrankungen wie z. B. dem Down-Syndrom [22] und der Osteogenese imperfecta [23] sowie MLD [9; 24] eingesetzt. Die Test-Items sind geeignet für alle Patienten mit motorischen Fähigkeiten, die auf dem Level eines 5-jährigen Kindes ohne motorische Behinderung oder darunter liegen. Der GMFM ist somit ein Instrument, das über ein Spektrum von verschiedenen Graden der körperlichen Fähigkeiten hinweg angewendet werden kann und die Fähigkeit eines Patienten hinsichtlich der Ausführung spezifischer Aufgaben in verschiedenen Körperpositionen bewertet.

Die GMFM (GMFM-88) besteht aus 88 Testaufgaben, welche in 5 Dimensionen unterteilt sind: a) Liegen und Rollen; b) Sitzen; c) Krabbeln und Knien; d) Stehen; und e) Gehen, Laufen und Springen. Jede der 88 Fragen wird mit 0 bis 3 Punkten bewertet (maximale Punktzahl: 264). Die Ergebnisse jeder Dimension werden als Prozentsatz der maximalen Punktzahl für diese Dimension ausgedrückt. Der Gesamt-Score ergibt sich aus dem Durchschnitt der prozentualen Ergebnisse über die 5 Dimensionen [25-27], wobei 0 % dem Verlust aller willkürlichen Bewegungen entspricht und die meisten gesunden Kinder ihre maximale Punktzahl von näherungsweise 100 % im Alter von 60 Monaten erreichen.

Patientenrelevanz: Der Test dient der Beurteilung der grobmotorischen Funktion von Kindern, deren motorische Fähigkeiten auf oder unter denen eines 5-jährigen Kindes ohne motorische Behinderung liegen. Verschiedene Studien konnten eine Interrater- sowie Test-Retest-Reliabilität, und eine interne und externe Sensitivität gegenüber Veränderungen für den GMFM demonstrieren [20; 21]. In früheren Untersuchungen wurde das Instrument für die neurologische Verlaufsevaluation von MLD Patienten angewendet [9]. Dabei ist hervorzuheben, dass die MLD durch eine fortschreitende Demyelinisierung und Neurodegeneration sowie nachfolgendem fortschreitenden Verlust motorischer und kognitiver Funktionen gekennzeichnet ist. Durch den Therapieansatz von OTL-200 kann der Verfall der motorischen Funktion verhindert oder zumindest verlangsamt werden,

Eine Übertragbarkeit der GMFM-Testergebnisse von Studien mit Kindern mit CP auf andere Erkrankungen mit einem progredienten Verlauf grobmotorischer Einschränkungen, wie die MLD, ist daher angemessen. Es konnte gezeigt werden, dass LI-Patienten, die typischerweise im Alter von < 30 Monaten offensichtliche Symptome zeigen, eine progressive Abnahme der motorischen Funktion aufweisen und innerhalb von 2 bis 3 Jahren nach Beginn der Erkrankung bettlägerig sind und GMFM-Scores von < 2 % des Gesamt-Scores eines gesunden Kindes im Alter von > 50 Monaten erzielen [9]. Somit wäre jedes Erreichen einer verbesserten motorischen Funktion in einer oder mehreren GMFM-Dimensionen, z. B. Sitzen oder Gehen, ein patientenrelevantes Ereignis für MLD-Patienten.



### *Neuropsychologische Tests*

Neben den Auswirkungen der MLD auf die motorischen Funktionen zeigen MLD-Patienten außerdem einen Verlust kognitiver Funktionen. Diese werden mit fortlaufender Krankheitsprogression und der damit einhergehenden zunehmenden Demyelinisierung und Hirnatrophie immer weiter eingeschränkt. Historisch wurde die Verwendung des IQ gegenüber altersäquivalenten Scores oder dem DQ bevorzugt, da letztere den Normbereich nicht berücksichtigen. Bei einem IQ < 40 wird jedoch ein Bodeneffekt erreicht; unterhalb dieser Grenze können kognitiv beeinträchtigte Kinder nicht mehr zuverlässig bewertet werden, was die Sensitivität für die Überwachung der kognitiven Funktion über die Zeit vermindert. Um den Grad der kognitiven Beeinträchtigung auch jenseits des Bodeneffektes bei einem IQ < 40 bewerten zu können, wurde der DQ als explorative Analyse der kognitiven Funktion gemessen.

### *Intelligenzquotient (IQ)*

Der IQ misst die kognitiven und sprachlichen Fähigkeiten des Patienten und ist entscheidend für den Nachweis, dass die durch die MLD ausgelösten Veränderungen des ZNS durch OTL-200 verhindert oder beeinflusst werden. Da die MLD durch den Verlust der Motorik und der Kognition gekennzeichnet ist, ergänzt der IQ die Erfassung der motorischen Funktionen anhand des GMFC-MLD und des GMFM.

Patientenrelevanz: Die sprachliche und kognitive Funktion wurde im Rahmen des Beratungsgesprächs mit dem G-BA als patientenrelevanter Endpunkt genannt. Ein IQ von  $\leq 55$  gilt als Schwelle für eine schwere geistige Behinderung [28], daher wurde dieser als Grenze für die Analyse gewählt. Demnach ist der Endpunkt „IQ“ als patientenrelevant anzusehen.

### *Entwicklungsquotient (DQ) Performance*

Die Verwendung von altersäquivalenten Scores und dem DQ ist zum Goldstandard für die Testung der kognitiven Funktion und der verbalen Beeinträchtigung bei hochgradig behinderten Patienten geworden. Der DQ Performance ist ein numerischer Indikator für die kognitive Entwicklung eines Kindes. Ein Maß für die kognitive Entwicklung stellt das Verhältnis von DQ zu IQ (DQ/IQ) dar. Eine normale kognitive Entwicklung ist definiert als ein DQ/IQ von  $\geq 85$ , weshalb dies als Response-Schwelle für die Analyse verwendet wird. Eine milde kognitive Beeinträchtigung ist als ein DQ/IQ von  $\geq 70$  bis  $< 85$ , eine moderate kognitive Beeinträchtigung als ein DQ/IQ von  $\geq 55$  bis  $< 70$  und eine schwere kognitive Beeinträchtigung als ein DQ/IQ von  $< 55$  definiert.

Patientenrelevanz: Mit diesem Endpunkt wird die Erfassung von Wendepunkten im Entwicklungsverlauf ermöglicht und die longitudinale kognitive bzw. sprachliche Entwicklung kann im Hinblick auf eine normale Entwicklung, einen Stillstand oder eine Abnahme monitoriert werden. Die Sensitivität dieses Ansatzes wurde bei anderen neuropathischen lysosomalen Speicherkrankheiten gezeigt [29]. Die progrediente Abnahme kognitiver Fähigkeiten ist ein Kerncharakteristikum der MLD; somit wäre jegliches Erreichen und Erhalten eines sprachlichen Entwicklungsmeilensteins ein patientenrelevantes Ereignis. Neben dem IQ ist auch der DQ als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

### *ARSA-Aktivität*

Die MLD repräsentiert ein Spektrum an Dysfunktionen aufgrund von verschiedenen Graden an ARSA-Mangel. Ein ARSA-Mangel führt zu einer toxischen Akkumulation von unzersetztem Substrat in den Lysosomen, welches wiederum zu einer fortschreitenden Demyelinisierung und Neurodegeneration sowie nachfolgendem Verlust motorischer und kognitiver Funktionen und frühem Tod führt, insbesondere bei Patienten mit der früh einsetzenden MLD. Die Bestimmung der Wiederherstellung der ARSA-Aktivität im hämatopoetischen System wurde an verschiedenen Zelltypen der Patienten durchgeführt. Die ARSA-Aktivität in der Liquorflüssigkeit wurde ebenfalls quantifiziert, um indirekt zu belegen, dass transduzierte Zellen in das ZNS migriert sind und somit dort funktionelles ARSA-Enzym produzieren und freisetzen, wo der neurologische Schaden bei der MLD primär auftritt.

Patientenrelevanz: Eine Wiederherstellung der ARSA-Aktivität zeigt ein nachhaltiges Multilinen-Engraftment der gentechnisch veränderten autologen Zellen und bildet somit die Basis für einen kausalen Therapieerfolg. Somit ist sie als patientenrelevant anzusehen.

### *Sicherheit*

#### *Unerwünschter Ereignisse*

Als UE wurde jedes unerwünschte medizinische Ereignis definiert, welches während der klinischen Studie auftrat. Abnormale Laborwerte oder Testergebnisse stellten nur dann ein UE dar, wenn dadurch klinische Zeichen oder Symptome auftraten oder sie einer Therapie bedurften. UEs wurden durch den Patienten berichtet oder durch Fragen des Untersuchers oder andere Maßnahmen nach Systemorganklasse (kodiert nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 21.0) und Schweregrad erfasst.

Eine weitere Unterteilung wurde in SUEs und UEs von besonderem Interesse vorgenommen; SUEs stellten jedes unerwünschte medizinische Ereignis dar, welches während der klinischen Studie auftrat und das gemäß den Common Toxicity Criteria (CTC) als Grad 4 (lebensbedrohlich) oder 5 (tödlich) eingestuft wurde. UEs von besonderem Interesse wurden mittels eines Reviews berichteter UEs sowie standardisierter MedDRA Abfragen (Standard MedDRA query, SMQ) identifiziert und waren definiert als UEs, die in Zusammenhang mit einer Immunogenität oder einem Malignom stehen.

Patientenrelevanz: UEs haben einen unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand des Patienten und sind somit als patientenrelevant zu betrachten. Entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verringerung von Nebenwirkungen vorliegt [7].

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>7,5</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

---

<sup>5</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

<sup>6</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Die Patientenzahlen im Evidenzkörper sind nicht ausreichend, um eine Meta-Analyse gemäß den Vorgaben durchzuführen. Die Analyse des Evidenzkörper anhand der integrierten Analyse wurde im statistischen Analyseplan geplant und wurde im Rahmen der Zulassung befürwortet [4; 8].

#### **4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen**

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Für das IDS und die Studie 201222 wurden für beide ko-primären Endpunkte Sensitivitätsanalysen präspezifiziert. Für den GMFM Score bestand die Analyse darin, ein nach Alter und Behandlung adjustiertes Kovarianzanalyse-Modell (ANCOVA) Modell zu nutzen, bei welchem ein Score von 0 für Patienten angenommen wurde, die verstarben oder die Studie abbrachen. Wegen der potenziellen Decken- und Bodeneffekte beim GMFM Score wurde zusätzlich eine nicht-parametrische Kruskal-Wallis-Analyse durchgeführt. Als Sensitivitätsanalyse für die ARSA-Aktivität in mononukleären Zellen des peripheren Blutes (Peripheral Blood Mononuclear Cells, PMBCs) wurde das gleiche Mixed effect Model Repeat Measurement (MMRM) Modell wie für die Auswertung des ko-primären Endpunktes verwendet, jedoch mit Rohdaten anstelle von imputierten Werten.

Die Daten der präspezifizierten Sensitivitätsanalysen zum GMFM Score und zur ARSA-Aktivität werden im Anhang 4-G und Anhang 4-H dargestellt.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

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

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

In der folgenden Tabelle 4-6 werden die a priori definierten Subgruppenanalysen laut statistischen Analyseplänen des IDS und der Studie 201222 genannt und welche Subgruppenanalysen post hoc definiert wurden. Die Wahl von Trennpunkten ist ebenfalls in der Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-6: Matrix a priori und post hoc definierte Subgruppen (IDS und Studie 201222)

| Studie        | Subgruppen |                            |                            |                                     |  |
|---------------|------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------------|--|
|               | Geschlecht | Krankheitstyp <sup>1</sup> | Symptomstatus <sup>2</sup> | Konditionierungsregime <sup>3</sup> | Konditionierungsregime /AUC <sup>4</sup> |
| IDS*          | ○          | ●                          | ●                          | ●                                   | ●  |
| Studie 201222 | ○          | ●                          | ○                          | ●                                   | ○  |

●: A priori definierte Subgruppe. ○: Posthoc definierte Subgruppe

<sup>1</sup> Krankheitstyp: LI vs. EJ

<sup>2</sup> Symptomstatus zum Zeitpunkt der Behandlung: Präsymptomatisch vs. symptomatisch

<sup>3</sup> Konditionierungsregime: MAC vs. SMAC vs. NA

<sup>4</sup> AUC Schwellenwert: ≤ oder ≥ 76.500 h\*ng/mL

\* Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation (Kinder in der frühen Phase der im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden MLD), der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien [4]. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt.

AUC: Area under the curve (Fläche unter der Kurve); EAP: Early Access Program; EJ: Early juvenile (frühjuvenile); IDS: Integrated Data Set (Integrierte Analyse) LI: Late infantile (spätinfantile); MAC: Myeloablative conditioning (myeloablatives Konditionierungsschema); NA: Not available; SMAC: sub-myeloablative conditioning (sub-myeloablatives Konditionierung)

Im statistischen Analysenplan des IDS wurden zusätzlich die Subgruppe ‚Alter zum Zeitpunkt der Behandlung mit OTL 200‘ und ‚Alter zum Zeitpunkt des Symptombeginns (tatsächliches oder vorhergesagtes Alter)‘ genannt. Es wurden für diese Subgruppen keine Trennkriterien definiert. Eine post hoc Alterskategorisierung ist nicht sinnvoll, da in den Baseline-Charakteristika große Altersspannen zu sehen sind (siehe Abschnitt 4.3.2.2.1).

Zentrums- und Ländereffekte wurden a priori nicht definiert und können post hoc nicht ausgewertet werden, da der Evidenzkörper des IDS sowie die Studie 201222 in einem Studienzentrum durchgeführt wurde.

Gemäß den Anforderungen für Subgruppenanalysen (siehe 4.3.1.3.2) sind diese nur durchzuführen, wenn die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen. Zudem sind Subgruppenanalysen für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind. Somit ist eine Analyse zu potenziellen Effektmodifikatoren, das heißt klinische Faktoren, die die

Effekte beeinflussen, nur sinnvoll, wenn die Gesamtpopulation groß genug ist, um diese zu identifizieren. In Abschnitt 4.3.2.2.3.13 werden erst die Anforderungen an Subgruppenanalysen überprüft und dann gemäß der Modulvorlage nur die Subgruppenanalysen durchgeführt, für die diese Anforderungen erfüllt sind.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es

---

<sup>8</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>9</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

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

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

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

notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>13, 14, 15</sup>

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

---

<sup>13</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

<sup>14</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

<sup>15</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.



### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

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

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt | Therapiearme |
|---|----------------------------|-------------------|--|--------------------------------|--------------|
| Es konnte kein RCT identifiziert werden.                              |                            |                   |  |                                |              |
| RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |                            |                   |  |                                |              |

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Information hat den Stand vom 15.02.2021.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|--------------------|---|
| Nicht zutreffend.  | -   |

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht*

relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

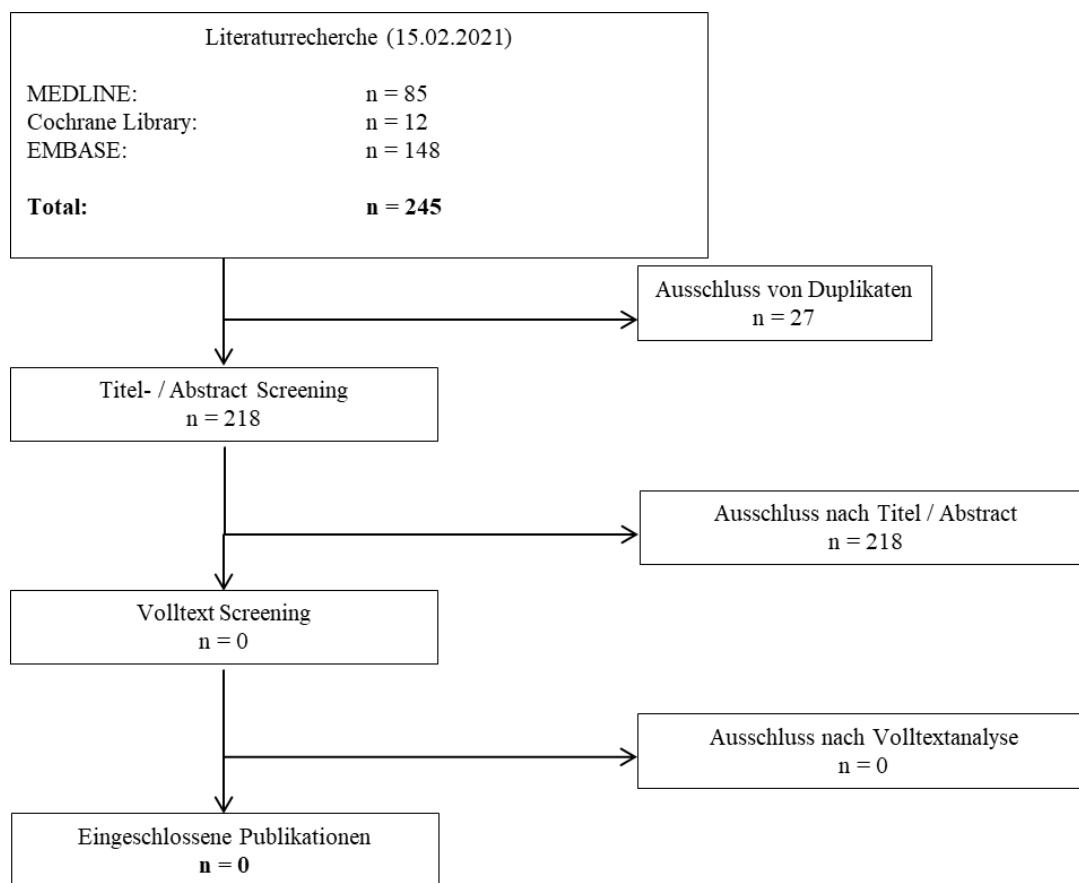


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Insgesamt wurden 245 Treffer in den Datenbanken erzielt. Nach dem Ausschluss von 27 Duplikaten wurden 218 Publikationen anhand von Titel und Abstract bewertet. Es konnten keine Treffer für eine Volltextsichtung und somit keine relevante Publikation identifiziert werden.

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in

welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

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

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie   | Identifikationsorte<br>(Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> ) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|--|--|---|---|--|
| Keine Studien identifiziert.   |  |   |   |  |
| a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/ in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. |  |   |   |  |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information hat den Stand vom 15.02.2021.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

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

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Relevante Quellen <sup>a</sup> | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein) |
|---|--------------------------------|---|---|--|
| Keine relevanten Quellen identifiziert.                 |                                |   |   |  |
| a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA |                                |   |   |  |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Auf der Homepage des G-BA wurden zum Stand 15.02.2021 keine relevanten Quellen identifiziert.

#### 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie   | Studienkategorie   |  |                             | verfügbare Quellen <sup>a</sup>      |   |  |
|--|--|--|-----------------------------|--------------------------------------|---|--|
|  | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels<br>(ja/nein) | gesponserte Studie <sup>b</sup><br>(ja/nein) | Studie Dritter<br>(ja/nein) | Studienberichte<br>(ja/nein [Zitat]) | Register-einträge <sup>c</sup><br>(ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup><br>(ja/nein [Zitat]) |
| <b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>  |  |  |                             |                                      |   |  |
| <b>placebokontrolliert</b>   |  |  |                             |                                      |   |  |
| Keine Studien identifiziert.   |  |  |                             |                                      |   |  |
| <b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>  |  |  |                             |                                      |   |  |
| Keine Studien identifiziert.   |  |  |                             |                                      |   |  |
| <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> |  |  |                             |                                      |   |  |

#### 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| <b>Studie</b>   | <b>Studiendesign</b><br><RCT,<br>doppelblind/einfach,<br>verblindet/offen,<br>parallel/cross-over<br>etc.> | <b>Population</b><br><relevante<br>Charakteristika, z. B.<br>Schweregrad> | <b>Interventionen</b><br>(Zahl der<br><b>randomisierten</b><br><b>Patienten</b> ) | <b>Studiendauer/<br/>Datenschnitte</b><br><ggf. Run-in,<br>Behandlung,<br>Nachbeobachtung> | <b>Ort und Zeitraum<br/>der Durchführung</b> | <b>Primärer<br/>Endpunkt;<br/>patientenrelevante<br/>sekundäre<br/>Endpunkte</b> |
|---|--|---|---|--|--|--|
| Nicht<br>zutreffend   | ---  | ---   | ---   | ---  | ---  | ---  |
| RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |  |   |   |  |  |  |

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | <Gruppe 1> | <Gruppe 2> | ggf. weitere Spalten mit<br>Behandlungscharakteristika<br>z. B. Vorbehandlung, Behandlung in<br>der Run-in-Phase etc. |
|---|------------|------------|---|
| Nicht zutreffend  | ---        | ---        | ---   |
| RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |            |            |   |

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

| Studie<br>Gruppe  | N   | Alter<br>(Jahre) | Geschlecht<br>w/m (%) | ggf. weitere Spalten mit<br>Populationscharakteristika<br>z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad,<br>Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere<br>Basisdaten projektabhängig |
|---|-----|------------------|-----------------------|--|
| Nicht<br>zutreffend   | --- | ---              | ---                   | ---  |
| RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |     |                  |                       |  |

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.



Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung |                      | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|---|---|---------------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
|   |   |                                 | Patient     | Behandelnde Personen |                                       |                         |                                       |
| Nicht zutreffend  | ---   | ---                             | ---         | ---                  | ---                                   | ---                     | ---                                   |
| RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |   |                                 |             |                      |                                       |                         |                                       |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

| Studie  | <Mortalität> | <Gesundheitsbezogene Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|---|--------------|--------------------------------------|------------|------------|------------|
| Nicht zutreffend  | ---          | ---                                  | ---        | ---        | ---        |
| RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |              |                                      |            |            |            |

#### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

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

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie           | Operationalisierung |
|------------------|---------------------|
| Nicht zutreffend | ---                 |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie   | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| Nicht zutreffend   | --                                    | --                          | --                                  | --                                    | --                      | --                            |
| ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

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

| Studie  | Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben) |     |     |     |     |     |
|---|--|-----|-----|-----|-----|-----|
| Nicht zutreffend  | ---  | --- | --- | --- | --- | --- |
| RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |  |     |     |     |     |     |

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>16</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.

<sup>16</sup> unbesetzt

- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Tabelle 4-20 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

| Endpunkt<br>Studie  | Alter | Geschlecht | <Effektmo-<br>difikator-a> | <Effektmo-<br>difikator-b> | <Effektmo-<br>difikator-c> | <Effektmo-<br>difikator-d> |
|---------------------|-------|------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Nicht<br>zutreffend | ---   | ---        | ---                        | ---                        | ---                        | ---                        |

*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-21 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.*

Tabelle 4-21: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für &lt;Studie&gt; und &lt;Effektmodifikator&gt;

| Endpunkt<br>Studie  | Alter | Geschlecht | <Effektmo-<br>difikator-a> | <Effektmo-<br>difikator-b> | <Effektmo-<br>difikator-c> | <Effektmo-<br>difikator-d> |
|---------------------|-------|------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Nicht<br>zutreffend | ---   | ---        | ---                        | ---                        | ---                        | ---                        |

*Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.*

*Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.*

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

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT**

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

Nicht zutreffend.

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

Nicht zutreffend.



#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

| Studie  | <Mortalität> | <Gesundheits-<br>bezogene<br>Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|---|--------------|--|------------|------------|------------|
| Nicht<br>zutreffend   | ---          | ---  | ---        | ---        | ---        |
| RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |              |  |            |            |            |

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunkzebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-23: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl<br>Studien   | Studie | Intervention | <Vergleichs-<br>therapie 1> | <Vergleichs-<br>therapie 2> | <Vergleichs-<br>therapie 3> |
|---------------------|--------|--------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Nicht<br>zutreffend | ---    | ---          | ---                         | ---                         | ---                         |

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

| Studie           | Operationalisierung |
|------------------|---------------------|
| Nicht zutreffend | ---                 |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie   | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| Nicht zutreffend   | ---                                   | --                          | ---                                 | --                                    | --                      | ---                           |
| ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

| Studie  | Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1) |     |     |     |     |     |
|---|--|-----|-----|-----|-----|-----|
| Nicht zutreffend  | ---  | --- | --- | --- | --- | --- |
| RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |  |     |     |     |     |     |

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei

*an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

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

**4.3.2.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers**

Tabelle 4-27: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                 | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt   | Therapiearme                      |
|------------------------|----------------------------|-------------------|--|--|-----------------------------------|
| Studie 201222          | ja                         | ja <sup>1</sup>   | laufend                                    | Gesamtstudiendauer: 8 Jahre<br>Analyse primärer Endpunkte nach 2 Jahren und Interimsanalyse der Wirksamkeit und Sicherheit nach 3 Jahren<br>Datenschnitt vom 30. März 2018 | OTL-200 oder BSC in der TIGET-NHx |
| CUP 207394             | ja                         | nein              | laufend                                    | Gesamtstudiendauer: 8 Jahre<br>Datenschnitt vom 05. Januar 2018  | OTL-200, kein Kontrollarm         |
| CUP 206258 & HE 205029 | ja                         | nein              | laufend                                    | Gesamtstudiendauer: 8 Jahre<br>Datenschnitt vom 05. Dezember 2018  | OTL-200, kein Kontrollarm         |
| Studie 205756          | ja                         | ja <sup>2</sup>   | laufend                                    | Gesamtstudiendauer: 10 Jahre<br>Geplante primäre Auswertung: 22. August 2022<br>Geplantes Studienende: 23. August 2028   | OTL-200, kein Kontrollarm         |

<sup>1</sup> Die Studie 201222 wurde von Ospedale San Raffaele / Fondazione Telethon, GlaxoSmithKline R&D Limited und anschließend Orchard Therapeutics R&D Limited gesponsert.

<sup>2</sup> Orchard Therapeutics R&D Limited

BSC: Best Supportive Care; CUP: Compassionate Use Program; EAP: Early Access Program; HE: Hospital Exemption; NH(x): Natürlicher Verlauf (Natural History); TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy;

Der Evidenzkörper von OTL-200 beruht auf einer klinischen Studie (Studie 201222) und drei EAPs. Die Ergebnisse des Evidenzkörpers werden anhand des IDS dargestellt. Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation (Kinder

in der frühen Phase der im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden MLD), der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien [4].

Es kommt hinzu, dass die Bewertung in der Studie 201222 und den EAPs vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt wurde und so die im Rahmen der EAPs erzeugten klinischen Daten hinsichtlich ihrer Evidenzstärke mit denen der Studie 201222 vergleichbar sind.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-27 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Information hat den Stand vom 15.02.2021.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-28 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie  |
|--------------------|--|
| Studie 205756      | Laufende einarmige Studie, nicht-vergleichend, Zeitpunkt des primären Datenschnittes wurde noch nicht erreicht |

#### 4.3.2.2.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

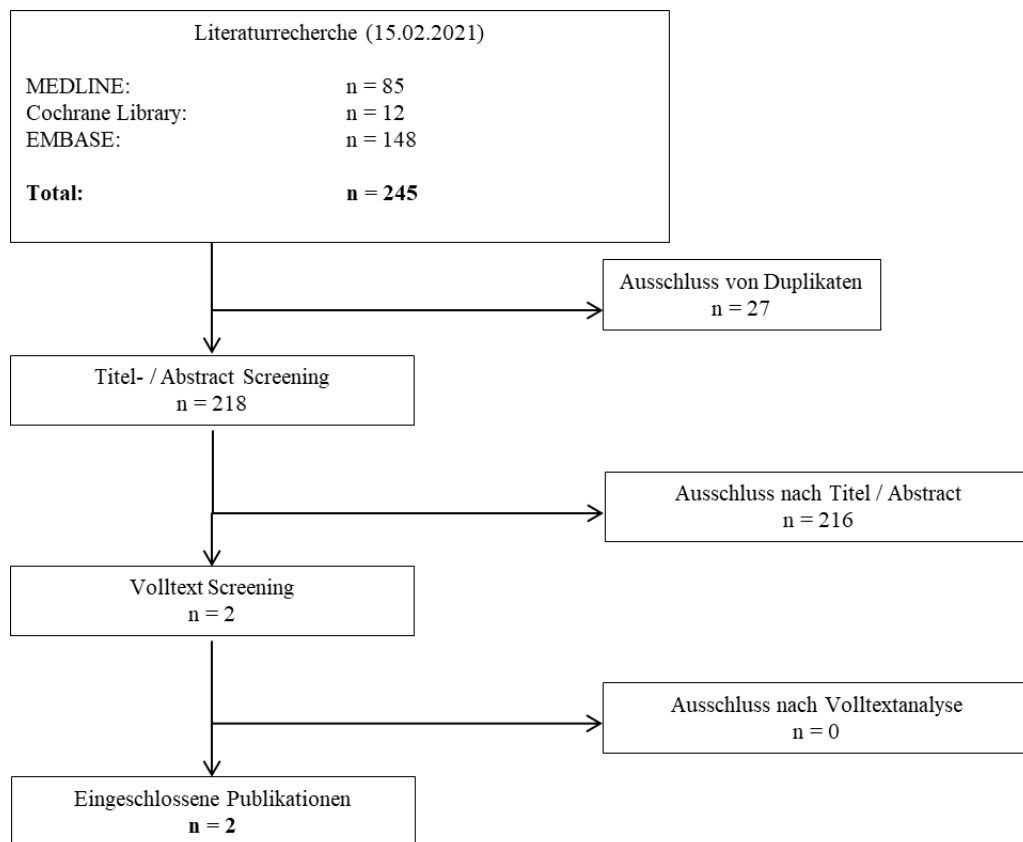


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Insgesamt wurden 245 Treffer in den Datenbanken erzielt. Nach dem Ausschluss von 27 Duplikaten wurden 218 Publikationen anhand von Titel und Abstract bewertet. Es konnten zwei Publikation für die Volltextsichtung identifiziert und letztlich als relevant eingeschlossen werden (siehe Tabelle 4-29).

Tabelle 4-29: Relevante Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche

| Zitat | Publikation  |
|-------|--|
| [30]  | Biffi, A., <i>et al.</i> (2013). "Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy." <i>Science</i> <b>341</b> (6148): 1233158.   |
| [31]  | Sessa M, Lorioli L, Fumagalli F, Acquati S, Redaelli D, Baldoli C, <i>et al.</i> Lentiviral haemopoietic stem-cell gene therapy in early-onset metachromatic leukodystrophy: an ad-hoc analysis of a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial. <i>Lancet</i> . 2016;388:476–87. |

#### 4.3.2.2.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

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

Tabelle 4-30: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie        | Identifikationsorte<br>(Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> ) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|---------------|--|---|---|--|
| Studie 201222 | NCT01560182 [32; 33]   | ja  | ja  | laufend                                      |
| Studie 205756 | NCT03392987 [34; 35]   | ja  | nein  | laufend                                      |

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/ in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information hat den Stand vom 15.02.2021.

#### 4.3.2.2.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch



die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

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

Tabelle 4-31: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Relevante Quellen <sup>a</sup> | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein) |
|---|--------------------------------|---|---|--|
| Keine relevanten Quellen identifiziert.                 |                                |   |   |  |
| a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA |                                |   |   |  |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information hat den Stand vom 15.02.2021.

#### 4.3.2.2.1.5 Resultierender Studienpool: nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-32: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie   | Studienkategorie  |   |                          | verfügbare Quellen <sup>a</sup>   |  |   |
|--|---|---|--------------------------|-----------------------------------|--|---|
|  | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienberichte (ja/nein [Zitat]) | Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat]) |
| <b>Nicht randomisierte vergleichende Studie</b>  |   |   |                          |                                   |  |   |
| <b>IDS*</b>  |   |   |                          |                                   |  |   |
| Studie 201222 <sup>1</sup>   | ja  | ja <sup>2</sup>                           | nein                     | ja [36]                           | ja [32; 33]                                      | ja [30; 31]   |
| CUP 207394   | ja  | nein                                      | nein                     | ja [37]                           | nein   | ja [4]  |
| CUP 206258 & HE 205029   | ja  | nein                                      | nein                     | ja [38]                           | nein   | ja [4]  |
| <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p><sup>1</sup> Die Studie 201222 ist die pivotale Studie</p> <p><sup>2</sup> Die Studie 201222 wurde von Ospedale San Raffaele / Fondazione Telethon, GlaxoSmithKline R&amp;D Limited und anschließend Orchard Therapeutics R&amp;D Limited gesponsert.</p> <p>* Die Ergebnisse des Evidenzkörpers werden anhand des IDS dargestellt. Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation (Kinder in der frühen Phase der im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden MLD), der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien [4]. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt.</p> <p>CUP: Compassionate Use Program; EAP: Early Access Program; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HE: Hospital Exemption; IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse)</p> |   |   |                          |                                   |  |   |

#### **4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

##### **4.3.2.2.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind Anhang 4-E zu hinterlegen.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-33: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                     | Studiendesign<br><RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | Population<br><relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | Interventionen<br>(Zahl der randomisierten Patienten)   | Studiendauer/<br>Datenschnitte<br><ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>   | Ort und<br>Zeitraum der<br>Durchführung  | Primärer Endpunkt;<br>patientenrelevante sekundäre<br>Endpunkte   |
|----------------------------|---|--|---|--|--|---|
| <b>IDS*</b>                |   |  |   |  |  |   |
| Studie 201222 <sup>1</sup> | Nicht randomisierte, offene, prospektiv vergleichende monozentrische Studie             | Kinder mit LI- oder EJ-MLD                                   | OTL-200 Behandlung in Studie 201222 (n = 20)<br>Natürliche Verlaufskohorte TIGET-NHx (n = 31) | <u>Screening-Phase:</u><br>Überprüfung der Anforderungen des CSP anhand der Ein-/Ausschlusskriterien<br><u>Baseline-Phase:</u> Ende der Screening-Phase bis zum Tag -5.<br>Durchführung klinischer und instrumenteller Bewertungen vor Behandlung zur späteren Beurteilung der Wirksamkeit.<br><u>Behandlungsphase:</u><br>Von Tag -35 bis Tag 0:<br>- Aufreinigung der Stammzellen des Patienten,<br>- Entnahme von Knochenmark,<br>- Konditionierung mit Busulfan (Tag -4 bis Tag -1), | Mailand, Italien<br>09.04.2010 – laufend<br>Voraussichtliches Ende: April 2023 | <u>Co-primäre Wirksamkeitsendpunkte:</u><br>- Verbesserung von 10 % des GMFM-Scores bei den behandelten Patienten im Vergleich zu den GMFM-Scores in der historischen Kontrollpopulation mit MLD, bewertet im Jahr 2 nach der Behandlung<br>- Ein signifikanter ( $\geq 2$ SD) Anstieg der ARSA-Restaktivität im Vergleich zu den Werten vor der Behandlung, gemessen in PBMCs im Jahr 2 nach der Behandlung<br><u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</u><br>- Gesamt mortalität<br>- GMFC-MLD<br>- IQ/DQ<br><u>Sicherheit:</u><br>- UE |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie     | Studiendesign<br><RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | Population<br><relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | Interventionen<br>(Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/<br>Datenschnitte<br><ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>  | Ort und<br>Zeitraum der<br>Durchführung                                  | Primärer Endpunkt;<br>patientenrelevante sekundäre<br>Endpunkte   |
|------------|---|--|---|---|--|---|
|            |   |  |   | - Verabreichung des Arzneimittels (Tag 0).<br><br><u>Follow-Up-Phase:</u><br>Mindestens 8 Jahre Nachbeobachtung nach der Behandlung<br><br>1. Datenschnitt:<br>06.12.2017 (Interim Report 1)<br><br>2. Datenschnitt:<br>30.03.2018 (Interim Report 2)                     |  |   |
| CUP 207394 | Expanded Access Programm  | Kinder mit EJ-MLD  | OTL-200 Behandlung in CUP 207394 (n = 1)              | <u>Screening-Phase:</u><br>Überprüfung der Eignung anhand der im CSP genannten Kriterien<br><br><u>Baseline-Phase:</u><br>Durchführung klinischer und instrumenteller Bewertungen vor Behandlung zur späteren Beurteilung der Wirksamkeit<br><br><u>Behandlungsphase:</u> | Mailand, Italien<br>23.04.2013 – laufend<br>Voraussichtliches Ende: 2021 | <u>Wirksamkeitsendpunkte:</u><br>- ARSA-Restaktivität, gemessen in PBMCs, BM, MNCs<br>- GMFM- und GMFC-MLD-Scores<br>- Gesamtüberleben<br>- IQ/DQ<br><u>Sicherheitsendpunkte:</u><br>- UE |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie                 | Studiendesign<br><RCT,<br>doppelblind/einfach,<br>verblindet/offen,<br>parallel/cross-over<br>etc.> | Population<br><relevante<br>Charakteristika,<br>z. B.<br>Schweregrad> | Interventionen<br>(Zahl der<br>randomisierten<br>Patienten) | Studiendauer/<br>Datenschnitte<br><ggf. Run-in,<br>Behandlung,<br>Nachbeobachtung>   | Ort und<br>Zeitraum der<br>Durchführung  | Primärer Endpunkt;<br>patientenrelevante sekundäre<br>Endpunkte   |
|------------------------|---|---|---|--|--|---|
|                        |   |   |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aufreinigung der Stammzellen des Patienten,</li> <li>- Entnahme von Knochenmark (Tag -4),</li> <li>- Konditionierung mit Busulfan (Tag -4 bis Tag -1),</li> <li>- Verabreichung des Arzneimittels (Tag 0).</li> </ul> <p><u>Follow-Up-Phase:</u><br/>Mindestens 8 Jahre<br/>Nachbeobachtung nach der Behandlung<br/>1. Datenschnitt:<br/>05.01.2018</p> |  |   |
| CUP 206258 & HE 205029 | Expanded Access Programm  | Kinder mit LI- oder EJ-MLD  | OTL-200 Behandlung in CUP 206258 & HE 205029 (n = 8)        | <p><u>Screening-Phase:</u><br/>Überprüfung der Anforderungen des CSP anhand der Ein-/Ausschlusskriterien</p> <p><u>Baseline-Phase:</u> Ende der Screening-Phase bis zum Tag -5.<br/>Durchführung klinischer und instrumenteller</p>  | Mailand, Italien<br>CUP 206258:<br>16.01.2017 – laufend<br>HE 205029:<br>29.12.2015 – laufend<br><br>Voraussichtliches Ende: | <p><u>Wirksamkeitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ARSA-Restaktivität, gemessen in PBMCs, BM MNCs</li> <li>- GMFM- und GMFC-MLD-Scores</li> <li>- Gesamtüberleben</li> <li>- IQ/DQ</li> <li>- MRT-Score</li> <li>- NCV-Index</li> <li>- Lansky Performance Status</li> </ul> |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie | Studiendesign<br><RCT,<br>doppelblind/einfach,<br>verblindet/offen,<br>parallel/cross-over<br>etc.> | Population<br><relevante<br>Charakteristika,<br>z. B.<br>Schweregrad> | Interventionen<br>(Zahl der<br>randomisierten<br>Patienten) | Studiendauer/<br>Datenschnitte<br><ggf. Run-in,<br>Behandlung,<br>Nachbeobachtung>   | Ort und<br>Zeitraum der<br>Durchführung         | Primärer Endpunkt;<br>patientenrelevante sekundäre<br>Endpunkte  |
|--------|---|---|---|--|---|--|
|        |   |   |   | <p>Bewertungen vor<br/>Behandlung zur<br/>späteren Beurteilung<br/>der Wirksamkeit</p> <p><u>Behandlungsphase:</u><br/>Von Tag -35 bis Tag 0:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aufreinigung der<br/>Stammzellen des<br/>Patienten,</li> <li>- Entnahme von<br/>Knochenmark,</li> <li>- Konditionierung<br/>mit Busulfan<br/>(Tag -4 bis<br/>Tag -1),</li> <li>- Verabreichung des<br/>Arzneimittels<br/>(Tag 0 [HE] und<br/>Tag 1[CUP]).</li> </ul> <p><u>Follow-Up-Phase:</u><br/>Mindestens 8 Jahre<br/>Nachbeobachtung nach<br/>der Behandlung</p> <p>1. Datenschnitt:<br/>05.12.2018</p> | <p>CUP 206258:<br/>2025<br/>HE 205029: 2024</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Entwicklungsmeilensteine/<br/>elternberichtete<br/>Beobachtungen</li> <li>- Vektorkopienzahl in PBMCs,<br/>PB und BM Zellpopulationen</li> </ul> <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u><br/>UE</p> |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie  | Studiendesign  | Population  | Interventionen<br>(Zahl der<br>randomisierten<br>Patienten) | Studiendauer/<br>Datenschnitte                   | Ort und<br>Zeitraum der<br>Durchführung | Primärer Endpunkt;<br>patientenrelevante sekundäre<br>Endpunkte |
|---|--|---|---|--|---|---|
|   | <RCT,<br>doppelblind/einfach,<br>verblindet/offen,<br>parallel/cross-over<br>etc.> | <relevante<br>Charakteristika,<br>z. B.<br>Schweregrad> |   | <ggf. Run-in,<br>Behandlung,<br>Nachbeobachtung> |   |   |
| <p>* Die Ergebnisse des Evidenzkörpers werden anhand des IDS dargestellt. Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation (Kinder in der frühen Phase der im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden MLD), der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien [4]. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt.</p> <p><sup>1</sup> Die Studie 201222 ist die pivotale Studie</p> <p>ARSA: Arylsulfatase A; BM: Bone marrow (Knochenmark); CSP: Studienbericht (Clinical Study Protocol); CUP: Compassionate Use Program; CSP: Clinical Study Protocol (Klinisches Studienprotokoll); DQ: Developmental Quotient (Entwicklungsquotient); EAP: Early Access Program; EJ: Early Juvenile (Frühjuvenil); GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification in MLD; GMFM: Gross Motor Function Measure; HE: Hospital Exemption; IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); IQ: Intelligenzquotient; LI: Late Infantile (spätinfantil); MNC: Mononuclear cells (Mononukleäre Zellen); MLD: Metachromatische Leukodystrophie; MRT: Magnetresonanztomographie; n: Anzahl; NCV: Nerve Conduction Velocity (Nervenleitgeschwindigkeit); NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf); PB: Peripheral Blood (Peripheres Blut); PBMC: Peripheral Blood Mononuclear Cell (periphere mononukleäre Blutzellen); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy; UE: unerwünschte Ereignisse</p> |  |   |   |  |   |   |



Tabelle 4-34: Charakterisierung der Interventionen – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                     | OTL-200  | Busulfan-Konditionierungsschema   | TIGET-NHx               |
|----------------------------|--|---|-------------------------|
| IDS*                       |  |   |                         |
| Studie 201222 <sup>1</sup> | Autologe CD34 <sup>+</sup> -angereicherte Zellfraktion, die transduzierte CD34 <sup>+</sup> -Zellen enthält, die für das Enzym ARSA kodieren. Die Studienmedikation besteht aus den in Kochsalzlösung resuspendierten Zellen, wobei jeder Patient eine separate Charge erhält <sup>2</sup> . Die minimale Dosis der Studienmedikation, verabreicht an Tag 0, betrug $2 \times 10^6$ CD34 <sup>+</sup> HSPCs/kg, mit einem Ziel von $5 \times 10^6$ bis $10 \times 10^6$ CD34 <sup>+</sup> HSPCs/kg und einer maximalen Dosis von $20 \times 10^6$ CD34 <sup>+</sup> HSPCs/kg, abhängig von der Ausbeute der Zellen nach der Herstellung. Die Verabreichung der Studienmedikation erfolgte über eine i.v. Infusion über etwa 10 bis 20 Minuten. | <p>Patienten, die vor Januar 2014 behandelt wurden, erhielten eine sub-myeloablative Konditionierung (SMAC) bestehend aus 14 Dosen Busulfan (verabreicht i.v. alle 6 Stunden) von Tag -4 bis Tag -1. Die erste Dosis wurde auf der Grundlage des Körpergewichts des Patienten verabreicht, wobei Dosisanpassungen vorgenommen wurden, um einen Bereich unter der Kurve (Area under the curve, AUC) von <math>4\ 800\ \mu\text{g}^*\text{h/l}</math> (Bereich <math>4\ 200</math> bis <math>5\ 600\ \mu\text{g}^*\text{h/l}</math>) zu erreichen, was einer erwarteten kumulativen AUC von <math>67\ 200\ \mu\text{g}^*\text{h/l}</math> (Bereich <math>58\ 800</math> bis <math>78\ 400\ \mu\text{g}^*\text{h/l}</math>) entsprach.</p> <p>Ab Januar 2014 wurde das Busulfan-Konditionierungsschema modifiziert. Unter dem modifizierten myeloablativen Konditionierungsschema (MAC) erhielten die Patienten von Tag -4 bis Tag -1 insgesamt 4 Dosen Busulfan (gegeben als 3-stündige i.v. Infusion, die alle 20 bis 24 Stunden verabreicht wurde). Die erste Dosis wurde auf der Grundlage der Körperoberfläche der Testperson und je nach Alter verabreicht. Die nachfolgenden Dosen wurden so angepasst, dass die kumulative Ziel-AUC von <math>85\ 000\ \mu\text{g}^*\text{h/l}</math> (Bereich von <math>76\ 500</math> bis <math>93\ 500\ \mu\text{g}^*\text{h/l}</math>) erreicht wurde.</p> | Keine Intervention, BSC |
| CUP 207394                 | Autologe CD34 <sup>+</sup> -angereicherte Zellfraktion, die transduzierte CD34 <sup>+</sup> -Zellen enthält, die für das Enzym ARSA kodieren. Die Studienmedikation besteht aus den in Kochsalzlösung resuspendierten Zellen, wobei jeder Patient eine separate Charge erhält. Die Zieldosis betrug $2 \times 10^6$ bis $25 \times 10^6$ CD34 <sup>+</sup> HSPC/kg, es wurden $6,7 \times 10^6$ CD34 <sup>+</sup> HSPC/kg verabreicht. Die Verabreichung der Studienmedikation erfolgte über eine i.v. Infusion über etwa 10 bis 20 Minuten.   | Der Patient erhielt eine sub-myeloablative Konditionierung (SMAC) bestehend aus 14 Dosen Busulfan (verabreicht i.v. alle 6 Stunden) von Tag -4 bis Tag -1. Die initiale Dosis war $0,95\ \text{mg/kg}$ . Dosisanpassungen wurden vorgenommen, um eine AUC von $4\ 800\ \mu\text{g}^*\text{h/l}$ (Bereich $4\ 200$ bis $5\ 600\ \mu\text{g}^*\text{h/l}$ ) zu erreichen, was einer erwarteten kumulativen AUC von $67\ 200\ \mu\text{g}^*\text{h/l}$ (Bereich $58\ 800$ bis $78\ 400\ \mu\text{g}^*\text{h/l}$ ) entsprach.  | -                       |

| Studie  | OTL-200  | Busulfan-Konditionierungsschema   | TIGET-NHx |
|---|--|---|-----------|
| CUP 206258 & HE 205029  | <p>Autologe CD34<sup>+</sup>-angereicherte Zellfraktion, die transduzierte CD34<sup>+</sup>-Zellen enthält, die für das Enzym ARSA kodieren. Die Studienmedikation besteht aus den in Kochsalzlösung resuspendierten Zellen, wobei jeder Patient eine separate Charge erhält.</p> <p>Die minimale Dosis der Studienmedikation, verabreicht an Tag 0 (HE 205029) bzw. Tag 1 (CUP 206258), betrug <math>2 \times 10^6</math> CD34<sup>+</sup> HSPC/kg, mit einem Ziel von <math>5 \times 10^6</math> bis <math>10 \times 10^6</math> CD34<sup>+</sup> HSPC/kg und einer maximalen Dosis von <math>20 \times 10^6</math> CD34<sup>+</sup> HSPC/kg, abhängig von der Ausbeute der Zellen nach der Herstellung. Die Verabreichung der Studienmedikation erfolgte über eine i.v. Infusion über etwa 10 bis 20 Minuten.</p> | <p>Patienten erhielten eine sub-myeloablative Konditionierung (SMAC) bestehend aus 14 Dosen Busulfan (verabreicht i.v. alle 6 Stunden) von Tag -4 bis Tag -1. Die erste Dosis wurde auf der Grundlage des Körpergewichts des Patienten verabreicht, wobei Dosisanpassungen vorgenommen wurden, um eine AUC von <math>4\ 800\ \mu\text{g}^*\text{h/l}</math> (Bereich <math>4\ 200</math> bis <math>5\ 600\ \mu\text{g}^*\text{h/l}</math>) zu erreichen, was einer erwarteten kumulativen AUC von <math>67\ 200\ \mu\text{g}^*\text{h/l}</math> (Bereich <math>58\ 800</math> bis <math>78\ 400\ \mu\text{g}^*\text{h/l}</math>) entsprach.</p> <p>Unter dem modifizierten myeloablativen Konditionierungsschema (MAC) erhielten die Patienten von Tag -4 bis Tag -1 insgesamt 4 Dosen Busulfan (gegeben als 3-stündige i.v. Infusion, die alle 20 bis 24 Stunden verabreicht wurde). Die erste Dosis wurde auf der Grundlage der Körperoberfläche der Testperson und je nach Alter verabreicht. Die nachfolgenden Dosen wurden so angepasst, dass die kumulative Ziel-AUC von <math>85\ 000\ \mu\text{g}^*\text{h/l}</math> (Bereich von <math>76\ 500</math> bis <math>93\ 500\ \mu\text{g}^*\text{h/l}</math>) erreicht wurde.</p> | -         |
| <p>* Die Ergebnisse des Evidenzkörpers werden anhand des IDS dargestellt. Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation (Kinder in der frühen Phase der im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden MLD), der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien [4]. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt.</p> <p><sup>1</sup> Die Studie 201222 ist die pivotale Studie</p> <p><sup>2</sup> Eine separate Charge wurde für jeden Patienten hergestellt. Es erhielten 3 Patienten OTL-200 aus zwei Chargen: Zwei Patienten erhielten OTL-200, das aus Stammzellen aus frischem Knochenmark und aus dem eingefrorenen Backup hergestellt wurde. Bei einem Patienten war die Ausbeute der CD34<sup>+</sup>-HSPC aus der therapeutischen Knochenmark-Entnahme zu gering. PBMCs wurden 2 Wochen später entnommen und zusammen mit den aufgetauten Zellen der therapeutischen Entnahme zu 2 Chargen verarbeitet.</p> <p>ARSA: Arylsulfatase A; AUC: Area under the Curve (Bereich unter der Kurve); CD: Cluster of Differentiation (Unterscheidungsgruppen); CUP: Compassionate Use Program; EAP: Early Access Program; HE: Hospital Exemption; HSPC: Haematopoietic Stem and Progenitor Cell (Hämatopoetische Stamm- und Progenitorzellen); IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); i.v.: intravenös; MAC: Myeloablative conditioning (Myeloablatives Konditionierungsschema); NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf); PBMC: Peripheral Blood Mononuclear Cells (mononukleären Zellen des peripheren Blutes); SMAC: sub-myeloablative conditioning (sub-myeloablative Konditionierung)</p> |  |   |           |

Die in der Studie angewendeten Charakteristika von OTL-200 für das IDS bzw. die Studie 201222 werden in Tabelle 4-35 bzw.

Tabelle 4-36 zusammengefasst.

Die verabreichte Dosis von OTL-200 variierte für jeden Patienten innerhalb des empfohlenen Dosis-Bereich von  $2 - 20 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> HSPCs/kg.

Tabelle 4-35: IDS – Zusammenfassung der Charakteristika des Arzneimittels

| <b>IDS</b>   | <b>N = 29</b>    |
|--|------------------|
| <b>Charakteristika des Arzneimittels</b>                                     | <b>OTL-200</b>   |
| <b>Infundiertes Gesamtvolumen (ml)</b>                                       |                  |
| n  | 29               |
| Geometrisches Mittel   | 23,12            |
| % CVb  | 5,5              |
| 95 %-KI  | 21,239; 26,513   |
| Median   | 20               |
| Min; Max   | 19,6; 40         |
| <b>Gesamtzahl kernhaltiger Zellen (x 10<sup>6</sup>)</b>                     |                  |
| n  | 29               |
| Geometrisches Mittel   | 159,04           |
| % CVb  | 0,9              |
| 95 %-KI  | 147,481; 195,278 |
| Median   | 181              |
| Min; Max   | 62; 297          |
| <b>Anzahl kernhaltiger Zellen pro kg Körpergewicht (x 10<sup>6</sup>/kg)</b> |                  |
| n  | 29               |
| Geometrisches Mittel   | 12,79            |
| % CVb  | 11,5             |
| 95 %-KI  | 11,693; 15,755   |
| Median   | 12,5             |
| Min; Max   | 6,9; 26,9        |
| <b>Anzahl an CD34<sup>+</sup> HSPCs (x 10<sup>6</sup>/kg)</b>                |                  |
| n  | 29               |
| Geometrisches Mittel   | 10,81            |
| % CVb  | 14,2             |
| 95 %-KI  | 9,874; 13,705    |
| Median   | 10,9             |
| Min; Max   | 4,2; 25,9        |

| <b>IDS</b><br><b>Charakteristika des Arzneimittels</b>  | <b>N = 29</b><br><b>OTL-200</b> |
|---|---------------------------------|
| <b>Transduktionseffizienz (CFU-C) (%)</b>   |                                 |
| n   | 29                              |
| Geometrisches Mittel  | 89,89                           |
| % CVb   | 1,3                             |
| 95 %-KI   | 86,773; 94,162                  |
| Median  | 94                              |
| Min; Max  | 61; 100                         |
| <b>Vektorkopienzahl (VCN/Zelle)</b>   |                                 |
| n   | 29                              |
| Geometrisches Mittel  | 3,98                            |
| % CVb   | 41,1                            |
| 95 %-KI   | 3,639; 5,288                    |
| Median  | 4,2                             |
| Min; Max  | 1,7; 9,4                        |
| <p>CD: Cluster of Differentiation (Unterscheidungsgruppen); CFU-C: Koloniebildende Einheiten in der Kultur (Colony-Forming Units in Culture); CVb: between-subject coefficient of variance; HSPC: Hämatopoetische Stamm- und Progenitorzelle (Haematopoietic Stem and Progenitor Cell); IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; VCN: Vector Copy Number (Vektorkopienanzahl)</p> |                                 |

Tabelle 4-36: Studie 201222 – Zusammenfassung der Charakteristika des Arzneimittels

| <b>Studie 201222</b>   | <b>N = 20</b>    |
|--|------------------|
| <b>Eigenschaften des Arzneimittels</b>                                       | <b>OTL-200</b>   |
| <b>Infundiertes Gesamtvolumen (ml)</b>                                       |                  |
| n  | 20               |
| Geometrisches Mittel   | 22,92            |
| % CVb  | 5,6              |
| 95%-KI   | 20,342; 27,058   |
| Median   | 20               |
| Min; Max   | 19,6; 40         |
| <b>Gesamtzahl kernhaltiger Zellen (x 10<sup>6</sup>)</b>                     |                  |
| n  | 20               |
| Geometrisches Mittel   | 156,03           |
| % CVb  | 1                |
| 95%-KI   | 139,556; 198,444 |
| Median   | 172              |
| Min; Max   | 62; 285          |
| <b>Anzahl kernhaltiger Zellen pro kg Körpergewicht (x 10<sup>6</sup>/kg)</b> |                  |
| n  | 20               |
| Geometrisches Mittel   | 11,43            |
| % CVb  | 12,7             |
| 95%-KI   | 9,913; 14,607    |
| Median   | 11,35            |
| Min; Max   | 6,9; 23,8        |
| <b>Anzahl an CD34<sup>+</sup> HSPC (x 10<sup>6</sup>/kg)</b>                 |                  |
| n  | 20               |
| Geometrisches Mittel   | 9,3              |
| % CVb  | 16,1             |
| 95%-KI   | 8,086; 12,004    |
| Median   | 9,35             |
| Min; Max   | 4,2; 19,5        |
| <b>Transduktionseffizienz (CFU-C) (%)</b>                                    |                  |
| n  | 20               |
| Geometrisches Mittel   | 89,11            |
| % CVb  | 1,3              |

|  |                |
|--|----------------|
| <b>Studie 201222</b>   | <b>N = 20</b>  |
| <b>Eigenschaften des Arzneimittels</b>   | <b>OTL-200</b> |
| 95%-KI   | 84,887; 94,671 |
| Median   | 93             |
| Min; Max   | 61; 100        |
| <b>Vektorkopienzahl (VCN/Zelle)</b>  |                |
| n  | 20             |
| Geometrisches Mittel   | 3,5            |
| % CVb  | 44,8           |
| 95%-KI   | 2,97; 4,778    |
| Median   | 3,1            |
| Min; Max   | 1,7; 9,4       |
| CD: Cluster of Differentiation (Unterscheidungsgruppen); CFU-C: Koloniebildende Einheiten in der Kultur (Colony-Forming Units in Culture); CVb: between-subject coefficient of variance; HSPC: Hämatopoetische Stamm- und Progenitorzelle (Haematopoietic Stem and Progenitor Cell); KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; VCN: Vector Copy Number (Vektorkopienanzahl) |                |

**Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika**

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika des IDS und der pivotalen Studie 201222 sind in der Tabelle 4-37 bzw. Tabelle 4-38 dargestellt.

Tabelle 4-37: IDS – Baseline-Charakteristika der Studienpopulationen – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| IDS/TIGET-NHx  | TIGET-NHx <sup>a</sup><br>(N = 31) | OTL-200<br>(N = 29) | Gesamt  |
|--|------------------------------------|---------------------|---------|
| <b>Demografie</b>  |                                    |                     |         |
| <b>Geschlecht, n (%)</b>   |                                    |                     |         |
| Weiblich   | 18 (58)                            | 13 (45)             | 31 (52) |
| Männlich   | 13 (42)                            | 16 (55)             | 29 (48) |
| <b>Alter zum Zeitpunkt des ersten Kontakts zur Teilnahme an der Studie<sup>b</sup>, Monate</b>                                   |                                    |                     |         |
| Mittelwert   | 32,7                               | 34,2                | 33,4    |
| SD   | 19,71                              | 34,35               | 27,54   |
| Median   | 23,68                              | 14,05               | 21,22   |
| 25. Perzentile   | 18,78                              | 9,61                | 13,94   |
| 75. Perzentile   | 47,89                              | 57,20               | 55,12   |
| Min  | 10,0                               | 3,59                | 3,59    |
| Max  | 74,14                              | 136,38              | 136,38  |
| <b>Alter zu Krankheitsbeginn (vorhergesagtes Alter zu Krankheitsbeginn bei präsymptomatischen Patienten)<sup>c</sup>, Monate</b> |                                    |                     |         |
| Mittelwert   | 30,7                               | 36,9                | 33,7    |
| SD   | 20,07                              | 23,48               | 21,82   |
| Median   | 24                                 | 24                  | 24      |
| 25. Perzentile   | 15                                 | 18                  | 15      |
| 75. Perzentile   | 46                                 | 60                  | 54,5    |
| Min  | 12                                 | 15                  | 12      |
| Max  | 75                                 | 83                  | 83      |
| <b>Alter zu Diagnosestellung MLD, Monate</b>   |                                    |                     |         |
| Mittelwert   | 41,7                               | 31                  | 36,5    |
| SD   | 18,97                              | 33,62               | 27,36   |
| Median   | 34,3                               | 12,2                | 31,55   |
| 25. Perzentile   | 28,5                               | 6,4                 | 12,35   |
| 75. Perzentile   | 49,95                              | 56                  | 52,425  |
| Min  | 18,6                               | 0,0                 | 0,0     |
| Max  | 85,3                               | 131,9               | 131,9   |
| <b>Alter zu Screening/Studieneinschluss, Monate</b>  |                                    |                     |         |
| Mittelwert   | 102,2                              | 34,4                | 69,4    |
| SD   | 48,5                               | 34,2                | 54,03   |
| Median   | 99                                 | 14,1                | 58,4    |
| 25. Perzentile   | 58,4                               | 9,6                 | 15,975  |
| 75. Perzentile   | 135,7                              | 57,2                | 101,05  |
| Min  | 35,0                               | 6,6                 | 6,6     |
| Max  | 214,9                              | 136,4               | 214,9   |



| <b>IDS/TIGET-NHx</b>   | <b>TIGET-NHx<sup>a</sup></b><br>(N =31) | <b>OTL-200</b><br>(N = 29) | <b>Gesamt</b> |
|--|---|----------------------------|---------------|
| <b>Alter zum Zeitpunkt der Gentherapie, Monate</b>                     |   |                            |               |
| Mittelwert   | -                                       | 36,6                       | 36,6          |
| SD   | -                                       | 34,76                      | 34,76         |
| Median   | -                                       | 16,8                       | 16,8          |
| 25. Perzentile   | -                                       | 11,4                       | 11,4          |
| 75. Perzentile   | -                                       | 66                         | 66            |
| Min  | -                                       | 7,6                        | 7,6           |
| Max  | -                                       | 139,9                      | 139,9         |
| <b>Ethnie, n (%)</b>   |   |                            |               |
| Hispanoamerikaner/<br>Lateinamerikaner                                 | 2 (6)                                   | 1 (3)                      | 3 (5)         |
| Nicht Hispanoamerikaner/<br>Lateinamerikaner                           | 29 (94)                                 | 28 (97)                    | 57 (95)       |
| <b>Abstammung<sup>d</sup>, n (%)</b>                                   |   |                            |               |
| Südostasiatische Herkunft  | 0 (0)                                   | 1 (3)                      | 1 (2)         |
| Kaukasier  | 29 (94)                                 | 26 (90)                    | 55 (92)       |
| arabisch/nord-afrikanische<br>Herkunft                                 | 2 (6)                                   | 2 (7)                      | 4 (7)         |
| <b>Krankheitsspezifische Charakteristika</b>                           |   |                            |               |
| <b>Symptomstatus zu Screening/Studieneinschluss<sup>e</sup>, n (%)</b> |   |                            |               |
| Präsymptomatisch   | 0 (0)                                   | 21 (72)                    | 21 (35)       |
| Symptomatisch  | 31 (100)                                | 8 (28)                     | 39 (65)       |
| <b>Symptomstatus zum Zeitpunkt der Gentherapie<sup>e</sup>, n (%)</b>  |   |                            |               |
| Präsymptomatisch   | 0 (0)                                   | 20 (69)                    | 20 (33)       |
| Frühsymptomatisch  | 31 (100)                                | 9 (31)                     | 40 (67)       |
| <b>MLD-Krankheitstyp</b>   |   |                            |               |
| EJ   | 12 (39)                                 | 13 (45)                    | 25 (42)       |
| LI   | 19 (61)                                 | 16 (55)                    | 35 (58)       |
| <b>GMFM Score (%)</b>  |   |                            |               |
| Mittelwert   | 12                                      | 66,9                       | 47,3          |
| SD   | 19,08                                   | 25,38                      | 35,21         |
| Median   | 2,945                                   | 73,91                      | 56,14         |
| 25. Perzentile   | 1,72                                    | 54,93                      | 9,33          |
| 75. Perzentile   | 10,2875                                 | 86,62                      | 77,91         |
| Min  | 0,78                                    | 13,41                      | 0,78          |
| Max  | 61,15                                   | 98,70                      | 98,70         |
| <b>GMFC-MLD Level<sup>f</sup>, n (%)</b>                               |   |                            |               |
| Level 0  | 0 (0)                                   | 6 (21)                     | 6 (10)        |
| Level 1  | 0 (0)                                   | 7 (24)                     | 7 (12)        |
| Level 2  | 3 (10)                                  | 0 (0)                      | 3 (5)         |
| Level 5  | 4 (13)                                  | 0 (0)                      | 4 (7)         |
| Level 6  | 10 (32)                                 | 0 (0)                      | 10 (17)       |
| NA   | 14 (45)                                 | 16 (55)                    | 30 (50)       |

| <b>IDS/TIGET-NHx</b>   | <b>TIGET-NHx<sup>a</sup></b><br>(N =31) | <b>OTL-200</b><br>(N = 29) | <b>Gesamt</b> |
|--|---|----------------------------|---------------|
| <b>In PBMCs gemessene ARSA-Aktivität<sup>g</sup> (nmol/mg/h)</b> |   |                            |               |
| Mittelwert   | -                                       | 26,9                       | 26,9          |
| SD   | -                                       | 5,17                       | 5,17          |
| Median   | -                                       | 25,79                      | 25,79         |
| 25. Perzentile   | -                                       | 25,79                      | 25,79         |
| 75. Perzentile   | -                                       | 25,79                      | 25,79         |
| Min  | -                                       | 25,79                      | 25,79         |
| Max  | -                                       | 53,13                      | 53,13         |
| <b>Intelligenzquotient – Performance</b>                         |   |                            |               |
| Mittelwert   | 64                                      | 97,4                       | 94,2          |
| SD   | 18,25                                   | 16,27                      | 18,93         |
| Median   | 55                                      | 95                         | 95            |
| 25. Perzentile   | 53,5                                    | 89                         | 86,5          |
| 75. Perzentile   | 70                                      | 105                        | 105           |
| Min  | 52                                      | 50                         | 50            |
| Max  | 85                                      | 127                        | 127           |
| <b>Intelligenzquotient – Verbal</b>                              |   |                            |               |
| Mittelwert   | 78,7                                    | 104,1                      | 101,6         |
| SD   | 13,61                                   | 13,91                      | 15,65         |
| Median   | 74                                      | 103                        | 103           |
| 25. Perzentile   | 71                                      | 94                         | 94            |
| 75. Perzentile   | 84                                      | 112                        | 111           |
| Min  | 68                                      | 76                         | 68            |
| Max  | 94                                      | 130                        | 130           |
| <b>MRT Score</b>   |   |                            |               |
| Mittelwert   | 23,5                                    | 3                          | 9,5           |
| SD   | 5,83                                    | 4,35                       | 10,8          |
| Median   | 26                                      | 0                          | 4,25          |
| 25. Perzentile   | 20                                      | 0                          | 0             |
| 75. Perzentile   | 28                                      | 4,375                      | 18            |
| Min  | 10,25                                   | 0,00                       | 0,00          |
| Max  | 28,5                                    | 12,0                       | 28,5          |
| <b>NCV Index</b>   |   |                            |               |
| Mittelwert   | -9,9                                    | -4,7                       | -6,4          |
| SD   | 4,71                                    | 3,4                        | 4,57          |
| Median   | -11,8                                   | -4,4                       | -6            |
| 25. Perzentile   | -13,2                                   | -7,7                       | -10,1         |
| 75. Perzentile   | -8,2                                    | -2,6                       | -3,1          |
| Min  | -14,3                                   | -10,2                      | -14,3         |
| Max  | -0,1                                    | 1,1                        | 1,1           |
| <b>Busulfan-Konditionierungsregime, n (%)</b>                    |   |                            |               |
| MAC  | 0 (0)                                   | 16 (55)                    | 16 (27)       |
| SMAC   | 0 (0)                                   | 13 (45)                    | 13 (22)       |
| NA   | 31 (100)                                | 0 (0)                      | 31 (52)       |

| IDS/TIGET-NHx  | TIGET-NHx <sup>a</sup><br>(N =31) | OTL-200<br>(N = 29) | Gesamt   |
|--|-----------------------------------|---------------------|----------|
| <b>AUC Zielwert<sup>h</sup> (µg x h/l)</b>   |                                   |                     |          |
| Mittelwert   | -                                 | 78 724,7            | 78 724,7 |
| SD   | -                                 | 7 408,46            | 7 408,46 |
| Median   | -                                 | 79 940              | 79 940   |
| 25. Perzentile   | -                                 | 71 551              | 71 551   |
| 75. Perzentile   | -                                 | 84 988              | 84 988   |
| Min  | -                                 | 63 420              | 63 420   |
| Max  | -                                 | 88 310              | 88 310   |
| <b>CD34<sup>+</sup> HSPC Dosis (x 10<sup>6</sup> HSPC/kg)</b>  |                                   |                     |          |
| Mittelwert   | -                                 | 11,2                | 11,2     |
| SD   | -                                 | 5,28                | 5,28     |
| Median   | -                                 | 10,2                | 10,2     |
| 25. Perzentile   | -                                 | 6,9                 | 6,9      |
| 75. Perzentile   | -                                 | 14,1                | 14,1     |
| Min  | -                                 | 3,8                 | 3,8      |
| Max  | -                                 | 25,9                | 25,9     |
| <p><sup>a</sup> In der Tabelle sind keine retrospektiven Daten enthalten, die für manche der Patienten zur Verfügung standen und für die altersgemachte Analyse herangezogen wurden.</p> <p><sup>b</sup> Das Alter bezieht sich auf die Baseline-Bewertung für GMFC-MLD Level, GMFM, NCV und MRT. Falls kein Baseline-Wert zur Verfügung steht, wurde der nächstmögliche retrospektive Studienbesuch berücksichtigt.</p> <p><sup>c</sup> Für präsymptomatische Patienten wurde das vorhergesagte Alter zu Krankheitsbeginn auf Basis des Alters zu Krankheitsbeginn für das ältere Geschwisterkind berechnet.</p> <p><sup>d</sup> Zwei Patienten in der Studie 201222 und ein Patient im TIGET-NHx-Studienarm wurden unkorrekter Weise der Gruppe der Kaukasier zugeordnet. Nach Datenbankschluss wurde bestätigt, dass diese Patienten eine arabische/nord-afrikanische Herkunft hatten. Die Zusammenfassung bildet diese Korrektur nicht ab.</p> <p><sup>e</sup> Für einen Patienten der Studie 201222 erfolgte ein Studienabbruch durch den Prüferarzt vor Erhalt von OTL-200 aufgrund rascher Krankheitsprogression.</p> <p><sup>f</sup> Es ist anzumerken, dass die GMFC-MLD die Fähigkeit zu gehen voraussetzt und somit nicht vor einem Alter von 18 Monaten angewendet werden kann. Für einen Patienten, der bereits vor dem 18. Lebensmonat begonnen hat zu gehen, kann die GMFC-MLD jedoch eingesetzt werden. Für Patienten, ohne Werte zu Baseline, sind diejenigen Werte des am weitesten zurückliegenden retrospektiven Besuchstermins abgebildet.</p> <p><sup>g</sup> Das LLOQ wurde nach dem Interim-Studienbericht als 25,79 nmol/mg/h für PBMCs identifiziert.</p> <p><sup>h</sup> Mit Ausnahme von zwei Patienten hatten alle Patienten eine Gesamt-AUC innerhalb des Zielrange. Zwei Patienten hatten eine Gesamt-AUC über dem akzeptablen Range.</p> <p>ARSA: Arylsulfatase A; AUC: Area under the curve (Fläche unter der Kurve); CD: Cluster of Differentiation (Unterscheidungsgruppen); EJ: Early Juvenile; GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification in MLD; GMFM: Gross Motor Function Measure; HSPC: Haematopoietic Stem and Progenitor Cell (Hämatopoetische Stamm- und Progenitorzelle); IDS: Integrated Data Set (Integrierte Analyse); LI: Late Infantile; LLOQ: Lower Limit of Quantification; MAC: myeloablatives Konditionierungsschema; Max: Maximum; Min: Minimum; MLD: Metachromatische Leukodystrophie; MRT: Magnet-Resonanz-Tomographie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not available; NCV: Nerve Conduction Velocity (Nervenleitgeschwindigkeit); NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf); PBMC: Peripheral Blood Mononuclear Cell (periphere mononukleäre Blutzellen); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SMAC: sub-myeloablativ Konditionierung; TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy</p> |                                   |                     |          |

Die Patienten im IDS, die mit OTL-200 behandelt wurden, sind zu 45 % weiblich und zu 55 % männlich. Im TIGET-NHx-Studienarm wurden 58 % weibliche Patienten rekrutiert und 42 % männliche Patienten. Im Median hatten die Patienten im Alter von 14 Monaten (OTL-200-Studienarm) bzw. 24 Monaten (TIGET-NHx-Studienarm) den ersten Kontakt zum Studienzentrum. Das mediane Alter zu Krankheitsbeginn (vorhergesagtes Alter zu Krankheitsbeginn bei präsymptomatischen Patienten) lag bei 24 Monaten für beide Studienarme. Das mediane Alter bei Diagnosestellung lag bei 12 Monaten bzw. 34 Monaten. Die Patienten wurden im medianen Alter von 14 Monaten bzw. 99 Monaten in die Studie eingeschlossen. Die Patienten des IDS wurden im medianen Alter von 17 Monaten mit OTL-200 behandelt. Der Großteil der Patienten war in beiden Studienarmen nicht-hispanoamerikanischer/lateinamerikanischer Herkunft und kaukasischer Abstammung.

Die krankheitsspezifischen Charakteristika zeigen auf, dass im OTL-200-Studienarm 72 % der Patienten zum Zeitpunkt des Screenings präsymptomatisch waren. Ein Patient entwickelte Symptome zwischen Studieneinschluss und dem Zeitpunkt der Gentherapie, weshalb bei der Behandlung mit OTL-200 31 % der Patienten symptomatisch waren. Alle Patienten des TIGET-NHx-Studienarms waren zum Zeitpunkt des Studienbeginns symptomatisch. Basierend auf der Einteilung der MLD anhand von Krankheitstypen wiesen 55 % zu Studienbeginn im OTL-200-Studienarm die LI-Ausprägung auf und 45 % die EJ-Ausprägung. Im TIGET-NHx-Studienarm wurden 61 % der LI-Ausprägung und 39 % der EJ-Ausprägung zugeordnet.

Patienten im TIGET-NHx-Studienarm waren zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses im Median älter als die Patienten des IDS und alle bereits frühsymptomatisch. Die Identifikation von präsymptomatischen MLD-Patienten ist aufgrund eines fehlenden Neugeborenen-Screenings für die MLD Erkrankung schwierig. Durch das angewendete Matching-Verfahren werden zwischen den Populationen ggf. bestehende Unterschiede ausgeglichen.

Die Patienten, die mit OTL-200 behandelt wurden, hatten einen GMFM Score von 66,9 % und befanden sich zu 21 % bzw. 24 % im GMFC-MLD Level 0 bzw. 1. Der IQ Performance lag bei 97,4 und der verbale IQ bei 104,1, der MRT Score bei 3 und der NCV-Index bei -4,7.

Im TIGET-NHx-Studienarm lag der GMFM Score bei 12 %, und kein Patient befand sich im GMFC-MLD Level 0 bzw. 1. Der IQ Performance lag bei 64 und der verbale IQ bei 78,7, der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) Score bei 23,5 und der Nervenleitgeschwindigkeit (Nerve conduction Velocity, NCV) Index bei -9,9.

Die in PBMCs gemessene ARSA-Aktivität lag zu Baseline im Mittel bei 26,9 nmol/mg/h für die Patienten des IDS, die mit OTL-200 behandelt wurden.

Alle mit OTL-200 behandelten Patienten erhielten eine systemische Konditionierungstherapie mit Busulfan vor der Behandlung mit OTL-200. Davon erhielten 55 % der Patienten eine myeloablative Konditionierung (Myeloablative conditioning, MAC) und 45 % der Patienten eine sub-myeloablative Konditionierung (sub-myeloablative conditioning, SMAC). Der Fläche unter der Kurve (Area under the curve, AUC) Zielwert lag im Mittel bei 78 724,7 ( $\mu\text{g} \times \text{h/l}$ ) und die CD34<sup>+</sup> HSCP Dosis bei  $11,2 \times 10^6$  HSPC/kg.

Tabelle 4-38: Studie 201222 – Baseline-Charakteristika der Studienpopulationen – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie 20122   | TIGET-NHx <sup>a</sup><br>(N =31) | OTL-200<br>(N = 20) | Gesamt  |
|--|-----------------------------------|---------------------|---------|
| <b>Demografie</b>  |                                   |                     |         |
| <b>Geschlecht, n (%)</b>   |                                   |                     |         |
| Weiblich   | 18 (58)                           | 11 (55)             | 29 (57) |
| Männlich   | 13 (42)                           | 9 (45)              | 22 (43) |
| <b>Alter zum Zeitpunkt des ersten Kontakts zur Teilnahme an der Studie<sup>b</sup>, Monate</b>                                   |                                   |                     |         |
| Mittelwert   | 32,7                              | 41,3                | 36,1    |
| SD   | 19,71                             | 35,3                | 26,92   |
| Median   | 23,68                             | 29,70               | 23,68   |
| 25. Perzentile   | 18,78                             | 13,45               | 18,22   |
| 75. Perzentile   | 47,89                             | 63,26               | 56,18   |
| Min  | 10,00                             | 3,59                | 3,58    |
| Max  | 74,14                             | 136,38              | 136,38  |
| <b>Alter zu Krankheitsbeginn (vorhergesagtes Alter zu Krankheitsbeginn bei präsymptomatischen Patienten)<sup>c</sup>, Monate</b> |                                   |                     |         |
| Mittelwert   | 30,7                              | 41,4                | 34,9    |
| SD   | 20,07                             | 22,97               | 21,68   |
| Median   | 24                                | 30,5                | 24      |
| 25. Perzentile   | 15                                | 23                  | 16,5    |
| 75. Perzentile   | 46                                | 61,75               | 58      |
| Min  | 12                                | 15                  | 12      |
| Max  | 75                                | 83                  | 83      |
| <b>Alter zu Diagnosestellung MLD, Monate</b>   |                                   |                     |         |
| Mittelwert   | 41,7                              | 37,9                | 40,2    |
| SD   | 18,97                             | 34,74               | 26,04   |
| Median   | 34,3                              | 28,15               | 34,3    |
| 25. Perzentile   | 28,5                              | 8,975               | 22,45   |
| 75. Perzentile   | 49,95                             | 61,85               | 55,9    |
| Min  | 18,6                              | 1,9                 | 1,9     |
| Max  | 85,3                              | 131,9               | 131,9   |
| <b>Alter zu Screening/Studieneinschluss, Monate</b>  |                                   |                     |         |
| Mittelwert   | 102,2                             | 41,5                | 78,4    |
| SD   | 48,5                              | 35,13               | 52,7    |
| Median   | 99                                | 29,75               | 67,2    |
| 25. Perzentile   | 58,4                              | 13,525              | 39,05   |
| 75. Perzentile   | 135,7                             | 63,3                | 110,8   |
| Min  | 35,0                              | 6,6                 | 6,6     |
| Max  | 214,9                             | 136,4               | 214,9   |

| Studie 20122   | TIGET-NHx <sup>a</sup><br>(N =31) | OTL-200<br>(N = 20) | Gesamt  |
|--|-----------------------------------|---------------------|---------|
| <b>Demografie</b>  |                                   |                     |         |
| <b>Alter zum Zeitpunkt der Gentherapie, Monate</b>                     |                                   |                     |         |
| Mittelwert   | -                                 | 43,9                | 43,9    |
| SD   | -                                 | 35,8                | 35,8    |
| Median   | -                                 | 31,05               | 31,05   |
| 25. Perzentile   | -                                 | 15,6                | 15,6    |
| 75. Perzentile   | -                                 | 67,375              | 67,375  |
| Min  | -                                 | 7,6                 | 7,6     |
| Max  | -                                 | 139,9               | 139,9   |
| <b>Ethnie, n (%)</b>   |                                   |                     |         |
| Hispanoamerikaner/<br>Lateinamerikaner                                 | 2 (6)                             | 1 (5)               | 3 (6)   |
| Nicht Hispanoamerikaner/<br>Lateinamerikaner                           | 29 (94)                           | 19 (95)             | 48 (94) |
| <b>Abstammung<sup>d</sup>, n (%)</b>                                   |                                   |                     |         |
| Südostasiatische Herkunft  | 0 (0)                             | 1 (5)               | 1 (2)   |
| Kaukasier  | 29 (94)                           | 18 (90)             | 47 (92) |
| arabisch/nord-afrikanische<br>Herkunft                                 | 2 (6)                             | 1 (5)               | 3 (6)   |
| <b>Krankheitsspezifische Charakteristika</b>                           |                                   |                     |         |
| <b>Symptomstatus zu Screening/Studieneinschluss<sup>e</sup>, n (%)</b> |                                   |                     |         |
| Präsymptomatisch   | 0 (0)                             | 13 (65)             | 13 (25) |
| Symptomatisch  | 31 (100)                          | 7 (35)              | 38 (75) |
| <b>Symptomstatus zum Zeitpunkt der Gentherapie<sup>e</sup>, n (%)</b>  |                                   |                     |         |
| Präsymptomatisch   | 0 (0)                             | 12 (60)             | 12 (24) |
| Symptomatisch  | 31 (100)                          | 8 (40)              | 39 (76) |
| <b>MLD-Krankheitstyp</b>   |                                   |                     |         |
| EJ   | 12 (39)                           | 11 (55)             | 23 (45) |
| LI   | 19 (61)                           | 9 (45)              | 28 (55) |
| <b>GMFM Score (%)</b>  |                                   |                     |         |
| Mittelwert   | 12                                | 74,7                | 46,8    |
| SD   | 19,08                             | 21,15               | 37,38   |
| Median   | 2,95                              | 77,98               | 58,78   |
| 25. Perzentile   | 1,72                              | 69,84               | 5,19    |
| 75. Perzentile   | 10,29                             | 86,84               | 78,56   |
| Min  | 0,78                              | 20,86               | 0,78    |
| Max  | 61,15                             | 98,61               | 98,61   |

| Studie 20122   | TIGET-NHx <sup>a</sup><br>(N =31) | OTL-200<br>(N = 20) | Gesamt  |
|--|-----------------------------------|---------------------|---------|
| <b>Demografie</b>  |                                   |                     |         |
| <b>GMFC-MLD Level<sup>f</sup>, n (%)</b>                         |                                   |                     |         |
| Level 0  | 0 (0)                             | 5 (25)              | 5 (10)  |
| Level 1  | 0 (0)                             | 7 (35)              | 7 (14)  |
| Level 2  | 3 (10)                            | 0 (0)               | 3 (6)   |
| Level 5  | 4 (13)                            | 0 (0)               | 4 (8)   |
| Level 6  | 10 (32)                           | 0 (0)               | 10 (20) |
| NA   | 14 (45)                           | 8 (40)              | 22 (43) |
| <b>In PBMCs gemessene ARSA-Aktivität<sup>g</sup> (nmol/mg/h)</b> |                                   |                     |         |
| Mittelwert   | -                                 | 25,9                | 25,9    |
| SD   | -                                 | 0,5                 | 0,5     |
| Median   | -                                 | 25,79               | 25,79   |
| 25. Perzentile   | -                                 | 25,79               | 25,79   |
| 75. Perzentile   | -                                 | 25,79               | 25,79   |
| Min  | -                                 | 25,79               | 25,79   |
| Max  | -                                 | 27,98               | 27,98   |
| <b>Intelligenzquotient - Performance</b>                         |                                   |                     |         |
| Mittelwert   | 64                                | 99,1                | 94,5    |
| SD   | 18,25                             | 18,06               | 21,4    |
| Median   | 55                                | 97,5                | 95      |
| 25. Perzentile   | 53,5                              | 89,75               | 86      |
| 75. Perzentile   | 70                                | 115                 | 110     |
| Min  | 52                                | 50                  | 50      |
| Max  | 85                                | 127                 | 127     |
| <b>Intelligenzquotient - Verbal</b>                              |                                   |                     |         |
| Mittelwert   | 78,7                              | 103                 | 99,7    |
| SD   | 13,61                             | 14,77               | 16,67   |
| Median   | 74                                | 104                 | 102,5   |
| 25. Perzentile   | 71                                | 93                  | 89,75   |
| 75. Perzentile   | 84                                | 111                 | 109,75  |
| Min  | 68                                | 76                  | 68      |
| Max  | 94                                | 130                 | 130     |
| <b>MRT Score</b>   |                                   |                     |         |
| Mittelwert   | 23,5                              | 3,5                 | 11,4    |
| SD   | 5,83                              | 4,36                | 11,05   |
| Median   | 26                                | 1,38                | 10      |
| 25. Perzentile   | 20                                | 0                   | 0,25    |
| 75. Perzentile   | 28                                | 5,75                | 23      |
| Min  | 10,25                             | 0,00                | 0,00    |
| Max  | 28,5                              | 12,0                | 28,5    |

| Studie 20122  | TIGET-NHx <sup>a</sup><br>(N =31) | OTL-200<br>(N = 20) | Gesamt   |
|---|-----------------------------------|---------------------|----------|
| <b>Demografie</b>   |                                   |                     |          |
| <b>NCV Index</b>  |                                   |                     |          |
| Mittelwert  | -9,9                              | -5,3                | -7,2     |
| SD  | 4,71                              | 3,2                 | 4,46     |
| Median  | -11,8                             | -4,8                | -7,5     |
| 25. Perzentile  | -13,2                             | -8,2                | -10,8    |
| 75. Perzentile  | -8,2                              | -3,1                | -3,2     |
| Min   | -14,3                             | -10,2               | -14,3    |
| Max   | -0,1                              | -0,2                | -0,1     |
| <b>Busulfan Konditionierungsregime, n (%)</b>                 |                                   |                     |          |
| MAC   | 0 (0)                             | 11 (55)             | 11 (22)  |
| SMAC  | 0 (0)                             | 9 (45)              | 9 (18)   |
| NA  | 31 (100)                          | 0 (0)               | 31 (61)  |
| <b>AUC Zielwert<sup>h</sup> (µg x h/L)</b>                    |                                   |                     |          |
| Mittelwert  | -                                 | 79 573,5            | 79 573,5 |
| SD  | -                                 | 71 27,65            | 71 27,65 |
| Median  | -                                 | 84 192,5            | 84 192,5 |
| 25. Perzentile  | -                                 | 71 373,5            | 71 373,5 |
| 75. Perzentile  | -                                 | 84 991,5            | 84 991,5 |
| Min   | -                                 | 68 914              | 68 914   |
| Max   | -                                 | 88 310              | 88 310   |
| <b>CD34<sup>+</sup> HSPC Dosis (x 10<sup>6</sup> HSPC/kg)</b> |                                   |                     |          |
| Mittelwert  | -                                 | 9,7                 | 9,7      |
| SD  | -                                 | 4,41                | 4,41     |
| Median  | -                                 | 8,9                 | 8,9      |
| 25. Perzentile  | -                                 | 6,7                 | 6,7      |
| 75. Perzentile  | -                                 | 11,6                | 11,6     |
| Min   | -                                 | 3,8                 | 3,8      |
| Max   | -                                 | 19,5                | 19,5     |



| Studie 20122  | TIGET-NHx <sup>a</sup><br>(N =31) | OTL-200<br>(N = 20) | Gesamt |
|---|-----------------------------------|---------------------|--------|
| <b>Demografie</b>   |                                   |                     |        |
| <p><sup>a</sup> In der Tabelle sind keine retrospektiven Daten enthalten, die für manche der Patienten zur Verfügung standen und für die altersgemachte Analyse herangezogen wurden.</p> <p><sup>b</sup> Das Alter bezieht sich auf die Baseline-Bewertung für GMFC-MLD Level, GMFM, NCV und MRT. Falls kein Baseline-Wert zur Verfügung steht, wurde der nächstmögliche retrospektive Studienbesuch berücksichtigt.</p> <p><sup>c</sup> Für präsymptomatische Patienten wurde das vorhergesagte Alter zu Krankheitsbeginn auf Basis des Alters zu Krankheitsbeginn für das ältere Geschwisterkind berechnet.</p> <p><sup>d</sup> Zwei Patienten in der Studie 201222 und ein Patient im TIGET-NHx-Studienarm wurden unkorrekter Weise der Gruppe der Kaukasier zugeordnet. Nach Datenbankschluss wurde bestätigt, dass diese Patienten eine arabische/nord-afrikanische Herkunft hatten. Die Zusammenfassung bildet diese Korrektur nicht ab.</p> <p><sup>e</sup> Für einen Patienten der Studie 201222 erfolgte ein Studienabbruch durch den Prüfarzt vor Erhalt von OTL-200 aufgrund rascher Krankheitsprogression.</p> <p><sup>f</sup> Es ist anzumerken, dass die GMFC-MLD die Fähigkeit zu gehen voraussetzt und somit nicht vor einem Alter von 18 Monaten angewendet werden kann. Für einen Patienten, der bereits vor dem 18. Lebensmonat begonnen hat zu gehen, kann die GMFC-MLD jedoch eingesetzt werden. Für Patienten, ohne Werte zu Baseline, sind diejenigen Werte des am weitesten zurückliegenden retrospektiven Besuchstermins abgebildet.</p> <p><sup>g</sup> Das LLOQ wurde nach dem Interim-Studienbericht als 25,79 nmol/mg/h für PBMCs identifiziert.</p> <p><sup>h</sup> Mit Ausnahme von zwei Patienten hatten alle Patienten eine Gesamt-AUC innerhalb des Zielrange. Zwei Patienten hatten eine Gesamt-AUC über dem akzeptablen Range.</p> <p>ARSA: Arylsulfatase A; AUC: Area under the curve (Fläche unter der Kurve); CD: Cluster of Differentiation (Unterscheidungsgruppen); EJ: Early Juvenile; GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification in MLD; GMFM: Gross Motor Function Measure; HSPC: Haematopoietic Stem and Progenitor Cell (Hämatopoetische Stamm- und Progenitorzelle); LI: Late Infantile; LLOQ: Lower Limit of Quantification; MAC: myeloablatives Konditionierungsschema; Max: Maximum; Min: Minimum; MLD: Metachromatische Leukodystrophie; MRT: Magnet-Resonanz-Tomographie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not available; NCV: Nerve Conduction Velocity (Nervenleitgeschwindigkeit); NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf); PBMC: Peripheral Blood Mononuclear Cell (periphere mononukleäre Blutzellen); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SMAC: sub-myeloablative Konditionierung; TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy</p> |                                   |                     |        |

Die Patienten der Studie 201222 wiesen sehr ähnliche demografische und krankheitsspezifische Charakteristika im Vergleich zum IDS auf.

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich.*

*Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

Die Ergebnisse des Evidenzkörpers werden anhand des IDS dargestellt. Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation (Kinder in der frühen Phase der im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden MLD), der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien [4].

Es kommt hinzu, dass die Bewertung in der Studie 201222 und den EAPs vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt wurde und so die im Rahmen der EAPs erzeugten klinischen Daten hinsichtlich ihrer Evidenzstärke mit denen der Studie 201222 vergleichbar sind.

Die untersuchte Gesamtpopulation der MLD-Patienten setzt sich aus dem IDS des Evidenzkörpers zusammen. Die Analyse des IDS wurde im statistischen Analysenplan prädefiniert [8].

Das IDS besteht aus

- der pivotalen Studie 201222: eine nicht-randomisierte, laufende, offene, prospektive, vergleichende (nicht-parallele Kontrolle), monozentrische Studie mit an spätinfantiler oder frühjuvener MLD erkrankter Kinder (n = 20),
- dem CUP 207394 (n = 1),
- dem CUP 206258 (n = 5)
- und dem HE Program HE 205029 (n = 3) (siehe Abbildung 4-4).

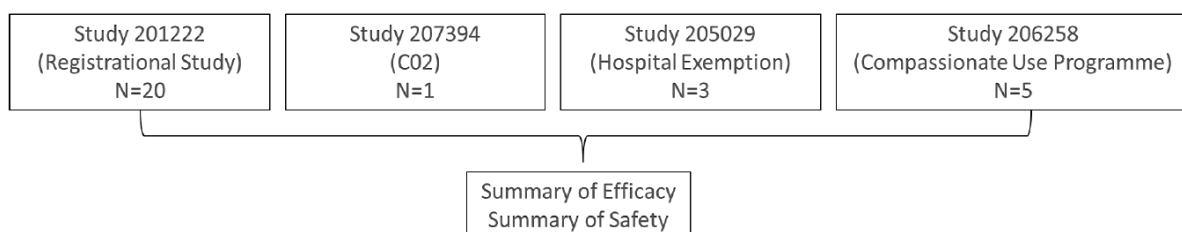


Abbildung 4-4: Auswertungsschema IDS

Die Studie 201222 ist eine nicht-randomisierte, laufende, offene, prospektive, vergleichende (nicht-parallele Kontrolle), monozentrische Studie mit an spätinfantiler oder frühjuvener MLD erkrankten Kindern. Der Studienverlauf für den Behandlungsarm mit OTL-200 ist in Abbildung 4-5 dargestellt.

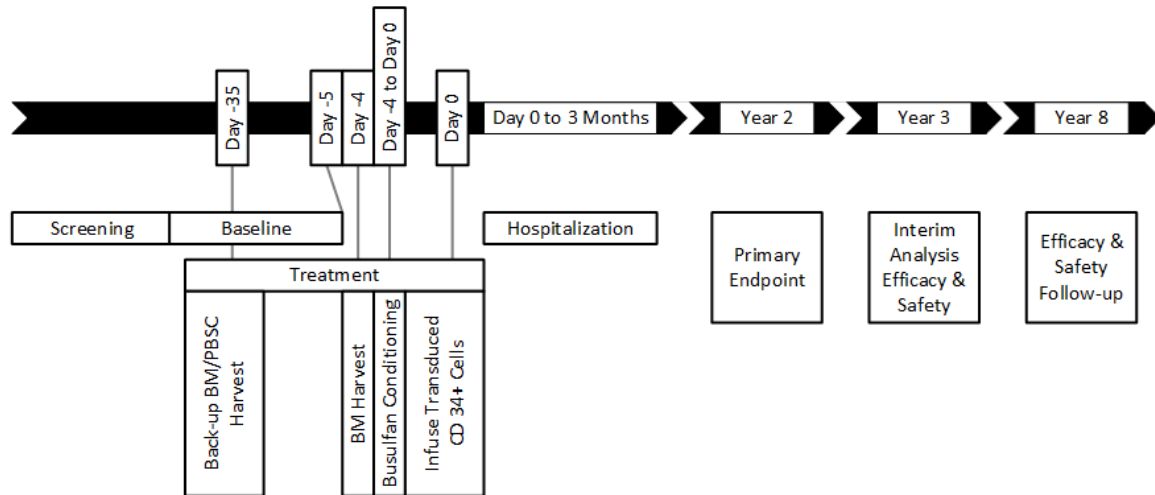


Abbildung 4-5: Studienverlauf Studie 201222 für den Behandlungsarm mit OTL-200

Das Ende der Studie 201222 ist definiert als der Abschluss der Follow-Up-Phase 8 Jahre nach erfolgter Behandlung. Die Auswertung der primären Endpunkte erfolgte 2 Jahre nach der Gentherapie sowie auf Anforderung der EMA zusätzlich 3 Jahre nach der Gentherapie.

Als Vergleichsarm in der Studie 201222 werden Daten von Patienten aus einer Studie zum natürlichen Verlauf verwendet (TIGET Natural History, TIGET-NHx; n = 31 Patienten). Die Patienten wurden ab 2002 in diese Studie eingeschlossen. Hierbei handelt es sich um Patienten, die am selben Studienstandort wie Patienten der Studie 201222 und den EAPs betreut wurden, aber nicht für eine Teilnahme an einer dieser Studien bzw. Programme geeignet waren. Die Daten des TIGET-NHx-Studienarms sind eine Mischung aus Querschnitts- und Längsschnittdaten, wobei einige Patienten Daten zu mehreren Zeitpunkten aufwiesen, während von anderen Patienten nur Daten zu einem Zeitpunkt vorlagen. Dieses kann daran liegen, dass die Patienten aufgrund der schnell fortschreitenden Erkrankung nicht in der Lage waren zu den Studienbesuchen zu reisen und/oder verstarben. Zusätzlich zu den prospektiven Daten nach Studieneinschluss standen für einige Patienten retrospektive Daten zur Verfügung, die vor Studieneinschluss erhoben wurden und für Analysen verwendet wurden.

In der untersuchten Gesamtpopulation der MLD-Patienten des IDS sowie der Studie 201222 gibt es einen hohen Anteil von Kindern, deren Geschwister in der natürlichen Verlaufsstudie TIGET-NHx untersucht wurden. Die MLD wird aufgrund eines fehlenden Neugeborenen-Screenings häufig erst durch bereits erkrankte Geschwisterkinder identifiziert. Die älteren Geschwister können insbesondere deshalb ein weiterer hilfreicher Vergleich sein, da sie mit dem gleichen Genotyp und der gleichen familiären und sozialen Umgebung die geringste Variabilität in den Ausgangsbedingungen für den Krankheitsverlauf zeigen sollten [4; 6; 11].

Daher wurde im Evidenzkörper eine Geschwisterkinderanalyse (MSAS) durchgeführt, um zusätzliche Evidenz für den Zulassungsprozess zu generieren.

Das Design der Studie 201222 wurde von der EMA aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und des Orphan-Status von OTL-200 akzeptiert [4]. Im Zulassungsprozess von OTL-200 wurde die Vergleichsgruppe der natürlichen Verlaufsstudie anerkannt, da sie der behandelten Interventionsgruppe in Bezug auf Krankheitsstadium, Alter und Genotyp entspricht. Es wäre ethisch nicht vertretbar gewesen eine randomisierte klinische Studie mit höchster Evidenzstufe durchzuführen.

Nachdem die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten der Studienteilnehmer ihre Einwilligung nach erfolgter Aufklärung erteilt hatten, wurden die Patienten in die klinische Studie 201222 bzw. in die EAPs aufgenommen. Der Ablauf der vier Protokollphasen war für die Studie 201222 bzw. die EAPs wie folgt:

1. Screening-Phase: Die Anforderungen, die das Studienprotokoll für die Aufnahme der Teilnehmer definiert, wurden anhand der Ein-/Ausschlusskriterien überprüft.
2. Baseline-Phase: Vom Ende der Screening-Phase bis zum Tag -5. Der Zweck der Baseline-Phase war es, klinische und instrumentelle Bewertungen zum letztmöglichen Zeitpunkt vor der Behandlung durchzuführen, mit denen später die Wirksamkeit der Behandlung beurteilt wird. Die Patienten des HE 205029 wurden während der Baseline-Phase 3-5 Tage hospitalisiert, um einen zentralen Venenkatheter anzulegen und um die Entnahme des Knochenmarks als Back-up vorzubereiten.
3. Behandlungsphase: Von Tag -35 bis Tag 0 in der Studie 201222 und CUP 206258. Die Behandlungsphase begann mit der Aufreinigung der Stammzellen des Patienten aus dem Knochenmark oder aus mobilisierten PBMCs für ein Back-up, das beim Auftreten von Transplantatversagen oder technischen Problemen während der Herstellung des Arzneimittels oder für eine zusätzliche Herstellung infundiert werden sollte. Das Datum der Entnahme von Knochenmark oder PBMCs als Back-up war flexibel und hing von den Charakteristika des Patienten und dem klinischen Bedarf ab. Die Behandlungsphase umfasste die Entnahme von Knochenmark (und in einem Fall die Entnahme von mobilisiertem peripherem Blut [mPB]), die Herstellung des Arzneimittels (Tag -4) und die Konditionierung mit Busulfan (Tag -4 bis Tag -1) und endete mit der Verabreichung des Arzneimittels (Tag 0) in Studie 201222 und HE 205029. Im CUP 206258 wurde das Arzneimittel an Tag 1 verabreicht.
4. Follow-Up-Phase: Mindestens 8 Jahre Nachbeobachtung nach der Behandlung zur Beurteilung der Erreichung der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte.

Im TIGET-NHx-Studienarm erhielten die Patienten Best Supportive Care (BSC).

## Patientenpopulationen IDS und Studie 201222

Die nachfolgend genannten Patientenpopulationen des IDS und der Studie 201222 werden im Rahmen dieses Nutzendossiers betrachtet:

### 1. Alle eingeschlossenen Patienten (All enrolled set)

Für die Studie 201222 wurden 22 Patienten gescreent und eingeschlossen, zwei dieser 22 Patienten wurden vor der Behandlung aus der Studie ausgeschlossen: ein EJ-Patient wurde vom Prüferarzt beim Baseline-Besuch aufgrund des raschen Fortschreitens der Krankheit aus der Studie ausgeschlossen (Screening Failure), der zweite Patient erteilte (durch einen Elternteil oder Erziehungsberechtigten) seine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie, zog diese jedoch vor der Behandlung zurück.

### 2. Intention-to-Treat (ITT) Population

In der ITT-Population werden alle eingeschlossenen Patienten berücksichtigt, welche die Einschlusskriterien beim Screening erfüllten, deren Einwilligung vorlag und die OTL-200 erhalten haben:

- IDS: Die ITT-Population des IDS umfasst 29 mit OTL-200 behandelte Patienten und *alle* unbehandelten Patienten des TIGET-NHx-Studienarms (N = 31).
- Studie 201222: Die ITT-Population der Studie 201222 umfasst 20 mit OTL-200 behandelte Patienten und *alle* unbehandelten Patienten des TIGET-NHx-Studienarms herangezogen (N = 31).

Die Darstellung der Ergebnisse anhand des Vergleichs der ITT-Population mit dem TIGET-NHx-Studienarm erfolgt für das Gesamtüberleben, die GMFC-MLD sowie den kombinierten Endpunkt sMFS (Tabelle 4-39). Das sMFS kombiniert dabei die Analysen für das Auftreten einer schweren motorischen Beeinträchtigung (GMFC-MLD Level  $\geq 5$ ) oder Tod und dient somit als Indikator für die Lebensqualität-fokussierte Überlebenschancen.

Der Vergleich berücksichtigt den gesamten Beobachtungszeitraum nach einer Behandlung mit OTL-200 bzw. Längsschnittdaten aus dem TIGET-NHx-Studienarm. Es liegen keine Vergleichsdaten zur ARSA-Aktivität oder den eingesetzten neuropsychologischen Tests des IQ über alle Zeitpunkte vor und eine Darstellung erfolgt deskriptiv für Patienten, die mit OTL-200 behandelt wurden (Tabelle 4-39).

### 3. Matched Analysis Set (MAS)

Das MAS beinhaltet alle Patienten der ITT-Population sowie gematchte unbehandelte Patienten des TIGET-NHx-Studienarms für den Vergleich:

- IDS: Das MAS umfasst 58 Patienten: 29 mit OTL-200 behandelte Patienten und 29 unbehandelte Patienten aus dem TIGET-NHx-Studienarm.
- Studie 201222: Das MAS umfasst 49 Patienten: 20 mit OTL-200 behandelte Patienten und 29 unbehandelte Patienten aus dem TIGET-NHx-Studienarm.

Das Matching basierte auf dem Alter der Patienten sowie dem Alter bei Auftreten der Erkrankung – dazu wurde die jeweilige Altersspanne aller behandelten LI- bzw. EJ-Patienten zu Jahr 2 und Jahr 3 nach Behandlung definiert. Für einen Vergleich wurden diejenigen LI- bzw. EJ-Patienten mit natürlichem Verlauf der Erkrankung bestimmt, die zu einem beliebigen Untersuchungszeitpunkt (prospektiv oder retrospektiv) in einem Alter waren, das innerhalb der jeweiligen Altersspanne zu Jahr 2 und/oder Jahr 3 lag. Dabei war eine Abweichung um bis zu 3 Monate im Hinblick auf die Untergrenze der Altersspanne zulässig. Das bedeutet, dass für eine Altersspanne von beispielsweise 43 bis 55 Monaten für alle behandelten LI-Patienten zu Jahr 2 jeder LI-Patient des TIGET-NHx-Studienarms zum Zwecke eines Vergleichs eingeschlossen werden konnte, der zum Zeitpunkt seiner Untersuchung zwischen 40 und 55 Monate alt war. Lagen für einen unbehandelten Patienten mehrere in Frage kommende Untersuchungszeitpunkte vor, wurde der früheste vollständige Datensatz zum Vergleich herangezogen. Zwei Patienten des TIGET-NHx-Studienarms erfüllten diese Kriterien für das Matching nicht (das Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Untersuchung über der ermittelten Altersspanne behandelter Patienten) und wurden für die Analysen auf Basis des MAS ausgeschlossen.

Eine Darstellung der Ergebnisse auf Basis des MAS erfolgt für jene Wirksamkeitsendpunkte, für die ein Matching zum Zeitpunkt Jahr 2 und Jahr 3 nach Behandlung präspezifiziert wurde (Tabelle 4-39) [8]. Dieser Ansatz wurde gewählt, da für diese spezifischen Endpunkte (GMFM Score und DQ Performance) ein Vergleich zwischen behandelten Patienten und Patienten mit natürlichem Krankheitsverlauf – anders als für die im Rahmen der ITT-Population dargestellten bzw. ausgewerteten Endpunkte – basierend auf der Entwicklung der Patienten zu einem präspezifizierten Zeitpunkt (z. B. Jahr 2) vorgenommen wird. Um einen möglichen Bias durch Unterschiede in Alter und Krankheitstyp zu Studieneintritt zu minimieren, wurden Daten für Patienten des TIGET-NHx-Studienarms zusätzlich retrospektiv erhoben mit dem Ziel, die Krankheitsprogression des jeweiligen Patienten abzubilden.

Tabelle 4-39 fasst die zugrundeliegenden Analysepopulationen für den Vergleich mit dem TIGET-NHx-Studienarm für alle analysierten Endpunkte zusammen.

Tabelle 4-39: Analysepopulationen pro Endpunkt für IDS und Studie 201222

| Analysepopulation   | Endpunkt   | Rationale   |
|---|--|---|
| ITT vs. TIGET-NHx   | <i>Gesamtüberleben</i>   | Vergleich berücksichtigt gesamten Studienzeitraum: <ul style="list-style-type: none"> <li>• (Responder-) Analyse zum Zeitpunkt Datenschnitt</li> <li>• Ereigniszeitanalyse</li> </ul>                   |
|   | <i>Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS)</i> | Kombination der Endpunkte <i>Gesamtüberleben</i> und <i>GMFC-MLD</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• (Responder-) Analyse zum Zeitpunkt Datenschnitt</li> <li>• Ereigniszeitanalyse</li> </ul> |
|   | <i>GMFC-MLD Level</i>  | Vergleich berücksichtigt gesamten Studienzeitraum: <ul style="list-style-type: none"> <li>• (Responder-) Analyse zum Zeitpunkt Datenschnitt</li> <li>• Ereigniszeitanalyse</li> </ul>                   |
| MAS vs. TIGET-NHx   | <i>GMFM</i>  | Vergleich zu prä-spezifizierten Zeitpunkten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jahr 2</li> <li>• Jahr 3</li> </ul>   |
|   | <i>DQ Performance</i>  |   |
| ITT   | <i>Neuropsychologische Tests</i>                                 | Keine Vergleichsdaten, deskriptive Darstellung, Responder-Analysen  |
|   | <i>ARSA-Aktivität</i>  | Keine Vergleichsdaten, deskriptive Darstellung  |
| ARSA: Arylsulfatase A; DQ: Developmental Quotient (Entwicklungsquotient); GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification in MLD; GMFM: Gross Motor Function Measure; ITT: Intention to treat; MAS: Matched Analysis Set; MLD: Metachromatische Leukodystrophie; sMFS: Severe motor impairment-free survival (Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung); TIGET-NHx: Telethon Institute for Gene Therapy Natural History |  |   |

Das Propensity Score Matching (PSM) wird häufig eingesetzt, um eine Kontrollgruppe zu kreieren, die in allen Merkmalen, bis auf die Behandlung, der Verumgruppe ähnlich ist, um einer vollständigen Randomisierung so gut wie möglich nahezukommen. Anhand des Propensity Scores, der für jeden einzelnen Patienten berechnet wird, wählt man Paare aus der Verum- und Kontrollgruppe aus, deren Scores möglichst nahe beieinander liegen. Dadurch entstehen Zwillingspaare und homogene Populationen in beiden Gruppen. In Studien mit wenigen Probanden, wie dies der Fall bei seltenen Erkrankungen ist, ist die Anwendung von PSM problematisch, weil durch das Matching die bereits geringe Zahl der Patienten noch weiter reduziert wird und sinnvolle Aussagen anhand der wenigen verbliebenen Patienten kaum möglich sind [39]. In einer Studie von Cenzer *et al.* (2020) wurde die Anwendung des PMS bei unterschiedlichen

Stichprobengrößen untersucht. Als Ergebnis wurde die Empfehlung ausgesprochen, bei einer sehr kleinen Anzahl der Verumpatienten ein Matching, Verum zu Kontrolle, von 1 : 5 durchzuführen [40]. Bei einer Übertragung auf den Evidenzkörper des IDS und die Studie 201222 würde dieses bedeuten, dass 145 Patienten im IDS bzw. 100 Patienten in der Studie 201222 als Kontrollarm notwendig wären. Im TIGET-NHx-Studienarm waren jedoch lediglich 31 Personen eingeschlossen. Daher wurde die zuvor genannte Matching-Strategie gewählt, da PSM nach diesen methodischen Überlegen nicht sinnvoll erschien.



#### 4. Matched Sibling Analysis Set (MSAS)

Diese Population umfasst Patienten der ITT-Population mit unbehandelten Geschwistern im TIGET-NHx-Studienarm.

Das MSAS des IDS umfasst 23 Patienten: 12 mit OTL-200 behandelte Patienten und 11 Patienten aus dem TIGET-NHx-Studienarm. Ein Patient aus der TIGET-NHx-Studie ist das Geschwisterkind für zwei OTL-200 behandelte Patienten.

Das MSAS der Studie 201222 umfasst 21 Patienten: 11 mit OTL-200 behandelte Patienten und 10 Patienten aus dem TIGET-NHx-Studienarm. Ein Patient aus der TIGET-NHx-Studie ist das Geschwisterkind von zwei mit OTL-200 behandelten Patienten.

Das MSAS wurde als vergleichende explorative Analyse herangezogen, da die Patienten im MSAS aufgrund der jeweils vergleichbaren zugrundeliegenden Genetik und des identen sozialen Umfeldes ein niedrigeres Level an Variabilität bezüglich des klinischen Phänotyps aufzeigen als Populationen ohne derartige Übereinstimmungen. Durch den hohen Anteil von Geschwisterkindern in der natürlichen Verlaufskohorte wird die Validität des Matchingverfahrens bestätigt.

#### 5. Safety-Population

Die Safety-Population umfasst alle eingeschlossenen Patienten, die OTL-200 erhalten haben. Diese Population wurde für Sicherheitsendpunkte herangezogen.

Die Safety-Population des IDS umfasst 29 Patienten.

Die Safety Population der Studie 201222 umfasst 20 Patienten.

In der Tabelle 4-40 wird die Patienten Disposition der mit OTL-200 behandelten Patienten der untersuchten Gesamtpopulation der MLD-Patienten des IDS dargestellt und in Tabelle 4-41 von der Studie 201222.

Tabelle 4-40: IDS – Patienten Disposition der mit OTL-200 behandelten Gesamtpopulation des IDS

| IDS   | Behandlungsarm     |
|---|--------------------|
|   | OTL-200 (N = 29)   |
| <b>Behandlung mit OTL-200, n (%)</b>  |                    |
| Ja  | 29 (97)            |
| Nein  | 1 (3) <sup>1</sup> |
| <b>Studienbewertung zu Jahr 2, n (%)</b>  |                    |
| Ja  | 26 (87)            |
| Nein  | 4 (13)             |
| <b>Studienbewertung zu Jahr 3, n (%)</b>  |                    |
| Ja  | 26 (87)            |
| Nein  | 4 (13)             |
| <b>Studienabbruch aufgrund von Todesfällen, n (%)</b>   |                    |
| Anzahl Todesfälle   | 3 (10)             |
| <sup>1</sup> Dieser Patient wurde aufgrund eines Screening-Failures von der Behandlung ausgeschlossen (Krankheitsprogression zwischen Screening und Behandlungsbeginn). |                    |
| IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse   |                    |

Tabelle 4-41: Studie 201222 – Patienten Disposition der mit OTL-200 behandelten Gesamtpopulation der Studie 201222

| Studie 201222   | Behandlungsarm     |
|---|--------------------|
|   | OTL-200 (N = 20)   |
| <b>Behandlung mit OTL-200, n (%)</b>  |                    |
| Ja  | 20 (95)            |
| Nein  | 1 (5) <sup>1</sup> |
| <b>Studienbewertung zu Jahr 2, n (%)</b>  |                    |
| Ja  | 18 (86)            |
| Nein  | 3 (14)             |
| <b>Studienbewertung zu Jahr 3, n (%)</b>  |                    |
| Ja  | 18 (86)            |
| Nein  | 3 (14)             |
| <b>Studienabbruch aufgrund von Todesfällen, n (%)</b>   |                    |
| Anzahl Todesfälle   | 2 (10)             |
| <sup>1</sup> Dieser Patient wurde aufgrund eines Screening-Failures von der Behandlung ausgeschlossen (Krankheitsprogression zwischen Screening und Behandlungsbeginn). |                    |
| N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse   |                    |

Im IDS lag die Dauer der Nachbeobachtung nach der Gentherapie im Median bei 3,16 Jahren und in der Studie 201222 bei 4,04 Jahren für den vorliegenden Datenschnitt. Im TIGET-NHx-Studienarm wurden die Patienten im Median 5,51 Jahre beobachtet (

Tabelle 4-42 und

| IDS  | Behandlungsarm        |                     | Gesamt |
|--|-----------------------|---------------------|--------|
|  | TIGET-NHx<br>(N = 31) | OTL-200<br>(N = 29) |        |
| <b>Dauer des Follow-Up, Jahre</b>  |                       |                     |        |
| Mittelwert   | 7,5                   | 3,6                 | 5,6    |
| SD   | 4,65                  | 2                   | 4,08   |
| Median   | 5,51                  | 3,16                | 4,16   |
| 25. Perzentile   | 3,625                 | 2,45                | 2,888  |
| 75. Perzentile   | 11,165                | 5,01                | 7,135  |
| Min  | 1,80                  | 0,64                | 0,64   |
| Max  | 16,10                 | 7,51                | 16,10  |
| IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl der Patienten;<br>NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf); SD: Standard deviation (Standardabweichung);<br>TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy |                       |                     |        |

Tabelle 4-43).

Tabelle 4-42: IDS – Dauer des Follow-Up nach Gentherapie

| IDS  | Behandlungsarm        |                     | Gesamt |
|--|-----------------------|---------------------|--------|
|  | TIGET-NHx<br>(N = 31) | OTL-200<br>(N = 29) |        |
| <b>Dauer des Follow-Up, Jahre</b>  |                       |                     |        |
| Mittelwert   | 7,5                   | 3,6                 | 5,6    |
| SD   | 4,65                  | 2                   | 4,08   |
| Median   | 5,51                  | 3,16                | 4,16   |
| 25. Perzentile   | 3,625                 | 2,45                | 2,888  |
| 75. Perzentile   | 11,165                | 5,01                | 7,135  |
| Min  | 1,80                  | 0,64                | 0,64   |
| Max  | 16,10                 | 7,51                | 16,10  |
| IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl der Patienten;<br>NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf); SD: Standard deviation (Standardabweichung);<br>TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy |                       |                     |        |

Tabelle 4-43: Studie 201222 – Dauer des Follow-Up nach Gentherapie

| Studie 201222   | Behandlungsarm        |                     | Gesamt |
|---|-----------------------|---------------------|--------|
|   | TIGET-NHx<br>(N = 31) | OTL-200<br>(N = 20) |        |
| <b>Dauer des Follow-Ups, Jahre</b>  |                       |                     |        |
| Mittelwert  | 7,5                   | 4,4                 | 6,3    |
| SD  | 4,65                  | 1,9                 | 4,09   |
| Median  | 5,51                  | 4,04                | 4,54   |
| 25. Perzentile  | 3,625                 | 3,065               | 3,265  |
| 75. Perzentile  | 11,165                | 5,702               | 8,14   |
| Min   | 1,80                  | 0,64                | 0,64   |
| Max   | 16,10                 | 7,51                | 16,10  |
| Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl der Patienten; NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf);<br>SD: Standard deviation (Standardabweichung); TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy |                       |                     |        |

## Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulationen der im Rahmen dieser Nutzendossiers verwendeten Studien decken die vorgesehene Zielpopulation ab und erfüllen deren demografische und krankheitsspezifische Charakteristika. Es konnten keine maßgeblichen Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen. Die Charakteristika und der Krankheitsverlauf der Patienten des TIGET-NHx-Studienarms sind auf die deutsche Studie zum natürlichen Verlauf der Erkrankung von Kehrer *et al.* übertragbar [13].

### 4.3.2.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-44: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie   | Zeitliche Parallelität der Gruppen | Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren | Verblindung |                      | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|--|------------------------------------|--|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|
|  |                                    |  | Patient     | Behandelnde Personen |                                       |                         |
| <b>IDS</b>   |                                    |  |             |                      |                                       |                         |
| Studie 201222  | nein                               | ja   | nein        | nein                 | ja                                    | ja                      |
| CUP 207394   | nein                               | ja   | nein        | nein                 | ja                                    | ja                      |
| CUP 206258 + HE 205029   | nein                               | ja   | nein        | nein                 | ja                                    | ja                      |
| CUP: Compassionate Use Program; HE: Hospital Exemption; IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse) |                                    |  |             |                      |                                       |                         |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Im IDS erfolgt der Vergleich mit den Daten zum natürlichen Verlauf der Erkrankung aus der TIGET-NHx-Studie. Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet,

da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation (Kinder in der frühen Phase der im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden MLD), der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien. Der nicht randomisierte Vergleich zur TIGET-NHx-Studie war in Studie 201222 präspezifiziert und wurde von der EMA akzeptiert [4].

Die Berichterstattung erfolgt unabhängig von den Ergebnissen und es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-45: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studie

| Endpunkt  | IDS | Studie 201222   |
|---|-----|-----------------|
| <b>Mortalität</b>   |     |                 |
| Gesamtüberleben   | ja  | ja              |
| Alter zum Zeitpunkt des Todes   | ja  | ja              |
| <b>Morbidität</b>   |     |                 |
| Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS)   | ja  | ja              |
| GMFC-MLD Level  | ja  | ja              |
| GMFM Score  | ja  | ja              |
| Neuropsychologische Tests <sup>1</sup>  | ja  | ja              |
| DQ Performance  | ja  | ja              |
| ARSA-Aktivität  | ja  | ja              |
| <b>Sicherheit</b>   |     |                 |
| UE  | ja  | ja <sup>2</sup> |
| UE nach Schweregrad<br>(milde UE [CTCAE ≤ 2]; schwere UE [CTCAE ≥ 3])   | ja  | ja <sup>2</sup> |
| Therapieabbrüche aufgrund UE  | ja  | ja <sup>2</sup> |
| SUE   | ja  | ja <sup>2</sup> |
| UE von besonderem Interesse   | ja  | ja <sup>2</sup> |
| Hospitalisierungen aufgrund von UE  | ja  | ja <sup>2</sup> |
| <sup>1</sup> Die folgenden neuropsychologischen Scores wurden erfasst: Gesamt IQ, Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index IQ, Arbeitsgedächtnis-Index IQ, Verbaler IQ; Performance Score IQ<br><sup>2</sup> Die Sicherheitsdaten der Studie 201222 werden im Anhang 4-H dargestellt.<br>ARSA: Arylsulfatase A; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DQ: Developmental Quotient (Entwicklungsquotient); GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification in MLD; GMFM: Gross Motor Function Measure; IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); IQ: Intelligenzquotient; sMFS: severe motor impairment-free survival (Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung); (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis |     |                 |

#### 4.3.2.2.3.1 Gesamtüberleben – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtüberleben“

| Studie                        | Operationalisierung   |
|-------------------------------|---|
| IDS*<br>+<br>Studie<br>201222 | <p>Für die Analyse des Gesamtüberlebens wurde das Alter zum Zeitpunkt des Todes unabhängig von der Todesursache erfasst. Folgende Annahmen wurden zugrunde gelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für den Fall, dass der Tag zum Zeitpunkt des Todes nicht berichtet wurde, wurde für Patienten im Behandlungsarm der erste Tag des jeweiligen Monats angenommen, außer es gab Hinweise darauf, dass der Patient zu Beginn des Monats am Leben war. In diesem Fall wurde der Tag nach dem letzten Tag, für den ein Überleben des Patienten bekannt war, als Todeszeitpunkt angenommen. Für Patienten mit natürlichem Verlauf der Erkrankung wurde der letzte Tag eines Monats als Todeszeitpunkt angenommen.</li> <li>• Für den Fall, dass der Monat zum Zeitpunkt des Todes nicht berichtet wurde, wurde für Patienten im Behandlungsarm der Monat Januar des letzten Jahres oder des letzten Datums (der spätere Zeitpunkt zählte), für das ein Überleben des Patienten bekannt war, als Todeszeitpunkt angenommen. Für Patienten mit natürlichem Verlauf der Erkrankung wurde der Monat Dezember als Todeszeitpunkt angenommen.</li> <li>• Für den Fall, dass der Monat und das Jahr zum Zeitpunkt des Todes nicht berichtet wurden, wurde der Patient zum letzten Zeitpunkt, für den ein Überleben des Patienten bekannt war, zensiert.</li> </ul> <p>Für die Analyse des Gesamtüberlebens wird Tod als Ereignis betrachtet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, für die das Ereignis nicht auftrat oder die die Studie abbrachen, bevor das Ereignis eintrat, wurden jeweils zum Zeitpunkt der Analyse zensiert.</li> <li>• Falls ein Patient die Studie vor dem Ende der Follow-Up-Phase abbrach, wurde dieser Patient rechtszensiert zum letzten Studienbesuch und kategorisiert als „zensiert, Studienabbruch“.</li> <li>• Falls ein Patient die Studie abgeschlossen hat, wurde dieser Patient rechtszensiert direkt zum letzten Studienbesuch und kategorisiert als „zensiert, Studie abgeschlossen“.</li> <li>• Falls ein Patient zum Zeitpunkt der Analyse weiterhin an der Studie teilnahm, wurde dieser Patient rechtszensiert zum letzten Studienbesuch und kategorisiert als „zensiert, laufendes Follow-Up“</li> </ul> <p><u>Population</u></p> <p>Für die Auswertung des Gesamtüberlebens wurde die <i>ITT-Population</i> herangezogen (Erläuterung siehe Abschnitt 4.3.2.2.1.).</p> <p><u>Erhebungszeitraum</u></p> <p>Die Erfassung von Todesfällen erfolgte während des gesamten Studienzeitraums.</p> <p><u>Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Überlebensrate</li> <li>• Alter zum Zeitpunkt des Todes</li> </ul> <p><u>Statistik/Darstellung der Ergebnisse</u></p> <p>RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiGs eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen angewendet. Das Hazard Ratio, das 95%-KI und der p-Wert wurden mittels Cox Regression mit Behandlung (OTL-200, TIGET-NHx) als kategoriale Variable bestimmt. Im Plot des Kaplan-Meier-Schätzers wird zusätzlich ein p-Wert des Log-Rank-Tests dargestellt.</p> |



| Studie | Operationalisierung   |
|--------|---|
|        | <p>* Die Ergebnisse des Evidenzkörpers werden anhand des IDS dargestellt. Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation (Kinder in der frühen Phase der im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden MLD), der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien [4]. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; EAP: Early Access Program; IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); ITT: Intention to treat; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy</p> |

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-47: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie  | Verblindung<br>Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung<br>des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Keine sonstigen<br>Aspekte |
|---|--------------------------------|--|--|----------------------------|
| IDS*  | nein                           | ja                                     | ja                                       | ja                         |
| 201222  | nein                           | ja                                     | ja                                       | ja                         |
| <p>*Das IDS besteht aus den Daten der Studie 201222 sowie aus den Daten der drei EAPs (CUP 207394, CUP 206258 + HE 205029).</p> <p>CUP: Compassionate Use Program; EAP: Early Access Program; HE: Hospital Exemption; IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); ITT: Intention to treat</p> |                                |  |  |                            |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Im IDS erfolgt der Vergleich mit den Daten zum natürlichen Verlauf der Erkrankung aus dem TIGET-NHx-Studienarm. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien. Der nicht randomisierte Vergleich zur TIGET-NHx-Studie war in Studie 201222 präspezifiziert und wurde von der EMA akzeptiert [4].

Die Berichterstattung erfolgt unabhängig von den Ergebnissen und es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Es ist davon auszugehen, dass es bei einem Endpunkt wie „Gesamtüberleben“ zu keiner relevanten Verzerrung kommen kann, da keine Interpretation des Ereignisses notwendig ist.

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

## IDS

Tabelle 4-48: IDS – Ergebnisse für „Überlebensrate“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| IDS   | Behandlungsgruppen |          | OTL-200 vs. TIGET-NHx            |                 |                |
|---|--------------------|----------|----------------------------------|-----------------|----------------|
|   | TIGET-NHx          | OTL-200  | Effektmaß<br>[95 %-KI]<br>p-Wert |                 |                |
| N   | 31                 | 29       | RR                               | OR              | ARR            |
| <b>ITT: Überlebensrate</b>  |                    |          |                                  |                 |                |
| Gesamtpopulation  |                    |          |                                  |                 |                |
| n (%)   | 31 (100)           | 29 (100) | 1,74                             | 8,12            | 0,38           |
| Ja (%)  | 16 (52%)           | 26 (90%) | [1,209; 2,496]                   | [2,029; 32,531] | [0,172; 0,588] |
| Nein (%)  | 15 (48%)           | 3 (10%)  | <b>0,0028</b>                    | <b>0,0031</b>   | <b>0,0003</b>  |
| Hinweis: Für einen Patienten im TIGET-NHx-Studienarm lag das genaue Todesdatum nicht vor („Death as communicated by the parent“), weshalb für diesen Patienten der letzte Beobachtungstag nachträglich als das Todesdatum gesetzt wurde.  |                    |          |                                  |                 |                |
| ARR: Absolute Risikoreduktion; IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy |                    |          |                                  |                 |                |

Die Überlebensrate unter OTL-200 (90 % der Patienten) war im IDS statistisch signifikant höher im Vergleich zu unbehandelten Patienten aus dem TIGET-NHx-Studienarm (52 % der Patienten) mit einem RR von 1,74 (95 %-KI [1,209; 2,496]; p = 0,0028). Für einen Patienten im TIGET-NHx-Studienarm lag das genaue Todesdatum nicht vor („Death as communicated by the parent“), weshalb für diesen Patienten der letzte Beobachtungstag nachträglich als das Todesdatum gesetzt wurde.

Zwei mit OTL-200 behandelte Patienten erreichten die schnell fortschreitende Phase der Erkrankung bevor die Therapie mit OTL-200 durchgeführt wurde. Diese zwei Patienten verstarben an einer mit der Erkrankung verbundenen Dysphagie 8 bzw. 15 Monaten nach erfolgter Behandlung. Beide Patienten erhielten auf Wunsch der Eltern keine weiteren supportiven Maßnahmen und somit auch keine perkutane endoskopische Gastrostomie zur Ernährung der Patienten; dies kann sich zur Best Supportive Care Behandlung im TIGET-NHx-Studienarm unterscheiden. Da die Therapie bei diesen Patienten erfolgte, nachdem die schnell

fortschreitende Phase der Erkrankung begonnen hatte, wurde die Zulassung daher auf Patienten mit der im frühen Kindesalter auftretenden MLD und frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung beschränkt, die noch selbständig gehen können und noch kein Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung zeigen (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC) [3].

Ein Patient verstarb aufgrund einer zerebralen Ischämie 13,8 Monate nach der Gentherapie. Dieser Todesfall wurde als nicht im Zusammenhang mit Studienmedikation oder Krankheitsprogression stehend bewertet. Aufgrund der medizinischen Fortschritte können unbehandelte Patienten heute in einem fortgeschrittenen Stadium der Krankheit mit schweren motorischen und kognitiven Beeinträchtigungen länger überleben.

Tabelle 4-49: IDS – Ergebnisse für „Alter zum Zeitpunkt des Todes“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| IDS   | Behandlungsgruppen |             | OTL-200 vs. TIGET-NHx<br>Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert |
|---|--------------------|-------------|--|
|   | TIGET-NHx          | OTL-200     |  |
| N   | 31                 | 29          |  |
| <b>ITT: Alter zum Zeitpunkt des Todes</b>   |                    |             |  |
| Gesamtpopulation  |                    |             |  |
| N   | 31                 | 29          | 0,42<br>[0,118; 1,510]<br>0,1852                             |
| n (%)   | 15 (48)            | 3 (10)      |  |
| 10. Perzentil (Jahre)   | 5,20               | 7,00        |  |
| 25. Perzentil (Jahre)   | 9,40               | NA          |  |
| 50. Perzentil (Median)<br>(Jahre)<br>95 %-KI  | 13,30 [10,500; NA] | NA [NA; NA] |  |
| 75. Perzentil (Jahre)   | NA                 | NA          |  |
| 90. Perzentil (Jahre)   | NA                 | NA          |  |
| Das Hazard Ratio, das 95%-KI und der p-Wert wurden mittels Cox Regression mit Behandlung (OTL-200, TIGET-NHx) als kategoriale Variable bestimmt. Im Plot des Kaplan-Meier-Schätzers wird zusätzlich ein p-Wert des Log-Rank-Tests dargestellt.                              |                    |             |  |
| Hinweis: Für einen Patienten im TIGET-NHx-Studienarm lag das genaue Todesdatum nicht vor („Death as communicated by the parent“), weshalb für diesen Patienten der letzte Beobachtungstag nachträglich als das Todesdatum gesetzt wurde.                                    |                    |             |  |
| IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not available; NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf); TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy |                    |             |  |

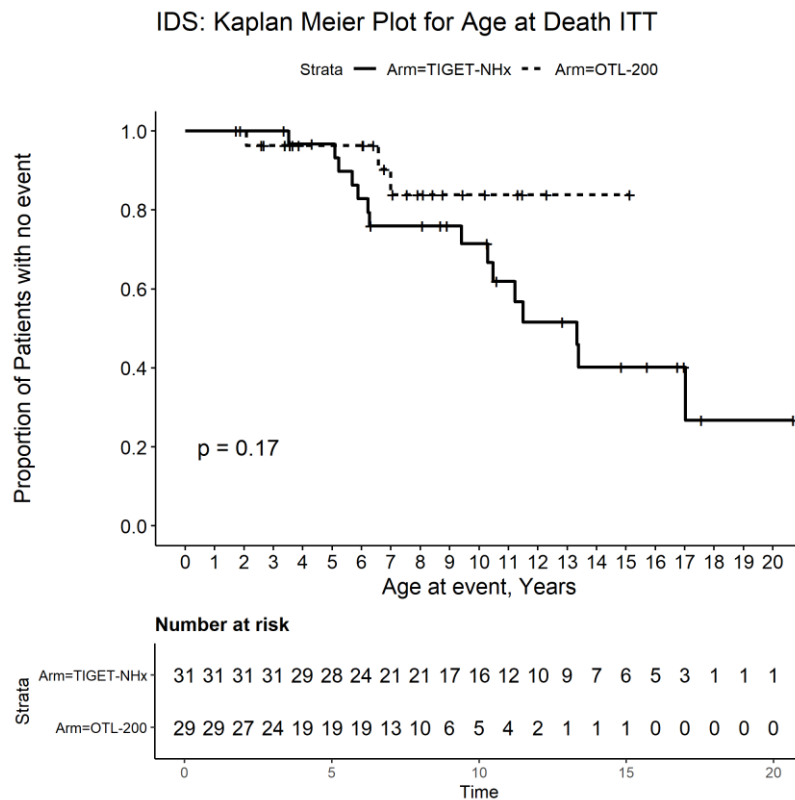


Abbildung 4-6: IDS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter zum Zeitpunkt des Todes“, nicht randomisierte vergleichende Studien

Die Kaplan-Meier-Kurve separiert sich ab einem Alter von 5 Jahren deutlich. Unter OTL-200 zeigt sich eine höhere Wahrscheinlichkeit eine längere Lebenserwartung zu haben (Abbildung 4-6). Das mediane Alter, mit dem die Patienten im TIGET-NHx-Studienarm verstarben, lag bei 13,3 Jahren (95 %-KI [10,500; NA]). Die mit OTL-200 behandelten Patienten haben eine 58 % höhere Chance zu überleben (HR = 0,42; 95 %-KI [0,118; 1,510]; p = 0,1852).

**Studie 201222**

Tabelle 4-50: Studie 201222 – Ergebnisse für „Überlebensrate“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie 201222   | Behandlungsgruppen |          | OTL-200 vs. TIGET-NHx<br>Effektmaß<br>[95 %-KI]<br>p-Wert |                 |                |
|---|--------------------|----------|---|-----------------|----------------|
|   | TIGET-NHx          | OTL-200  | RR  | OR              | ARR            |
| N   | 31                 | 20       |   |                 |                |
| <b>ITT: Überlebensrate</b>  |                    |          |   |                 |                |
| Gesamtpopulation  |                    |          |   |                 |                |
| n (%)   | 31 (100)           | 20 (100) | 1,74  | 8,44            | 0,38           |
| Ja (%)  | 16 (52)            | 18 (90)  | [1,203; 2,527]  | [1,667; 42,714] | [0,164; 0,603] |
| Nein (%)  | 15 (48)            | 2 (10)   | <b>0,0033</b>   | <b>0,0100</b>   | <b>0,0006</b>  |
| Hinweis: Für einen Patienten im TIGET-NHx-Studienarm lag das genaue Todesdatum nicht vor („Death as communicated by the parent“), weshalb für diesen Patienten der letzte Beobachtungstag nachträglich als das Todesdatum gesetzt wurde.                                      |                    |          |   |                 |                |
| ARR: Absolute Risikoreduktion; ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy |                    |          |   |                 |                |

Die Überlebensrate unter OTL-200 (90 % der Patienten) war statistisch signifikant höher im Vergleich zu unbehandelten Patienten im TIGET-NHx-Studienarm (52 % der Patienten) mit einem RR von 1,74 (95 %-KI [1,203; 2,527]; p = 0,0033).

Zwei mit OTL-200 behandelte Patienten erreichten die schnell fortschreitende Phase der Erkrankung bevor die Therapie mit OTL-200 durchgeführt wurde. Diese zwei Patienten verstarben an einer mit der Erkrankung verbundenen Dysphagie 8 bzw. 15 Monaten nach erfolgter Behandlung. Beide Patienten erhielten auf Wunsch der Eltern keine weiteren supportiven Maßnahmen und somit keine perkutane endoskopische Gastrostomie; dies kann sich zur Best Supportive Care Behandlung in der TIGET-NHx-Studie unterscheiden. Die berichteten Todesfälle stehen nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation. Da die Therapie bei diesen Patienten erfolgte, nachdem die schnell fortschreitende Phase der Erkrankung begonnen hatte, wurde die Zulassung daher auf Patienten mit der im frühen Kindesalter auftretenden MLD und frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung beschränkt, die noch selbständig gehen können und noch kein Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung zeigen (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC) [3].

Aufgrund der medizinischen Fortschritte können unbehandelte Patienten heute in einem fortgeschrittenen Stadium der Krankheit auch mit schweren motorischen und kognitiven Beeinträchtigungen länger überleben.

Tabelle 4-51: Studie 201222 – Ergebnisse für „Alter bis zum Zeitpunkt des Todes“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie 201222  | Behandlungsgruppen |             | OTL-200 vs. TIGET-NHx<br>Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert |
|--|--------------------|-------------|--|
|  | TIGET-NHx          | OTL-200     |  |
| N  | 31                 | 20          |  |
| <b>ITT: Alter bis zum Zeitpunkt des Todes</b>  |                    |             |  |
| N  | 31                 | 20          | 0,32<br>[0,071; 1,460]<br>0,1419                             |
| n (%)  | 15 (48)            | 2 (10)      |  |
| 10. Perzentil (Jahre)  | 5,20               | 7,00        |  |
| 25. Perzentil (Jahre)  | 9,40               | NA          |  |
| 50. Perzentil (Median)<br>(Jahre)<br>95 %-KI   | 13,30 [10,500; NA] | NA [NA; NA] |  |
| 75. Perzentil (Jahre)  | NA                 | NA          |  |
| 90. Perzentil (Jahre)  | NA                 | NA          |  |
| <p>Das Hazard Ratio, das 95%-KI und der p-Wert wurden mittels Cox Regression mit Behandlung (OTL-200, TIGET-NHx) als kategoriale Variable bestimmt. Im Plot des Kaplan-Meier-Schätzers wird zusätzlich ein p-Wert des Log-Rank-Tests dargestellt.</p> <p>Hinweis: Für einen Patienten im TIGET-NHx-Studienarm lag das genaue Todesdatum nicht vor („Death as communicated by the parent“), weshalb für diesen Patienten der letzte Beobachtungstag nachträglich als das Todesdatum gesetzt wurde.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; ITT: Intention to treat; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not available; NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf); TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy</p> |                    |             |  |

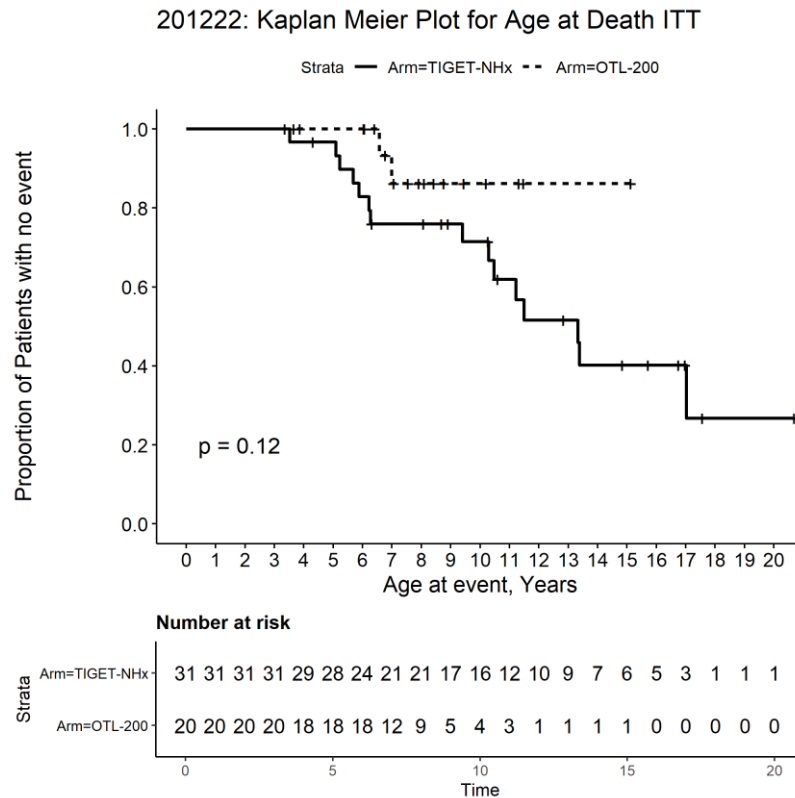


Abbildung 4-7: Studie 201222 – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter zum Zeitpunkt des Todes“, nicht randomisierte vergleichende Studien

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Behandlungsarme verlaufen bis zu einem Alter von 4 Jahren zusammen, danach separieren sie sich deutlich (Abbildung 4-7). Das mediane Alter, in dem die Patienten im TIGET-NHx-Studienarm verstarben, war 13,3 Jahre (95 % KI [10,500; NA]). Die mit OTL-200 behandelten Patienten haben eine 68 % höhere Chance zu überleben (HR = 0,32; 95 %-KI [0,071; 1,460];  $p = 0,1419$ ).

**IDS/MSAS – Geschwisterkinder-Analyse**

Tabelle 4-52: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Überlebensrate“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| IDS  | Behandlungsgruppen |           | OTL-200 vs. TIGET-NHx            |  |   |
|--|--------------------|-----------|----------------------------------|--|---|
|  | TIGET-NHx          | OTL-200   | Effektmaß<br>[95 %-KI]<br>p-Wert |  |   |
| N  | 11                 | 12        | RR                               | OR                                     | ARR                                     |
| <b>MSAS: Überlebensrate</b>  |                    |           |                                  |  |   |
| Gesamtpopulation   |                    |           |                                  |  |   |
| n (%)  | 11 (100)           | 12 (100)  | 1,54<br>[0,979; 2,417]<br>0,0615 | 15,00<br>[0,704;<br>319,521]<br>0,0827 | 0,36<br>[0,079; 0,648]<br><b>0,0122</b> |
| Ja (%)   | 7 (64%)            | 12 (100%) |                                  |  |   |
| Nein (%)   | 4 (36%)            | 0 (0%)    |                                  |  |   |
| ARR: Absolute Risikoreduktion; IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); KI: Konfidenzintervall; MSAS: Matched Sibling Analysis Set; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy |                    |           |                                  |  |   |

Alle mit OTL-200 behandelten Geschwisterkinder (100 % der Patienten) lebten im Vergleich zu nur 64 % der unbehandelten Geschwisterkinder (RR = 1,54, 95 %-KI [0,979; 2,417]; p = 0,0615).

Tabelle 4-53: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Alter zum Zeitpunkt des Todes“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| IDS  | Behandlungsgruppen |             | OTL-200 vs. TIGET-NHx<br>Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert |
|--|--------------------|-------------|--|
|  | TIGET-NHx          | OTL-200     |  |
| N  | 11                 | 12          |  |
| <b>MSAS: Alter zum Zeitpunkt des Todes</b>   |                    |             |  |
| Gesamtpopulation                             |                    |             |  |
| N  | 11                 | 12          | 0,00<br>[0,000; ∞]<br>0,9992                                 |
| n (%)  | 4 (36)             | 0 (0)       |  |
| 10. Perzentil (Jahre)                        | 4,30               | NA          |  |
| 25. Perzentil (Jahre)                        | 5,70               | NA          |  |
| 50. Perzentil (Median)<br>(Jahre)<br>95 %-KI | NA [5,700; NA]     | NA [NA; NA] |  |
| 75. Perzentil (Jahre)                        | NA                 | NA          |  |
| 90. Perzentil (Jahre)                        | NA                 | NA          |  |



| IDS | Behandlungsgruppen |         | OTL-200 vs. TIGET-NHx<br>Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert |
|-----|--------------------|---------|--|
|     | TIGET-NHx          | OTL-200 |  |
| N   | 11                 | 12      |  |

Das Hazard Ratio, das 95%-KI und der p-Wert wurden mittels Cox Regression mit Behandlung (OTL-200, TIGET-NHx) als kategoriale Variable bestimmt. Im Plot des Kaplan-Meier-Schätzers wird zusätzlich ein p-Wert des Log-Rank-Tests dargestellt.

IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); KI: Konfidenzintervall; MSAS: Matched Sibling Analysis Set; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NA: Not available; NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf); TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy

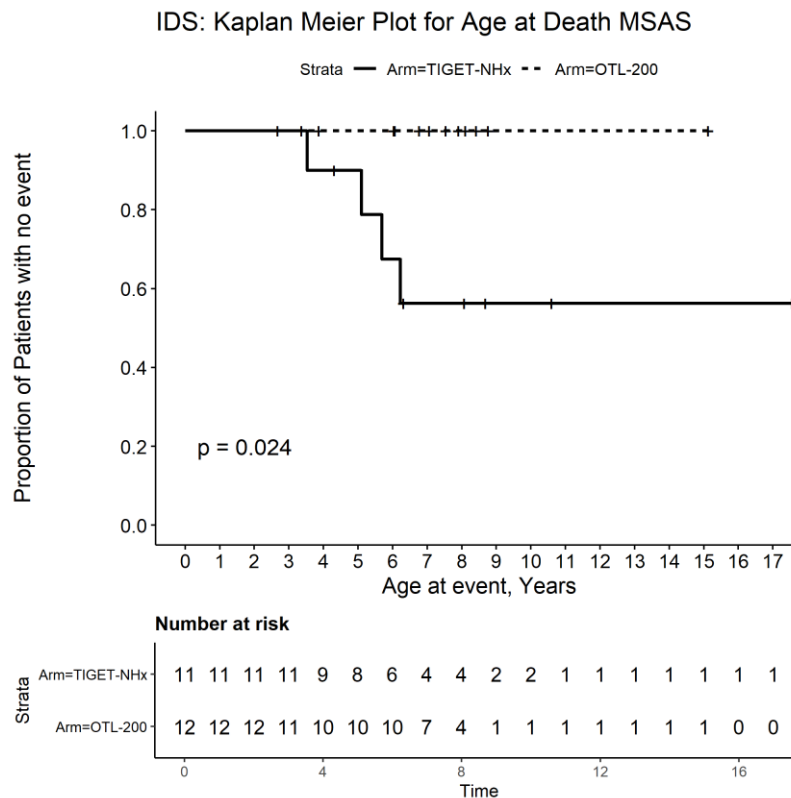


Abbildung 4-8: IDS/MSAS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter zum Zeitpunkt des Todes“, nicht randomisierte vergleichende Studien

Die Kaplan-Meier-Kurve separiert sich ab einem Alter von 4 Jahren deutlich (Abbildung 4-11).

Die vergleichende Analyse der gematchten Geschwisterkinder bestätigt die Ergebnisse der Hauptanalyse im IDS und dass ein anderes Matching-Verfahren die Ergebnisse nicht verändern würde.

Die Ergebnisse des MSAS der Geschwisterkinder-Analyse der Studie 201222 werden im Anhang 4-H dargestellt.

#### 4.3.2.2.3.2 Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS) – nicht randomisierte vergleichende Studien

Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts „Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS)“

| Studie  | Operationalisierung   |
|---|---|
| IDS*<br>+<br>Studie<br>201222   | <p>Das Alter zum Zeitpunkt einer schweren motorischen Beeinträchtigung oder Tod (Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung, severe motor impairment-free survival [sMFS]) ist definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• als die Zeit von der Geburt bis zum frühesten Verlust der Fortbewegung und des Sitzens ohne Unterstützung, die Kontrolle des Kopfes ist möglich (GMFC-MLD Level 5 oder höher)</li> <li>oder</li> <li>• als Tod aus jeglichen Gründen (andernfalls werden die Patienten zum Datum der letzten GMFC-MLD Bewertung zensiert).</li> </ul> <p>Das initiale Datum an dem der Verlust des selbständigen Gehens (oder Tod) auftritt ist das sMFS Datum. Ab einem GMFC-MLD Level von 5 ist eine schwere Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegeben, da die Patienten sich in diesem Stadium weder fortbewegen noch ohne Unterstützung sitzen können. Nur die Kopfkontrolle ist im Level 5 weiterhin erhalten, wohingegen im Level 6 dann zusätzlich weder Kopf- noch Rumpfkontrolle möglich sind [4]. Die Aufrechterhaltung des GMFC-MLD Level <math>\leq 4</math> ist daher von sehr großer Bedeutung für die Patienten.</p> <p><u>Population</u></p> <p>Für die Auswertung des Alters bei schwerer motorischer Beeinträchtigung oder Tod wurde die <i>ITT-Population</i> herangezogen (Erläuterung siehe Abschnitt 4.3.2.2.1).</p> <p><u>Erhebungszeitraum</u></p> <p>Die Erfassung erfolgte während des gesamten Studienzeitraums.</p> <p><u>Aussagekraft</u></p> <p>Die GMFC-MLD ist unabhängig vom Alter; dabei ist zu beachten, dass das Instrument die Fähigkeit des Patienten voraussetzt, selbständig zu gehen und daher nicht vor dem Alter von 18 Monaten eingesetzt werden kann. Es gilt: Je niedriger das Level, desto ausgeprägter sind die motorischen Fähigkeiten. Ein GMFC-MLD Level von 5 zeigt eine schwere Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf.</p> <p><u>Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Überlebensrate ohne schwere motorische Beeinträchtigung</li> <li>• Alter zum Zeitpunkt einer schweren motorischen Beeinträchtigung oder Tod</li> </ul> <p><u>Statistik/Darstellung der Ergebnisse</u></p> <p>RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiGs eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen angewendet. Das Hazard Ratio, das 95%-KI und der p-Wert wurden mittels Cox Regression mit Behandlung (OTL 200, TIGET-NHx) als kategoriale Variable bestimmt. Im Plot des Kaplan-Meier-Schätzers wurde zusätzlich ein p-Wert des Log-Rank-Tests dargestellt.</p> |
| <p>* Die Ergebnisse des Evidenzkörpers werden anhand des IDS dargestellt. Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation (Kinder in der frühen Phase der im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden MLD), der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien [4]. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; EAP: Early Access Program; GMFC-MLD: Gross Motor Function</p> |   |

| Studie | Operationalisierung   |
|--------|---|
|        | Classification in MLD; IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); ITT: Intention to treat; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; sMFS: severe motor impairment-free-survival (Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung); TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy |

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-55: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS)“ – weitere Untersuchungen

| Studie   | Verblindung<br>Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung<br>des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Keine sonstigen<br>Aspekte |
|--|--------------------------------|--|--|----------------------------|
| IDS*   | nein                           | ja                                     | ja                                       | ja                         |
| 201222   | nein                           | ja                                     | ja                                       | ja                         |
| *Das IDS besteht aus den Daten der Studie 201222 sowie aus den Daten der drei EAPs (CUP 207394, CUP 206258 + HE 205029).<br>CUP: Compassionate Use Program; EAP: Early Access Program; HE: Hospital Exemption; IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); ITT: Intention to treat |                                |  |  |                            |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Im IDS erfolgt der Vergleich mit den Daten zum natürlichen Verlauf der Erkrankung im TIGET-NHx-Studienarm. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien. Der nicht randomisierte Vergleich zur TIGET-NHx-Studie war in Studie 201222 präspezifiziert und wurde von der EMA akzeptiert [4].

Die Berichterstattung erfolgt unabhängig von den Ergebnissen, und es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

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

## IDS

Tabelle 4-56: IDS – Ergebnisse für „Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS)“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| IDS   | Behandlungsgruppen |          | OTL-200 vs. TIGET-NHx            |                   |                   |
|---|--------------------|----------|----------------------------------|-------------------|-------------------|
|   | TIGET-NHx          | OTL-200  | Effektmaß<br>[95 %-KI]<br>p-Wert |                   |                   |
| N   | 31                 | 29       | RR                               | OR                | ARR               |
| <b>ITT: Anzahl an Patienten mit sMFS</b>  |                    |          |                                  |                   |                   |
| Gesamtpopulation  |                    |          |                                  |                   |                   |
| n (%)   | 31 (100)           | 29 (100) | 8,55                             | 44,80             | 0,73              |
| Ja (%)  | 3 (10%)            | 24 (83%) | [2,880; 25,389]                  | [9,685; 207,242]  | [0,558; 0,903]    |
| Nein (%)  | 28 (90%)           | 5 (17%)  | <b>0,0001</b>                    | <b>&lt;0,0001</b> | <b>&lt;0,0001</b> |
| Hinweis: Für einen Patienten der TIGET-NHx-Studie lag das genaue Todesdatum nicht vor („Death as communicated by the parent“), weshalb für diesen Patienten der letzte Beobachtungstag nachträglich als das Todesdatum gesetzt wurde.   |                    |          |                                  |                   |                   |
| ARR: Absolute Risikoreduktion; IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; sMFS: severe motor impairment-free survival (Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung); TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy |                    |          |                                  |                   |                   |

Die Überlebenszeitanalyse basierend auf dem GMFC-MLD Level zeigt, dass zum Zeitpunkt des Datenschnittes 17 % der mit OTL-200 behandelten Patienten eine schwere motorische Beeinträchtigung aufzeigten oder verstarben im Vergleich zu 90 % der Patienten im TIGET-NHx-Studienarm. Somit waren 83 % der mit OTL-200 behandelten Patienten ereignisfrei, sodass die Fähigkeit der Fortbewegung und/oder die Sitzfähigkeit (GMFC-MLD Level < 5) aufrechterhalten werden konnte, wohingegen dies bei nur 10 % der Patienten im TIGET-NHx-Studienarm der Fall war. Der statistisch signifikante Behandlungsunterschied zugunsten von OTL-200 zeigt sich mit einem RR von 8,55 (95 %-KI [2,880; 25,389]; p = 0,0001). Dies ist eine statistisch signifikante und klinische relevante Verbesserung für MLD-Patienten.

Um den Erfolg der Gentherapie bewerten zu können, muss berücksichtigt werden, dass die bisherige Palliativversorgung der Patienten durch die Eltern sehr unterschiedlich gehandhabt wird. Es handelt sich hierbei um einen individuellen Entscheidungsprozess der Eltern gemeinsam mit dem betreuenden Arzt: Während einige Eltern eine langfristige Palliativpflege wählen, lehnen andere jegliche palliative Therapie ab, um das Leiden ihres Kindes nicht zu verlängern. Der bewusste Entscheidungsprozess für oder gegen eine Palliativversorgung findet

im Regelfall spätestens bei vollständigem Verlust der eigenständigen Fortbewegung und kompletter Bettlägerigkeit des Kindes statt. Im Fall von MLD kann dies messbar operationalisiert werden durch die GMFC-MLD und ist gleichzusetzen mit dem Level 5 auf der zugrundeliegenden Skala. Im Endpunkt sMFS wird daher das Erreichen eines GMFC-MLD Levels von 5 oder schlechter neben dem Tod als weiteres Ereignis berücksichtigt, da es einen Indikator für die Lebensqualität-fokussierte Überlebenswahrscheinlichkeit darstellt.

Tabelle 4-57: IDS – Ergebnisse für „Alter bis zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| IDS   | Behandlungsgruppen  |             | OTL-200 vs. TIGET-NHx<br>Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert |
|---|---------------------|-------------|--|
|   | TIGET-NHx           | OTL-200     |  |
| N   | 31                  | 29          |  |
| <b>ITT: Alter bis zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung</b>  |                     |             |  |
| Gesamtpopulation  |                     |             |  |
| N   | 31                  | 29          | 0,11<br>[0,043; 0,295]<br><b>&lt;0,0001</b>                  |
| n (%)   | 28 (90)             | 5 (17)      |  |
| 10. Perzentil (Jahre)   | 2,30                | 5,70        |  |
| 25. Perzentil (Jahre)   | 2,60                | NA          |  |
| 50. Perzentil (Median)<br>(Jahre)<br>95 %-KI  | 3,40 [2,700; 6,300] | NA [NA; NA] |  |
| 75. Perzentil (Jahre)   | 6,40                | NA          |  |
| 90. Perzentil (Jahre)   | 8,20                | NA          |  |
| Das Hazard Ratio, das 95%-KI und der p-Wert wurden mittels Cox Regression mit Behandlung (OTL-200, TIGET-NHx) als kategoriale Variable bestimmt. Im Plot des Kaplan-Meier-Schätzers wird zusätzlich ein p-Wert des Log-Rank-Tests dargestellt.                              |                     |             |  |
| Hinweis: Für einen Patienten der TIGET-NHx-Studie lag das genaue Todesdatum nicht vor („Death as communicated by the parent“), weshalb für diesen Patienten der letzte Beobachtungstag nachträglich als das Todesdatum gesetzt wurde.                                       |                     |             |  |
| IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not available; NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf); TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy |                     |             |  |

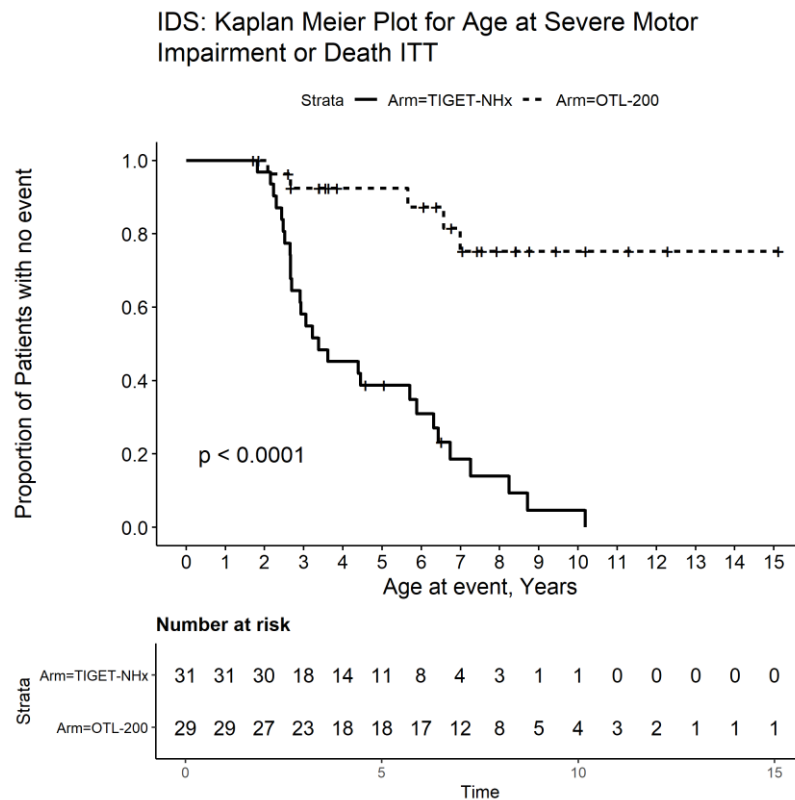


Abbildung 4-9: IDS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter bis zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“, nicht randomisierte vergleichende Studien

Es besteht ein 89 % geringeres Risiko, eine schwere motorische Einschränkung zu erleiden oder zu versterben und somit eine statistisch signifikante Verlängerung, beeinträchtigungsfrei zu überleben (HR = 0,11; 95 %-KI [0,043; 0,295];  $p < 0,0001$ ). Dies demonstriert die dramatische Verbesserung für MLD-Patienten, die mit OTL-200 behandelt werden, im Vergleich zu unbehandelten Patienten im TIGET-NHx-Studienarm. Die Kaplan-Meier-Kurve separiert sich ab einem Alter von 2 Jahren deutlich (Abbildung 4-9).

**Studie 201222**

Tabelle 4-58: Studie 201222 – Ergebnisse für „Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS)“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie 201222   | Behandlungsgruppen |          | OTL-200 vs. TIGET-NHx            |                   |                   |
|---|--------------------|----------|----------------------------------|-------------------|-------------------|
|   | TIGET-NHx          | OTL-200  | Effektmaß<br>[95 %-KI]<br>p-Wert |                   |                   |
| N   | 31                 | 20       | RR                               | OR                | ARR               |
| <b>ITT: Anzahl an Patienten mit sMFS</b>  |                    |          |                                  |                   |                   |
| Gesamtpopulation  |                    |          |                                  |                   |                   |
| n (%)   | 31 (100)           | 20 (100) | 8,27                             | 37,33             | 0,70              |
| Ja (%)  | 3 (10)             | 16 (80)  | [2,759; 24,773]                  | [7,403; 188,284]  | [0,499; 0,907]    |
| Nein (%)  | 28 (90)            | 4 (20)   | <b>0,0002</b>                    | <b>&lt;0,0001</b> | <b>&lt;0,0001</b> |
| Hinweis: Für einen Patienten der TIGET-NHx-Studie lag das genaue Todesdatum nicht vor („Death as communicated by the parent“), weshalb für diesen Patienten der letzte Beobachtungstag nachträglich als das Todesdatum gesetzt wurde.   |                    |          |                                  |                   |                   |
| ARR: Absolute Risikoreduktion; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; sMFS: severe motor impairment-free survival (Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung); TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy |                    |          |                                  |                   |                   |

Die Überlebenszeitanalyse basierend auf dem GMFC-MLD Level zeigt, dass zum Zeitpunkt des Datenschnittes 20 % der mit OTL-200 behandelten Patienten eine schwere motorische Beeinträchtigung aufzeigten oder verstarben im Vergleich zu 90 % der Patienten im TIGET-NHx-Studienarm. Somit waren 80 % der mit OTL-200 behandelten Patienten ereignisfrei, sodass die Fähigkeit der Fortbewegung und/oder die Sitzfähigkeit (GMFC-MLD Level  $\leq 4$ ) aufrechterhalten werden konnte, wohingegen dies nur bei 10 % der Patienten im TIGET-NHx-Studienarm der Fall war. Der statistisch signifikante Behandlungsunterschied zugunsten von OTL-200 zeigt sich mit einem RR von 8,27 (95 %-KI [2,759; 24,773];  $p = 0,0002$ ). Dies ist eine statistisch signifikante und klinische relevante Verbesserung für MLD-Patienten.

Tabelle 4-59: 201222 – Ergebnisse für „Alter bis zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie 201222  | Behandlungsgruppen |         | OTL-200 vs. TIGET-NHx               |
|--|--------------------|---------|-------------------------------------|
|  | TIGET-NHx          | OTL-200 |                                     |
| N  | 31                 | 20      | Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert |
| <b>ITT: Alter bis zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung</b> |                    |         |                                     |
| Gesamtpopulation   |                    |         |                                     |
| N  | 31                 | 20      | 0,10                                |
| n (%)  | 28 (90)            | 4 (20)  | [0,035; 0,296]                      |
| 10. Perzentil (Jahre)  | 2,30               | 5,70    | <b>&lt;0,0001</b>                   |

| Studie 201222                                | Behandlungsgruppen  |             | OTL-200 vs. TIGET-NHx<br>Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert |
|--|---------------------|-------------|--|
|  | TIGET-NHx           | OTL-200     |  |
| N  | 31                  | 20          |  |
| 25. Perzentil (Jahre)                        | 2,60                | NA          |  |
| 50. Perzentil (Median)<br>(Jahre)<br>95 %-KI | 3,40 [2,700; 6,300] | NA [NA; NA] |  |
| 75. Perzentil (Jahre)                        | 6,40                | NA          |  |
| 90. Perzentil (Jahre)                        | 8,20                | NA          |  |

Das Hazard Ratio, das 95%-KI und der p-Wert wurden mittels Cox Regression mit Behandlung (OTL-200, TIGET-NHx) als kategoriale Variable bestimmt. Im Plot des Kaplan-Meier-Schätzers wird zusätzlich ein p-Wert des Log-Rank-Tests dargestellt.

Hinweis: Für einen Patienten der TIGET-NHx-Studie lag das genaue Todesdatum nicht vor („Death as communicated by the parent“), weshalb für diesen Patienten der letzte Beobachtungstag nachträglich als das Todesdatum gesetzt wurde.

ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not available; NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf); TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy

201222: Kaplan Meier Plot for Age at Severe Motor Impairment or Death ITT

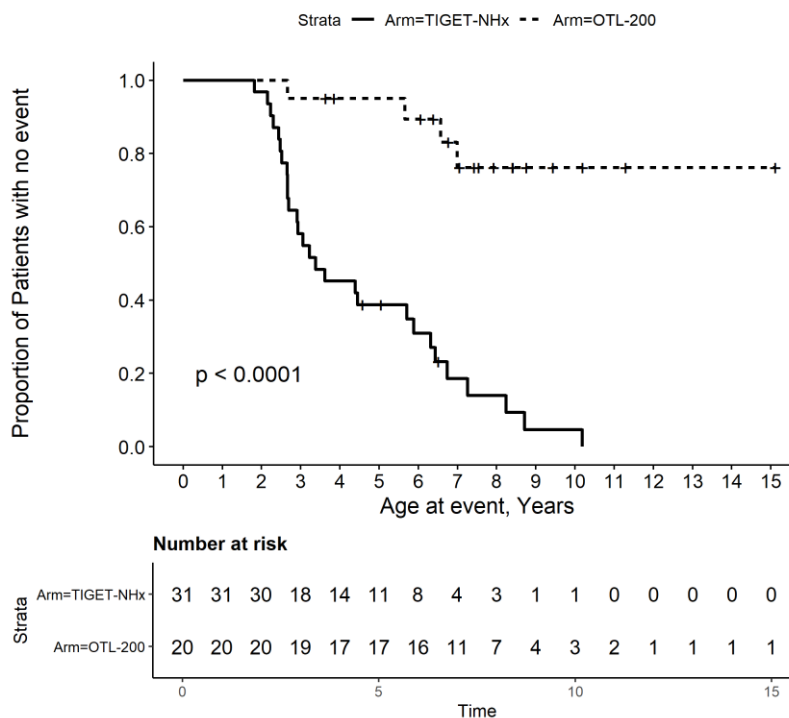


Abbildung 4-10: Studie 201222 – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter bis zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“, nicht randomisierte vergleichende Studien



Es besteht ein 90 % geringeres Risiko, eine schwere motorische Einschränkung zu erleiden oder zu versterben. Dies zeigt daher eine statistisch signifikant höhere Chance beeinträchtigungsfrei zu überleben (HR = 0,10; 95 %-KI [0,035; 0,296];  $p < 0,0001$ ). Die Kaplan-Meier-Kurve verläuft bis zu einem Alter von 2 Jahren zusammen, danach separieren sich die Kurven deutlich (Abbildung 4-10).

**IDS/MSAS – Geschwisterkinder-Analyse**

Tabelle 4-60: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS)“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| IDS/<br>MSAS   | Behandlungsgruppen |          | OTL-200 vs. TIGET-NHx            |                   |                   |
|--|--------------------|----------|----------------------------------|-------------------|-------------------|
|  | TIGET-NHx          | OTL-200  | Effektmaß<br>[95 %-KI]<br>p-Wert |                   |                   |
| N  | 11                 | 12       | RR                               | OR                | ARR               |
| <b>MSAS: Anzahl an Patienten mit sMFS</b>  |                    |          |                                  |                   |                   |
| Gesamtpopulation   |                    |          |                                  |                   |                   |
| n (%)  | 11 (100)           | 12 (100) | 21,23                            | 176,33            | 0,92              |
| Ja (%)   | 0 (0%)             | 11 (92%) | [1,398; 322,464]                 | [6,482; 4796,795] | [0,760; 1,073]    |
| Nein (%)   | 11 (100%)          | 1 (8%)   | <b>0,0277</b>                    | <b>0,0021</b>     | <b>&lt;0,0001</b> |
| ARR: Absolute Risikoreduktion; IDS: Integrated Data Set (Integrierte Analyse); KI: Konfidenzintervall; MSAS: Matched Sibling Analysis Set; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; sMFS: severe motor impairment-free survival (Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung); TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy |                    |          |                                  |                   |                   |

In der Analyse des MSAS zeigt sich, dass 92 % der mit OTL-200 behandelten Geschwisterkinder keine schwere motorische Beeinträchtigung hatten oder lebten, alle unbehandelten Geschwisterkinder verstarben oder waren schwer motorisch beeinträchtigt. Der dramatische Effekt (RR = 21,23; 95 %-KI [1,398; 322,464]; p = 0,028) zeigt den statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von OTL-200.

Tabelle 4-61: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Alter bis zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| IDS/MSAS  | Behandlungsgruppen |             | OTL-200 vs. TIGET-NHx<br>Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert |
|---|--------------------|-------------|--|
|   | TIGET-NHx          | OTL-200     |  |
| N   | 11                 | 12          |  |
| <b>MSAS: Alter bis zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung</b> |                    |             |  |
| Gesamtpopulation  |                    |             |  |
| N   | 11                 | 12          | 0,06<br>[0,007; 0,431]<br><b>0,0057</b>                      |
| n (%)   | 11 (100)           | 1 (8)       |  |
| 10. Perzentil (Jahre)   | 2,50               | NA          |  |
| 25. Perzentil (Jahre)   | 2,70               | NA          |  |
| 50. Perzentil (Median)<br>(Jahre)<br>95 %-KI  | 3,60 [2,900; NA]   | NA [NA; NA] |  |
| 75. Perzentil (Jahre)   | 6,30               | NA          |  |
| 90. Perzentil (Jahre)   | 7,30               |             |  |

| IDS/MSAS | Behandlungsgruppen |         | OTL-200 vs. TIGET-NHx<br>Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert |
|----------|--------------------|---------|--|
|          | TIGET-NHx          | OTL-200 |  |
| N        | 11                 | 12      |  |

Das Hazard Ratio, das 95%-KI und der p-Wert wurden mittels Cox Regression mit Behandlung (OTL-200, TIGET-NHx) als kategoriale Variable bestimmt. Im Plot des Kaplan-Meier-Schätzers wird zusätzlich ein p-Wert des Log-Rank-Tests dargestellt.

IDS: Integrated Data Set; KI: Konfidenzintervall; MSAS: Matched Sibling Analysis Set; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not available; NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf); TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy

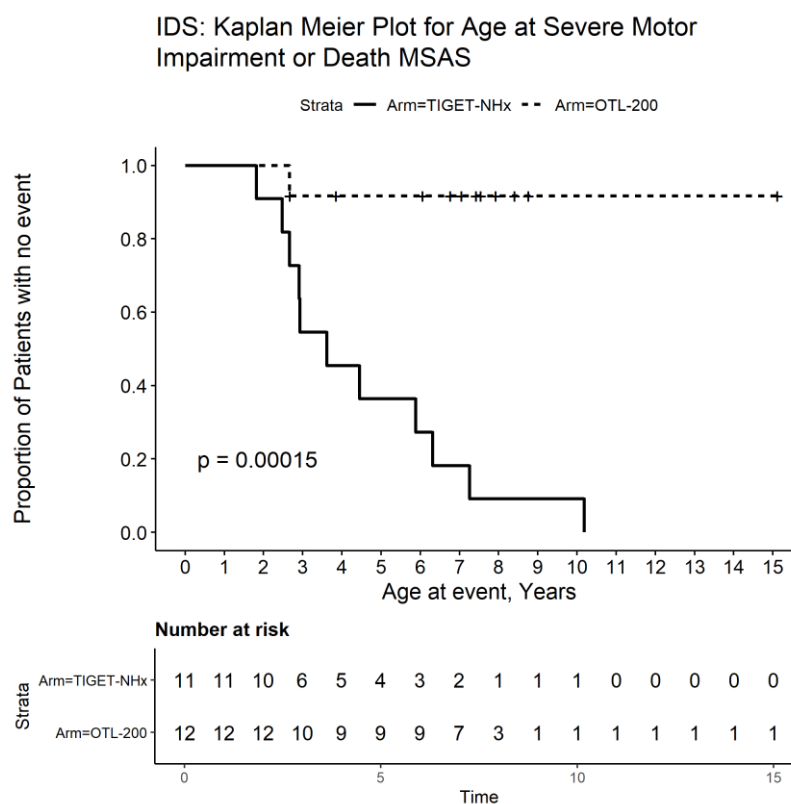


Abbildung 4-11: IDS/MSAS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter bis zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“, nicht randomisierte vergleichende Studien

Bereits im Alter von 2 Jahren separieren sich die Kaplan-Meier-Kurven deutlich (Abbildung 4-11). Die vergleichende Analyse der gematchten Geschwisterkinder bestätigt die Ergebnisse der Hauptanalyse im IDS und dass ein anderes Matching-Verfahren die Ergebnisse nicht verändern würde.

Die Ergebnisse des MSAS der Geschwisterkinder-Analyse der Studie 201222 werden im Anhang 4-H dargestellt.

#### 4.3.2.2.3.3 GMFC-MLD Level– nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-62: Operationalisierung des Endpunkts „GMFC-MLD Level“

| Studie                        | Operationalisierung   |
|-------------------------------|---|
| IDS*<br>+<br>Studie<br>201222 | <p>Die GMFC-MLD ist ein standardisiertes Bewertungssystem der grobmotorischen Funktion von MLD-Patienten. Sie wird verwendet, um den natürlichen Krankheitsverlauf und Therapieeffekte abzubilden. Die GMFC-MLD wurde mit dem Protokoll-Amendment Version 3.0 vom 4. April 2012 in die Studie 201222 aufgenommen.</p> <p><u>Aufbau des Instruments/Scoring</u></p> <p>Die GMFC-MLD unterscheidet die folgenden klinisch-relevanten Stadien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Level 0: Altersentsprechendes, freies Gehen ohne Unterstützung</li> <li>• Level 1: Freies Gehen mit Auffälligkeiten, z.B. Gangunsicherheit</li> <li>• Level 2: Gehen nur mit Unterstützung, freies Gehen nicht möglich (weniger als 5 Schritte)</li> <li>• Level 3: Freies Sitzen <b>und</b> Fortbewegung, z.B. Krabbeln. Gehen auch mit Unterstützung nicht möglich</li> <li>• Level 4 a: Freies Sitzen, aber keine Fortbewegung <b>oder</b></li> <li>• Level 4 b: Kein freies Sitzen, aber Fortbewegung, z.B. Krabbeln</li> <li>• Level 5: Keine Fortbewegung und kein Sitzen ohne Unterstützung; Kopfkontrolle erhalten</li> <li>• Level 6: Verlust jeder Fortbewegung, keine Kopf- und Rumpfkontrolle mehr erhalten</li> </ul> <p><u>Population</u></p> <p>Für die Auswertung der Wirksamkeit von OTL-200 wurde die <i>ITT-Population</i> herangezogen (Erläuterung siehe Abschnitt 4.3.2.2.1.).</p> <p><u>Erhebungszeitraum</u></p> <p>Der erste Messzeitpunkt (Baseline) fand bis zu 5 Tage vor Beginn der Behandlung mit OTL-200 statt. Die Behandlung mit OTL-200 erfolgte an Tag 0. Die weiteren Messungen wurden in den Monaten 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30 und 36 durchgeführt. Die GMFC-MLD ist in der Lage, retrospektiv erhobene Daten aus Krankenberichten oder Elterninterviews zu verwenden. Nach dem Einschluss der MLD-Patienten in die TIGET-NHx-Studie wurden zusätzlich zu den prospektiven Besuchen, die bei den retrospektiven Besuchen gesammelten Daten für die altersgerechten Datenanalysen verwendet. Die GMFC-MLD wurde retrospektiv berechnet auf der Grundlage der Elternbefragung und auf Basis der verfügbaren klinischen Tabellen.</p> <p><u>Aussagekraft</u></p> <p>Die GMFC-MLD ist unabhängig vom Alter; dabei ist zu beachten, dass das Instrument die Fähigkeit des Patienten voraussetzt, selbständig zu gehen und daher nicht vor dem Alter von 18 Monaten eingesetzt werden kann. Es gilt: Je niedriger das Level, desto ausgeprägter sind die motorischen Fähigkeiten.</p> <p><u>Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der Responder (Responseschwelle: GMFC-MLD Level &lt; 5)</li> <li>• Alter bis zum GMFC-MLD Level <math>\geq 5</math></li> </ul> <p><u>Statistik/Darstellung der Ergebnisse</u></p> <p>RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiGs eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen angewendet. Bei fehlenden Werten wurde eine worst case-Imputation durchgeführt, ein fehlender Wert wurde als Nicht-Response betrachtet. Das Hazard Ratio, das 95%-KI und der p-Wert</p> |

| Studie | Operationalisierung  |
|--------|--|
|        | wurden mittels Cox Regression mit Behandlung (OTL-200, TIGET-NHx) als kategoriale Variable bestimmt. Im Plot des Kaplan-Meier-Schätzers wurde zusätzlich ein p-Wert des Log-Rank-Tests dargestellt.  |
|        | <p>* Die Ergebnisse des Evidenzkörpers werden anhand des IDS dargestellt. Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation (Kinder in der frühen Phase der im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden MLD), der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien [4]. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; EAP: Early Access Program; GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification in MLD; IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); ITT: Intention to treat; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; MLD: Metachromatische Leukodystrophie; NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy</p> |

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-63: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „GMFC-MLD Level“ – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie  | Verblindung<br>Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung<br>des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Keine sonstigen<br>Aspekte |
|---|--------------------------------|--|--|----------------------------|
| IDS*  | Nein                           | Ja                                     | Ja                                       | Ja                         |
| 201222  | Nein                           | Ja                                     | Ja                                       | Ja                         |
| <p>*Das IDS besteht aus den Daten der Studie 201222 sowie aus den Daten der drei EAPs (CUP 207394, CUP 206258 + HE 205029).</p> <p>CUP: Compassionate Use Program; EAP: Early Access Program; HE: Hospital Exemption; IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); ITT: Intention to treat</p> |                                |  |  |                            |

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Im IDS erfolgt der Vergleich mit den Daten zum natürlichen Verlauf der Erkrankung im TIGET-NHx-Studienarm. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien. Der nicht

randomisierte Vergleich zur TIGET-NHx-Studie war in Studie 201222 präspezifiziert und wurde von der EMA akzeptiert [4].

Die Berichterstattung erfolgt unabhängig von den Ergebnissen und es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

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

## IDS

Tabelle 4-64: IDS – Ergebnisse für „GMFC-MLD Level Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| IDS   | Behandlungsgruppen |          | OTL-200 vs. TIGET-NHx            |                   |                   |
|---|--------------------|----------|----------------------------------|-------------------|-------------------|
|   | TIGET-NHx          | OTL-200  | Effektmaß<br>[95 %-KI]<br>p-Wert |                   |                   |
| N   | 31                 | 29       | RR                               | OR                | ARR               |
| <b>ITT: Anzahl an Patienten mit GMFC-MLD Level &lt; 5</b>   |                    |          |                                  |                   |                   |
| Gesamtpopulation  |                    |          |                                  |                   |                   |
| n (%)   | 31 (100)           | 29 (100) | 9,62                             | 126,00            | 0,83              |
| Ja (%)  | 3 (10%)            | 27 (93%) | [3,267; 28,330]                  | [19,504; 813,985] | [0,695; 0,973]    |
| Nein (%)  | 28 (90%)           | 2 (7%)   | <b>&lt;0,0001</b>                | <b>&lt;0,0001</b> | <b>&lt;0,0001</b> |
| ARR: Absolute Risikoreduktion; GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification in MLD; IDS: Integrated Data Set (Integrierte Analyse); ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy |                    |          |                                  |                   |                   |

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes waren 93 % der Patienten im OTL-200-Studienarm im GMFC-MLD Level < 5 im Vergleich zu 10 % im TIGET-NHx-Studienarm. Die Patienten im TIGET-NHx-Studienarm konnten sich somit nicht mehr fortbewegen oder ohne Unterstützung sitzen. Ab einem GMFC-MLD Level  $\geq 5$  ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten sehr eingeschränkt, da sie sich nicht mehr fortbewegen können und nicht mehr ohne Unterstützung sitzen können. Die Aufrechterhaltung des GMFC-MLD Level < 5 ist daher von sehr großer Bedeutung für die Patienten. Durch die Therapie mit OTL-200 besteht eine 9,62-fach statistisch signifikant höhere Chance, das GMFC-MLD Level < 5 nicht zu erreichen und somit keine schwere Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu erfahren (RR = 9,62; 95 %-KI [3,267; 28,330];  $p < 0,0001$ )

Tabelle 4-65: IDS – Ergebnisse für „Alter bis zum Zeitpunkt des GMFC-MLD Level  $\geq 5$ “, nicht randomisierte vergleichende Studien

| IDS  | Behandlungsgruppen  |             | OTL-200 vs. TIGET-NHx<br>Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert |
|--|---------------------|-------------|--|
|  | TIGET-NHx           | OTL-200     |  |
| N  | 31                  | 29          |  |
| <b>ITT: Alter bis GMFC-MLD Level <math>\geq 5</math></b>   |                     |             |  |
| Gesamtpopulation   |                     |             |  |
| N  | 31                  | 29          | 0,09<br>[0,020; 0,364]<br><b>0,0009</b>                      |
| n (%)  | 28 (90)             | 2 (7)       |  |
| 10. Perzentil (Jahre)  | 2,30                | 5,70        |  |
| 25. Perzentil (Jahre)  | 2,70                | NA          |  |
| 50. Perzentil (Median)<br>(Jahre)<br>95 %-KI   | 3,40 [2,700; 6,300] | NA [NA; NA] |  |
| 75. Perzentil (Jahre)  | 6,40                | NA          |  |
| 90. Perzentil (Jahre)  | 8,20                | NA          |  |
| GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification in MLD; IDS: Integrated Data Set (Integrierte Analyse); ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf); TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy |                     |             |  |

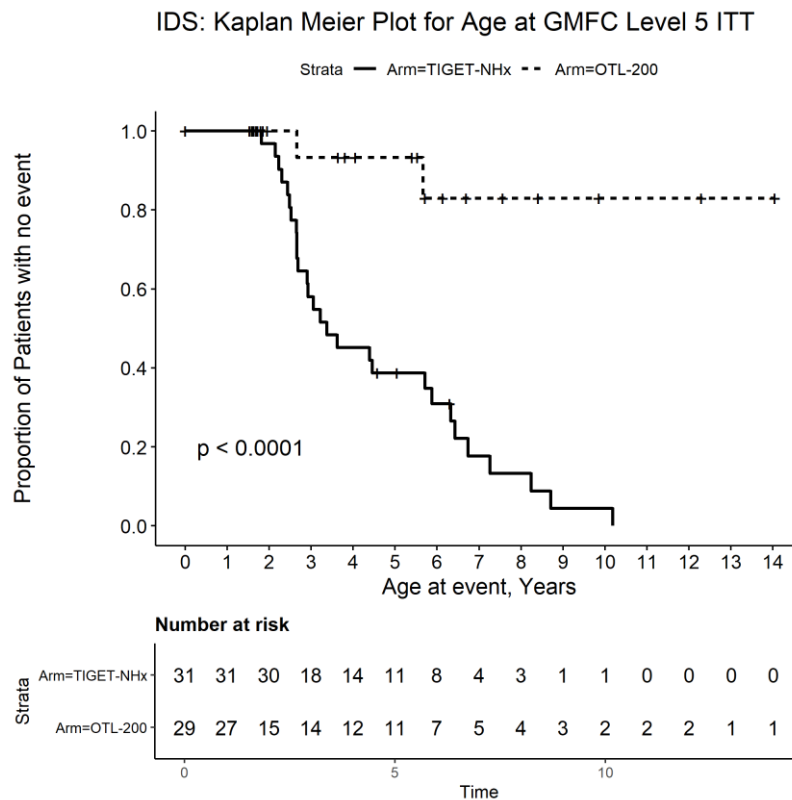


Abbildung 4-12: IDS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter bis zum Zeitpunkt des GMFC-MLD Level  $\geq 5$ “, nicht randomisierte vergleichende Studien

Das Risiko unter OTL-200 das GMFC-MLD Level  $\geq 5$  zu erreichen, war um 91 % statistisch signifikant geringer (HR = 0,09; 95 %-KI [0,020; 0,364];  $p = 0,0009$ ). Die Kaplan-Meier-Kurve separiert sich ab einem Alter von 2 Jahren deutlich (Abbildung 4-12). Der Großteil der Patienten im TIGET-NHx-Studienarm verliert die Fähigkeit sich fortzubewegen oder ohne Unterstützung zu sitzen im Alter von 2 – 3 Jahren (Medianes Alter 3,4 Jahre). Diese Ergebnisse sind konsistent mit der Literatur zum natürlichen Verlauf, die berichten, dass spätestens ab einem Alter von 3 Jahren diese Fähigkeiten verloren gehen [15].



**Studie 201222**

Tabelle 4-66: Studie 201222 – Ergebnisse für „GMFC-MLD Level Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie 201222   | Behandlungsgruppen |          | OTL-200 vs. TIGET-NHx                    |  |   |
|---|--------------------|----------|--|--|---|
|   | TIGET-NHx          | OTL-200  | Effektmaß<br>[95 %-KI]<br>p-Wert         |  |   |
| N   | 31                 | 20       | RR                                       | OR   | ARR   |
| <b>ITT: Anzahl an Patienten mit GMFC-MLD Level &lt; 5</b>   |                    |          |  |  |   |
| Gesamtpopulation  |                    |          |  |  |   |
| n (%)   | 31 (100)           | 20 (100) | 9,30<br>[3,141; 27,531]<br><b>0,0001</b> | 84,00<br>[12,758;<br>553,048]<br><b>&lt;0,0001</b> | 0,80<br>[0,636; 0,971]<br><b>&lt;0,0001</b> |
| Ja (%)  | 3 (10%)            | 18 (90%) |  |  |   |
| Nein (%)  | 28 (90%)           | 2 (10%)  |  |  |   |
| ARR: Absolute Risikoreduktion; GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification in MLD; ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy |                    |          |  |  |   |

In der pivotalen Studie 201222 waren 90 % der Patienten im OTL-200-Behandlungsarm im GMFC-MLD Level < 5 im Vergleich zu 10 % im TIGET-NHx-Studienarm. Ab einem GMFC-MLD Level  $\geq 5$  ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten sehr eingeschränkt, da sie sich nicht mehr fortbewegen können und nicht mehr ohne Unterstützung sitzen können. Die Aufrechterhaltung des GMFC-MLD Level  $\geq 5$  ist daher von sehr großer Bedeutung für die Patienten. Dieser dramatische Effekt zeigt sich mit einem RR von 9,30 (95 %-KI [3,141; 27,531];  $p = 0,0001$ ).

Tabelle 4-67: Studie 201222 – Ergebnisse für „Alter bis zum GMFC-MLD Level  $\geq 5$ “, nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie 201222  | Behandlungsgruppen  |             | OTL-200 vs. TIGET-NHx<br>Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert |
|--|---------------------|-------------|--|
|  | TIGET-NHx           | OTL-200     |  |
| N  | 31                  | 20          |  |
| <b>ITT: Alter bis GMFC-MLD Level <math>\geq 5</math></b> |                     |             |  |
| Gesamtpopulation   |                     |             |  |
| N  | 31                  | 20          | 0,10<br>[0,024; 0,428]<br><b>0,0018</b>                      |
| n (%)  | 28 (90)             | 2 (10)      |  |
| 10. Perzentil (Jahre)                                    | 2,30                | 5,70        |  |
| 25. Perzentil (Jahre)                                    | 2,70                | NA          |  |
| 50. Perzentil (Median)<br>(Jahre)<br>95 %-KI             | 3,40 [2,700; 6,300] | NA [NA; NA] |  |

| Studie 201222         | Behandlungsgruppen |         | OTL-200 vs. TIGET-NHx<br>Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert |
|-----------------------|--------------------|---------|--|
|                       | TIGET-NHx          | OTL-200 |  |
| N                     | 31                 | 20      |  |
| 75. Perzentil (Jahre) | 6,40               | NA      |  |
| 90. Perzentil (Jahre) | 8,20               | NA      |  |

GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification in MLD; ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not available; NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf); TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy

201222: Kaplan Meier Plot for Age at GMFC Level 5  
ITT

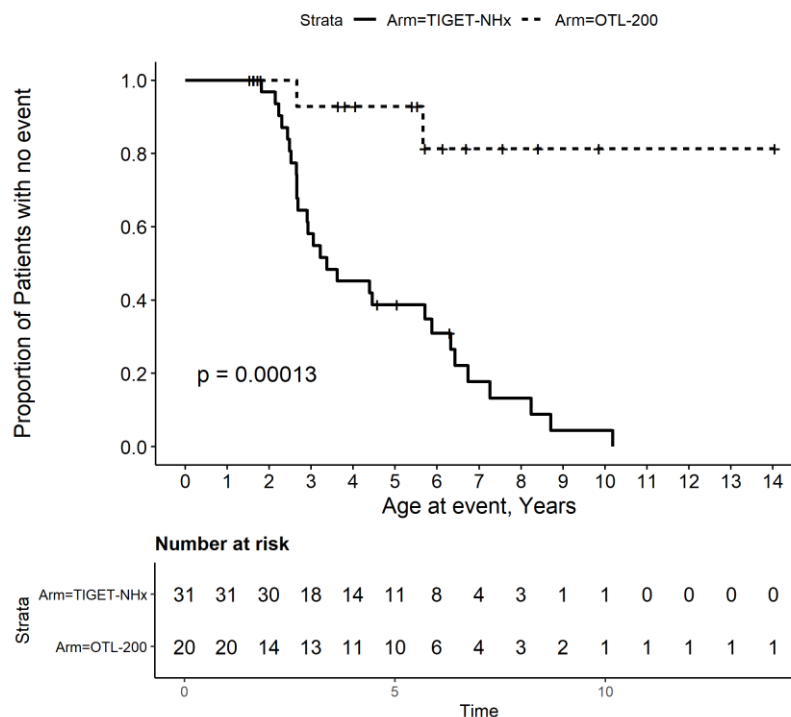


Abbildung 4-13: Studie 201222 – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter bis zum Zeitpunkt des GMFC-MLD Level  $\geq 5$ “, nicht randomisierte vergleichende Studien

Das Risiko unter OTL-200 das GMFC-MLD Level  $\geq 5$  zu erreichen, war um 90 % statistisch signifikant geringer (HR = 0,10; 95 %-KI [0,024; 0,428]; p = 0,0018). Die Kaplan-Meier-Kurve separiert sich ab einem Alter von 2 Jahren deutlich (Abbildung 4-13).

**IDS/MSAS – Geschwisterkinder-Analyse**

Tabelle 4-68: IDS/MSAS – Ergebnisse für „GMFC-MLD Level Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| IDS/MSAS   | Behandlungsgruppen |          | OTL-200 vs. TIGET-NHx            |                   |                   |
|--|--------------------|----------|----------------------------------|-------------------|-------------------|
|  | TIGET-NHx          | OTL-200  | Effektmaß<br>[95 %-KI]<br>p-Wert |                   |                   |
| N  | 11                 | 12       | RR                               | OR                | ARR               |
| <b>MSAS: Anzahl an Patienten mit GMFC-MLD Level &lt; 5</b>   |                    |          |                                  |                   |                   |
| Gesamtpopulation   |                    |          |                                  |                   |                   |
| n (%)  | 11 (100)           | 12 (100) | 21,23                            | 176,33            | 0,92              |
| Ja (%)   | 0 (0%)             | 11 (92%) | [1,398; 322,464]                 | [6,482; 4796,795] | [0,760; 1,073]    |
| Nein (%)   | 11 (100%)          | 1 (8%)   | <b>0,0277</b>                    | <b>0,0021</b>     | <b>&lt;0,0001</b> |
| ARR: Absolute Risikoreduktion; GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification in MLD; IDS: Integrated Data Set (Integrierte Analyse); KI: Konfidenzintervall; MSAS: Matched Sibling Analysis Set; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy |                    |          |                                  |                   |                   |

In der der Analyse des MSAS waren 92 % der Geschwisterkinder im OTL-200-Studienarm im GMFC-MLD Level < 5 im Vergleich zu keinem Geschwisterkind im TIGET-NHx-Studienarm. Der dramatische Effekt zeigt sich ebenso in der Sensitivitätsanalyse mit einem RR von 21,23 (95 %-KI [1,398; 322,464]; p = 0,0277).

Tabelle 4-69: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Alter bis zum Zeitpunkt des GMFC-MLD Level  $\geq 5$ “, nicht randomisierte vergleichende Studien

| IDS/MSAS  | Behandlungsgruppen |             | OTL-200 vs. TIGET-NHx<br>Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert |
|---|--------------------|-------------|--|
|   | TIGET-NHx          | OTL-200     |  |
| N   | 11                 | 12          |  |
| <b>MSAS: Alter bis GMFC-MLD Level <math>\geq 5</math></b> |                    |             |  |
| Gesamtpopulation  |                    |             |  |
| N   | 11                 | 12          | 0,15<br>[0,019; 1,152]<br>0,0680                             |
| n (%)   | 11 (100)           | 1 (8)       |  |
| 10. Perzentil (Jahre)                                     | 2,50               | 2,70        |  |
| 25. Perzentil (Jahre)                                     | 2,70               | NA          |  |
| 50. Perzentil (Median)<br>(Jahre)<br>95 %-KI              | 3,60 [2,900; NA]   | NA [NA; NA] |  |
| 75. Perzentil (Jahre)                                     | 6,30               | NA          |  |
| 90. Perzentil (Jahre)                                     | 7,30               | NA          |  |

| IDS/MSAS | Behandlungsgruppen |         | OTL-200 vs. TIGET-NHx<br>Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert |
|----------|--------------------|---------|--|
|          | TIGET-NHx          | OTL-200 |  |
| N        | 11                 | 12      |  |

GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification in MLD; IDS: Integrated Data Set (Integrierte Analyse); KI: Konfidenzintervall; MSAS: Matched Sibling Analysis Set; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not available; NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf); TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy

IDS: Kaplan Meier Plot for Age at GMFC Level 5  
MSAS

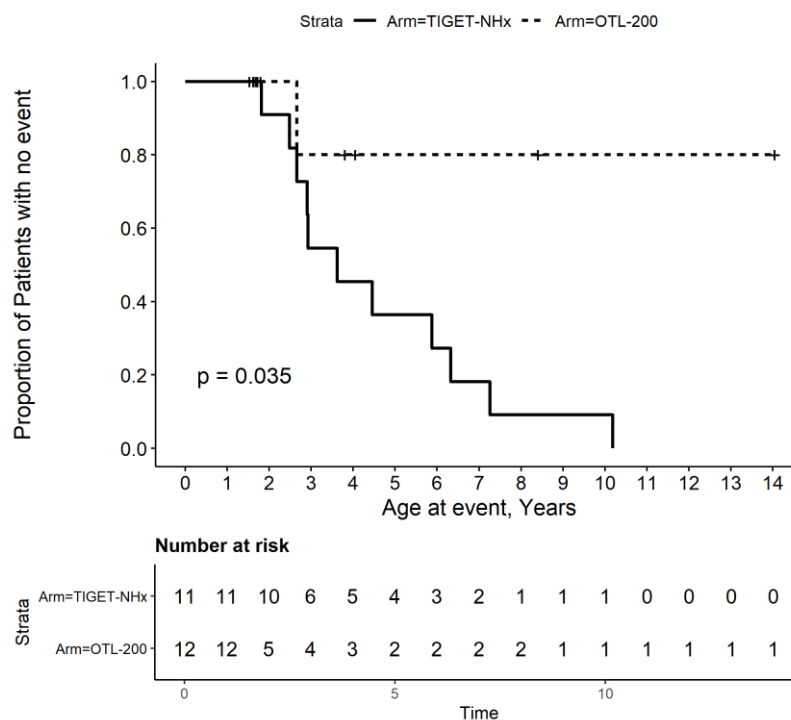


Abbildung 4-14: IDS/MSAS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Alter bis zum Zeitpunkt des GMFC-MLD Level  $\geq 5$ “, nicht randomisierte vergleichende Studien

Das Risiko unter OTL-200 das GMFC-MLD Level  $\geq 5$  zu erreichen, war um 85 % geringer (HR = 0,15; 95 %-KI [0,019; 1,152]; p = 0,0680). Die Kaplan-Meier-Kurve separiert sich ab einem Alter von 2 Jahren deutlich.

Die Sensitivitätsanalyse der gematchten Geschwisterkinder bestätigt die Ergebnisse der Hauptanalyse im IDS und dass ein anderes Matching-Verfahren die Ergebnisse nicht verändern würde.

Die Ergebnisse des MSAS der Geschwisterkinder-Analyse der Studie 201222 werden im Anhang 4-H dargestellt.

**4.3.2.2.3.4 GMFM Score – nicht randomisierte vergleichende Studien**

Tabelle 4-70: Operationalisierung des Endpunkts „GMFM Score“

| Studie                        | Operationalisierung  |
|-------------------------------|--|
| IDS*<br>+<br>Studie<br>201222 | <p>Der GMFM ist ein Instrument zur Beurteilung der motorischen Funktion. Das Instrument kann über ein Spektrum von verschiedenen Graden der körperlichen und motorischen Fähigkeiten hinweg angewendet werden und bewertet die Fähigkeit eines Patienten hinsichtlich der Ausführung spezifischer Aufgaben in verschiedenen Körperpositionen. Ein Unterschied von 10 % des GMFM Scores bei behandelten gegenüber Patienten der natürlichen Verlaufspopulation, bewertet im Jahr 2 nach der Behandlung, wurde als co-primärer Endpunkt definiert.</p> <p><u>Aufbau des Instruments/Scoring</u></p> <p>Das eingesetzte Instrument umfasste 88 Items (GMFM-88), die sich auf fünf Domänen aufteilen: a) Liegen und Rollen; b) Sitzen; c) Krabbeln und Knien; d) Stehen; e) Gehen, Laufen und Springen. Jedes der 88 Items wird auf einer Skala von 0 bis 3 Punkten bewertet (maximale Punktzahl: 264). Der Domänen-Score stellt den prozentualen Anteil der erreichten Punktzahl gemessen an der maximalen Punktzahl der jeweiligen Domäne dar. Die Gesamtpunktzahl ergibt sich aus dem Durchschnitt der prozentualen Ergebnisse über die 5 Dimensionen, wobei 0 % dem Verlust aller willkürlichen Bewegungen entspricht.</p> <p><u>Population</u></p> <p>Für die Auswertung der Wirksamkeit von OTL-200 wurde die <i>MAS-Population</i> herangezogen (Erläuterung siehe Abschnitt 4.3.2.2.1.).</p> <p><u>Erhebungszeitraum</u></p> <p>Der erste Messzeitpunkt (Baseline) fand bis zu 5 Tage vor Beginn der Behandlung mit OTL-200 statt. Die Behandlung mit OTL-200 erfolgte an Tag 0. Für Patienten des externen Kontrollarms mit gleichem Krankheitstyp (TIGET-NHx-Studie) wurde der Messzeitpunkt mit vorhandenem GMFM Score gewählt, für den das Alter der Patienten mit natürlichem Verlauf der Erkrankung innerhalb des Altersranges der Patienten der Studie 201222 zum jeweiligen Messzeitpunkt (Jahr 2 bzw. Jahr 3) lag. Für den Fall, dass mehr als ein Messzeitpunkt geeignet waren, wurde der früheste Messzeitpunkt verwendet.</p> <p><u>Matching</u></p> <p>Das Matching basierte auf dem Alter der Patienten sowie dem Alter bei Auftreten der Erkrankung – dazu wurde die jeweilige Altersspanne aller behandelten LI- bzw. EJ-Patienten zu Jahr 2 und Jahr 3 nach Behandlung definiert. Für einen Vergleich wurden diejenigen LI- bzw. EJ-Patienten mit natürlichem Verlauf der Erkrankung bestimmt, die zu einem beliebigen Untersuchungszeitpunkt (prospektiv oder retrospektiv) in einem Alter waren, das innerhalb der jeweiligen Altersspanne zu Jahr 2 und/oder Jahr 3 lag. Dabei war eine Abweichung um bis zu 3 Monate im Hinblick auf die Untergrenze der Altersspanne zulässig. Das bedeutet, dass für eine Altersspanne von beispielsweise 43 bis 55 Monaten für alle behandelten LI-Patienten zu Jahr 2 jeder LI-Patient des TIGET-NHx-Studienarms zum Zwecke eines Vergleichs eingeschlossen werden konnte, der zum Zeitpunkt seiner Untersuchung zwischen 40 und 55 Monate alt war. Lagen für einen unbehandelten Patienten mehrere in Frage kommende Untersuchungszeitpunkte vor, wurde der früheste vollständige Datensatz zum Vergleich herangezogen. Zwei Patienten des TIGET-NHx-Studienarms erfüllten diese Kriterien für das Matching nicht (das Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Untersuchung über der ermittelten Altersspanne behandelte Patienten) und wurden für die Analysen auf Basis des MAS ausgeschlossen.</p> <p><u>Aussagekraft</u></p> <p>Der GMFM Score ist abhängig vom Alter. Die meisten gesunden Kinder erreichen ihren maximalen GMFM Score (~ 100 %) i.d.R. im Alter von 60 Monaten; d.h. je höher der Gesamtscore, desto ausgeprägter sind die motorischen Fähigkeiten.</p> <p><u>Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittelwertvergleiche im GMFM-Total Score und den fünf Domänen</li> </ul> |

| Studie | Operationalisierung   |
|--------|---|
|        | <p>zu Jahr 2 und Jahr 3</p> <p><u>Statistik/Darstellung der Ergebnisse</u></p> <p>Die Effektmaße wurden mit einem linearen Modell, adjustiert für das Alter und den Studienarm, berechnet. Hedges' g ist die Differenz der Gruppenmittelwerte (OTL-200, TIGET-NHx) geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Der GMFM Gesamt-Score und die fünf Domänen-Scores zu Jahr 2 und Jahr 3 nach Behandlung werden dargestellt.</p>  |
|        | <p>* Die Ergebnisse des Evidenzkörpers werden anhand des IDS dargestellt. Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation (Kinder in der frühen Phase der im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden MLD), der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien [4]. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt.</p> <p>EAP: Early Access Program; GMFM: Gross Motor Function Measure; IDS: Integrated Data Set (Integrierte Analyse); MAS: Matched Analysis Set; NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf); TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy</p> |

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-71: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „GMFM Score“ – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie  | Verblindung<br>Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung<br>des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Keine sonstigen<br>Aspekte |
|---|--------------------------------|--|--|----------------------------|
| IDS*  | nein                           | ja                                     | ja                                       | ja                         |
| 201222  | nein                           | ja                                     | ja                                       | ja                         |
| <p>*Das IDS besteht aus den Daten der Studie 201222 sowie aus den Daten der drei EAPs (CUP 207394, CUP 206258 + HE 205029).</p> <p>CUP: Compassionate Use Program; EAP: Early Access Program; HE: Hospital Exemption; IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); ITT: Intention to treat</p> |                                |  |  |                            |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Im IDS erfolgt der Vergleich mit den Daten zum natürlichen Verlauf der Erkrankung im TIGET-NHx-Studienarm. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien. Der nicht randomisierte Vergleich zur TIGET-NHx-Studie war in Studie 201222 präspezifiziert und wurde von der EMA akzeptiert [4].

Die Berichterstattung erfolgt unabhängig von den Ergebnissen und es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

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

## IDS

Tabelle 4-72: IDS – Ergebnisse für „GMFM Score (%) zu Jahr 2 und Jahr 3“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| IDS/MAS                      | Gesamtpopulation                         |                      |
|------------------------------|--|----------------------|
|                              | Behandlungsgruppen                       |                      |
|                              | TIGET-NHx                                | OTL-200              |
| <b>Gesamt GMFM Score (%)</b> |  |                      |
| <b>Jahr 2</b>                |  |                      |
| N                            | 29                                       | 29                   |
| n (%)                        | 20 (69)                                  | 21 (72)              |
| MW (SD)                      | 24,47 (28,778)                           | 74,90 (25,786)       |
| Median [Min; Max]            | 9,65 [1,18; 96,40]                       | 85,84 [8,33; 100,00] |
| LS MW (SE)                   | 23,47 (5,77)                             | 75,86 (5,63)         |
| 95%-KI                       | [11,786; 35,146]                         | [64,463; 87,257]     |
| LS MD [95 %-KI] p-Wert       | 52,39 [36,033; 68,754] p ≤ <b>0,0001</b> |                      |
| Hedges`g [95 %-KI] p-Wert    | 1,81 [1,074; 2,551] p ≤ <b>0,0001</b>    |                      |
| <b>Jahr 3</b>                |  |                      |
| N                            | 29                                       | 29                   |
| n (%)                        | 24 (83)                                  | 20 (69)              |
| MW (SD)                      | 10,03 (14,907)                           | 73,03 (28,757)       |
| Median [Min; Max]            | 3,35 [1,18; 56,41]                       | 78,81 [4,20; 100,00] |
| LS MW (SE)                   | 10,05 (4,49)                             | 73,01 (4,92)         |
| 95%-KI                       | [0,987; 19,122]                          | [63,076; 82,942]     |
| LS MD [95 %-KI] p-Wert       | 62,95 [49,506; 76,403] p ≤ <b>0,0001</b> |                      |

| IDS/MAS                       | Gesamtpopulation                         |                        |
|-------------------------------|--|------------------------|
|                               | Behandlungsgruppen                       |                        |
|                               | TIGET-NHx                                | OTL-200                |
| Hedges`g [95 %-KI] p-Wert     | 2,78 [1,929; 3,628] p ≤ <b>0,0001</b>    |                        |
| <b>Gesamt Dimension A (%)</b> |  |                        |
| <b>Jahr 2</b>                 |  |                        |
| N                             | 29                                       | 29                     |
| n (%)                         | 19 (66)                                  | 21 (72)                |
| MW (SD)                       | 42,42 (33,182)                           | 91,60 (17,107)         |
| Median [Min; Max]             | 25,49 [5,88; 100,00]                     | 100,00 [33,33; 100,00] |
| LS MW (SE)                    | 41,77 (5,75)                             | 92,18 (5,47)           |
| 95%-KI                        | [30,121; 53,416]                         | [81,106; 103,261]      |
| LS MD [95 %-KI] p-Wert        | 50,41 [34,316; 66,513] p ≤ <b>0,0001</b> |                        |
| Hedges`g [95 %-KI] p-Wert     | 1,85 [1,101; 2,608] p ≤ <b>0,0001</b>    |                        |
| <b>Jahr 3</b>                 |  |                        |
| N                             | 29                                       | 29                     |
| n (%)                         | 24 (83)                                  | 20 (69)                |
| MW (SD)                       | 25,00 (24,751)                           | 90,00 (20,672)         |
| Median [Min; Max]             | 13,73 [5,88; 88,24]                      | 100,00 [17,65; 100,00] |
| LS MW (SE)                    | 25,04 (4,42)                             | 89,96 (4,85)           |
| 95%-KI                        | [16,102; 33,970]                         | [80,169; 99,743]       |
| LS MD [95 %-KI] p-Wert        | 64,92 [51,669; 78,172] p ≤ <b>0,0001</b> |                        |
| Hedges`g [95 %-KI] p-Wert     | 2,78 [1,926; 3,625] p ≤ <b>0,0001</b>    |                        |
| <b>Gesamt Dimension B (%)</b> |  |                        |
| <b>Jahr 2</b>                 |  |                        |
| N                             | 29                                       | 29                     |
| n (%)                         | 19 (66)                                  | 21 (72)                |
| MW (SD)                       | 25,00 (30,802)                           | 88,57 (25,816)         |
| Median [Min; Max]             | 10,00 [0,00; 86,67]                      | 98,33 [8,33; 100,00]   |
| LS MW (SE)                    | 24,28 (6,25)                             | 89,22 (5,94)           |
| 95%-KI                        | [11,628; 36,940]                         | [77,181; 101,255]      |
| LS MD [95 %-KI] p-Wert        | 64,93 [47,442; 82,426] p ≤ <b>0,0001</b> |                        |
| Hedges`g [95 %-KI] p-Wert     | 2,20 [1,400; 3,005] p ≤ <b>0,0001</b>    |                        |
| <b>Jahr 3</b>                 |  |                        |



| IDS/MAS                       | Gesamtpopulation                         |                      |
|-------------------------------|--|----------------------|
|                               | Behandlungsgruppen                       |                      |
|                               | TIGET-NHx                                | OTL-200              |
| N                             | 29                                       | 29                   |
| n (%)                         | 24 (83)                                  | 20 (69)              |
| MW (SD)                       | 12,22 (21,734)                           | 86,00 (27,712)       |
| Median [Min; Max]             | 3,33 [0,00; 68,33]                       | 99,17 [3,33; 100,00] |
| LS MW (SE)                    | 12,26 (4,83)                             | 85,96 (5,29)         |
| 95%-KI                        | [2,501; 22,010]                          | [75,273; 96,645]     |
| LS MD [95 %-KI] p-Wert        | 73,70 [59,235; 88,172] p ≤ <b>0,0001</b> |                      |
| Hedges`g [95 %-KI] p-Wert     | 2,94 [2,067; 3,819] p ≤ <b>0,0001</b>    |                      |
| <b>Gesamt Dimension C (%)</b> |  |                      |
| <b>Jahr 2</b>                 |  |                      |
| N                             | 29                                       | 29                   |
| n (%)                         | 19 (66)                                  | 21 (72)              |
| MW (SD)                       | 11,28 (22,697)                           | 78,91 (29,855)       |
| Median [Min; Max]             | 0,00 [0,00; 69,05]                       | 90,48 [0,00; 100,00] |
| LS MW (SE)                    | 10,77 (6,04)                             | 79,37 (5,74)         |
| 95%-KI                        | [-1,466; 23,009]                         | [67,732; 91,010]     |
| LS MD [95 %-KI] p-Wert        | 68,60 [51,686; 85,513] p ≤ <b>0,0001</b> |                      |
| Hedges`g [95 %-KI] p-Wert     | 2,48 [1,638; 3,327] p ≤ <b>0,0001</b>    |                      |
| <b>Jahr 3</b>                 |  |                      |
| N                             | 29                                       | 29                   |
| n (%)                         | 24 (83)                                  | 20 (69)              |
| MW (SD)                       | 6,35 (15,004)                            | 74,76 (34,826)       |
| Median [Min; Max]             | 0,00 [0,00; 54,76]                       | 92,86 [0,00; 100,00] |
| LS MW (SE)                    | 6,36 (5,32)                              | 74,75 (5,83)         |
| 95%-KI                        | [-4,383; 17,107]                         | [62,976; 86,517]     |
| LS MD [95 %-KI] p-Wert        | 68,38 [52,447; 84,322] p ≤ <b>0,0001</b> |                      |
| Hedges`g [95 %-KI] p-Wert     | 2,59 [1,771; 3,413] p ≤ <b>0,0001</b>    |                      |
| <b>Gesamt Dimension D (%)</b> |  |                      |
| <b>Jahr 2</b>                 |  |                      |
| N                             | 29                                       | 29                   |
| n (%)                         | 19 (66)                                  | 21 (72)              |

| IDS/MAS                       | Gesamtpopulation                         |                      |
|-------------------------------|--|----------------------|
|                               | Behandlungsgruppen                       |                      |
|                               | TIGET-NHx                                | OTL-200              |
| MW (SD)                       | 15,38 (25,297)                           | 64,84 (31,944)       |
| Median [Min; Max]             | 0,00 [0,00; 69,23]                       | 76,92 [0,00; 100,00] |
| LS MW (SE)                    | 14,59 (6,33)                             | 65,56 (6,02)         |
| 95%-KI                        | [1,753; 27,421]                          | [53,351; 77,763]     |
| LS MD [95 %-KI] p-Wert        | 50,97 [33,232; 68,708] p ≤ <b>0,0001</b> |                      |
| Hedges`g [95 %-KI] p-Wert     | 1,67 [0,941; 2,403] p ≤ <b>0,0001</b>    |                      |
| <b>Jahr 3</b>                 |  |                      |
| N                             | 29                                       | 29                   |
| n (%)                         | 24 (83)                                  | 20 (69)              |
| MW (SD)                       | 4,91 (12,166)                            | 62,18 (33,924)       |
| Median [Min; Max]             | 0,00 [0,00; 51,28]                       | 73,08 [0,00; 100,00] |
| LS MW (SE)                    | 4,93 (5,02)                              | 62,16 (5,50)         |
| 95%-KI                        | [-5,217; 15,073]                         | [51,048; 73,275]     |
| LS MD [95 %-KI] p-Wert        | 57,23 [42,186; 72,281] p ≤ <b>0,0001</b> |                      |
| Hedges`g [95 %-KI] p-Wert     | 2,29 [1,515; 3,070] p ≤ <b>0,0001</b>    |                      |
| <b>Gesamt Dimension E (%)</b> |  |                      |
| <b>Jahr 2</b>                 |  |                      |
| N                             | 29                                       | 29                   |
| n (%)                         | 19 (66)                                  | 21 (72)              |
| MW (SD)                       | 9,36 (17,066)                            | 50,59 (35,477)       |
| Median [Min; Max]             | 0,00 [0,00; 62,50]                       | 58,33 [0,00; 100,00] |
| LS MW (SE)                    | 8,64 (6,25)                              | 51,24 (5,94)         |
| 95%-KI                        | [-4,019; 21,307]                         | [39,196; 63,282]     |
| LS MD [95 %-KI] p-Wert        | 42,60 [25,094; 60,097] p ≤ <b>0,0001</b> |                      |
| Hedges`g [95 %-KI] p-Wert     | 1,43 [0,726; 2,131] p = <b>0,0001</b>    |                      |
| <b>Jahr 3</b>                 |  |                      |
| N                             | 29                                       | 29                   |
| n (%)                         | 24 (83)                                  | 20 (69)              |
| MW (SD)                       | 1,68 (4,391)                             | 52,22 (38,281)       |
| Median [Min; Max]             | 0,00 [0,00; 19,44]                       | 49,31 [0,00; 100,00] |
| LS MW (SE)                    | 1,69 (5,35)                              | 52,21 (5,86)         |

| IDS/MAS  | Gesamtpopulation                         |                  |
|--|--|------------------|
|  | Behandlungsgruppen                       |                  |
|  | TIGET-NHx                                | OTL-200          |
| 95%-KI   | [-9,110; 12,484]                         | [40,386; 64,041] |
| LS MD [95 %-KI] p-Wert   | 50,53 [34,512; 66,541] p ≤ <b>0,0001</b> |                  |
| Hedges`g [95 %-KI] p-Wert  | 1,91 [1,186; 2,639] p ≤ <b>0,0001</b>    |                  |
| Die Darstellung basiert auf dem MAS mit einem Matching zum Zeitpunkt Jahr 2 und Jahr 3 nach Behandlung. Das MAS umfasst 29 mit OTL-200 behandelte Patienten und 29 unbehandelte Patienten aus dem TIGET-NHx-Studienarm. Das Matching basierte auf dem Alter der Patienten sowie dem Alter bei Auftreten der Erkrankung – dazu wurde die jeweilige Altersspanne aller behandelten LI- bzw. EJ-Patienten zu Jahr 2 und Jahr 3 nach Behandlung definiert.                                     |  |                  |
| GMFM: Gross Motor Function Measure; IDS: Integrated Data Set (Integrierte Analyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; MAS: Matched Analysis Set; Max: Maximum; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler); TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy |  |                  |

Zwei Jahre nach Behandlung mit OTL-200 zeigen die behandelten Patienten im IDS einen höheren GMFM Gesamt Score, d.h. eine geringere motorische Beeinträchtigung als die gematchten, unbehandelten Patienten der historischen Kontrollpopulation. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen behandelten Patienten und altersgematchten unbehandelten Patienten aus dem TIGET-NHx-Studienarm nach Jahr 2 und Jahr 3: Der mittlere Behandlungsunterschied beträgt 52,39 % (95 %-KI [36,033; 68,754]; p ≤ 0,0001) im Jahr 2 und 62,95 % (95 %-KI [49,506; 76,403]; p ≤ 0,0001) im Jahr 3. Der Behandlungsunterschied in beiden Jahren ist klinisch relevant (Jahr 2: Hedges`g = 1,81, 95 %-KI [1,074; 2,551]; p ≤ 0,0001; Jahr 3: Hedges`g = 2,78, 95 %-KI [1,929; 3,628]; p ≤ 0,0001), da das Hedges`g außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt.

Der im Studienprotokoll festgelegte Unterschied von 10 % des GMFM Scores bei behandelten gegenüber Patienten der natürlichen Verlaufspopulation wurde weit übertroffen.

Der signifikante und klinisch relevante Behandlungsunterschied zwischen behandelten Patienten und altersgematchten unbehandelten aus dem TIGET-NHx-Studienarm nach Jahr 2 und Jahr 3 zeigt sich ebenfalls in den jeweiligen Domänen des GMFM.

**Studie 201222**

Tabelle 4-73: Studie 201222 – Ergebnisse für „GMFM Score (%) zu Jahr 2 und Jahr 3“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie 201222/MAS             | Gesamtpopulation                         |                        |
|-------------------------------|--|------------------------|
|                               | Behandlungsgruppen                       |                        |
|                               | TIGET-NHx                                | OTL-200                |
| <b>Gesamt GMFM Score (%)</b>  |  |                        |
| <b>Jahr 2</b>                 |  |                        |
| N                             | 29                                       | 20                     |
| n (%)                         | 20 (69)                                  | 17 (85)                |
| MW (SD)                       | 24,47 (28,778)                           | 73,42 (27,745)         |
| Median [Min; Max]             | 9,65 [1,18; 96,40]                       | 85,84 [8,33; 100,00]   |
| LS MW (SE)                    | 23,90 (5,97)                             | 74,09 (6,48)           |
| 95%-KI                        | [11,757; 36,039]                         | [60,922; 87,264]       |
| LS MD [95 %-KI] p-Wert        | 50,19 [32,265; 68,125] p ≤ <b>0,0001</b> |                        |
| Hedges`g [95 %-KI] p-Wert     | 1,69 [0,927; 2,456] p ≤ <b>0,0001</b>    |                        |
| <b>Jahr 3</b>                 |  |                        |
| N                             | 29                                       | 20                     |
| n (%)                         | 23 (79)                                  | 18 (90)                |
| MW (SD)                       | 18,62 (28,050)                           | 71,38 (29,723)         |
| Median [Min; Max]             | 3,41 [1,18; 96,40]                       | 78,81 [4,20; 100,00]   |
| LS MW (SE)                    | 18,31 (5,76)                             | 71,77 (6,51)           |
| 95%-KI                        | [6,658; 29,961]                          | [58,601; 84,944]       |
| LS MD [95 %-KI] p-Wert        | 53,46 [35,871; 71,055] p ≤ <b>0,0001</b> |                        |
| Hedges`g [95 %-KI] p-Wert     | 1,80 [1,057; 2,537] p ≤ <b>0,0001</b>    |                        |
| <b>Gesamt Dimension A (%)</b> |  |                        |
| <b>Jahr 2</b>                 |  |                        |
| N                             | 29                                       | 20                     |
| n (%)                         | 19 (66)                                  | 17 (85)                |
| MW (SD)                       | 42,42 (33,182)                           | 91,46 (18,973)         |
| Median [Min; Max]             | 25,49 [5,88; 100,00]                     | 100,00 [33,33; 100,00] |
| LS MW (SE)                    | 42,11 (6,07)                             | 91,80 (6,42)           |
| 95%-KI                        | [29,761; 54,466]                         | [78,744; 104,863]      |
| LS MD [95 %-KI] p-Wert        | 49,69 [31,708; 67,673] p ≤ <b>0,0001</b> |                        |
| Hedges`g [95 %-KI] p-Wert     | 1,75 [0,967; 2,530] p ≤ <b>0,0001</b>    |                        |

| Studie 201222/MAS             | Gesamtpopulation                         |                        |
|-------------------------------|--|------------------------|
|                               | Behandlungsgruppen                       |                        |
|                               | TIGET-NHx                                | OTL-200                |
| <b>Jahr 3</b>                 |  |                        |
| N                             | 29                                       | 20                     |
| n (%)                         | 22 (76)                                  | 18 (90)                |
| MW (SD)                       | 29,77 (30,651)                           | 89,11 (21,649)         |
| Median [Min; Max]             | 13,73 [5,88; 100,00]                     | 100,00 [17,65; 100,00] |
| LS MW (SE)                    | 29,60 (5,26)                             | 89,31 (5,82)           |
| 95%-KI                        | [18,935; 40,264]                         | [77,524; 101,104]      |
| LS MD [95 %-KI] p-Wert        | 59,71 [43,816; 75,613] p ≤ <b>0,0001</b> |                        |
| Hedges`g [95 %-KI] p-Wert     | 2,15 [1,357; 2,951] p ≤ <b>0,0001</b>    |                        |
| <b>Gesamt Dimension B (%)</b> |  |                        |
| <b>Jahr 2</b>                 |  |                        |
| N                             | 29                                       | 20                     |
| n (%)                         | 19 (66)                                  | 17 (85)                |
| MW (SD)                       | 25,00 (30,802)                           | 86,57 (28,446)         |
| Median [Min; Max]             | 10,00 [0,00; 86,67]                      | 100,00 [8,33; 100,00]  |
| LS MW (SE)                    | 24,64 (6,51)                             | 86,97 (6,88)           |
| 95%-KI                        | [11,392; 37,892]                         | [72,960; 100,976]      |
| LS MD [95 %-KI] p-Wert        | 62,33 [43,037; 81,615] p ≤ <b>0,0001</b> |                        |
| Hedges`g [95 %-KI] p-Wert     | 2,03 [1,205; 2,847] p ≤ <b>0,0001</b>    |                        |
| <b>Jahr 3</b>                 |  |                        |
| N                             | 29                                       | 20                     |
| n (%)                         | 22 (76)                                  | 18 (90)                |
| MW (SD)                       | 17,73 (30,191)                           | 84,54 (28,906)         |
| Median [Min; Max]             | 1,67 [0,00; 86,67]                       | 99,17 [3,33; 100,00]   |
| LS MW (SE)                    | 17,57 (5,93)                             | 84,73 (6,56)           |
| 95%-KI                        | [5,547; 29,583]                          | [71,448; 98,021]       |
| LS MD [95 %-KI] p-Wert        | 67,17 [49,253; 85,086] p ≤ <b>0,0001</b> |                        |
| Hedges`g [95 %-KI] p-Wert     | 2,21 [1,405; 3,016] p ≤ <b>0,0001</b>    |                        |
| <b>Gesamt Dimension C (%)</b> |  |                        |
| <b>Jahr 2</b>                 |  |                        |
| N                             | 29                                       | 20                     |

| Studie 201222/MAS             | Gesamtpopulation                         |                      |
|-------------------------------|--|----------------------|
|                               | Behandlungsgruppen                       |                      |
|                               | TIGET-NHx                                | OTL-200              |
| n (%)                         | 19 (66)                                  | 17 (85)              |
| MW (SD)                       | 11,28 (22,697)                           | 76,47 (32,438)       |
| Median [Min; Max]             | 0,00 [0,00; 69,05]                       | 90,48 [0,00; 100,00] |
| LS MW (SE)                    | 11,03 (6,24)                             | 76,75 (6,60)         |
| 95%-KI                        | [-1,675; 23,732]                         | [63,321; 90,181]     |
| LS MD [95 %-KI] p-Wert        | 65,72 [47,230; 84,216] p ≤ <b>0,0001</b> |                      |
| Hedges`g [95 %-KI] p-Wert     | 2,30 [1,437; 3,164] p ≤ <b>0,0001</b>    |                      |
| <b>Jahr 3</b>                 |  |                      |
| N                             | 29                                       | 20                   |
| n (%)                         | 22 (76)                                  | 18 (90)              |
| MW (SD)                       | 10,71 (21,856)                           | 72,88 (36,194)       |
| Median [Min; Max]             | 0,00 [0,00; 69,05]                       | 92,86 [0,00; 100,00] |
| LS MW (SE)                    | 10,64 (6,21)                             | 72,97 (6,86)         |
| 95%-KI                        | [-1,934; 23,216]                         | [59,071; 86,875]     |
| LS MD [95 %-KI] p-Wert        | 62,33 [43,585; 81,079] p ≤ <b>0,0001</b> |                      |
| Hedges`g [95 %-KI] p-Wert     | 2,09 [1,302; 2,878] p ≤ <b>0,0001</b>    |                      |
| <b>Gesamt Dimension D (%)</b> |  |                      |
| <b>Jahr 2</b>                 |  |                      |
| N                             | 29                                       | 20                   |
| n (%)                         | 19 (66)                                  | 17 (85)              |
| MW (SD)                       | 15,38 (25,297)                           | 63,65 (33,162)       |
| Median [Min; Max]             | 0,00 [0,00; 69,23]                       | 76,92 [0,00; 100,00] |
| LS MW (SE)                    | 15,03 (6,41)                             | 64,05 (6,77)         |
| 95%-KI                        | [1,995; 28,065]                          | [50,265; 77,827]     |
| LS MD [95 %-KI] p-Wert        | 49,02 [30,040; 67,992] p ≤ <b>0,0001</b> |                      |
| Hedges`g [95 %-KI] p-Wert     | 1,61 [0,849; 2,377] p ≤ <b>0,0001</b>    |                      |
| <b>Jahr 3</b>                 |  |                      |
| N                             | 29                                       | 20                   |
| n (%)                         | 22 (76)                                  | 18 (90)              |
| MW (SD)                       | 10,96 (21,397)                           | 60,11 (35,005)       |
| Median [Min; Max]             | 0,00 [0,00; 69,23]                       | 73,08 [0,00; 100,00] |

| Studie 201222/MAS   | Gesamtpopulation                         |                      |
|---|--|----------------------|
|   | Behandlungsgruppen                       |                      |
|   | TIGET-NHx                                | OTL-200              |
| LS MW (SE)  | 10,87 (5,97)                             | 60,22 (6,60)         |
| 95%-KI  | [-1,224; 22,954]                         | [46,858; 73,589]     |
| LS MD [95 %-KI] p-Wert  | 49,36 [31,336; 67,381] p ≤ <b>0,0001</b> |                      |
| Hedges`g [95 %-KI] p-Wert   | 1,70 [0,966; 2,439] p ≤ <b>0,0001</b>    |                      |
| <b>Gesamt Dimension E (%)</b>   |  |                      |
| <b>Jahr 2</b>   |  |                      |
| N   | 29                                       | 20                   |
| n (%)   | 19 (66)                                  | 17 (85)              |
| MW (SD)   | 9,36 (17,066)                            | 48,94 (36,723)       |
| Median [Min; Max]   | 0,00 [0,00; 62,50]                       | 58,33 [0,00; 100,00] |
| LS MW (SE)  | 9,05 (6,22)                              | 49,28 (6,58)         |
| 95%-KI  | [-3,614; 21,714]                         | [35,891; 62,669]     |
| LS MD [95 %-KI] p-Wert  | 40,23 [21,793; 58,666] p = <b>0,0001</b> |                      |
| Hedges`g [95 %-KI] p-Wert   | 1,38 [0,642; 2,114] p = <b>0,0002</b>    |                      |
| <b>Jahr 3</b>   |  |                      |
| N   | 29                                       | 20                   |
| n (%)   | 22 (76)                                  | 18 (90)              |
| MW (SD)   | 6,25 (14,515)                            | 50,23 (38,854)       |
| Median [Min; Max]   | 0,00 [0,00; 62,50]                       | 47,23 [0,00; 100,00] |
| LS MW (SE)  | 6,20 (6,03)                              | 50,30 (6,66)         |
| 95%-KI  | [-6,018; 18,412]                         | [36,794; 63,803]     |
| LS MD [95 %-KI] p-Wert  | 44,10 [25,891; 62,312] p ≤ <b>0,0001</b> |                      |
| Hedges`g [95 %-KI] p-Wert   | 1,53 [0,816; 2,248] p ≤ <b>0,0001</b>    |                      |
| <p>Die Darstellung basiert auf dem MAS mit einem Matching zum Zeitpunkt Jahr 2 und Jahr 3 nach Behandlung. Das MAS umfasst 20 mit OTL-200 behandelte Patienten und 29 unbehandelte Patienten aus dem TIGET-NHx-Studienarm. Das Matching basierte auf dem Alter der Patienten sowie dem Alter bei Auftreten der Erkrankung – dazu wurde die jeweilige Altersspanne aller behandelten LI- bzw. EJ-Patienten zu Jahr 2 und Jahr 3 nach Behandlung definiert.</p> <p>GMFM: Gross Motor Function Measure; KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; MAS: Matched Analysis Set; Max: Maximum; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler); TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy</p> |  |                      |

Zwei Jahre nach Behandlung mit OTL-200 zeigen behandelte Patienten im Durchschnitt einen höheren GMFM Gesamtscore, d.h. eine geringere motorische Beeinträchtigung als die gematchten, unbehandelten Patienten der im TIGET-NHx-Studienarm. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied nach Jahr 2 und Jahr 3. Der mittlere Behandlungsunterschied beträgt 50,19 % (95 %-KI [32,265; 68,125];  $p \leq 0,0001$ ) im Jahr 2 und 53,46 % (95 %-KI [35,871; 71,055];  $p \leq 0,0001$ ) im Jahr 3. Der Behandlungsunterschied in beiden Jahren ist klinisch relevant (Jahr 2: Hedges'  $g = 1,69$ , 95 %-KI [0,927; 2,456];  $p \leq 0,0001$ ; Jahr 3: Hedges'  $g = 1,80$ , 95 %-KI [1,057; 2,537];  $p \leq 0,0001$ ), da das Hedges'  $g$  außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt.

Der signifikante und klinisch relevante Behandlungsunterschied zwischen behandelten Patienten und altersgematchten unbehandelten aus dem TIGET-NHx-Studienarm nach Jahr 2 und Jahr 3 zeigt sich ebenfalls in den jeweiligen Domänen des GMFM.

### IDS/MSAS – Geschwisterkinder-Analyse

Tabelle 4-74: IDS/MSAS – Ergebnisse für „GMFM Score (%) zu Jahr 2 und Jahr 3“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| IDS/MSAS                     | Gesamtpopulation                    |                      |
|------------------------------|-------------------------------------|----------------------|
|                              | Behandlungsgruppen                  |                      |
|                              | TIGET-NHx                           | OTL-200              |
| <b>Gesamt GMFM Score (%)</b> |                                     |                      |
| <b>Jahr 2</b>                |                                     |                      |
| N                            | 11                                  | 12                   |
| n (%)                        | 9 (82)                              | 10 (83)              |
| MW (SD)                      | 28,49 (32,165)                      | 80,30 (26,999)       |
| Median [Min; Max]            | 19,33 [1,18; 96,40]                 | 89,47 [8,33; 99,44]  |
| LS MW (SE)                   | 28,79 (7,73)                        | 80,03 (7,34)         |
| 95%-KI                       | [12,393; 45,184]                    | [64,479; 95,588]     |
| LS MD [95 %-KI] p-Wert       | 51,25 [28,644; 73,846] $p = 0,0002$ |                      |
| Hedges' $g$ [95 %-KI] p-Wert | 1,68 [0,594; 2,757] $p = 0,0024$    |                      |
| <b>Jahr 3</b>                |                                     |                      |
| N                            | 11                                  | 12                   |
| n (%)                        | 10 (91)                             | 11 (92)              |
| MW (SD)                      | 9,49 (14,567)                       | 80,77 (27,483)       |
| Median [Min; Max]            | 2,71 [1,18; 39,14]                  | 90,17 [4,20; 100,00] |
| LS MW (SE)                   | 8,89 (6,75)                         | 81,31 (6,43)         |
| 95%-KI                       | [-5,287; 23,070]                    | [67,798; 94,831]     |



| IDS/MSAS                      | Gesamtpopulation                         |                        |
|-------------------------------|--|------------------------|
|                               | Behandlungsgruppen                       |                        |
|                               | TIGET-NHx                                | OTL-200                |
| LS MD [95 %-KI] p-Wert        | 72,42 [52,808; 92,038] p ≤ <b>0,0001</b> |                        |
| Hedges`g [95 %-KI] p-Wert     | 3,07 [1,727; 4,404] p ≤ <b>0,0001</b>    |                        |
| <b>Gesamt Dimension A (%)</b> |  |                        |
| <b>Jahr 2</b>                 |  |                        |
| N                             | 11                                       | 12                     |
| n (%)                         | 8 (73)                                   | 10 (83)                |
| MW (SD)                       | 45,59 (31,754)                           | 93,33 (21,083)         |
| Median [Min; Max]             | 50,00 [5,88; 88,24]                      | 100,00 [33,33; 100,00] |
| LS MW (SE)                    | 46,76 (8,75)                             | 92,39 (7,82)           |
| 95%-KI                        | [28,115; 65,412]                         | [75,723; 109,063]      |
| LS MD [95 %-KI] p-Wert        | 45,63 [20,553; 70,706] p = <b>0,0015</b> |                        |
| Hedges`g [95 %-KI] p-Wert     | 1,73 [0,601; 2,858] p = <b>0,0027</b>    |                        |
| <b>Jahr 3</b>                 |  |                        |
| N                             | 11                                       | 12                     |
| n (%)                         | 10 (91)                                  | 11 (92)                |
| MW (SD)                       | 21,96 (22,487)                           | 91,44 (24,728)         |
| Median [Min; Max]             | 12,74 [5,88; 64,71]                      | 100,00 [17,65; 100,00] |
| LS MW (SE)                    | 21,16 (6,84)                             | 92,17 (6,52)           |
| 95%-KI                        | [6,790; 35,531]                          | [78,472; 105,871]      |
| LS MD [95 %-KI] p-Wert        | 71,01 [51,130; 90,892] p ≤ <b>0,0001</b> |                        |
| Hedges`g [95 %-KI] p-Wert     | 2,82 [1,540; 4,091] p ≤ <b>0,0001</b>    |                        |
| <b>Gesamt Dimension B (%)</b> |  |                        |
| <b>Jahr 2</b>                 |  |                        |
| N                             | 11                                       | 12                     |
| n (%)                         | 8 (73)                                   | 10 (83)                |
| MW (SD)                       | 26,88 (31,378)                           | 90,67 (28,935)         |
| Median [Min; Max]             | 17,50 [0,00; 86,67]                      | 100,00 [8,33; 100,00]  |
| LS MW (SE)                    | 28,80 (8,81)                             | 89,13 (7,88)           |
| 95%-KI                        | [10,009; 47,587]                         | [72,332; 105,924]      |
| LS MD [95 %-KI] p-Wert        | 60,33 [35,065; 85,596] p = <b>0,0001</b> |                        |
| Hedges`g [95 %-KI] p-Wert     | 2,02 [0,830; 3,216] p = <b>0,0009</b>    |                        |

| IDS/MSAS                      | Gesamtpopulation                          |                       |
|-------------------------------|---|-----------------------|
|                               | Behandlungsgruppen                        |                       |
|                               | TIGET-NHx                                 | OTL-200               |
| <b>Jahr 3</b>                 |   |                       |
| N                             | 11  | 12                    |
| n (%)                         | 10 (91)                                   | 11 (92)               |
| MW (SD)                       | 13,67 (25,793)                            | 89,54 (29,023)        |
| Median [Min; Max]             | 1,67 [0,00; 63,33]                        | 100,00 [3,33; 100,00] |
| LS MW (SE)                    | 12,76 (8,00)                              | 90,37 (7,63)          |
| 95%-KI                        | [-4,053; 29,574]                          | [74,340; 106,397]     |
| LS MD [95 %-KI] p-Wert        | 77,61 [54,348; 100,869] p ≤ <b>0,0001</b> |                       |
| Hedges`g [95 %-KI] p-Wert     | 2,64 [1,412; 3,878] p ≤ <b>0,0001</b>     |                       |
| <b>Gesamt Dimension C (%)</b> |   |                       |
| <b>Jahr 2</b>                 |   |                       |
| N                             | 11  | 12                    |
| n (%)                         | 8 (73)                                    | 10 (83)               |
| MW (SD)                       | 11,61 (24,660)                            | 85,00 (30,139)        |
| Median [Min; Max]             | 0,00 [0,00; 69,05]                        | 94,05 [0,00; 100,00]  |
| LS MW (SE)                    | 13,35 (8,28)                              | 83,60 (7,40)          |
| 95%-KI                        | [-4,290; 30,999]                          | [67,832; 99,377]      |
| LS MD [95 %-KI] p-Wert        | 70,25 [46,524; 93,976] p ≤ <b>0,0001</b>  |                       |
| Hedges`g [95 %-KI] p-Wert     | 2,51 [1,195; 3,820] p = <b>0,0002</b>     |                       |
| <b>Jahr 3</b>                 |   |                       |
| N                             | 11  | 12                    |
| n (%)                         | 10 (91)                                   | 11 (92)               |
| MW (SD)                       | 6,91 (14,825)                             | 84,85 (30,756)        |
| Median [Min; Max]             | 0,00 [0,00; 40,48]                        | 95,24 [0,00; 100,00]  |
| LS MW (SE)                    | 6,36 (7,61)                               | 85,34 (7,25)          |
| 95%-KI                        | [-9,620; 22,341]                          | [70,109; 100,579]     |
| LS MD [95 %-KI] p-Wert        | 78,98 [56,875; 101,092] p ≤ <b>0,0001</b> |                       |
| Hedges`g [95 %-KI] p-Wert     | 3,05 [1,715; 4,384] p ≤ <b>0,0001</b>     |                       |
| <b>Gesamt Dimension D (%)</b> |   |                       |
| <b>Jahr 2</b>                 |   |                       |
| N                             | 11  | 12                    |

| IDS/MSAS                      | Gesamtpopulation                         |                      |
|-------------------------------|--|----------------------|
|                               | Behandlungsgruppen                       |                      |
|                               | TIGET-NHx                                | OTL-200              |
| n (%)                         | 8 (73)                                   | 10 (83)              |
| MW (SD)                       | 10,90 (20,820)                           | 73,08 (30,845)       |
| Median [Min; Max]             | 0,00 [0,00; 56,41]                       | 82,05 [0,00; 100,00] |
| LS MW (SE)                    | 12,52 (8,16)                             | 71,78 (7,30)         |
| 95%-KI                        | [-4,882; 29,912]                         | [56,232; 87,334]     |
| LS MD [95 %-KI] p-Wert        | 59,27 [35,875; 82,661] p = <b>0,0001</b> |                      |
| Hedges`g [95 %-KI] p-Wert     | 2,20 [0,965; 3,435] p = <b>0,0005</b>    |                      |
| <b>Jahr 3</b>                 |  |                      |
| N                             | 11                                       | 12                   |
| n (%)                         | 10 (91)                                  | 11 (92)              |
| MW (SD)                       | 4,10 (9,909)                             | 72,96 (29,085)       |
| Median [Min; Max]             | 0,00 [0,00; 30,77]                       | 79,49 [0,00; 100,00] |
| LS MW (SE)                    | 3,66 (6,94)                              | 73,36 (6,62)         |
| 95%-KI                        | [-10,925; 18,249]                        | [59,454; 87,266]     |
| LS MD [95 %-KI] p-Wert        | 69,70 [49,518; 89,879] p ≤ <b>0,0001</b> |                      |
| Hedges`g [95 %-KI] p-Wert     | 2,98 [1,664; 4,298] p ≤ <b>0,0001</b>    |                      |
| <b>Gesamt Dimension E (%)</b> |  |                      |
| <b>Jahr 2</b>                 |  |                      |
| N                             | 11                                       | 12                   |
| n (%)                         | 8 (73)                                   | 10 (83)              |
| MW (SD)                       | 5,04 (9,678)                             | 59,44 (35,050)       |
| Median [Min; Max]             | 0,00 [0,00; 25,00]                       | 70,14 [0,00; 97,22]  |
| LS MW (SE)                    | 6,42 (8,70)                              | 58,33 (7,77)         |
| 95%-KI                        | [-12,110; 24,958]                        | [41,765; 74,901]     |
| LS MD [95 %-KI] p-Wert        | 51,91 [26,986; 76,832] p = <b>0,0005</b> |                      |
| Hedges`g [95 %-KI] p-Wert     | 1,92 [0,747; 3,084] p = <b>0,0013</b>    |                      |
| <b>Jahr 3</b>                 |  |                      |
| N                             | 11                                       | 12                   |
| n (%)                         | 10 (91)                                  | 11 (92)              |
| MW (SD)                       | 0,83 (2,634)                             | 65,03 (34,615)       |
| Median [Min; Max]             | 0,00 [0,00; 8,33]                        | 77,78 [0,00; 100,00] |

| IDS/MSAS  | Gesamtpopulation                         |                  |
|---|--|------------------|
|   | Behandlungsgruppen                       |                  |
|   | TIGET-NHx                                | OTL-200          |
| LS MW (SE)  | 0,51 (8,07)                              | 65,32 (7,69)     |
| 95%-KI  | [-16,434; 17,456]                        | [49,166; 81,474] |
| LS MD [95 %-KI] p-Wert  | 64,81 [41,366; 88,252] p ≤ <b>0,0001</b> |                  |
| Hedges`g [95 %-KI] p-Wert   | 2,45 [1,261; 3,634] p = <b>0,0001</b>    |                  |
| <p>Die Darstellung basiert auf dem MAS mit einem Matching zum Zeitpunkt Jahr 2 und Jahr 3 nach Behandlung. Das MAS des MSAS umfasst 12 mit OTL-200 behandelte Patienten und 11 unbehandelte Patienten aus dem TIGET-NHx-Studienarm. Das Matching basierte auf dem Alter der Patienten sowie dem Alter bei Auftreten der Erkrankung – dazu wurde die jeweilige Altersspanne aller behandelten LI- bzw. EJ-Patienten zu Jahr 2 und Jahr 3 nach Behandlung definiert.</p> <p>GMFM: Gross Motor Function Measure; IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; Max: Maximum; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); Min: Minimum; MSAS: Matched Sibling Analysis Set; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler); TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy</p> |  |                  |

Der klinisch relevante und statistisch signifikante Behandlungsunterschied im Gesamtscore des GMFM zugunsten von OTL-200 wird in der Analyse der gematchten Geschwisterkinder bestätigt.

Die vergleichende Analyse der gematchten Geschwisterkinder bestätigt die Ergebnisse der Hauptanalyse im IDS und dass ein anderes Matching-Verfahren die Ergebnisse nicht verändern würde.

Die Ergebnisse des MSAS der Geschwisterkinder-Analyse der Studie 201222 werden im Anhang 4-H dargestellt.

#### 4.3.2.2.3.5 Neuropsychologische Tests – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-75: Operationalisierung des Endpunkts „Neuropsychologische Tests“

| Studie                        | Operationalisierung   |
|-------------------------------|---|
| IDS*<br>+<br>Studie<br>201222 | <p>Neuropsychologische Tests wurden zur Untersuchung der kognitiven und sprachlichen Fähigkeiten der Patienten durchgeführt. Ein Intelligenzquotient (IQ) von &gt; 55 in Jahr 2, Jahr 2,5 und Jahr 3 der Nachbeobachtungsphase stellte einen sekundären Wirksamkeitsendpunkt der Studie dar. Der IQ misst die kognitiven und sprachlichen Fähigkeiten des Patienten.</p> <p><u>Aufbau der Instrumente</u></p> <p>Neuropsychologische Tests wurden in Abhängigkeit des Alters und des kognitiven Status des Patienten angewendet. Daher konnten mit zunehmendem Alter des Patienten im Verlauf der Studie verschiedene Instrumente zum Einsatz kommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Bayley Scale of Infant and Toddler Development</i> (Säuglinge und Kleinkinder im Alter von 1 bis 42 Monaten)</li> </ul> |

| Studie | Operationalisierung   |
|--------|---|
|        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence</i><br/>(Kinder im Alter von 2 Jahren und 6 Monaten und 7 Jahren und 3 Monaten)</li> <li>• <i>Wechsler Intelligence Scale for Children</i><br/>(Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 16 Jahren und 11 Monaten)</li> </ul> <p>Für Patienten, die eine bekannte kognitive Beeinträchtigung aufwiesen, konnten Instrumente eingesetzt werden, die für jüngere Kinder vorgesehen sind.</p> <p><u>Scoring</u></p> <p>Jedes der eingesetzten neuropsychologischen Instrumente umfasste verschiedene Haupttests und ergänzende Subtests, die kombinierte Scores in den spezifischen kognitiven Bereichen umfassen.</p> <p>Die Bayley Skala (3. Edition; geeignet für Kinder im Alter von 1 bis 42 Monaten) ist ein reliables und valides (Inhalts-, Konstrukt-, Known-Groups-Validität) Instrument. Die kognitive Skala umfasst Bewertungen der Fähigkeit eines Kindes, zu spielen, Informationen zu verarbeiten, Probleme zu lösen und mit Zahlen zu arbeiten (z. B. Zählen und Kardinalität). Die Sprachskala umfasst Untertests für rezeptive Kommunikation (d. h. Hörschärfe, die die Fähigkeit einschließt, auf Geräusche in der Umgebung zu reagieren und/oder diese zu unterscheiden und Geräusche zu lokalisieren) und expressive Kommunikation (d. h. die Fähigkeit zur Vokalisierung). Die Bayley-Skala ist das Instrument der Wahl für Patienten mit einem frühen Krankheitsbeginn aufgrund ihres Alters sowie für ältere Kinder mit kognitiven Beeinträchtigungen.</p> <p>Der Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI, 3. Edition) ist geeignet für Kinder im Alter von 2 Jahren und 6 Monaten bis 7 Jahren und 3 Monaten. Die Skalen des Performance- und verbalen IQ des WPPSI wurden unabhängig vom Alter des Kindes eingesetzt. Der Performance IQ umfasst Bewertungen zum logischen Denken, räumlichen Denken, Wahrnehmungsverarbeitung und visuell-motorischen Integration. Der verbale IQ bewertet das Wissen eines Kindes, welches es aus der Umgebung aufgenommen hat, die verbale Begriffsbildung und das verbale Denken. Die Gesamt-IQ Skala und die Skala für den IQ zur Verarbeitungsgeschwindigkeit wurden nur für Kinder im Alter von 4 bis 7 Jahren und 3 Monaten eingesetzt. Der IQ zur Verarbeitungsgeschwindigkeit bewertet die Geschwindigkeit mentaler Verarbeitung; die Gesamt-IQ Skala setzt sich aus den vorgenannten Subskalen zusammen (verbaler und Performance IQ für Kinder im Alter von 2 Jahren und 6 Monaten bis 3 Jahren und 11 Monaten; verbaler und Performance IQ und IQ zur Verarbeitungsgeschwindigkeit für Kinder im Alter von 4 bis 7 Jahren und 3 Monaten) und repräsentiert die allgemeinen intellektuellen Fähigkeiten eines Kindes.</p> <p>Der Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC, 4. Edition) wurde für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 16 Jahren und 11 Monaten angewendet und besteht aus den folgenden vier Index Scores und einem Gesamt Score (Gesamt-IQ Skala): a) Der Index für verbales Verständnis (Verbal Comprehension Index) bewertet die verbalen Fähigkeiten sich logisches Denken, Begreifen und Konzeptualisierung zu Nutzen zu machen; b) der Index für visuelles Denken (Perceptual Reasoning Index) bewertet das visuelle Denken und die Wahrnehmungsverarbeitung; c) der Arbeitsgedächtnis Index bewertet die Aufmerksamkeit, Konzentration und das Arbeitsgedächtnis mittels einer Analyse der Fähigkeit eines Kindes, visuelle und akustische Informationen wahrzunehmen, zu behalten und zu manipulieren; d) der Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index bewertet die Geschwindigkeit mentaler und graphisch-motorischer Verarbeitung. Die Gesamt-IQ Skala setzt sich aus den vorgenannten Subskalen zusammen und repräsentiert die allgemeinen intellektuellen Fähigkeiten eines Kindes.</p> <p>Die Summe der skalierten Scores wurde für jedes eingesetzte neuropsychologische Instrument normalisiert mit einem Mittelwert von 100 und einer Standardabweichung von 15. Um das Profil der kognitiven Funktion über die Zeit abzubilden, wurden die Subtests der einzelnen Instrumente kombiniert:</p> |

| Studie  |  | Operationalisierung                         |  |
|---|--|---|--|
|   |  | Zusammengesetzte neuropsychologische Scores | Eingeschlossene Subtests   |
| Performance IQ  |  |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kognitiver Subtest, Bayley-Skala-III (1 bis 42 Monate)</li> <li>• Performance Subtest, WPPSI-III (2 Jahre und 6 Monate bis 3 Jahre und 11 Monate; 4 bis 7 Jahre und 3 Monate)</li> <li>• Index für visuelles Denken (Perceptual Reasoning Index), WISC-IV (6 bis 16 Jahre)</li> </ul> |
| Verbaler IQ   |  |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamt-Sprachskala, Bayley-Skala-III (1 bis 42 Monate)</li> <li>• Index für verbales Verständnis (Verbal Comprehension Index), WPPSI-III (2 Jahre und 6 Monate bis 3 Jahre und 11 Monate; 4 bis 7 Jahre und 3 Monate) und WISC-IV (6 bis 16 Jahre)</li> </ul>                         |
| Gesamt-IQ-Skala   |  |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamt-IQ-Skala, WPPSI-III (2 Jahre und 6 Monate bis 3 Jahre und 11 Monate; 4 bis 7 Jahre und 3 Monate) und WISC-IV (6 bis 16 Jahre)</li> <li>• Nicht anwendbar auf Bayley-Skala-III</li> </ul>   |
| Verarbeitungs-geschwindigkeits-Index  |  |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index, WPPSI-III (4 bis 7 Jahre und 3 Monate) und WISC-IV (6 bis 16 Jahre)</li> <li>• Nicht anwendbar auf Bayley-Skala-III und WPPSI-III (2 Jahre und 6 Monate bis 3 Jahre und 11 Monate)</li> </ul>  |
| Arbeitsgedächtnis-Index   |  |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arbeitsgedächtnis-Index, WISC-IV (6 bis 16 Jahre)</li> <li>• Nicht anwendbar auf Bayley-Skala-III und WPPSI-III (2 Jahre und 6 Monate bis 3 Jahre und 11 Monate; 4 bis 7 Jahre und 3 Monate)</li> </ul>   |
| WISC = Wechsler Intelligence Scale for Children; WPPSI = Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence |  |   |  |

#### Population

Für die Auswertung der Wirksamkeit von OTL-200 wurde die *ITT-Population* herangezogen (Erläuterung siehe Abschnitt 4.3.2.2.2.1)

#### Erhebungszeitraum

Die erste Messung erfolgte innerhalb der Screening-Phase. Weitere Messungen erfolgten zum Zeitpunkt Baseline (bis zu 5 Tage vor Beginn der Behandlung mit OTL-200) und 6, 12, 18, 24, 30 und 36 Monate nach Behandlung (die Behandlung mit OTL-200 erfolgte an Tag 0).

#### Aussagekraft

Ein IQ von  $\leq 55$  gilt als Schwelle für eine schwere geistige Behinderung, daher wurde dieser als Grenze für die Analyse gewählt. Weitere Schwellenwerte im Hinblick auf den IQ sind 55 – 70 für eine moderate Behinderung sowie  $\geq 85$  für eine normale Funktion.

#### Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet:

- Anzahl der Responder (Response-Schwelle  $\leq 55$ ): Bei Patienten ohne Baseline-Wert wurde keine Imputation vorgenommen.
- Veränderung zu Baseline

#### Statistik/Darstellung der Ergebnisse

Deskriptive Darstellung des Gesamt-IQ (soweit vorhanden) und der Domänen Scores zur Baseline, Jahr 2, Jahr 2,5 und Jahr 3 nach Behandlung (OTL-200).

| Studie | Operationalisierung   |
|--------|---|
|        | <p>* Die Ergebnisse des Evidenzkörpers werden anhand des IDS dargestellt. Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation (Kinder in der frühen Phase der im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden MLD), der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien [4]. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt.</p> <p>CUP: Compassionate Use Program; EAP: Early Access Program; HE: Hospital Exemption; IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); IQ: Intelligenzquotient; ITT: Intention to treat; WISC: Wechsler Intelligence Scale for Children; WPPSI: Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence</p> |

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-76: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Neuropsychologische Tests“ – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie   | Verblindung<br>Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung<br>des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Keine sonstigen<br>Aspekte |
|--|--------------------------------|--|--|----------------------------|
| IDS*   | Nein                           | Ja                                     | Ja                                       | Ja                         |
| 201222   | Nein                           | Ja                                     | Ja                                       | Ja                         |
| <p>*Das IDS besteht aus den Daten der Studie 201222 sowie aus den Daten der drei EAPs (CUP 207394, CUP 206258 + HE 205029).</p> <p>CUP: Compassionate Use Program; EAP: Early Access Program; HE: Hospital Exemption; IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse)</p> |                                |  |  |                            |

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Im IDS erfolgt der Vergleich mit den Daten zum natürlichen Verlauf der Erkrankung im TIGET-NHx-Studienarm. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien. Der nicht randomisierte Vergleich zur TIGET-NHx-Studie war in Studie 201222 präspezifiziert und wurde von der EMA akzeptiert [4].

Die Berichterstattung erfolgt unabhängig von den Ergebnissen und es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

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

## IDS

Tabelle 4-77: IDS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Gesamt-IQ Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| IDS  | OTL-200   |
|--|-----------|
| <b>N</b>   | <b>29</b> |
| <b>Gesamt-IQ: Responder<sup>1</sup></b>  |           |
| Baseline   |           |
| n  | 9         |
| IQ > 55 (%)  | 9 (100)   |
| IQ ≤ 55 (%)  | 0 (0)     |
| Jahr 2   |           |
| n  | 9         |
| IQ > 55 (%)  | 9 (100)   |
| IQ ≤ 55 (%)  | 0 (0)     |
| Jahr 2,5   |           |
| n  | 12        |
| IQ > 55 (%)  | 12 (100)  |
| IQ ≤ 55 (%)  | 0 (0)     |
| Jahr 3   |           |
| n  | 14        |
| IQ > 55 (%)  | 14 (100)  |
| IQ ≤ 55 (%)  | 0 (0)     |
| <sup>1</sup> Ein IQ von ≤ 55 gilt als Schwelle für eine schwere geistige Behinderung.<br>Hinweis: Ein Patient konnte nicht auf einer altersäquivalenten Skala getestet werden, da sein IQ < 40 war und dieses auf eine schwere geistige Behinderung hindeutet.<br>IDS: Integrated Data Set (Integrierte Analyse); IQ: Intelligenzquotient; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse |           |

Alle mit OTL-200 behandelten Patienten hatten zu den Messzeitpunkten einen Gesamt-IQ von > 55 und damit keine schwere geistige Behinderung.



Tabelle 4-78: IDS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Gesamt-IQ Score“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| <b>IDS</b>  | <b>OTL-200</b> |
|---|----------------|
| <b>N</b>  | <b>29</b>      |
| <b>Gesamt-IQ: Score</b>   |                |
| Baseline  |                |
| n   | 9              |
| MW  | 95,44          |
| SD  | 21,078         |
| Median  | 94             |
| Min.  | 58             |
| Max.  | 131            |
| Jahr 2  |                |
| n   | 9              |
| MW  | 98             |
| SD  | 19,849         |
| Median  | 88             |
| Min.  | 74             |
| Max.  | 132            |
| Jahr 2,5  |                |
| n   | 12             |
| MW  | 98,25          |
| SD  | 19,49          |
| Median  | 94,5           |
| Min.  | 76             |
| Max.  | 136            |
| Jahr 3  |                |
| n   | 14             |
| MW  | 91,79          |
| SD  | 18,009         |
| Median  | 95             |
| Min.  | 64             |
| Max.  | 119            |
| IDS: Integrated Data Set (Integrierte Analyse); IQ: Intelligenzquotient; Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); N: Anzahl Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse |                |

Der Gesamt-IQ Score bleibt über die Zeit im Mittel konstant, alle Patienten zeigen eine normale Entwicklung auf.

Tabelle 4-79: IDS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| <b>IDS</b>   | <b>OTL-200</b> |
|--|----------------|
| <b>N</b>   | <b>29</b>      |
| <b>Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index: Responder<sup>1</sup></b>  |                |
| Baseline   |                |
| n  | 7              |
| IQ > 55 (%)  | 6 (86)         |
| IQ ≤ 55 (%)  | 1 (14)         |
| Jahr 2   |                |
| n  | 8              |
| IQ > 55 (%)  | 5 (62)         |
| IQ ≤ 55 (%)  | 3 (38)         |
| Jahr 2,5   |                |
| n  | 9              |
| IQ > 55 (%)  | 7 (78)         |
| IQ ≤ 55 (%)  | 2 (22)         |
| Jahr 3   |                |
| n  | 12             |
| IQ > 55 (%)  | 9 (75)         |
| IQ ≤ 55 (%)  | 3 (25)         |
| <sup>1</sup> Ein IQ von ≤ 55 gilt als Schwelle für eine schwere geistige Behinderung.<br>Hinweis: Ein Patient konnte nicht auf einer altersäquivalenten Skala getestet werden, da sein IQ < 40 war und dieses auf eine schwere geistige Behinderung hindeutet.<br>IDS: Integrated Data Set (Integrierte Analyse), IQ: Intelligenzquotient, N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten in der Analyse |                |

Für den Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index nahm die Zahl der mit OTL-200 behandelten Patienten mit einem IQ > 55 über die Zeit zu. Nach Jahr 3 hatten 3 Patienten einen IQ ≤ 55 für den Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index.

Tabelle 4-80: IDS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index Score“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| <b>IDS</b>  | <b>OTL-200</b> |
|---|----------------|
| <b>N</b>  | <b>29</b>      |
| <b>Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index: Score</b>   |                |
| Baseline  |                |
| n   | 7              |
| MW  | 73,43          |
| SD  | 23,351         |
| Median  | 65             |
| Min.  | 47             |
| Max.  | 106            |
| Jahr 2  |                |
| n   | 8              |
| MW  | 65             |
| SD  | 18,307         |
| Median  | 57,5           |
| Min.  | 47             |
| Max.  | 94             |
| Jahr 2,5  |                |
| n   | 9              |
| MW  | 71,11          |
| SD  | 18,851         |
| Median  | 64             |
| Min.  | 50             |
| Max.  | 94             |
| Jahr 3  |                |
| n   | 12             |
| MW  | 73,08          |
| SD  | 18,407         |
| Median  | 73             |
| Min.  | 50             |
| Max.  | 97             |
| IDS: Integrated Data Set (Integrierte Analyse); IQ: Intelligenzquotient; Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); N: Anzahl Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse |                |

Der Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index Score steigt im Mittel über die Zeit an.

Tabelle 4-81: IDS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Arbeitsgedächtnis-Index Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| <b>IDS</b>   | <b>OTL-200</b> |
|--|----------------|
| <b>Studie</b>  | <b>29</b>      |
| <b>Arbeitsgedächtnis-Index: Responder<sup>1</sup></b>  |                |
| Baseline   |                |
| n  | 3              |
| IQ > 55 (%)  | 3 (100)        |
| IQ ≤ 55 (%)  | 0 (0)          |
| Jahr 2   |                |
| n  | 7              |
| IQ > 55 (%)  | 7 (100)        |
| IQ ≤ 55 (%)  | 0 (0)          |
| Jahr 2,5   |                |
| n  | 6              |
| IQ > 55 (%)  | 6 (100)        |
| IQ ≤ 55 (%)  | 0 (0)          |
| Jahr 3   |                |
| n  | 6              |
| IQ > 55 (%)  | 6 (100)        |
| IQ ≤ 55 (%)  | 0 (0)          |
| <sup>1</sup> Ein IQ von ≤ 55 gilt als Schwelle für eine schwere geistige Behinderung.<br>Hinweis: Ein Patient konnte nicht auf einer altersäquivalenten Skala getestet werden, da sein IQ < 40 war und dieses auf eine schwere geistige Behinderung hindeutet.<br>IDS: Integrated Data Set (Integrierte Analyse); IQ: Intelligenzquotient; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse |                |

Zu den jeweiligen Zeitpunkten waren alle mit OTL-200 behandelten Patienten Responder, für die eine Ergebnis vorlag.

Tabelle 4-82: IDS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Arbeitsgedächtnis-Index Score“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| <b>IDS</b>  | <b>OTL-200</b> |
|---|----------------|
| <b>N</b>  | <b>29</b>      |
| <b>Arbeitsgedächtnis-Index: Score</b>   |                |
| Baseline  |                |
| n   | 3              |
| MW  | 101            |
| SD  | 9,165          |
| Median  | 103            |
| Min.  | 91             |
| Max.  | 109            |
| Jahr 2  |                |
| n   | 7              |
| MW  | 95,29          |
| SD  | 16,51          |
| Median  | 94             |
| Min.  | 73             |
| Max.  | 118            |
| Jahr 2,5  |                |
| n   | 6              |
| MW  | 102            |
| SD  | 19,96          |
| Median  | 104,5          |
| Min.  | 73             |
| Max.  | 121            |
| Jahr 3  |                |
| n   | 6              |
| MW  | 95,5           |
| SD  | 10,173         |
| Median  | 97             |
| Min.  | 82             |
| Max.  | 106            |
| IDS: Integrated Data Set (Integrierte Analyse); IQ: Intelligenzquotient; Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); N: Anzahl Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse |                |

Der Arbeitsgedächtnis-Index Score blieb über die Zeit konstant.

Tabelle 4-83: IDS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verbaler IQ Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| <b>IDS</b>   | <b>OTL-200</b> |
|--|----------------|
| <b>N</b>   | <b>29</b>      |
| <b>Verbaler IQ: Responder<sup>1</sup></b>  |                |
| Baseline   |                |
| n  | 20             |
| IQ > 55 (%)  | 20 (100)       |
| IQ ≤ 55 (%)  | 0 (0)          |
| Jahr 2   |                |
| n  | 18             |
| IQ > 55 (%)  | 17 (94)        |
| IQ ≤ 55 (%)  | 1 (6)          |
| Jahr 2,5   |                |
| n  | 16             |
| IQ > 55 (%)  | 15 (94)        |
| IQ ≤ 55 (%)  | 1 (6)          |
| Jahr 3   |                |
| n  | 15             |
| IQ > 55 (%)  | 13 (87)        |
| IQ ≤ 55 (%)  | 2 (13)         |
| <sup>1</sup> Ein IQ von ≤ 55 gilt als Schwelle für eine schwere geistige Behinderung.<br>Hinweis: Ein Patient konnte nicht auf einer altersäquivalenten Skala getestet werden, da sein IQ < 40 war und dieses auf eine schwere geistige Behinderung hindeutet.<br>IDS: Integrated Data Set (Integrierte Analyse); IQ: Intelligenzquotient; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse |                |

Zu den jeweiligen Zeitpunkten war der Großteil der mit OTL-200 behandelten Patienten ein Responder (IQ > 55). Im Jahr 3 zeigten zwei Patienten (13 %) eine schwere geistige Behinderung.

Tabelle 4-84: IDS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verbaler IQ Score“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| <b>ITT</b>  | <b>OTL-200</b> |
|---|----------------|
| <b>N</b>  | <b>29</b>      |
| <b>Verbaler IQ: Score</b>   |                |
| Baseline  |                |
| n   | 20             |
| MW  | 102,6          |
| SD  | 14,453         |
| Median  | 103,5          |
| Min.  | 76             |
| Max.  | 130            |
| Jahr 2  |                |
| n   | 18             |
| MW  | 102,06         |
| SD  | 22,333         |
| Median  | 97             |
| Min.  | 47             |
| Max.  | 146            |
| Jahr 2,5  |                |
| n   | 16             |
| MW  | 99             |
| SD  | 23,662         |
| Median  | 100            |
| Min.  | 50             |
| Max.  | 146            |
| Jahr 3  |                |
| n   | 15             |
| MW  | 89,67          |
| SD  | 21,396         |
| Median  | 95             |
| Min.  | 50             |
| Max.  | 124            |
| IDS: Integrated Data Set (Integrierte Analyse); IQ: Intelligenzquotient; Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); N: Anzahl Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse |                |

Die Scores des verbalen IQ waren über die Zeit im normalen Bereich.

Tabelle 4-85: IDS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Performance Score Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| <b>IDS</b>   | <b>OTL-200</b> |
|--|----------------|
| <b>N</b>   | <b>29</b>      |
| <b>Performance Score: Responder<sup>1</sup></b>  |                |
| Baseline   |                |
| n  | 21             |
| IQ > 55 (%)  | 20 (95)        |
| IQ ≤ 55 (%)  | 1 (5)          |
| Jahr 2   |                |
| n  | 19             |
| IQ > 55 (%)  | 17 (89)        |
| IQ ≤ 55 (%)  | 2 (11)         |
| Jahr 2,5   |                |
| n  | 16             |
| IQ > 55 (%)  | 15 (94)        |
| IQ ≤ 55 (%)  | 1 (6)          |
| Jahr 3   |                |
| n  | 16             |
| IQ > 55 (%)  | 14 (88)        |
| IQ ≤ 55 (%)  | 2 (12)         |
| <sup>1</sup> Ein IQ von ≤ 55 gilt als Schwelle für eine schwere geistige Behinderung.<br>Hinweis: Ein Patient konnte nicht auf einer altersäquivalenten Skala getestet werden, da sein IQ < 40 war und dieses auf eine schwere geistige Behinderung hindeutet.<br>IDS: Integrated Data Set (Integrierte Analyse); IQ: Intelligenzquotient; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse |                |

Zu den jeweiligen Zeitpunkten war der Großteil der mit OTL-200 behandelten Patienten ein Responder (IQ > 55). Im Jahr 3 zeigten zwei Patienten (12 %) eine schwere geistige Behinderung.



Tabelle 4-86: IDS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Performance Score“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| <b>IDS</b>  | <b>OTL-200</b> |
|---|----------------|
| <b>N</b>  | <b>29</b>      |
| <b>Performance Score: Score</b>   |                |
| Baseline  |                |
| n   | 21             |
| MW  | 96,05          |
| SD  | 17,252         |
| Median  | 95             |
| Min.  | 50             |
| Max.  | 124            |
| Jahr 2  |                |
| n   | 19             |
| MW  | 101,16         |
| SD  | 23,085         |
| Median  | 98             |
| Min.  | 55             |
| Max.  | 143            |
| Jahr 2.5  |                |
| n   | 16             |
| MW  | 104,19         |
| SD  | 20,011         |
| Median  | 104,5          |
| Min.  | 55             |
| Max.  | 139            |
| Jahr 3  |                |
| n   | 16             |
| MW  | 98,5           |
| SD  | 23,877         |
| Median  | 102,5          |
| Min.  | 55             |
| Max.  | 135            |
| IDS: Integrated Data Set (Integrierte Analyse); IQ: Intelligenzquotient; Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); N: Anzahl Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse |                |

Der Performance Score bleibt über die Zeit konstant.

**Studie 201222**

Tabelle 4-87: Studie 201222 – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Gesamt IQ Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| <b>Studie 201222</b>   | <b>OTL-200</b> |
|--|----------------|
| <b>N</b>   | <b>20</b>      |
| <b>Gesamt IQ Responder<sup>1</sup></b>   |                |
| Baseline   |                |
| n  | 8              |
| IQ > 55 (%)  | 8 (100)        |
| IQ ≤ 55 (%)  | 0 (0)          |
| Jahr 2   |                |
| n  | 8              |
| IQ > 55 (%)  | 8 (100)        |
| IQ ≤ 55 (%)  | 0 (0)          |
| Jahr 2,5   |                |
| n  | 11             |
| IQ > 55 (%)  | 11 (100)       |
| IQ ≤ 55 (%)  | 0 (0)          |
| Jahr 3   |                |
| n  | 12             |
| IQ > 55 (%)  | 12 (100)       |
| IQ ≤ 55 (%)  | 0 (0)          |
| <sup>1</sup> Ein IQ von ≤ 55 gilt als Schwelle für eine schwere geistige Behinderung.<br>Hinweis: Ein Patient konnte nicht auf einer altersäquivalenten Skala getestet werden, da sein IQ < 40 war und dieses auf eine schwere geistige Behinderung hindeutet.<br>IQ: Intelligenzquotient; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse |                |

Alle mit OTL-200 behandelten Patienten hatten zu den Messzeitpunkten einen Gesamt IQ von > 55 und damit keine schwere geistige Behinderung.

Tabelle 4-88: Studie 201222 – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Gesamt IQ Score“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| <b>Studie 201222</b>  | <b>OTL-200</b> |
|---|----------------|
| <b>N</b>  | <b>20</b>      |
| <b>Gesamt IQ: Score</b>   |                |
| Baseline  |                |
| n   | 8              |
| MW  | 96             |
| SD  | 22,463         |
| Median  | 95             |
| Min.  | 58             |
| Max.  | 131            |
| Jahr 2  |                |
| n   | 8              |
| MW  | 101            |
| SD  | 18,913         |
| Median  | 93,5           |
| Min.  | 83             |
| Max.  | 132            |
| Jahr 2,5  |                |
| n   | 11             |
| MW  | 98,91          |
| SD  | 20,3           |
| Median  | 98             |
| Min.  | 76             |
| Max.  | 136            |
| Jahr 3  |                |
| n   | 12             |
| MW  | 93,67          |
| SD  | 18,228         |
| Median  | 99,5           |
| Min.  | 64             |
| Max.  | 119            |
| IQ: Intelligenzquotient; Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); N: Anzahl Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse |                |

Der Gesamt IQ Score bleibt über die Zeit im Mittel konstant.

Tabelle 4-89: Studie 201222 – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie 201222  | OTL-200   |
|--|-----------|
| <b>N</b>   | <b>20</b> |
| <b>Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index: Responder<sup>1</sup></b>  |           |
| Baseline   |           |
| n  | 7         |
| IQ > 55 (%)  | 6 (86)    |
| IQ ≤ 55 (%)  | 1 (14)    |
| Jahr 2   |           |
| n  | 7         |
| IQ > 55 (%)  | 5 (71)    |
| IQ ≤ 55 (%)  | 2 (29)    |
| Jahr 2,5   |           |
| n  | 8         |
| IQ > 55 (%)  | 6 (75)    |
| IQ ≤ 55 (%)  | 2 (25)    |
| Jahr 3   |           |
| n  | 11        |
| IQ > 55 (%)  | 8 (73)    |
| IQ ≤ 55 (%)  | 3 (27)    |
| <sup>1</sup> Ein IQ von ≤ 55 gilt als Schwelle für eine schwere geistige Behinderung.<br>Hinweis: Ein Patient konnte nicht auf einer altersäquivalenten Skala getestet werden, da sein IQ < 40 war und dieses auf eine schwere geistige Behinderung hindeutet.<br>IQ: Intelligenzquotient; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse |           |

Für den Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index nahm die Zahl der mit OTL-200 behandelten Patienten mit einem IQ > 55 über die Zeit zu. Nach Jahr 3 hatten 3 Patienten einen IQ ≤ 55 für den Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index.

Tabelle 4-90: Studie 201222 – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index Score“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| <b>Studie 201222</b>  | <b>OTL-200</b> |
|---|----------------|
| <b>N</b>  | <b>20</b>      |
| <b>Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index: Score</b>   |                |
| Baseline  |                |
| n   | 7              |
| MW  | 73,43          |
| SD  | 23,351         |
| Median  | 65             |
| Min.  | 47             |
| Max.  | 106            |
| Jahr 2  |                |
| n   | 7              |
| MW  | 67,57          |
| SD  | 18,146         |
| Median  | 59             |
| Min.  | 47             |
| Max.  | 94             |
| Jahr 2,5  |                |
| n   | 8              |
| MW  | 73             |
| SD  | 19,221         |
| Median  | 73             |
| Min.  | 50             |
| Max.  | 94             |
| Jahr 3  |                |
| n   | 11             |
| MW  | 74,09          |
| SD  | 18,955         |
| Median  | 79             |
| Min.  | 50             |
| Max.  | 97             |
| IQ: Intelligenzquotient; Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); N: Anzahl Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse |                |

Der Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index Score bleibt im Mittel über die Zeit konstant.

Tabelle 4-91: Studie 201222 – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Arbeitsgedächtnis-Index Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie 201222  | OTL-200 |
|--|---------|
| N  | 20      |
| <b>Arbeitsgedächtnis-Index: Responder<sup>1</sup></b>  |         |
| Baseline   |         |
| n  | 3       |
| IQ > 55 (%)  | 3 (100) |
| IQ ≤ 55 (%)  | 0 (0)   |
| Jahr 2   |         |
| n  | 6       |
| IQ > 55 (%)  | 6 (100) |
| IQ ≤ 55 (%)  | 0 (0)   |
| Jahr 2,5   |         |
| n  | 5       |
| IQ > 55 (%)  | 5 (100) |
| IQ ≤ 55 (%)  | 0 (0)   |
| Jahr 3   |         |
| n  | 5       |
| IQ > 55 (%)  | 5 (100) |
| IQ ≤ 55 (%)  | 0 (0)   |
| <sup>1</sup> Ein IQ von ≤ 55 gilt als Schwelle für eine schwere geistige Behinderung.<br>Hinweis: Ein Patient konnte nicht auf einer altersäquivalenten Skala getestet werden, da sein IQ < 40 war und dieses auf eine schwere geistige Behinderung hindeutet.<br>IQ: Intelligenzquotient; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse |         |

Zu den jeweiligen Zeitpunkten waren alle mit OTL-200 behandelten Patienten Responder, für die ein Ergebnis vorlag.

Tabelle 4-92: Studie 201222 – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Arbeitsgedächtnis-Index Score“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| <b>Studie 201222</b>  | <b>OTL-200</b> |
|---|----------------|
| <b>N</b>  | <b>20</b>      |
| <b>Arbeitsgedächtnis-Index: Score</b>   |                |
| Baseline  |                |
| n   | 3              |
| MW  | 101            |
| SD  | 9,165          |
| Median  | 103            |
| Min.  | 91             |
| Max.  | 109            |
| Jahr 2  |                |
| n   | 6              |
| MW  | 99             |
| SD  | 14,533         |
| Median  | 95,5           |
| Min.  | 82             |
| Max.  | 118            |
| Jahr 2,5  |                |
| n   | 5              |
| MW  | 103,6          |
| SD  | 21,881         |
| Median  | 115            |
| Min.  | 73             |
| Max.  | 121            |
| Jahr 3  |                |
| n   | 5              |
| MW  | 95,2           |
| SD  | 11,345         |
| Median  | 97             |
| Min.  | 82             |
| Max.  | 106            |
| IQ: Intelligenzquotient; Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); N: Anzahl Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse |                |

Der Arbeitsgedächtnis-Index Score blieb über die Zeit konstant.

Tabelle 4-93: Studie 201222 – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verbaler IQ Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie 201222   | OTL-200   |
|---|-----------|
| <b>N</b>  | <b>20</b> |
| <b>Verbaler IQ: Responder<sup>1</sup></b>   |           |
| Baseline  |           |
| n   | 18        |
| IQ > 55 (%)   | 18 (100)  |
| IQ ≤ 55 (%)   | 0 (0)     |
| Jahr 2  |           |
| n   | 16        |
| IQ > 55 (%)   | 15 (94)   |
| IQ ≤ 55 (%)   | 1 (6)     |
| Jahr 2,5  |           |
| n   | 15        |
| IQ > 55 (%)   | 14 (93)   |
| IQ ≤ 55 (%)   | 1 (7)     |
| Jahr 3  |           |
| n   | 13        |
| IQ > 55 (%)   | 11 (85)   |
| IQ ≤ 55 (%)   | 2 (15)    |
| <sup>1</sup> Ein IQ von ≤ 55 gilt als Schwelle für eine schwere geistige Behinderung.<br>IQ: Intelligenzquotient; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse |           |

Zu den jeweiligen Zeitpunkten war der Großteil der mit OTL-200 behandelten Patienten ein Responder (IQ > 55). Im Jahr 3 zeigten zwei Patienten (15 %) eine schwere geistige Behinderung.



Tabelle 4-94: Studie 201222 – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verbaler IQ Score“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| <b>Studie 201222</b>  | <b>OTL-200</b> |
|---|----------------|
| <b>N</b>  | <b>20</b>      |
| <b>Verbaler IQ: Score</b>   |                |
| Baseline  |                |
| n   | 18             |
| MW  | 103,06         |
| SD  | 15,199         |
| Median  | 105            |
| Min.  | 76             |
| Max.  | 130            |
| Jahr 2  |                |
| n   | 16             |
| MW  | 102,81         |
| SD  | 23,648         |
| Median  | 97             |
| Min.  | 47             |
| Max.  | 146            |
| Jahr 2,5  |                |
| n   | 15             |
| MW  | 98,13          |
| SD  | 24,228         |
| Median  | 100            |
| Min.  | 50             |
| Max.  | 146            |
| Jahr 3  |                |
| n   | 13             |
| MW  | 90,77          |
| SD  | 22,004         |
| Median  | 95             |
| Min.  | 50             |
| Max.  | 124            |
| IQ: Intelligenzquotient; Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); N: Anzahl Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse |                |

Die Scores des verbalen IQ waren über die Zeit im normalen Bereich.

Tabelle 4-95: Studie 201222 – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Performance Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie 201222  | OTL-200 |
|--|---------|
| N  | 20      |
| <b>Performance Score: Responder<sup>1</sup></b>  |         |
| Baseline   |         |
| n  | 19      |
| IQ > 55 (%)  | 18 (95) |
| IQ ≤ 55 (%)  | 1 (5)   |
| Jahr 2   |         |
| n  | 17      |
| IQ > 55 (%)  | 15 (88) |
| IQ ≤ 55 (%)  | 2 (12)  |
| Jahr 2,5   |         |
| n  | 15      |
| IQ > 55 (%)  | 14 (93) |
| IQ ≤ 55 (%)  | 1 (7)   |
| Jahr 3   |         |
| n  | 14      |
| IQ > 55 (%)  | 12 (86) |
| IQ ≤ 55 (%)  | 2 (14)  |
| <sup>1</sup> Ein IQ von ≤ 55 gilt als Schwelle für eine schwere geistige Behinderung.<br>Hinweis: Ein Patient konnte nicht auf einer altersäquivalenten Skala getestet werden, da sein IQ < 40 war und dieses auf eine schwere geistige Behinderung hindeutet.<br>IQ: Intelligenzquotient; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse |         |

Zu den jeweiligen Zeitpunkten war der Großteil der mit OTL-200 behandelten Patienten ein Responder (IQ > 55). Im Jahr 3 zeigten zwei Patienten (12 %) eine schwere geistige Behinderung.

Tabelle 4-96: Studie 201222 – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Performance Score“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| <b>Studie 201222</b>  | <b>OTL-200</b> |
|---|----------------|
| <b>Studie</b>   | <b>20</b>      |
| <b>Performance Score: Score</b>   |                |
| Baseline  |                |
| n   | 19             |
| MW  | 97,63          |
| SD  | 17,289         |
| Median  | 95             |
| Min.  | 50             |
| Max.  | 124            |
| Jahr 2  |                |
| n   | 17             |
| MW  | 101,82         |
| SD  | 24,342         |
| Median  | 98             |
| Min.  | 55             |
| Max.  | 143            |
| Jahr 2,5  |                |
| n   | 15             |
| MW  | 104,47         |
| SD  | 20,681         |
| Median  | 105            |
| Min.  | 55             |
| Max.  | 139            |
| Jahr 3  |                |
| n   | 14             |
| MW  | 98,86          |
| SD  | 24,943         |
| Median  | 102,5          |
| Min.  | 55             |
| Max.  | 135            |
| IQ: Intelligenzquotient; Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); N: Anzahl Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse |                |

Der Performance Score blieb über die Zeit konstant.

**IDS/MSAS – Geschwisterkinder-Analyse**

Tabelle 4-97: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Gesamt IQ Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| <b>IDS/MSAS</b>  | <b>OTL-200</b> |
|--|----------------|
| <b>Studie</b>  | <b>12</b>      |
| <b>Gesamt IQ: Responder<sup>1</sup></b>  |                |
| Baseline   |                |
| n  | 3              |
| IQ > 55 (%)  | 3 (100)        |
| IQ ≤ 55 (%)  | 0 (0)          |
| Jahr 2   |                |
| n  | 4              |
| IQ > 55 (%)  | 4 (100)        |
| IQ ≤ 55 (%)  | 0 (0)          |
| Jahr 2,5   |                |
| n  | 6              |
| IQ > 55 (%)  | 6 (100)        |
| IQ ≤ 55 (%)  | 0 (0)          |
| Jahr 3   |                |
| n  | 7              |
| IQ > 55 (%)  | 7 (100)        |
| IQ ≤ 55 (%)  | 0 (0)          |
| <sup>1</sup> Ein IQ von ≤ 55 gilt als Schwelle für eine schwere geistige Behinderung.<br>Hinweis: Ein Patient konnte nicht auf einer altersäquivalenten Skala getestet werden, da sein IQ < 40 war und dieses auf eine schwere geistige Behinderung hindeutet.<br>IDS: Integrated Data Set (Integrierte Analyse); IQ: Intelligenzquotient; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; MSAS: Matched Sibling Analysis Set |                |

Alle mit OTL-200 behandelten Geschwisterkinder hatten zu den Messzeitpunkten einen Gesamt IQ von > 55 und damit keine schwere geistige Behinderung.

Tabelle 4-98: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Gesamt IQ Score“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| <b>IDS/MSAS</b>   | <b>OTL-200</b> |
|---|----------------|
| <b>N</b>  | <b>12</b>      |
| <b>Gesamt IQ: Score</b>   |                |
| Baseline  |                |
| n   | 3              |
| MW  | 116,33         |
| SD  | 17,474         |
| Median  | 121            |
| Min.  | 97             |
| Max.  | 131            |
| Jahr 2  |                |
| n   | 4              |
| MW  | 107            |
| SD  | 25,073         |
| Median  | 106,5          |
| Min.  | 83             |
| Max.  | 132            |
| Jahr 2,5  |                |
| n   | 6              |
| MW  | 110            |
| SD  | 18,287         |
| Median  | 108            |
| Min.  | 86             |
| Max.  | 136            |
| Jahr 3  |                |
| n   | 7              |
| MW  | 103            |
| SD  | 13,089         |
| Median  | 104            |
| Min.  | 78             |
| Max.  | 119            |
| IDS: Integrated Data Set (Integrierte Analyse); IQ: Intelligenzquotient; Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); N: Anzahl Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; MSAS: Matched Sibling Analysis Set |                |

Der IQ Score bleibt über die Zeit im Mittel konstant.

Tabelle 4-99: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| IDS/MSAS  | OTL-200   |
|---|-----------|
| <b>N</b>  | <b>12</b> |
| <b>Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index: Responder<sup>1</sup></b>   |           |
| Baseline  |           |
| n   | 3         |
| IQ > 55 (%)   | 3 (100)   |
| IQ ≤ 55 (%)   | 0 (0)     |
| Jahr 2  |           |
| n   | 3         |
| IQ > 55 (%)   | 2 (67)    |
| IQ ≤ 55 (%)   | 1 (33)    |
| Jahr 2,5  |           |
| n   | 4         |
| IQ > 55 (%)   | 4 (100)   |
| IQ ≤ 55 (%)   | 0 (0)     |
| Jahr 3  |           |
| n   | 6         |
| IQ > 55 (%)   | 6 (100)   |
| IQ ≤ 55 (%)   | 0 (0)     |
| <sup>1</sup> Ein IQ von ≤ 55 gilt als Schwelle für eine schwere geistige Behinderung.<br>Hinweis: Ein Patient konnte nicht auf einer altersäquivalenten Skala getestet werden, da sein IQ < 40 war und dieses auf eine schwere geistige Behinderung hindeutet.<br>IDS: Integrated Data Set (Integrierte Analyse); IQ: Intelligenzquotient; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; MSAS: Matched Sibling Analysis Set; |           |

Für den Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index nahm die Zahl der mit OTL-200 behandelten Geschwisterkinder mit einem IQ > 55 über die Zeit zu.

Tabelle 4-100: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index Score“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| <b>IDS/MSAS</b>   | <b>OTL-200</b> |
|---|----------------|
| <b>N</b>  | <b>12</b>      |
| <b>Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index: Score</b>   |                |
| Baseline  |                |
| n   | 3              |
| MW  | 92,33          |
| SD  | 23,671         |
| Median  | 106            |
| Min.  | 65             |
| Max.  | 106            |
| Jahr 2  |                |
| n   | 3              |
| MW  | 67,67          |
| SD  | 22,855         |
| Median  | 56             |
| Min.  | 53             |
| Max.  | 94             |
| Jahr 2,5  |                |
| n   | 4              |
| MW  | 81,5           |
| SD  | 17,916         |
| Median  | 88             |
| Min.  | 56             |
| Max.  | 94             |
| Jahr 3  |                |
| n   | 6              |
| MW  | 83,67          |
| SD  | 15,371         |
| Median  | 88             |
| Min.  | 56             |
| Max.  | 97             |
| IDS: Integrated Data Set (Integrierte Analyse); IQ: Intelligenzquotient; Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); N: Anzahl Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; MSAS: Matched Sibling Analysis Set |                |

Der Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index Score steigt nach einem Abfall zu Jahr 2 im Mittel über die Zeit an.

Tabelle 4-101: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Arbeitsgedächtnis-Index Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| IDS/MSAS  | OTL-200   |
|---|-----------|
| <b>N</b>  | <b>12</b> |
| <b>Arbeitsgedächtnis-Index: Responder<sup>1</sup></b>   |           |
| Baseline  |           |
| n   | 1         |
| IQ > 55 (%)   | 1 (100)   |
| IQ ≤ 55 (%)   | 0 (0)     |
| Jahr 2  |           |
| n   | 3         |
| IQ > 55 (%)   | 3 (100)   |
| IQ ≤ 55 (%)   | 0 (0)     |
| Jahr 2,5  |           |
| n   | 2         |
| IQ > 55 (%)   | 2 (100)   |
| IQ ≤ 55 (%)   | 0 (0)     |
| Jahr 3  |           |
| n   | 2         |
| IQ > 55 (%)   | 2 (100)   |
| IQ ≤ 55 (%)   | 0 (0)     |
| <sup>1</sup> Ein IQ von ≤ 55 gilt als Schwelle für eine schwere geistige Behinderung.<br>IDS: Integrated Data Set (Integrierte Analyse); IQ: Intelligenzquotient; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; MSAS: Matched Sibling Analysis Set |           |

Zu den jeweiligen Zeitpunkten waren alle mit OTL-200 behandelten Patienten Responder, für die eine Ergebnis vorlag.



Tabelle 4-102: IDS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Arbeitsgedächtnis-Index Score“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| <b>IDS/MSAS</b>   | <b>OTL-200</b> |
|---|----------------|
| <b>N</b>  | <b>12</b>      |
| <b>Arbeitsgedächtnis-Index: Score</b>   |                |
| Baseline  |                |
| n   | 1              |
| MW  | 109            |
| SD  | NA             |
| Median  | 109            |
| Min.  | 109            |
| Max.  | 109            |
| Jahr 2  |                |
| n   | 3              |
| MW  | 109            |
| SD  | 13,077         |
| Median  | 115            |
| Min.  | 94             |
| Max.  | 118            |
| Jahr 2,5  |                |
| n   | 2              |
| MW  | 121            |
| SD  | 0              |
| Median  | 121            |
| Min.  | 121            |
| Max.  | 121            |
| Jahr 3  |                |
| n   | 2              |
| MW  | 106            |
| SD  | 0              |
| Median  | 106            |
| Min.  | 106            |
| Max.  | 106            |
| IDS: Integrated Data Set (Integrierte Analyse); IQ: Intelligenzquotient; Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); N: Anzahl Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; MSAS: Matched Sibling Analysis Set |                |

Der Arbeitsgedächtnis-Index Score blieb über die Zeit konstant.

Tabelle 4-103: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verbaler IQ Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| IDS/MSAS   | OTL-200   |
|--|-----------|
| <b>N</b>   | <b>12</b> |
| <b>Verbaler IQ: Responder<sup>1</sup></b>  |           |
| Baseline   |           |
| n  | 10        |
| IQ > 55 (%)  | 10 (100)  |
| IQ ≤ 55 (%)  | 0 (0)     |
| Jahr 2   |           |
| n  | 9         |
| IQ > 55 (%)  | 9 (100)   |
| IQ ≤ 55 (%)  | 0 (0)     |
| Jahr 2,5   |           |
| n  | 8         |
| IQ > 55 (%)  | 8 (100)   |
| IQ ≤ 55 (%)  | 0 (0)     |
| Jahr 3   |           |
| n  | 7         |
| IQ > 55 (%)  | 7 (100)   |
| IQ ≤ 55 (%)  | 0 (0)     |
| <sup>1</sup> Ein IQ von ≤ 55 gilt als Schwelle für eine schwere geistige Behinderung.<br>Hinweis: Ein Patient konnte nicht auf einer altersäquivalenten Skala getestet werden, da sein IQ < 40 war und dieses auf eine schwere geistige Behinderung hindeutet.<br>IDS: Integrated Data Set (Integrierte Analyse); IQ: Intelligenzquotient; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; MSAS: Matched Sibling Analysis Set |           |

Zu den jeweiligen Zeitpunkten waren alle mit OTL-200 behandelten Geschwisterkinder ein Responder (IQ > 55).

Tabelle 4-104: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Verbaler IQ Score“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| <b>IDS/MSAS</b>   | <b>OTL-200</b> |
|---|----------------|
| <b>N</b>  | <b>12</b>      |
| <b>Verbaler IQ: Score</b>   |                |
| Baseline  |                |
| n   | 11             |
| MW  | 106,82         |
| SD  | 18,416         |
| Median  | 109            |
| Min.  | 79             |
| Max.  | 130            |
| Jahr 2  |                |
| n   | 9              |
| MW  | 109,78         |
| SD  | 22,637         |
| Median  | 97             |
| Min.  | 86             |
| Max.  | 146            |
| Jahr 2,5  |                |
| n   | 8              |
| MW  | 111,38         |
| SD  | 20,106         |
| Median  | 101,5          |
| Min.  | 90             |
| Max.  | 146            |
| Jahr 3  |                |
| n   | 7              |
| MW  | 100,43         |
| SD  | 14,374         |
| Median  | 98             |
| Min.  | 78             |
| Max.  | 124            |
| IDS: Integrated Data Set (Integrierte Analyse); IQ: Intelligenzquotient; Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); N: Anzahl Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; MSAS: Matched Sibling Analysis Set |                |

Die Scores des verbalen IQ waren über die Zeit im normalen Bereich.

Tabelle 4-105: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Performance Score Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| <b>IDS/MSAS</b>  | <b>Behandlungsgruppe</b> |
|--|--------------------------|
| <b>N</b>   | <b>12</b>                |
| <b>Performance Score: Responder</b>  |                          |
| Baseline   |                          |
| n  | 11                       |
| IQ > 55 (%)  | 11 (100)                 |
| IQ ≤ 55 (%)  | 0 (0)                    |
| Jahr 2   |                          |
| n  | 10                       |
| IQ > 55 (%)  | 9 (90)                   |
| IQ ≤ 55 (%)  | 1 (10)                   |
| Jahr 2,5   |                          |
| n  | 8                        |
| IQ > 55 (%)  | 8 (100)                  |
| IQ ≤ 55 (%)  | 0 (0)                    |
| Jahr 3   |                          |
| n  | 8                        |
| IQ > 55 (%)  | 7 (88)                   |
| IQ ≤ 55 (%)  | 1 (12)                   |
| <sup>1</sup> Ein IQ von ≤ 55 gilt als Schwelle für eine schwere geistige Behinderung.<br>Hinweis: Ein Patient konnte nicht auf einer altersäquivalenten Skala getestet werden, da sein IQ < 40 war und dieses auf eine schwere geistige Behinderung hindeutet.<br>IDS: Integrated Data Set (Integrierte Analyse); IQ: Intelligenzquotient; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; MSAS: Matched Sibling Analysis Set |                          |

Zu den jeweiligen Zeitpunkten war der Großteil der mit OTL-200 behandelten Geschwisterkinder ein Responder (IQ > 55).

Tabelle 4-106: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Neuropsychologische Tests – Performance Score“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| IDS/MSAS  | OTL-200 |
|---|---------|
| N   | 12      |
| <b>Performance Score: Score</b>   |         |
| Baseline  |         |
| n   | 11      |
| MW  | 103     |
| SD  | 13,74   |
| Median  | 100     |
| Min.  | 80      |
| Max.  | 124     |
| Jahr 2  |         |
| n   | 10      |
| MW  | 103,1   |
| SD  | 27,033  |
| Median  | 95      |
| Min.  | 55      |
| Max.  | 143     |
| Jahr 2,5  |         |
| n   | 8       |
| MW  | 111,12  |
| SD  | 18,871  |
| Median  | 112     |
| Min.  | 90      |
| Max.  | 139     |
| Jahr 3  |         |
| n   | 8       |
| MW  | 105,62  |
| SD  | 25,634  |
| Median  | 108     |
| Min.  | 55      |
| Max.  | 135     |
| IDS: Integrated Data Set (Integrierte Analyse); IQ: Intelligenzquotient; Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); N: Anzahl Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; MSAS: Matched Sibling Analysis Set |         |

Der Performance Score blieb über die Zeit konstant.

Die Ergebnisse des MSAS der Geschwisterkinder-Analyse der Studie 201222 werden im Anhang 4-H dargestellt.

#### 4.3.2.2.3.6 Entwicklungsquotient (Performance) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-107: Operationalisierung des Endpunkts „Entwicklungsquotient (Performance)“

| Studie   | Operationalisierung  |                 |            |                                     |  |  |  |  |   |  |
|--|--|-----------------|------------|-------------------------------------|--|--|--|--|---|--|
| IDS*<br>+<br>Studie<br>201222                        | <p>Zur Beschreibung der kognitiven Beeinträchtigung wurde zusätzlich der Entwicklungsquotient (Developmental Quotient, DQ) erhoben. Intelligenzquotient (IQ) Werte der neuropsychologischen Tests erreichen einen Bodeneffekt bei einem <math>IQ &lt; 40</math>, ab dem die Reliabilität eingeschränkt ist. Daher wurde zusätzlich der DQ Performance ausgewertet. Der DQ Performance ist ein numerischer Indikator für die kognitive Entwicklung eines Kindes.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Testbezeichnung</th> <th>Herleitung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2"><b>Kognitives Altersäquivalent*</b></td> </tr> <tr> <td>Bayley Scale of Infant and Toddler Development</td> <td>Ableitung des Entwicklungsalters gem. äquivalenter kognitiver Rohwerte unter Verwendung des Bayley-III Manuals</td> </tr> <tr> <td>Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence</td> <td rowspan="2">DQ Performance<sup>#</sup> x Lebensalter / 100</td> </tr> <tr> <td>Wechsler Intelligence Scale for Children</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Für neuropsychologische Untersuchungen, für die aufgrund des klinischen Zustands des Patienten keine Fragebogenanalyse möglich war (d.h. der Patient konnte aufgrund seiner Beeinträchtigung nicht die kognitive Skala bzw. Skalen für expressive und rezepptive Kommunikation von Patienten jüngeren Alters absolvieren), wurde das kognitive bzw. verbale Altersäquivalent gemäß des auf dem Prüfbogen festgehaltenen mentalen Entwicklungsalters festgelegt.</p> <p><sup>#</sup>Der Performance Score wurde für die Berechnung herangezogen, da dieser Wert einen Subtest innerhalb aller eingesetzten Instrumente darstellt und somit die Berechnung des Altersäquivalents für die Zeit des Follow-Up, unter Berücksichtigung von Wechseln zwischen den Skalen, erlaubt.</p> <p>DQ: Development Quotient (Entwicklungsquotient)</p> <p>Der DQ Performance errechnet sich aus dem Verhältnis des kognitiven Altersäquivalents und Lebensalter zum Zeitpunkt des Tests, multipliziert mit 100.</p> <p>Ein Maß für die kognitive Entwicklung stellt das Verhältnis von DQ zu IQ (DQ/IQ) dar.</p> <p><b>Population</b></p> <p>Für die Auswertung der Wirksamkeit von OTL-200 wurde die <i>MAS Population</i> herangezogen (siehe Abschnitt 4.3.2.2.1).</p> <p><b>Erhebungszeitraum</b></p> <p>Die erste Messung erfolgte innerhalb der Screening-Phase. Weitere Messungen erfolgten zum Zeitpunkt Baseline (bis zu 5 Tage vor Beginn der Behandlung mit OTL-200) und 6, 12, 18, 24, 30 und 36 Monate nach Behandlung (die Behandlung mit OTL-200 erfolgte an Tag 0).</p> <p><b>Matching</b></p> <p>Das Matching basierte auf dem Alter der Patienten sowie dem Alter bei Auftreten der Erkrankung – dazu wurde die jeweilige Altersspanne aller behandelten LI- bzw. EJ-Patienten zu Jahr 2 und Jahr 3 nach Behandlung definiert. Für einen Vergleich wurden diejenigen LI- bzw. EJ-Patienten mit natürlichem Verlauf der Erkrankung bestimmt, die zu einem beliebigen Untersuchungszeitpunkt (prospektiv oder retrospektiv) in einem Alter waren, das innerhalb der jeweiligen Altersspanne zu Jahr 2 und/oder Jahr 3 lag. Dabei war eine Abweichung um bis zu 3 Monate im Hinblick auf die Untergrenze der Altersspanne zulässig. Das bedeutet, dass für eine Altersspanne von beispielsweise 43 bis 55 Monaten für alle behandelten LI-Patienten zu Jahr 2 jeder LI-Patient des TIGET-NHx-Studienarms zum Zwecke eines Vergleichs eingeschlossen werden konnte, der zum Zeitpunkt seiner Untersuchung zwischen 40 und 55 Monate alt war.</p> | Testbezeichnung | Herleitung | <b>Kognitives Altersäquivalent*</b> |  | Bayley Scale of Infant and Toddler Development | Ableitung des Entwicklungsalters gem. äquivalenter kognitiver Rohwerte unter Verwendung des Bayley-III Manuals | Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence | DQ Performance <sup>#</sup> x Lebensalter / 100 | Wechsler Intelligence Scale for Children |
| Testbezeichnung                                      | Herleitung   |                 |            |                                     |  |  |  |  |   |  |
| <b>Kognitives Altersäquivalent*</b>                  |  |                 |            |                                     |  |  |  |  |   |  |
| Bayley Scale of Infant and Toddler Development       | Ableitung des Entwicklungsalters gem. äquivalenter kognitiver Rohwerte unter Verwendung des Bayley-III Manuals   |                 |            |                                     |  |  |  |  |   |  |
| Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence | DQ Performance <sup>#</sup> x Lebensalter / 100  |                 |            |                                     |  |  |  |  |   |  |
| Wechsler Intelligence Scale for Children             |  |                 |            |                                     |  |  |  |  |   |  |

| Studie | Operationalisierung   |
|--------|---|
|        | <p>Lagen für einen unbehandelten Patienten mehrere in Frage kommende Untersuchungszeitpunkte vor, wurde der früheste vollständige Datensatz zum Vergleich herangezogen. Zwei Patienten des TIGET-NHx-Studienarms erfüllten diese Kriterien für das Matching nicht (das Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Untersuchung über der ermittelten Altersspanne behandelter Patienten) und wurden für die Analysen auf Basis des MAS ausgeschlossen.</p> <p><u>Aussagekraft</u></p> <p>Eine normale kognitive Entwicklung ist definiert als ein DQ/IQ von <math>\geq 85</math>, eine milde kognitive Beeinträchtigung als ein DQ/IQ von <math>\geq 70</math> bis <math>&lt; 85</math>, eine moderate kognitive Beeinträchtigung als ein DQ/IQ von <math>\geq 55</math> bis <math>&lt; 70</math> und eine schwere kognitive Beeinträchtigung als ein DQ/IQ von <math>&lt; 55</math>.</p> <p><u>Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der Responder (Responsesthreshold <math>\geq 85</math>): Bei Patienten ohne Baseline-Wert wurde keine Imputation vorgenommen.</li> <li>• Mittelwertvergleich zu Jahr 2 und Jahr 3</li> </ul> <p><u>Statistik/Darstellung der Ergebnisse</u></p> <p>RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiGs eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen angewendet.</p> <p>Die Effektmaße wurden mit einem linearen Modell, adjustiert für das Alter und den Studienarm, berechnet. Hedges' g ist die Differenz der Gruppenmittelwerte (OTL-200, TIGET-NHx) geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. DQ (Performance) wurde zu Jahr 2 und Jahr 3 nach Behandlung dargestellt.</p> |
|        | <p>* Die Ergebnisse des Evidenzkörpers werden anhand des IDS dargestellt. Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation (Kinder in der frühen Phase der im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden MLD), der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien [4]. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; CUP: Compassionate Use Program; DQ: Developmental Quotient (Entwicklungsquotient); EAP: Early Access Program; HE: Hospital Exemption; IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); IQ: Intelligenzquotient; MAS: Matched Analysis Set; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy</p>   |

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-108: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Entwicklungsquotient (Performance)“ – weitere Untersuchungen

| Studie | Verblindung<br>Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung<br>des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Keine sonstigen<br>Aspekte |
|--------|--------------------------------|--|--|----------------------------|
| IDS*   | nein                           | ja                                     | ja                                       | ja                         |
| 201222 | nein                           | ja                                     | ja                                       | ja                         |

\*Das IDS besteht aus den Daten der Studie 201222 sowie aus den Daten der drei EAPs (CUP 207394, CUP 206258 + HE 205029).  
CUP: Compassionate Use Program; EAP: Early Access Program; HE: Hospital Exemption; IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse)

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Im IDS erfolgt der Vergleich mit den Daten zum natürlichen Verlauf der Erkrankung im TIGET-NHx-Studienarm. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien. Der nicht randomisierte Vergleich zur TIGET-NHx-Studie war in Studie 201222 präspezifiziert und wurde von der EMA akzeptiert [4].

Die Berichterstattung erfolgt unabhängig von den Ergebnissen und es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

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



Tabelle 4-109: IDS – Ergebnisse für „Entwicklungsquotient (Performance Score) – Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| IDS  | Behandlungsgruppen |         | OTL-200 vs. TIGET-NHx            |                      |                   |
|--|--------------------|---------|----------------------------------|----------------------|-------------------|
|  | TIGET-NHx          | OTL-200 | Effektmaß<br>[95 %-KI]<br>p-Wert |                      |                   |
| N  | 29                 | 29      | RR                               | OR                   | ARR               |
| <b>MAS: Entwicklungsquotient (Performance): Responder<sup>1</sup></b>  |                    |         |                                  |                      |                   |
| Jahr 2   |                    |         |                                  |                      |                   |
| n  | 16                 | 19      | 26,35                            | 113,67               | 0,79              |
| DQ/IQ ≥ 85 (%)   | 0 (0)              | 15 (79) | [1,700;<br>408,463]              | [5,643;<br>2289,617] | [0,606; 0,973]    |
| DQ/IQ < 85 (%)   | 16 (100)           | 4 (21)  | <b>0,0193</b>                    | <b>0,0020</b>        | <b>&lt;0,0001</b> |
| Jahr 3   |                    |         |                                  |                      |                   |
| n  | 16                 | 16      | 25,00                            | 91,67                | 0,75              |
| DQ/IQ ≥ 85 (%)   | 0 (0)              | 12 (75) | [1,605;<br>389,347]              | [4,506;<br>1864,813] | [0,538; 0,962]    |
| DQ/IQ < 85 (%)   | 16 (100)           | 4 (25)  | <b>0,0216</b>                    | <b>0,0033</b>        | <b>&lt;0,0001</b> |
| <sup>1</sup> Eine normale kognitive Entwicklung ist definiert als ein DQ/IQ von ≥ 85<br>Die Darstellung basiert auf dem MAS mit einem Matching zum Zeitpunkt Jahr 2 und Jahr 3 nach Behandlung. Das MAS umfasst 29 mit OTL-200 behandelte Patienten und 29 unbehandelte Patienten aus dem TIGET-NHx-Studienarm. Das Matching basierte auf dem Alter der Patienten sowie dem Alter bei Auftreten der Erkrankung – dazu wurde die jeweilige Altersspanne aller behandelten LI- bzw. EJ-Patienten zu Jahr 2 und Jahr 3 nach Behandlung definiert.<br>ARR: Absolute Risikoreduktion; DQ/IQ: Developmental Quotient/Intelligence Quotient (Entwicklungsquotient/Intelligenzquotient); IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy |                    |         |                                  |                      |                   |

Die Responder-Analyse für den Entwicklungsquotient Performance zeigt, dass 79 % (Jahr 2) bzw. 75 % (Jahr 3) der Patienten, die mit OTL-200 behandelt wurden, einen DQ/IQ ≥ 85 hatten. Dieses entspricht einer normalen kognitiven Entwicklung. Zwei OTL-200 Patienten hatten einen DQ/IQ < 55, d.h. eine schwere kognitive Beeinträchtigung. Alle 16 unbehandelten TIGET-NHx-Patienten, für die eine neuropsychologische Beurteilung vorlag, wiesen eine schwere kognitive Beeinträchtigung (d. h. IQ/DQ unter 55 und nahe 0) auf. Der statistisch signifikante Behandlungsunterschied zugunsten von OTL-200 zeigt sich mit einem RR von 26,35 (95 %-KI [1,700; 408,463]; p = 0,0193) zu Jahr 2 und einem RR von 25,00 (95 %-KI [1,605; 389,347]; p = 0,0216) zu Jahr 3. Dies entspricht einem dramatischen Effekt.

Tabelle 4-110: IDS – Ergebnisse für „Entwicklungsquotient (Performance Score)“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| IDS  | Gesamtpopulation                          |                       |
|--|---|-----------------------|
|  | Behandlungsgruppen                        |                       |
|  | TIGET-NHx                                 | OTL-200               |
| <b>MAS: Entwicklungsquotient (Performance)</b>   |   |                       |
| <b>Jahr 2</b>  |   |                       |
| N  | 29  | 29                    |
| n (%)  | 16 (55)                                   | 19 (66)               |
| MW (SD)  | 22,74 (27,493)                            | 92,54 (34,850)        |
| Median [Min; Max]  | 7,81 [0,89; 82,00]                        | 98,00 [6,32; 143,00]  |
| LS MW (SE)   | 21,40 (7,93)                              | 93,68 (7,27)          |
| 95%-KI   | [5,240; 37,550]                           | [78,873; 108,481]     |
| LS MD [95 %-KI] p-Wert   | 72,28 [50,189; 94,374] p ≤ <b>0,0001</b>  |                       |
| Hedges' g [95 %-KI] p-Wert   | 2,15 [1,297; 3,004] p ≤ <b>0,0001</b>     |                       |
| <b>Jahr 3</b>  |   |                       |
| N  | 29  | 29                    |
| n (%)  | 16 (55)                                   | 16 (55)               |
| MW (SD)  | 12,05 (21,690)                            | 92,25 (37,962)        |
| Median [Min; Max]  | 2,10 [0,57; 71,00]                        | 102,50 [4,43; 135,00] |
| LS MW (SE)   | 10,44 (7,61)                              | 93,86 (7,61)          |
| 95%-KI   | [-5,132; 26,009]                          | [78,293; 109,435]     |
| LS MD [95 %-KI] p-Wert   | 83,43 [61,208; 105,643] p ≤ <b>0,0001</b> |                       |
| Hedges' g [95 %-KI] p-Wert   | 2,53 [1,571; 3,487] p ≤ <b>0,0001</b>     |                       |
| Die Darstellung basiert auf dem MAS mit einem Matching zum Zeitpunkt Jahr 2 und Jahr 3 nach Behandlung. Das MAS umfasst 29 mit OTL-200 behandelte Patienten und 29 unbehandelte Patienten aus dem TIGET-NHx-Studienarm. Das Matching basierte auf dem Alter der Patienten sowie dem Alter bei Auftreten der Erkrankung – dazu wurde die jeweilige Altersspanne aller behandelten LI- bzw. EJ-Patienten zu Jahr 2 und Jahr 3 nach Behandlung definiert.   |   |                       |
| IDS: Integrated Data Set (Integrierte Analyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; MAS: Matched Analysis Set; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf); SE: Standard Error (Standardfehler); SD: Standard deviation (Standardabweichung); TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy |   |                       |

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen behandelten Patienten und altersgematchten unbehandelten Patienten im TIGET-NHx-Studienarm nach Jahr 2 und Jahr 3: Der mittlere Behandlungsunterschied beträgt 72,28 (95 %-KI [50,189; 94,374]; p ≤ 0,0001) im Jahr 2 und 83,43 (95 %-KI [61,208; 105,643]; p ≤ 0,0001) im Jahr 3. Der Behandlungsunterschied in beiden Jahren ist klinisch relevant (Jahr 2: Hedges' g = 2,15, 95 %-KI [1,297; 3,004]; p ≤ 0,0001; Jahr 3: Hedges' g = 2,53, 95 %-KI [1,571; 3,487]; p ≤ 0,0001), da das Hedges' g außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2]

liegt. Die mit OTL-200 behandelten Patienten zeigen im Vergleich zum TIGET-NHx-Studienarm eine normale kognitive Entwicklung.

### Studie 201222

Tabelle 4-111: Studie 201222 – Ergebnisse für „Entwicklungsquotient (Performance Score) – Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie 201222  | Behandlungsgruppen |         | OTL-200 vs. TIGET-NHx            |                      |                   |
|--|--------------------|---------|----------------------------------|----------------------|-------------------|
|  | TIGET-NHx          | OTL-200 | Effektmaß<br>[95 %-KI]<br>p-Wert |                      |                   |
| N  | 29                 | 20      | RR                               | OR                   | ARR               |
| <b>MAS: Entwicklungsquotient (Performance): Responder<sup>1</sup></b>  |                    |         |                                  |                      |                   |
| Jahr 2   |                    |         |                                  |                      |                   |
| n  | 16                 | 17      | 25,50                            | 99,00                | 0,76              |
| DQ/IQ ≥ 85 (%)   | 0 (0)              | 13 (76) | [1,640;<br>396,396]              | [4,885;<br>2006,399] | [0,563; 0,966]    |
| DQ/IQ < 85 (%)   | 16 (100)           | 4 (24)  | <b>0,0207</b>                    | <b>0,0028</b>        | <b>&lt;0,0001</b> |
| Jahr 3   |                    |         |                                  |                      |                   |
| n  | 16                 | 14      | 26,07                            | 108,43               | 0,79              |
| DQ/IQ ≥ 85 (%)   | 0 (0)              | 11 (79) | [1,675;<br>405,708]              | [5,098;<br>2306,375] | [0,571; 1,001]    |
| DQ/IQ < 85 (%)   | 16 (100)           | 3 (21)  | <b>0,0199</b>                    | <b>0,0027</b>        | <b>&lt;0,0001</b> |
| <sup>1</sup> Eine normale kognitive Entwicklung ist definiert als ein DQ/IQ von ≥ 85<br>Die Darstellung basiert auf dem MAS mit einem Matching zum Zeitpunkt Jahr 2 und Jahr 3 nach Behandlung. Das MAS umfasst 20 mit OTL-200 behandelte Patienten und 29 unbehandelte Patienten aus dem TIGET-NHx-Studienarm. Das Matching basierte auf dem Alter der Patienten sowie dem Alter bei Auftreten der Erkrankung – dazu wurde die jeweilige Altersspanne aller behandelten LI- bzw. EJ-Patienten zu Jahr 2 und Jahr 3 nach Behandlung definiert.<br>ARR: Absolute Risikoreduktion; DQ/IQ: Developmental Quotient/Intelligence Quotient (Entwicklungsquotient/Intelligenzquotient); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy |                    |         |                                  |                      |                   |

Die Responder-Analyse für den Entwicklungsquotient Performance zeigt, dass 76 % (Jahr 2) bzw. 79 % (Jahr 3) der Patienten, die mit OTL-200 behandelt wurden, einen DQ/IQ ≥ 85 hatten. Dieses entspricht einer normalen kognitiven Entwicklung. Zwei OTL-200 Patienten hatten einen DQ/IQ < 55, d.h. eine schwere kognitive Beeinträchtigung. Alle 16 unbehandelten TIGET-NHx-Patienten, für die eine neuropsychologische Beurteilung vorlag, wiesen eine schwere kognitive Beeinträchtigung (d. h. IQ/DQ unter 55 und nahe 0) auf. Der statistisch signifikante Behandlungsunterschied zugunsten von OTL-200 zeigt sich mit einem RR von 25,50 (95 %-KI [1,640; 396,396]; p = 0,0207) zu Jahr 2 und einem RR von 26,07 (95 %-KI [1,675; 405,708]; p = 0,0199) zu Jahr 3. Dies entspricht einem dramatischen Effekt.

Tabelle 4-112: Studie 201222 – Ergebnisse für „Entwicklungsquotient (Performance Score)“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie 201222  | Gesamtpopulation                          |                       |
|--|---|-----------------------|
|  | Behandlungsgruppen                        |                       |
|  | TIGET-NHx                                 | OTL-200               |
| <b>MAS: Entwicklungsquotient (Performance)</b>   |   |                       |
| <b>Jahr 2</b>  |   |                       |
| N  | 29  | 20                    |
| n (%)  | 16 (55)                                   | 17 (85)               |
| MW (SD)  | 22,74 (27,493)                            | 92,12 (36,896)        |
| Median [Min; Max]  | 7,81 [0,89; 82,00]                        | 98,00 [6,32; 143,00]  |
| LS MW (SE)   | 21,38 (8,14)                              | 93,40 (7,90)          |
| 95%-KI   | [4,749; 38,019]                           | [77,270; 109,531]     |
| LS MD [95 %-KI] p-Wert   | 72,02 [48,664; 95,369] p ≤ <b>0,0001</b>  |                       |
| Hedges' g [95 %-KI] p-Wert   | 2,07 [1,205; 2,937] p ≤ <b>0,0001</b>     |                       |
| <b>Jahr 3</b>  |   |                       |
| N  | 29  | 20                    |
| n (%)  | 16 (55)                                   | 14 (70)               |
| MW (SD)  | 12,05 (21,690)                            | 91,72 (40,321)        |
| Median [Min; Max]  | 2,10 [0,57; 71,00]                        | 102,50 [4,43; 135,00] |
| LS MW (SE)   | 10,59 (7,86)                              | 93,39 (8,41)          |
| 95%-KI   | [-5,539; 26,710]                          | [76,132; 110,649]     |
| LS MD [95 %-KI] p-Wert   | 82,80 [58,972; 106,638] p ≤ <b>0,0001</b> |                       |
| Hedges' g [95 %-KI] p-Wert   | 2,44 [1,466; 3,420] p ≤ <b>0,0001</b>     |                       |
| Die Darstellung basiert auf dem MAS mit einem Matching zum Zeitpunkt Jahr 2 und Jahr 3 nach Behandlung. Das MAS umfasst 20 mit OTL-200 behandelte Patienten und 29 unbehandelte Patienten aus dem TIGET-NHx-Studienarm. Das Matching basierte auf dem Alter der Patienten sowie dem Alter bei Auftreten der Erkrankung – dazu wurde die jeweilige Altersspanne aller behandelten LI- bzw. EJ-Patienten zu Jahr 2 und Jahr 3 nach Behandlung definiert. |   |                       |
| KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; MAS: Matched Analysis Set; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf); SE: Standard Error (Standardfehler); SD: Standard deviation (Standardabweichung); TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy   |   |                       |

In der Studie 201222 unterscheidet sich zwei Jahre nach Behandlung mit OTL-200 der Entwicklungsquotient Performance ebenfalls. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen behandelten Patienten und altersgematchten unbehandelten Patienten im TIGET-NHX-Studienarm nach Jahr 2 und Jahr 3: Der mittlere Behandlungsunterschied beträgt 72,02 (95 %-KI [48,664; 95,369]; p ≤ 0,0001) im Jahr 2 und 82,80 (95 %-KI [58,972; 106,638]; p ≤ 0,0001) im Jahr 3. Der Behandlungsunterschied in beiden Jahren ist klinisch relevant (Jahr 2: Hedges' g = 2,07, 95 %-

KI [1,205; 2,937];  $p \leq 0,0001$ ; Jahr 3: Hedges'  $g = 2,44$ , 95 %-KI [1,466; 3,420];  $p \leq 0,0001$ ), da das Hedges'  $g$  außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt. Die mit OTL-200 behandelten Patienten zeigen im Vergleich zum TIGET-NHx-Studienarm eine normale kognitive Entwicklung.

### IDS/MSAS – Geschwisterkinder-Analyse

Tabelle 4-113: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Entwicklungsquotient (Performance Score) – Responder“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| IDS/MSAS   | Behandlungsgruppen |         | OTL-200 vs. TIGET-NHx            |                      |                   |
|--|--------------------|---------|----------------------------------|----------------------|-------------------|
|  | TIGET-NHx          | OTL-200 | Effektmaß<br>[95 %-KI]<br>p-Wert |                      |                   |
| N  | 11                 | 12      | RR                               | OR                   | ARR               |
| <b>Entwicklungsquotient (Performance): Responder<sup>1</sup></b>   |                    |         |                                  |                      |                   |
| Jahr 2   |                    |         |                                  |                      |                   |
| n  | 6                  | 10      | 9,55                             | 27,86                | 0,70              |
| DQ/IQ $\geq$ 85 (%)  | 0 (0)              | 7 (70)  | [0,641;<br>142,221]              | [1,201;<br>646,077]  | [0,416; 0,984]    |
| DQ/IQ < 85 (%)   | 6 (100)            | 3 (30)  | 0,1016                           | <b>0,0381</b>        | <b>&lt;0,0001</b> |
| Jahr 3   |                    |         |                                  |                      |                   |
| n  | 6                  | 8       | 11,67                            | 65,00                | 0,88              |
| DQ/IQ $\geq$ 85 (%)  | 0 (0)              | 7 (88)  | [0,794;<br>171,340]              | [2,239;<br>1887,351] | [0,646; 1,104]    |
| DQ/IQ < 85 (%)   | 6 (100)            | 1 (12)  | 0,0731                           | <b>0,0151</b>        | <b>&lt;0,0001</b> |
| <sup>1</sup> Eine normale kognitive Entwicklung ist definiert als ein DQ/IQ von $\geq 85$<br>Die Darstellung basiert auf dem MAS mit einem Matching zum Zeitpunkt Jahr 2 und Jahr 3 nach Behandlung. Das MAS des MSAS umfasst 12 mit OTL-200 behandelte Patienten und 11 unbehandelte Patienten aus dem TIGET-NHx-Studienarm. Das Matching basierte auf dem Alter der Patienten sowie dem Alter bei Auftreten der Erkrankung – dazu wurde die jeweilige Altersspanne aller behandelten LI- bzw. EJ-Patienten zu Jahr 2 und Jahr 3 nach Behandlung definiert.<br>ARR: Absolute Risikoreduktion; DQ/IQ: Developmental Quotient/Intelligence Quotient (Entwicklungsquotient/Intelligenzquotient); IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); KI: Konfidenzintervall; MSAS: Matched Sibling Analysis Set; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy |                    |         |                                  |                      |                   |

In der Analyse des MSAS bestätigen sich die Ergebnisse aus dem IDS. Zu Jahr 3 zeigen 88 % der behandelten Geschwisterkinder eine normale kognitive Entwicklung. Für alle unbehandelten Geschwisterkinder lag eine schwere kognitive Beeinträchtigung vor.

Tabelle 4-114: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Entwicklungsquotient (Performance Score)“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| IDS/MSAS   | Gesamtpopulation                          |                       |
|--|---|-----------------------|
|  | Behandlungsgruppen                        |                       |
|  | TIGET-NHx                                 | OTL-200               |
| <b>Entwicklungsquotient (Performance)</b>  |   |                       |
| <b>Jahr 2</b>  |   |                       |
| N  | 11  | 12                    |
| n (%)  | 6 (55)                                    | 10 (83)               |
| MW (SD)  | 46,84 (29,734)                            | 91,64 (36,464)        |
| Median [Min; Max]  | 52,28 [2,41; 82,00]                       | 92,47 [6,32; 143,00]  |
| LS MW (SE)   | 43,48 (10,60)                             | 93,65 (8,19)          |
| 95%-KI   | [20,592; 66,372]                          | [75,953; 111,353]     |
| LS MD [95 %-KI] p-Wert   | 50,17 [21,141; 79,200] p = <b>0,0025</b>  |                       |
| Hedges`g [95 %-KI] p-Wert  | 1,24 [0,112; 2,364] p = <b>0,0312</b>     |                       |
| <b>Jahr 3</b>  |   |                       |
| N  | 11  | 12                    |
| n (%)  | 6 (55)                                    | 8 (67)                |
| MW (SD)  | 21,88 (31,289)                            | 99,30 (41,331)        |
| Median [Min; Max]  | 2,88 [0,57; 71,00]                        | 108,00 [4,43; 135,00] |
| LS MW (SE)   | 14,26 (12,87)                             | 105,01 (11,07)        |
| 95%-KI   | [-14,055; 42,579]                         | [80,647; 129,380]     |
| LS MD [95 %-KI] p-Wert   | 90,75 [52,583; 128,920] p = <b>0,0003</b> |                       |
| Hedges`g [95 %-KI] p-Wert  | 1,93 [0,580; 3,289] p = <b>0,0051</b>     |                       |
| Die Darstellung basiert auf dem MAS mit einem Matching zum Zeitpunkt Jahr 2 und Jahr 3 nach Behandlung. Das MAS des MSAS umfasst 12 mit OTL-200 behandelte Patienten und 11 unbehandelte Patienten aus dem TIGET-NHx-Studienarm. Das Matching basierte auf dem Alter der Patienten sowie dem Alter bei Auftreten der Erkrankung – dazu wurde die jeweilige Altersspanne aller behandelten LI- bzw. EJ-Patienten zu Jahr 2 und Jahr 3 nach Behandlung definiert.                            |   |                       |
| IDS: Integrated Data Set (Integrierte Analyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; MAS: Matched Analysis Set; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); Max: Maximum; Min: Minimum; MSAS: Matched Sibling Analysis Set; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf); SE: Standard Error (Standardfehler); SD: Standard deviation (Standardabweichung); TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy |   |                       |

Der Entwicklungsquotient (Performance) des MSAS bestätigt die normale kognitive Entwicklung der behandelten Geschwisterkinder im Vergleich zu den gematchten, unbehandelten Geschwistern. Der mittlere Behandlungsunterschied beträgt 50,17 (95 %-KI [21,141; 79,200]; p = 0,0025) im Jahr 2 und 90,75 (95 %-KI [52,583; 128,920]; p = 0,0003) im Jahr 3.

Im Jahr 3 nach der Behandlung zeigt sich ein signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied (Jahr 3: Hedges'  $g = 1,93$ , 95 %-KI [0,580; 3,289];  $p = 0,0051$ ), da das Hedges'  $g$  außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt.

Die vergleichende Analyse der gematchten Geschwisterkinder bestätigt die Ergebnisse der Hauptanalyse im IDS und dass ein anderes Matching-Verfahren die Ergebnisse nicht verändern würde.

Die Ergebnisse des MSAS der Geschwisterkinder-Analyse der Studie 201222 werden im Anhang 4-H dargestellt.

**4.3.2.2.3.7 ARSA-Aktivität – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Tabelle 4-115: Operationalisierung von „ARSA-Aktivität“

| Studie  | Operationalisierung   |
|---|---|
| IDS*<br>+<br>Studie<br>201222   | <p>Die Erfassung der ARSA-Aktivität dient als indirekter Nachweis für ein nachhaltiges Multiliniien-Engraftment, sodass genetisch veränderte Zellen das ARSA-Gen exprimieren und supra-physiologische Mengen an ARSA-Enzym produzieren. Die ARSA-Aktivität wurde im hämatopoetischen System in mononukleären Zellen des peripheren Blutes (Peripheral mononuclear blood cell, PBMC) gemessen. Eine signifikante Erhöhung (<math>\geq 2</math> Standardabweichungen) der ARSA-Aktivität im Vergleich zu den Werten vor der Behandlung, gemessen in PBMCs in Jahr 2 nach Behandlung wurde als co-primärer Endpunkt der Studie definiert.</p> <p><u>Population</u><br/>Für die Auswertung der Wirksamkeit von OTL-200 wurde die <i>ITT-Population</i> herangezogen (Erläuterung siehe Abschnitt 4.3.2.2.1.)</p> <p><u>Erhebungszeitraum</u><br/>Der erste Messzeitpunkt (Baseline) fand bis zu 5 Tage vor Beginn der Behandlung mit OTL-200 statt. Die Behandlung mit OTL-200 erfolgte an Tag 0. Die weiteren Messungen wurden nach 14, 28, 42 und 60 Tagen und in den Monaten 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30 und 36 durchgeführt.</p> <p><u>Aussagekraft</u><br/>Eine Wiederherstellung der ARSA-Aktivität zeigt den Erfolg der Behandlung an.</p> <p><u>Statistik/Darstellung der Ergebnisse</u><br/>Mittelwert-Schätzer wurde mit einem linearen gemischten Modell mit der REML-Methode (Restricted-Maximum-Likelihood) und Autokorrelations-Struktur erster Ordnung berechnet. Baseline-Werte wurden imputiert, wenn diese unter der unteren Nachweisgrenze (lower limit of quantification, LLOQ) lagen und in der Analyse logarithmiert. Für die Imputation wurden die LLOW-Werte verwendet. Baseline-Wert, Krankheitstyp, Visite gingen in das Modell als feste Faktoren ein. Zusätzlich wurden ein Interaktionsterm aus Krankheitstyp und Visite sowie Baseline-Wert und Visite als Faktoren berücksichtigt. Als Zufalls-Faktor wurde der Patient in das Modell eingeschlossen. Die Visiten zu Monat 3, Monat 6, Jahr 1, Jahr 1,5, Jahr 2, Jahr 2,5 und Jahr 3 gingen in die Berechnung ein, da es der co-primäre Endpunkt ist. Es wird die Ratio (Verhältnis der ARSA-Aktivität der jeweiligen Visite zur Baseline) und adjustierter LS Means mit jeweils dazugehörigen KI berichtet.</p> <p>Da die Wiederherstellung der ARSA-Aktivität den Erfolg des nachhaltigen Multiliniien-Engraftment anzeigt, werden außerdem die Langzeitdaten bis zu Jahr 7 dargestellt. Bei den Langzeitdaten bis Jahr 7 ist zu berücksichtigen, dass die Anzahl der Patienten mit Messergebnis reduziert ist, da die Studie zurzeit noch läuft. Der Mittelwert-Schätzer für die ARSA-Langzeitdaten wurde mit einem linearen Modell, anstatt linearen gemischten Modell bestimmt, weil letzteres, durch die kleine Anzahl an Patienten in den späteren Visits, nicht konvergiert ist.</p> |
| <p>* Die Ergebnisse des Evidenzkörpers werden anhand des IDS dargestellt. Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation (Kinder in der frühen Phase der im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden MLD), der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien [4]. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt.</p> <p>ARSA = Arylsulfatase A; ITT: Intention to treat; LLOQ: Lower limit of quantification (untere Nachweisgrenze); PBMC = Peripheral mononuclear blood cell; REML: Restricted-Maximum-Likelihood;</p> |   |



*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-116: Verzerrungsaspekte für „ARSA-Aktivität“ – nicht randomisierte vergleichende Studien

| <b>Studie</b>   | <b>Verblindung<br/>Endpunkterheber</b> | <b>Adäquate Umsetzung<br/>des ITT-Prinzips</b> | <b>Ergebnisunabhängige<br/>Berichterstattung</b> | <b>Keine sonstigen<br/>Aspekte</b> |
|---|--|--|--|------------------------------------|
| IDS*  | Nein                                   | Ja   | Ja   | Ja                                 |
| 201222  | Nein                                   | Ja   | Ja   | Ja                                 |
| *Das IDS besteht aus den Daten der Studie 201222 sowie aus den Daten der drei EAPs (CUP 207394, CUP 206258 + HE 205029).<br>CUP: Compassionate Use Program; EAP: Early Access Program; HE: Hospital Exemption; IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse) |  |  |  |                                    |

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Im IDS erfolgt der Vergleich mit den Daten zum natürlichen Verlauf der Erkrankung im TIGET-NHx-Studienarm. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien. Der nicht randomisierte Vergleich zur TIGET-NHx-Studie war in Studie 201222 präspezifiziert und wurde von der EMA akzeptiert [4].

Die Berichterstattung erfolgt unabhängig von den Ergebnissen und es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

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

**IDS**

Tabelle 4-117: IDS – Ergebnisse für „ARSA Aktivität bis Jahr 3“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| <b>IDS</b>           | <b>OTL-200</b>                          |
|----------------------|---|
| <b>N</b>             | <b>29</b>                               |
| <b>Baseline</b>      |   |
| n (%)                | 28 (97)                                 |
| MW (SD)              | 26,94 (5,171)                           |
| Geometrisches Mittel | 26,63                                   |
| Median [Min; Max]    | 25,79 [25,79; 53,13]                    |
| LS MW (SE)           | 25,87 (0,21)                            |
| 95%-KI               | [16,928; 39,525]                        |
| Ratio (LS MD)        | NA                                      |
| <b>Monat 3</b>       |   |
| n (%)                | 27 (93)                                 |
| MW (SD)              | 464,66 (471,304)                        |
| Geometrisches Mittel | 275,96                                  |
| Median [Min; Max]    | 258,34 [50,22; 1564,00]                 |
| LS MW (SE)           | 293,76 (0,24)                           |
| 95%-KI               | [179,747; 480,107]                      |
| Ratio (LS MD)        | 11,36 [7,360; 17,525] p ≤ <b>0,0001</b> |
| <b>Monat 6</b>       |   |
| n (%)                | 21 (72)                                 |
| MW (SD)              | 509,75 (742,857)                        |
| Geometrisches Mittel | 219,47                                  |
| Median [Min; Max]    | 155,62 [25,79; 2612,37]                 |
| LS MW (SE)           | 242,45 (0,23)                           |
| 95%-KI               | [151,624; 387,684]                      |
| Ratio (LS MD)        | 9,37 [5,941; 14,789] p ≤ <b>0,0001</b>  |
| <b>Jahr 1</b>        |   |
| n (%)                | 26 (90)                                 |
| MW (SD)              | 1184,16 (1874,857)                      |
| Geometrisches Mittel | 334,05                                  |
| Median [Min; Max]    | 226,75 [46,30; 6466,87]                 |
| LS MW (SE)           | 291,82 (0,22)                           |
| 95%-KI               | [186,807; 455,863]                      |
| Ratio (LS MD)        | 11,28 [7,226; 17,614] p ≤ <b>0,0001</b> |

| <b>IDS</b>  | <b>OTL-200</b>                           |
|---|--|
| <b>N</b>  | <b>29</b>                                |
| <b>Jahr 1,5</b>   |  |
| n (%)   | 21 (72)                                  |
| MW (SD)   | 647,38 (955,480)                         |
| Geometrisches Mittel  | 264,36                                   |
| Median [Min; Max]   | 249,90 [25,79; 4129,56]                  |
| LS MW (SE)  | 294,52 (0,32)                            |
| 95%-KI  | [153,549; 564,908]                       |
| Ratio (LS MD)   | 11,39 [5,988; 21,649] p ≤ <b>0,0001</b>  |
| <b>Jahr 2</b>   |  |
| n (%)   | 20 (69)                                  |
| MW (SD)   | 667,68 (1309,562)                        |
| Geometrisches Mittel  | 257,03                                   |
| Median [Min; Max]   | 210,62 [25,79; 5842,94]                  |
| LS MW (SE)  | 282,13 (0,33)                            |
| 95%-KI  | [142,909; 556,978]                       |
| Ratio (LS MD)   | 10,91 [5,576; 21,334] p ≤ <b>0,0001</b>  |
| <b>Jahr 2,5</b>   |  |
| n (%)   | 18 (62)                                  |
| MW (SD)   | 795,35 (1557,160)                        |
| Geometrisches Mittel  | 293,56                                   |
| Median [Min; Max]   | 259,70 [41,96; 6340,48]                  |
| LS MW (SE)  | 500,39 (0,34)                            |
| 95%-KI  | [248,374; 1008,107]                      |
| Ratio (LS MD)   | 19,34 [9,698; 38,587] p ≤ <b>0,0001</b>  |
| <b>Jahr 3</b>   |  |
| n (%)   | 19 (66)                                  |
| MW (SD)   | 736,10 (1031,007)                        |
| Geometrisches Mittel  | 325,35                                   |
| Median [Min; Max]   | 281,85 [25,79; 3876,98]                  |
| LS MW (SE)  | 618,72 (0,34)                            |
| 95%-KI  | [308,690; 1240,134]                      |
| Ratio (LS MD)   | 23,92 [12,046; 47,495] p ≤ <b>0,0001</b> |
| IDS: Integrated Data Set (Integrierte Analyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; SE: Standard Error (Standardfehler); SD: Standard deviation (Standardabweichung) |  |

### IDS: Mittelwertveränderung der ARSA-Aktivität über die Visiten in ITT

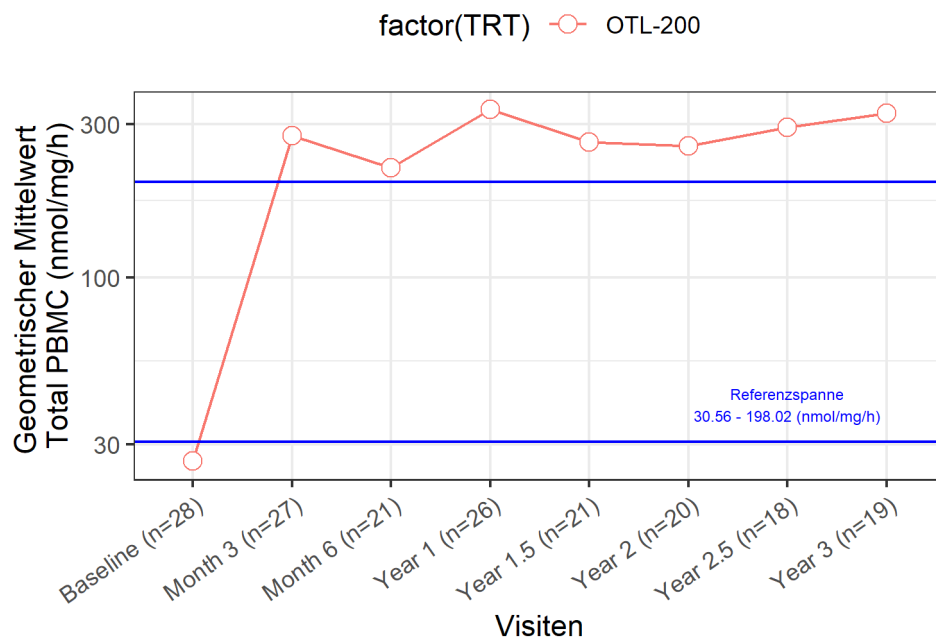


Abbildung 4-15: IDS – Ergebnisse für „Mittelwertveränderung der ARSA-Aktivität über die Zeit (bis Jahr 3)“, nicht randomisierte vergleichende Studien

Das LLOQ liegt bei 25,79 nmol/mg/h. Der Referenzbereich von erwachsenen Spendern liegt zwischen 30,56 nmol/mg/h und 198,02 nmol/mg/h, dargestellt anhand der blauen Linien in der Abbildung.

Bei allen mit OTL-200 behandelten Patienten des IDS wurde eine Rekonstitution der ARSA-Aktivität im hämatopoetischen System beobachtet. Zu Baseline waren die Werte unterhalb der Nachweisgrenze. Die mittlere ARSA-Aktivität stieg nach Baseline an und erreichte nach 3 Monaten den normalen Referenzbereich. Die Werte waren während der gesamten Dauer der Nachbeobachtung stabil im normalen Bereich oder darüber (siehe Abbildung 4-15).

Der Anstieg der ARSA-Aktivität war statistisch signifikant im Vergleich zu Baseline für Jahr 2 (Rate Ratio 10,91; 95 %-KI [5,576; 21,334];  $p < 0,0001$ ) und Jahr 3 (Rate Ratio 23,92 95 %-KI [12,046; 47,495];  $p < 0,0001$ ).

**Studie 201222**

Tabelle 4-118: Studie 201222 – Ergebnisse für „ARSA-Aktivität bis Jahr 3“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| <b>Studie 201222</b> | <b>OTL-200</b>                          |
|----------------------|---|
| <b>N</b>             | <b>20</b>                               |
| <b>Baseline</b>      |   |
| n (%)                | 19 (95)                                 |
| MW (SD)              | 25,91 (0,502)                           |
| Geometrisches Mittel | 25,90                                   |
| Median [Min; Max]    | 25,79 [25,79; 27,98]                    |
| LS MW (SE)           | 26,78 (0,51)                            |
| 95%-KI               | [9,030; 79,400]                         |
| Ratio (LS MD)        | NA                                      |
| <b>Monat 3</b>       |   |
| n (%)                | 20 (100)                                |
| MW (SD)              | 275,06 (278,332)                        |
| Geometrisches Mittel | 185,01                                  |
| Median [Min; Max]    | 143,41 [50,22; 1126,34]                 |
| LS MW (SE)           | 319,30 (0,51)                           |
| 95%-KI               | [107,695; 946,685]                      |
| Ratio (LS MD)        | 11,92 [4,499; 31,610] p = <b>0,0001</b> |
| <b>Monat 6</b>       |   |
| n (%)                | 16 (80)                                 |
| MW (SD)              | 153,06 (102,035)                        |
| Geometrisches Mittel | 121,05                                  |
| Median [Min; Max]    | 137,04 [25,79; 379,17]                  |
| LS MW (SE)           | 232,00 (0,52)                           |
| 95%-KI               | [77,338; 695,938]                       |
| Ratio (LS MD)        | 8,66 [2,940; 25,532] p = <b>0,0035</b>  |
| <b>Jahr 1</b>        |   |
| n (%)                | 17 (85)                                 |
| MW (SD)              | 304,31 (498,024)                        |
| Geometrisches Mittel | 156,15                                  |
| Median [Min; Max]    | 180,06 [46,30; 2126,50]                 |
| LS MW (SE)           | 235,39 (0,51)                           |
| 95%-KI               | [79,402; 697,843]                       |
| Ratio (LS MD)        | 8,79 [2,960; 26,107] p = <b>0,0035</b>  |

| <b>Studie 201222</b>  | <b>OTL-200</b>                          |
|---|---|
| <b>N</b>  | <b>20</b>                               |
| <b>Jahr 1,5</b>   |   |
| n (%)   | 17 (85)                                 |
| MW (SD)   | 406,67 (486,304)                        |
| Geometrisches Mittel  | 197,35                                  |
| Median [Min; Max]   | 213,50 [25,79; 1472,84]                 |
| LS MW (SE)  | 240,71 (0,51)                           |
| 95%-KI  | [80,793; 717,180]                       |
| Ratio (LS MD)   | 8,99 [3,001; 26,927] p = <b>0,0034</b>  |
| <b>Jahr 2</b>   |   |
| n (%)   | 16 (80)                                 |
| MW (SD)   | 287,31 (312,160)                        |
| Geometrisches Mittel  | 185,74                                  |
| Median [Min; Max]   | 183,53 [25,79; 1242,30]                 |
| LS MW (SE)  | 186,46 (0,52)                           |
| 95%-KI  | [62,564; 555,731]                       |
| Ratio (LS MD)   | 6,96 [2,322; 20,882] p = <b>0,0154</b>  |
| <b>Jahr 2,5</b>   |   |
| n (%)   | 15 (75)                                 |
| MW (SD)   | 453,75 (762,901)                        |
| Geometrisches Mittel  | 236,91                                  |
| Median [Min; Max]   | 228,57 [41,96; 3122,56]                 |
| LS MW (SE)  | 499,60 (0,52)                           |
| 95%-KI  | [166,488; 1499,178]                     |
| Ratio (LS MD)   | 18,66 [6,184; 56,294] p ≤ <b>0,0001</b> |
| <b>Jahr 3</b>   |   |
| n (%)   | 17 (85)                                 |
| MW (SD)   | 720,09 (1065,182)                       |
| Geometrisches Mittel  | 306,53                                  |
| Median [Min; Max]   | 281,85 [25,79; 3876,98]                 |
| LS MW (SE)  | 705,02 (0,51)                           |
| 95%-KI  | [237,805; 2090,173]                     |
| Ratio (LS MD)   | 26,33 [8,819; 78,611] p ≤ <b>0,0001</b> |
| KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not available; SE: Standard Error (Standardfehler); SD: Standard deviation (Standardabweichung); |   |

### 201222: Mittelwertveränderung der ARSA-Aktivität über die Visiten in ITT

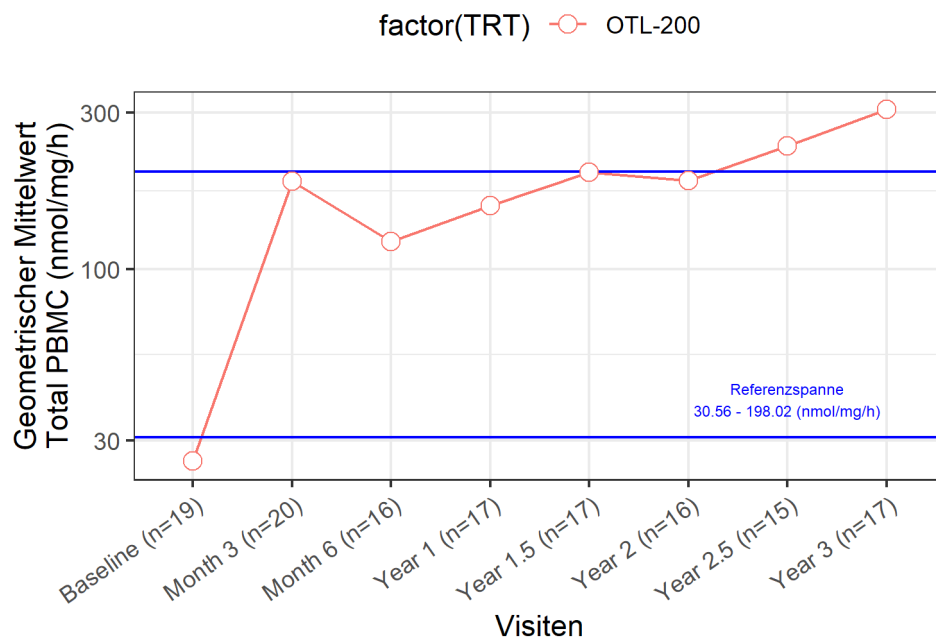


Abbildung 4-16: Studie 201222 – Ergebnisse für „Mittelwertveränderung ARSA-Aktivität über die Zeit (bis Jahr 3)“, nicht randomisierte vergleichende Studien

Das LLOQ liegt bei 25,79 nmol/mg/h. Der Referenzbereich von erwachsenen Spendern liegt zwischen 30,56 nmol/mg/h und 198,02 nmol/mg/h, dargestellt anhand der blauen Linien in der Abbildung.

Bei allen mit OTL-200 behandelten Patienten der Studie 201222 wurde eine Rekonstitution der ARSA-Aktivität im hämatopoetischen System beobachtet. Zu Baseline waren die Werte unterhalb der Nachweisgrenze. Die mittlere ARSA-Aktivität stieg nach Baseline an und erreichte nach 3 Monaten den normalen Referenzbereich. Die Werte waren während der gesamten Dauer der Nachbeobachtung stabil im normalen Bereich oder darüber.

Der Anstieg der ARSA-Aktivität war statistisch signifikant im Vergleich zu Baseline für Jahr 2 (Rate Ratio 6,96; 95 %-KI [2,322; 20,882];  $p = 0,0154$ ) und Jahr 3 (Rate Ratio 26,33; 95 %-KI [8,819; 78,611];  $p < 0,0001$ ).

**IDS/MSAS – Geschwisterkinder-Analyse**

Tabelle 4-119: IDS/MSAS – Ergebnisse für „ARSA-Aktivität bis Jahr 3“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| <b>IDS/MSAS</b>      | <b>OTL-200</b>                         |
|----------------------|--|
| <b>N</b>             | <b>12</b>                              |
| <b>Baseline</b>      |  |
| n (%)                | 12 (100)                               |
| MW (SD)              | 25,79 (0,000)                          |
| Geometrisches Mittel | 25,79                                  |
| Median [Min; Max]    | 25,79 [25,79; 25,79]                   |
| LS MW (SE)           | 25,77 (0,34)                           |
| 95%-KI               | [12,129; 54,770]                       |
| Ratio (LS MD)        | NA                                     |
| <b>Monat 3</b>       |  |
| n (%)                | 12 (100)                               |
| MW (SD)              | 419,55 (439,616)                       |
| Geometrisches Mittel | 241,56                                 |
| Median [Min; Max]    | 167,62 [60,98; 1320,06]                |
| LS MW (SE)           | 212,85 (0,34)                          |
| 95%-KI               | [100,170; 452,282]                     |
| Ratio (LS MD)        | 8,26 [4,455; 15,309] p ≤ <b>0,0001</b> |
| <b>Monat 6</b>       |  |
| n (%)                | 11 (92)                                |
| MW (SD)              | 291,90 (453,816)                       |
| Geometrisches Mittel | 164,56                                 |
| Median [Min; Max]    | 149,87 [36,81; 1626,59]                |
| LS MW (SE)           | 160,92 (0,34)                          |
| 95%-KI               | [75,034; 345,120]                      |
| Ratio (LS MD)        | 6,24 [3,231; 12,066] p ≤ <b>0,0001</b> |
| <b>Jahr 1</b>        |  |
| n (%)                | 12 (100)                               |
| MW (SD)              | 674,18 (1331,402)                      |
| Geometrisches Mittel | 200,02                                 |
| Median [Min; Max]    | 203,48 [46,30; 4486,10]                |
| LS MW (SE)           | 161,99 (0,34)                          |
| 95%-KI               | [76,238; 344,190]                      |
| Ratio (LS MD)        | 6,28 [3,269; 12,082] p ≤ <b>0,0001</b> |



| <b>IDS/MSAS</b>  | <b>OTL-200</b>                          |
|--|---|
| <b>N</b>   | <b>12</b>                               |
| <b>Jahr 1,5</b>  |   |
| n (%)  | 11 (92)                                 |
| MW (SD)  | 573,93 (591,903)                        |
| Geometrisches Mittel   | 301,61                                  |
| Median [Min; Max]  | 275,79 [28,08; 1697,62]                 |
| LS MW (SE)   | 200,51 (0,34)                           |
| 95%-KI   | [93,527; 429,871]                       |
| Ratio (LS MD)  | 7,78 [4,011; 15,088] p ≤ <b>0,0001</b>  |
| <b>Jahr 2</b>  |   |
| n (%)  | 10 (83)                                 |
| MW (SD)  | 348,77 (381,656)                        |
| Geometrisches Mittel   | 202,77                                  |
| Median [Min; Max]  | 192,36 [25,79; 1242,30]                 |
| LS MW (SE)   | 247,94 (0,35)                           |
| 95%-KI   | [114,194; 538,319]                      |
| Ratio (LS MD)  | 9,62 [4,902; 18,878] p ≤ <b>0,0001</b>  |
| <b>Jahr 2,5</b>  |   |
| n (%)  | 8 (67)                                  |
| MW (SD)  | 281,48 (210,802)                        |
| Geometrisches Mittel   | 217,18                                  |
| Median [Min; Max]  | 259,70 [78,08; 706,15]                  |
| LS MW (SE)   | 242,03 (0,37)                           |
| 95%-KI   | [105,384; 555,862]                      |
| Ratio (LS MD)  | 9,39 [4,543; 19,411] p ≤ <b>0,0001</b>  |
| <b>Jahr 3</b>  |   |
| n (%)  | 10 (83)                                 |
| MW (SD)  | 698,05 (1148,335)                       |
| Geometrisches Mittel   | 302,01                                  |
| Median [Min; Max]  | 311,46 [25,79; 3876,98]                 |
| LS MW (SE)   | 371,43 (0,36)                           |
| 95%-KI   | [166,114; 830,495]                      |
| Ratio (LS MD)  | 14,41 [7,146; 29,061] p ≤ <b>0,0001</b> |
| IDS: Integrated Data Set (Integrierte Analyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); Max: Maximum; Min: Minimum; MSAS: Matched Sibling Analysis Set; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; SE: Standard Error (Standardfehler); SD: Standard deviation (Standardabweichung); |   |

### IDS: Mittelwertveränderung der ARSA-Aktivität über die Visiten in MSAS

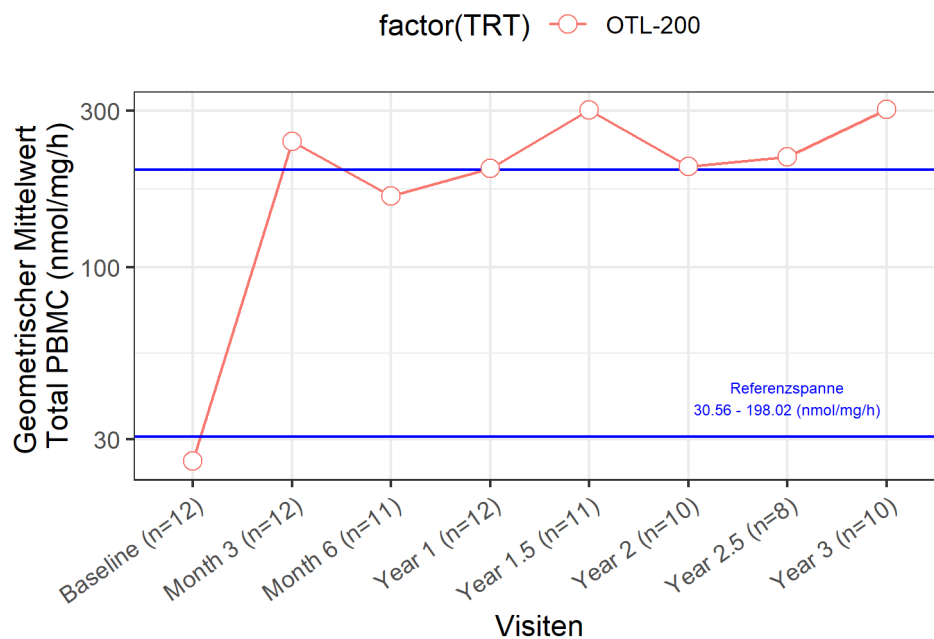


Abbildung 4-17: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Mittelwertveränderung ARSA-Aktivität über die Zeit (bis Jahr 3)“, nicht randomisierte vergleichende Studien

Das LLOQ liegt bei 25,79 nmol/mg/h. Der Referenzbereich von erwachsenen Spendern liegt zwischen 30,56 nmol/mg/h und 198,02 nmol/mg/h, dargestellt anhand der blauen Linien in der Abbildung.

Die Rekonstitution der ARSA-Aktivität im hämatopoetischen System wird in der Analyse des MSAS der IDS bestätigt. Die mittlere ARSA-Aktivität stieg bei den behandelten Geschwisterkindern nach Baseline an und erreichte nach 3 Monaten den normalen Referenzbereich. Die Werte waren während der gesamten Dauer der Nachbeobachtung stabil im normalen Bereich oder darüber.

Der Anstieg der ARSA-Aktivität war statistisch signifikant im Vergleich zu Baseline für Jahr 2 (Rate Ratio 9,62; 95 %-KI [4,902; 18,878];  $p < 0,0001$ ) und Jahr 3 (Rate Ratio 14,41; 95 %-KI [7,146; 29,061];  $p < 0,0001$ ).

Die Ergebnisse des MSAS der Geschwisterkinder-Analyse der Studie 201222 werden im Anhang 4-H dargestellt.

**Langzeitdaten zur ARSA-Aktivität bis Jahr 7****IDS – Langzeitdaten**

Tabelle 4-120: IDS – Ergebnisse für „Langzeitdaten ARSA-Aktivität bis Jahr 7“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| <b>IDS</b>           | <b>OTL-200</b>                          |
|----------------------|---|
| <b>N</b>             | <b>29</b>                               |
| <b>Baseline</b>      |   |
| n (%)                | 28 (97)                                 |
| MW (SD)              | 26,94 (5,171)                           |
| geometrisches Mittel | 26,63                                   |
| Median [Min; Max]    | 25,79 [25,79; 53,13]                    |
| LS MW (SE)           | 26,26 (0,21)                            |
| 95%-KI               | [17,467; 39,490]                        |
| Ratio (LS MD)        | NA                                      |
| <b>Monat 3</b>       |   |
| n (%)                | 27 (93)                                 |
| MW (SD)              | 464,66 (471,304)                        |
| geometrisches Mittel | 275,96                                  |
| Median [Min; Max]    | 258,34 [50,22; 1564,00]                 |
| LS MW (SE)           | 302,98 (0,24)                           |
| 95%-KI               | [189,905; 483,398]                      |
| Ratio (LS MD)        | 11,54 [6,205; 21,449] p ≤ <b>0,0001</b> |
| <b>Monat 6</b>       |   |
| n (%)                | 21 (72)                                 |
| MW (SD)              | 509,75 (742,857)                        |
| geometrisches Mittel | 219,47                                  |
| Median [Min; Max]    | 155,62 [25,79; 2612,37]                 |
| LS MW (SE)           | 204,74 (0,25)                           |
| 95%-KI               | [126,042; 332,569]                      |

| <b>IDS</b>           | <b>OTL-200</b>                          |
|----------------------|---|
| Ratio (LS MD)        | 7,80 [4,136; 14,693] p ≤ <b>0,0001</b>  |
| <b>Monat 9</b>       |   |
| n (%)                | 22 (76)                                 |
| MW (SD)              | 495,54 (714,605)                        |
| geometrisches Mittel | 205,56                                  |
| Median [Min; Max]    | 210,37 [25,79; 2513,29]                 |
| LS MW (SE)           | 263,87 (0,25)                           |
| 95%-KI               | [160,149; 434,755]                      |
| Ratio (LS MD)        | 10,05 [5,273; 19,145] p ≤ <b>0,0001</b> |
| <b>Jahr 1</b>        |   |
| n (%)                | 26 (90)                                 |
| MW (SD)              | 1184,16 (1874,857)                      |
| geometrisches Mittel | 334,05                                  |
| Median [Min; Max]    | 226,75 [46,30; 6466,87]                 |
| LS MW (SE)           | 282,89 (0,22)                           |
| 95%-KI               | [181,602; 440,685]                      |
| Ratio (LS MD)        | 10,77 [5,898; 19,673] p ≤ <b>0,0001</b> |
| <b>Jahr 1,5</b>      |   |
| n (%)                | 21 (72)                                 |
| MW (SD)              | 647,38 (955,480)                        |
| geometrisches Mittel | 264,36                                  |
| Median [Min; Max]    | 249,90 [25,79; 4129,56]                 |
| LS MW (SE)           | 303,64 (0,31)                           |
| 95%-KI               | [163,875; 562,603]                      |
| Ratio (LS MD)        | 11,56 [5,519; 24,218] p ≤ <b>0,0001</b> |
| <b>Jahr 2</b>        |   |
| n (%)                | 20 (69)                                 |

| <b>IDS</b>           | <b>OTL-200</b>                          |
|----------------------|---|
| MW (SD)              | 667,68 (1309,562)                       |
| geometrisches Mittel | 257,03                                  |
| Median [Min; Max]    | 210,62 [25,79; 5842,94]                 |
| LS MW (SE)           | 262,18 (0,31)                           |
| 95%-KI               | [140,941; 487,691]                      |
| Ratio (LS MD)        | 9,98 [4,750; 20,979] p ≤ <b>0,0001</b>  |
| <b>Jahr 2,5</b>      |   |
| n (%)                | 18 (62)                                 |
| MW (SD)              | 795,35 (1557,160)                       |
| geometrisches Mittel | 293,56                                  |
| Median [Min; Max]    | 259,70 [41,96; 6340,48]                 |
| LS MW (SE)           | 399,12 (0,33)                           |
| 95%-KI               | [209,766; 759,388]                      |
| Ratio (LS MD)        | 15,20 [7,095; 32,549] p ≤ <b>0,0001</b> |
| <b>Jahr 3</b>        |   |
| n (%)                | 19 (66)                                 |
| MW (SD)              | 736,10 (1031,007)                       |
| geometrisches Mittel | 325,35                                  |
| Median [Min; Max]    | 281,85 [25,79; 3876,98]                 |
| LS MW (SE)           | 449,32 (0,32)                           |
| 95%-KI               | [239,112; 844,337]                      |
| Ratio (LS MD)        | 17,11 [8,072; 36,262] p ≤ <b>0,0001</b> |
| <b>Jahr 3,5</b>      |   |
| n (%)                | 11 (38)                                 |
| MW (SD)              | 350,40 (245,864)                        |
| geometrisches Mittel | 252,90                                  |
| Median [Min; Max]    | 406,15 [31,15; 886,31]                  |

| <b>IDS</b>           | <b>OTL-200</b>          |
|----------------------|-------------------------|
| LS MW (SE)           | NA (NA)                 |
| 95%-KI               | [NA; NA]                |
| Ratio (LS MD)        | NA [NA; NA] p = NA      |
| <b>Jahr 4</b>        |                         |
| n (%)                | 11 (38)                 |
| MW (SD)              | 420,38 (306,981)        |
| geometrisches Mittel | 317,66                  |
| Median [Min; Max]    | 328,97 [36,41; 1099,11] |
| LS MW (SE)           | NA (NA)                 |
| 95%-KI               | [ NA; NA]               |
| Ratio (LS MD)        | NA [NA; NA] p = NA      |
| <b>Jahr 4,5</b>      |                         |
| n (%)                | 8 (28)                  |
| MW (SD)              | 424,16 (330,884)        |
| geometrisches Mittel | 318,84                  |
| Median [Min; Max]    | 336,06 [82,61; 952,66]  |
| LS MW (SE)           | NA (NA)                 |
| 95%-KI               | [NA; NA]                |
| Ratio (LS MD)        | NA [NA; NA] p = NA      |
| <b>Jahr 5</b>        |                         |
| n (%)                | 7 (24)                  |
| MW (SD)              | 502,50 (305,666)        |
| geometrisches Mittel | 354,51                  |
| Median [Min; Max]    | 510,91 [27,58; 979,43]  |
| LS MW (SE)           | NA (NA)                 |
| 95%-KI               | [NA; NA]                |
| Ratio (LS MD)        | NA [NA; NA] p = NA      |

| <b>IDS</b>           | <b>OTL-200</b>           |
|----------------------|--------------------------|
| <b>Jahr 5,5</b>      |                          |
| n (%)                | 4 (14)                   |
| MW (SD)              | 836,02 (502,715)         |
| geometrisches Mittel | 679,86                   |
| Median [Min; Max]    | 852,08 [205,36; 1434,55] |
| LS MW (SE)           | NA (NA)                  |
| 95%-KI               | [NA; NA]                 |
| Ratio (LS MD)        | NA [NA; NA] p = NA       |
| <b>Jahr 6</b>        |                          |
| n (%)                | 4 (14)                   |
| MW (SD)              | 422,15 (381,295)         |
| geometrisches Mittel | 305,96                   |
| Median [Min; Max]    | 311,61 [95,36; 970,04]   |
| LS MW (SE)           | NA (NA)                  |
| 95%-KI               | [NA; NA]                 |
| Ratio (LS MD)        | NA [NA; NA] p = NA       |
| <b>Jahr 6,5</b>      |                          |
| n (%)                | 3 (10)                   |
| MW (SD)              | 999,60 (819,149)         |
| geometrisches Mittel | 708,51                   |
| Median [Min; Max]    | 958,36 [201,85; 1838,59] |
| LS MW (SE)           | NA (NA)                  |
| 95%-KI               | [NA; NA]                 |
| Ratio (LS MD)        | NA [NA; NA] p = NA       |
| <b>Jahr 7</b>        |                          |
| n (%)                | 3 (10)                   |
| MW (SD)              | 1047,43 (243,759)        |

| IDS                  | OTL-200                   |
|----------------------|---------------------------|
| geometrisches Mittel | 1026,51                   |
| Median [Min; Max]    | 1158,95 [767,86; 1215,48] |
| LS MW (SE)           | NA (NA)                   |
| 95%-KI               | [NA; NA]                  |
| Ratio (LS MD)        | NA [NA; NA] p = NA        |

IDS: Integrated Data Set (Integrierte Analyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; SE: Standard Error (Standardfehler); SD: Standard deviation (Standardabweichung)

### IDS: Mittelwertveränderung der ARSA-Aktivität über die Visiten in ITT

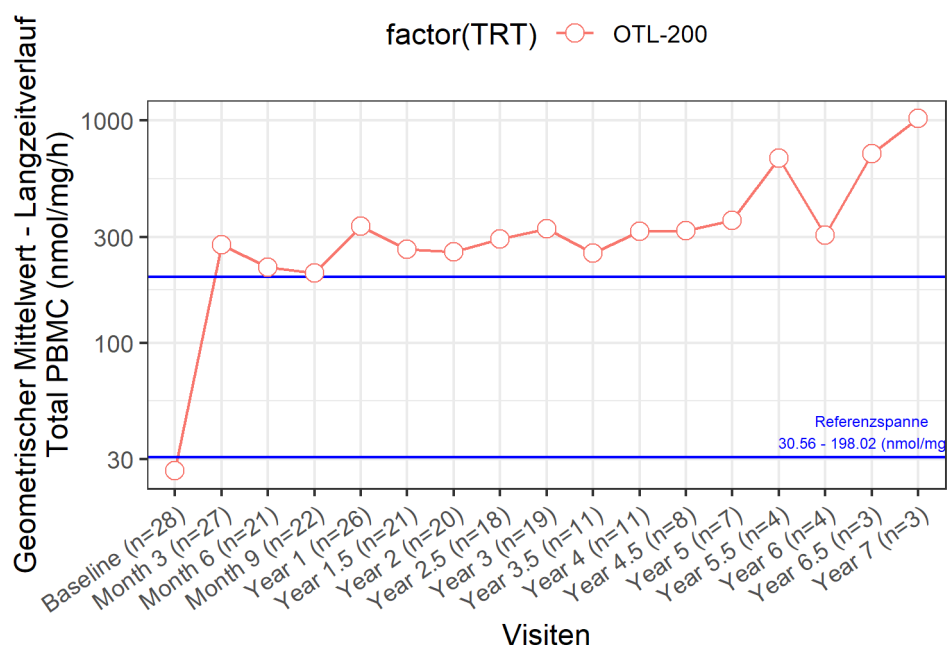


Abbildung 4-18: IDS – Ergebnisse für „Mittelwertveränderung ARSA-Aktivität über die Zeit (bis Jahr 7)“, nicht randomisierte vergleichende Studien

Das LLOQ liegt bei 25,79 nmol/mg/h. Der Referenzbereich von erwachsenen Spendern liegt zwischen 30,56 nmol/mg/h und 198,02 nmol/mg/h, dargestellt anhand der blauen Linien in der Abbildung.

Die Ergebnisse der Mittelwertveränderung der ARSA-Aktivität bis Jahr 7 im IDS zeigen, dass eine einmalige intravenöse Verabreichung von OTL-200 zu einer Rekonstitution der



ARSA-Aktivität innerhalb des normalen Referenzbereichs führt und während der gesamten Dauer der Nachbeobachtung stabil im normalen Bereich oder darüber liegt.

Nach einem erfolgreichen und stabilen Engraftment bei dem Patienten wird davon ausgegangen, dass die Wirkung des Produkts dauerhaft bestehen bleibt [3].

### Studie 20122 – Langzeitdaten

Tabelle 4-121: Studie 201222 – Ergebnisse für „Langzeitdaten ARSA-Aktivität bis Jahr 7“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie 201222        | OTL-200                 |
|----------------------|-------------------------|
| N                    | 20                      |
| <b>Baseline</b>      |                         |
| n (%)                | 19 (95)                 |
| MW (SD)              | 25,91 (0,502)           |
| geometrisches Mittel | 25,90                   |
| Median [Min; Max]    | 25,79 [25,79; 27,98]    |
| LS MW (SE)           | 26,86 (0,52)            |
| 95%-KI               | [9,553; 75,540]         |
| Ratio (LS MD)        | NA                      |
| <b>Monat 3</b>       |                         |
| n (%)                | 20 (100)                |
| MW (SD)              | 275,06 (278,332)        |
| geometrisches Mittel | 185,01                  |
| Median [Min; Max]    | 143,41 [50,22; 1126,34] |
| LS MW (SE)           | 324,35 (0,52)           |
| 95%-KI               | [115,341; 912,087]      |
| Ratio (LS MD)        | NA                      |
| <b>Monat 6</b>       |                         |
| n (%)                | 16 (80)                 |
| MW (SD)              | 153,06 (102,035)        |
| geometrisches Mittel | 121,05                  |
| Median [Min; Max]    | 137,04 [25,79; 379,17]  |
| LS MW (SE)           | 200,49 (0,53)           |
| 95%-KI               | [69,956; 574,593]       |
| Ratio (LS MD)        | NA                      |
| <b>Monat 9</b>       |                         |

| <b>Studie 201222</b> | <b>OTL-200</b>          |
|----------------------|-------------------------|
| <b>N</b>             | <b>20</b>               |
| n (%)                | 18 (90)                 |
| MW (SD)              | 241,93 (220,788)        |
| geometrisches Mittel | 148,68                  |
| Median [Min; Max]    | 173,49 [25,79; 721,13]  |
| LS MW (SE)           | 380,96 (0,52)           |
| 95%-KI               | [135,472; 1071,282]     |
| Ratio (LS MD)        | NA                      |
| <b>Jahr 1</b>        |                         |
| n (%)                | 17 (85)                 |
| MW (SD)              | 304,31 (498,024)        |
| geometrisches Mittel | 156,15                  |
| Median [Min; Max]    | 180,06 [46,30; 2126,50] |
| LS MW (SE)           | 231,94 (0,52)           |
| 95%-KI               | [82,480; 652,235]       |
| Ratio (LS MD)        | NA                      |
| <b>Jahr 1,5</b>      |                         |
| n (%)                | 17 (85)                 |
| MW (SD)              | 406,67 (486,304)        |
| geometrisches Mittel | 197,35                  |
| Median [Min; Max]    | 213,50 [25,79; 1472,84] |
| LS MW (SE)           | 271,15 (0,53)           |
| 95%-KI               | [95,638; 768,750]       |
| Ratio (LS MD)        | NA                      |
| <b>Jahr 2</b>        |                         |
| n (%)                | 16 (80)                 |
| MW (SD)              | 287,31 (312,160)        |
| geometrisches Mittel | 185,74                  |
| Median [Min; Max]    | 183,53 [25,79; 1242,30] |
| LS MW (SE)           | 174,37 (0,53)           |
| 95%-KI               | [61,504; 494,375]       |
| Ratio (LS MD)        | NA                      |
| <b>Jahr 2,5</b>      |                         |

| <b>Studie 201222</b> | <b>OTL-200</b>          |
|----------------------|-------------------------|
| <b>N</b>             | <b>20</b>               |
| n (%)                | 15 (75)                 |
| MW (SD)              | 453,75 (762,901)        |
| geometrisches Mittel | 236,91                  |
| Median [Min; Max]    | 228,57 [41,96; 3122,56] |
| LS MW (SE)           | 463,40 (0,53)           |
| 95%-KI               | [161,691; 1328,063]     |
| Ratio (LS MD)        | NA                      |
| <b>Jahr 3</b>        |                         |
| n (%)                | 17 (85)                 |
| MW (SD)              | 720,09 (1065,182)       |
| geometrisches Mittel | 306,53                  |
| Median [Min; Max]    | 281,85 [25,79; 3876,98] |
| LS MW (SE)           | 699,17 (0,52)           |
| 95%-KI               | [248,631; 1966,115]     |
| Ratio (LS MD)        | NA                      |
| <b>Jahr 3,5</b>      |                         |
| n (%)                | 10 (50)                 |
| MW (SD)              | 344,82 (258,430)        |
| geometrisches Mittel | 241,20                  |
| Median [Min; Max]    | 357,23 [31,15; 886,31]  |
| LS MW (SE)           | NA (NA)                 |
| 95%-KI               | [NA; NA]                |
| Ratio (LS MD)        | NA                      |
| <b>Jahr 4</b>        |                         |
| n (%)                | 11 (55)                 |
| MW (SD)              | 420,38 (306,981)        |
| geometrisches Mittel | 317,66                  |
| Median [Min; Max]    | 328,97 [36,41; 1099,11] |
| LS MW (SE)           | NA (NA)                 |
| 95%-KI               | [NA; NA]                |
| Ratio (LS MD)        | NA                      |
| <b>Jahr 4,5</b>      |                         |

| <b>Studie 201222</b> | <b>OTL-200</b>           |
|----------------------|--------------------------|
| <b>N</b>             | <b>20</b>                |
| n (%)                | 7 (35)                   |
| MW (SD)              | 348,66 (273,000)         |
| geometrisches Mittel | 272,69                   |
| Median [Min; Max]    | 314,09 [82,61; 911,77]   |
| LS MW (SE)           | NA (NA)                  |
| 95%-KI               | [NA; NA]                 |
| Ratio (LS MD)        | NA                       |
| <b>Jahr 5</b>        |                          |
| n (%)                | 7 (35)                   |
| MW (SD)              | 502,50 (305,666)         |
| geometrisches Mittel | 354,51                   |
| Median [Min; Max]    | 510,91 [27,58; 979,43]   |
| LS MW (SE)           | NA (NA)                  |
| 95%-KI               | [NA; NA]                 |
| Ratio (LS MD)        | NA                       |
| <b>Jahr 5,5</b>      |                          |
| n (%)                | 4 (20)                   |
| MW (SD)              | 836,02 (502,715)         |
| geometrisches Mittel | 679,86                   |
| Median [Min; Max]    | 852,08 [205,36; 1434,55] |
| LS MW (SE)           | NA (NA)                  |
| 95%-KI               | [NA; NA]                 |
| Ratio (LS MD)        | NA                       |
| <b>Jahr 6</b>        |                          |
| n (%)                | 4 (20)                   |
| MW (SD)              | 422,15 (381,295)         |
| geometrisches Mittel | 305,96                   |
| Median [Min; Max]    | 311,61 [95,36; 970,04]   |
| LS MW (SE)           | NA (NA)                  |
| 95%-KI               | [NA; NA]                 |
| Ratio (LS MD)        | NA                       |
| <b>Jahr 6,5</b>      |                          |

| <b>Studie 201222</b>   | <b>OTL-200</b>            |
|--|---------------------------|
| <b>N</b>   | <b>20</b>                 |
| n (%)  | 3 (15)                    |
| MW (SD)  | 999,60 (819,149)          |
| geometrisches Mittel   | 708,51                    |
| Median [Min; Max]  | 958,36 [201,85; 1838,59]  |
| LS MW (SE)   | NA (NA)                   |
| 95%-KI   | [NA; NA]                  |
| Ratio (LS MD)  | NA                        |
| <b>Jahr 7</b>  |                           |
| n (%)  | 3 (15)                    |
| MW (SD)  | 1047,43 (243,759)         |
| geometrisches Mittel   | 1026,51                   |
| Median [Min; Max]  | 1158,95 [767,86; 1215,48] |
| LS MW (SE)   | NA (NA)                   |
| 95%-KI   | [ NA; NA]                 |
| Ratio (LS MD)  | NA                        |
| KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; SE: Standard Error (Standardfehler); SD: Standard deviation (Standardabweichung); |                           |

### 201222: Mittelwertveränderung der ARSA-Aktivität über die Visiten in ITT

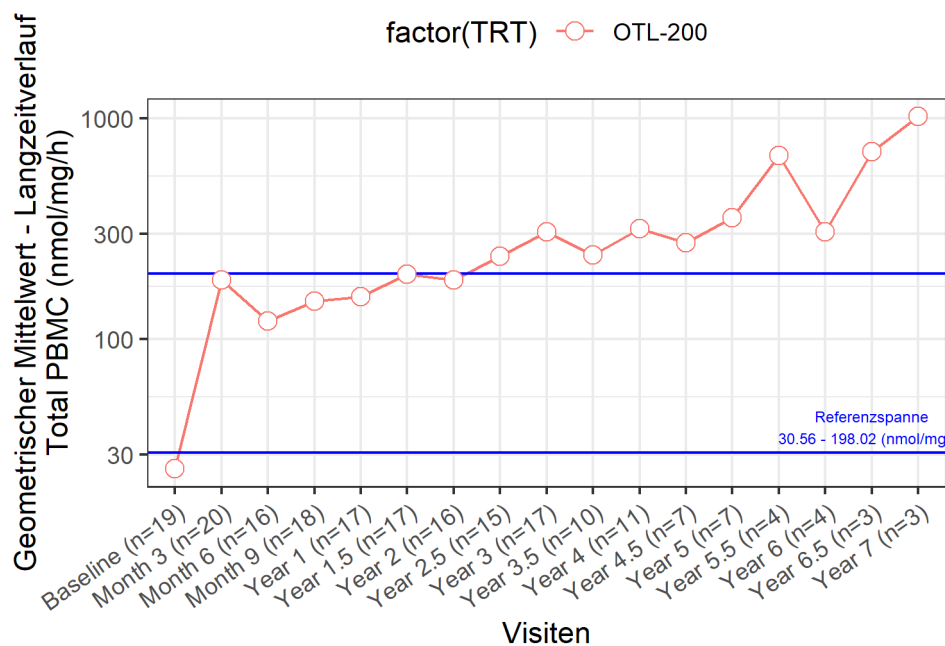


Abbildung 4-19: Studie 201222 – Ergebnisse für „Mittelwertveränderung ARSA-Aktivität über die Zeit (bis Jahr 7)“, nicht randomisierte vergleichende Studien

Das LLOQ liegt bei 25,79 nmol/mg/h. Der Referenzbereich von erwachsenen Spendern liegt zwischen 30,56 nmol/mg/h und 198,02 nmol/mg/h, dargestellt anhand der blauen Linien in der Abbildung.

Die Ergebnisse der Mittelwertveränderung der ARSA-Aktivität bis Jahr 7 in der Studie 201222 zeigen, dass eine einmalige intravenöse Verabreichung von OTL-200 zu einer Rekonstitution der ARSA-Aktivität innerhalb des normalen Referenzbereichs führt und während der gesamten Dauer der Nachbeobachtung stabil im normalen Bereich oder darüber liegt. Nach einem erfolgreichen und stabilen Engraftment bei dem Patienten wird davon ausgegangen, dass die Wirkung des Produkts dauerhaft bestehen bleibt [3].

**IDS/MSAS – Langzeitdaten Geschwisterkinder-Analyse**

Tabelle 4-122: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Langzeitdaten ARSA-Aktivität bis Jahr 7“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| IDS/MSAS             | OTL-200                 |
|----------------------|-------------------------|
| <b>N</b>             | <b>12</b>               |
| <b>Baseline</b>      |                         |
| n (%)                | 12 (100)                |
| MW (SD)              | 25,79 (0,000)           |
| geometrisches Mittel | 25,79                   |
| Median [Min; Max]    | 25,79 [25,79; 25,79]    |
| LS MW (SE)           | 25,79 (0,33)            |
| 95%-KI               | [13,523; 49,186]        |
| Ratio (LS MD)        | NA                      |
| <b>Monat 3</b>       |                         |
| n (%)                | 12 (100)                |
| MW (SD)              | 419,55 (439,616)        |
| geometrisches Mittel | 241,56                  |
| Median [Min; Max]    | 167,62 [60,98; 1320,06] |
| LS MW (SE)           | 214,05 (0,33)           |
| 95%-KI               | [112,234; 408,229]      |
| Ratio (LS MD)        | NA                      |
| <b>Monat 6</b>       |                         |
| n (%)                | 11 (92)                 |
| MW (SD)              | 291,90 (453,816)        |
| geometrisches Mittel | 164,56                  |
| Median [Min; Max]    | 149,87 [36,81; 1626,59] |
| LS MW (SE)           | 148,77 (0,33)           |
| 95%-KI               | [76,827; 288,067]       |
| Ratio (LS MD)        | NA                      |
| <b>Monat 9</b>       |                         |
| n (%)                | 11 (92)                 |
| MW (SD)              | 244,14 (157,106)        |
| geometrisches Mittel | 187,37                  |
| Median [Min; Max]    | 212,20 [25,79; 540,54]  |

| <b>IDS/MSAS</b>      | <b>OTL-200</b>          |
|----------------------|-------------------------|
| <b>N</b>             | <b>12</b>               |
| LS MW (SE)           | 187,97 (0,33)           |
| 95%-KI               | [97,075; 363,985]       |
| Ratio (LS MD)        | NA                      |
| <b>Jahr 1</b>        |                         |
| n (%)                | 12 (100)                |
| MW (SD)              | 674,18 (1331,402)       |
| geometrisches Mittel | 200,02                  |
| Median [Min; Max]    | 203,48 [46,30; 4486,10] |
| LS MW (SE)           | 160,99 (0,33)           |
| 95%-KI               | [84,414; 307,041]       |
| Ratio (LS MD)        | NA                      |
| <b>Jahr 1,5</b>      |                         |
| n (%)                | 11 (92)                 |
| MW (SD)              | 573,93 (591,903)        |
| geometrisches Mittel | 301,61                  |
| Median [Min; Max]    | 275,79 [28,08; 1697,62] |
| LS MW (SE)           | 226,43 (0,33)           |
| 95%-KI               | [116,934; 438,449]      |
| Ratio (LS MD)        | NA                      |
| <b>Jahr 2</b>        |                         |
| n (%)                | 10 (83)                 |
| MW (SD)              | 348,77 (381,656)        |
| geometrisches Mittel | 202,77                  |
| Median [Min; Max]    | 192,36 [25,79; 1242,30] |
| LS MW (SE)           | 207,09 (0,34)           |
| 95%-KI               | [104,859; 408,997]      |
| Ratio (LS MD)        | NA                      |
| <b>Jahr 2,5</b>      |                         |
| n (%)                | 8 (67)                  |
| MW (SD)              | 281,48 (210,802)        |
| geometrisches Mittel | 217,18                  |
| Median [Min; Max]    | 259,70 [78,08; 706,15]  |



| <b>IDS/MSAS</b>      | <b>OTL-200</b>          |
|----------------------|-------------------------|
| <b>N</b>             | <b>12</b>               |
| LS MW (SE)           | 211,87 (0,39)           |
| 95%-KI               | [98,102; 457,559]       |
| Ratio (LS MD)        | NA                      |
| <b>Jahr 3</b>        |                         |
| n (%)                | 10 (83)                 |
| MW (SD)              | 698,05 (1148,335)       |
| geometrisches Mittel | 302,01                  |
| Median [Min; Max]    | 311,46 [25,79; 3876,98] |
| LS MW (SE)           | 311,24 (0,37)           |
| 95%-KI               | [150,360; 644,258]      |
| Ratio (LS MD)        | NA                      |
| <b>Jahr 3,5</b>      |                         |
| n (%)                | 7 (58)                  |
| MW (SD)              | 397,37 (272,139)        |
| geometrisches Mittel | 307,56                  |
| Median [Min; Max]    | 429,07 [82,34; 886,31]  |
| LS MW (SE)           | 319,70 (0,44)           |
| 95%-KI               | [132,330; 772,380]      |
| Ratio (LS MD)        | NA                      |
| <b>Jahr 4</b>        |                         |
| n (%)                | 7 (58)                  |
| MW (SD)              | 512,93 (357,000)        |
| geometrisches Mittel | 361,90                  |
| Median [Min; Max]    | 446,92 [36,41; 1099,11] |
| LS MW (SE)           | 347,80 (0,57)           |
| 95%-KI               | [111,369; 1086,143]     |
| Ratio (LS MD)        | NA                      |
| <b>Jahr 4,5</b>      |                         |
| n (%)                | 5 (42)                  |
| MW (SD)              | 388,22 (314,775)        |
| geometrisches Mittel | 294,45                  |
| Median [Min; Max]    | 314,09 [82,61; 911,77]  |

| <b>IDS/MSAS</b>      | <b>OTL-200</b>            |
|----------------------|---------------------------|
| <b>N</b>             | <b>12</b>                 |
| LS MW (SE)           | NA (NA)                   |
| 95%-KI               | [NA; NA]                  |
| Ratio (LS MD)        | NA                        |
| <b>Jahr 5</b>        |                           |
| n (%)                | 4 (33)                    |
| MW (SD)              | 573,23 (407,427)          |
| geometrisches Mittel | 322,53                    |
| Median [Min; Max]    | 642,96 [27,58; 979,43]    |
| LS MW (SE)           | NA (NA)                   |
| 95%-KI               | [NA; NA]                  |
| Ratio (LS MD)        | NA                        |
| <b>Jahr 5,5</b>      |                           |
| n (%)                | 4 (33)                    |
| MW (SD)              | 836,02 (502,715)          |
| geometrisches Mittel | 679,86                    |
| Median [Min; Max]    | 852,08 [205,36; 1434,55]  |
| LS MW (SE)           | NA (NA)                   |
| 95%-KI               | [NA; NA]                  |
| Ratio (LS MD)        | NA                        |
| <b>Jahr 6</b>        |                           |
| n (%)                | 3 (25)                    |
| MW (SD)              | 442,77 (464,252)          |
| geometrisches Mittel | 289,72                    |
| Median [Min; Max]    | 262,90 [95,36; 970,04]    |
| LS MW (SE)           | NA (NA)                   |
| 95%-KI               | [NA; NA]                  |
| Ratio (LS MD)        | NA                        |
| <b>Jahr 6,5</b>      |                           |
| n (%)                | 2 (17)                    |
| MW (SD)              | 1020,22 (1157,350)        |
| geometrisches Mittel | 609,20                    |
| Median [Min; Max]    | 1020,22 [201,85; 1838,59] |

| IDS/MSAS   | OTL-200                   |
|--|---------------------------|
| N  | 12                        |
| LS MW (SE)   | NA (NA)                   |
| 95%-KI   | [NA; NA]                  |
| Ratio (LS MD)  | NA                        |
| <b>Jahr 7</b>  |                           |
| n (%)  | 3 (25)                    |
| MW (SD)  | 1047,43 (243,759)         |
| geometrisches Mittel   | 1026,51                   |
| Median [Min; Max]  | 1158,95 [767,86; 1215,48] |
| LS MW (SE)   | NA (NA)                   |
| 95%-KI   | [NA; NA]                  |
| Ratio (LS MD)  | NA                        |
| IDS: Integrated Data Set (Integrierte Analyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); Max: Maximum; Min: Minimum; MSAS: Matched Sibling Analysis Set; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; SE: Standard Error (Standardfehler); SD: Standard deviation (Standardabweichung); |                           |

### IDS: Mittelwertveränderung der ARSA-Aktivität über die Visiten in MSAS

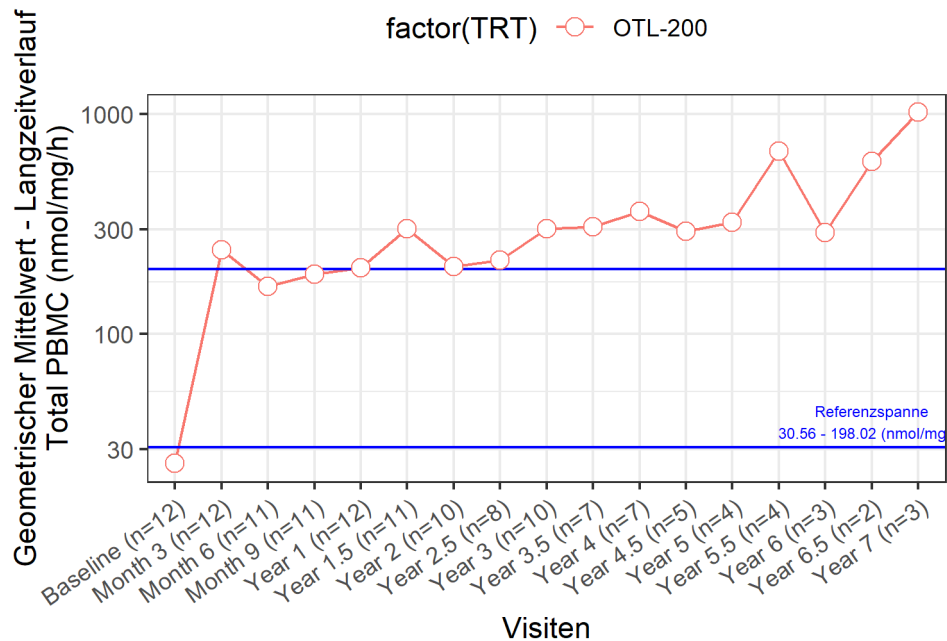


Abbildung 4-20: IDS/MSAS – Ergebnisse für „Mittelwertveränderung ARSA-Aktivität über die Zeit (bis Jahr 7)“, nicht randomisierte vergleichende Studien

Das LLOQ liegt bei 25,79 nmol/mg/h. Der Referenzbereich von erwachsenen Spendern liegt zwischen 30,56 nmol/mg/h und 198,02 nmol/mg/h, dargestellt anhand der blauen Linien in der Abbildung.

Die Ergebnisse der Mittelwertveränderung der ARSA-Aktivität bis Jahr 7 im MSAS des IDS zeigen, dass eine einmalige intravenöse Verabreichung von OTL-200 zu einer Rekonstitution der ARSA-Aktivität innerhalb des normalen Referenzbereichs führt und während der gesamten Dauer der Nachbeobachtung stabil im normalen Bereich oder darüber liegt.

Nach einem erfolgreichen und stabilen Engraftment bei dem Patienten wird davon ausgegangen, dass die Wirkung des Produkts dauerhaft bestehen bleibt [3].

Die Langzeitdaten des MSAS der Geschwisterkinder-Analyse der Studie 201222 werden im Anhang 4-H dargestellt.

**4.3.2.2.3.8 UE – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Tabelle 4-123: Operationalisierung des Endpunkts „UE“

| Studie  | Operationalisierung  |
|---|--|
| IDS*<br>+<br>Studie<br>201222   | <p>Als unerwünschtes Ereignis (UE) wurde jedes unerwünschte medizinische Ereignis definiert, welches während der klinischen Studie auftrat. Es musste nicht zwingend ein kausaler Zusammenhang zur Studienmedikation bestehen. Abnormale Laborwerte oder Testergebnisse stellten nur dann ein UE dar, wenn dadurch klinische Zeichen oder Symptome auftraten oder sie einer Therapie bedurften. UE wurden durch den Patienten berichtet oder durch Fragen des Untersuchers oder durch andere Maßnahmen erfasst. Der Untersucher und das Studienpersonal waren verantwortlich für die Feststellung, Dokumentation und den Bericht von Ereignissen, die der Definition eines UE entsprachen. Folgende Informationen zu UE wurden erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dauer (Datum für Beginn und Ende)</li> <li>• Schweregrad (mild, moderat, schwer)</li> <li>• Kausalzusammenhang (sinnvolle Möglichkeit ja/nein)</li> <li>• Unternommene Maßnahmen und Ergebnis</li> </ul> <p><u>Population</u><br/>Für die Auswertung der Verträglichkeit von OTL-200 wurde die <i>Safety Population</i> des IDS herangezogen (siehe Definition in Abschnitt 4.3.2.2.1).</p> <p><u>Erhebungszeitraum</u><br/>Die Erfassung der Anzahl und des Anteils von UE erfolgte mit Beginn der Konditionierung vor der Anwendung von OTL-200 bis zum Zeitpunkt des Datenschnittes.<br/>Zeitpunkte für den Datenschnitt der Sicherheitsdaten waren der 30. März 2018 (Zulassungsstudie 201222) und der 5. Januar bzw. 5. Dezember 2018 für die EAPs.</p> <p><u>Statistik/Darstellung der Ergebnisse</u><br/>Die Ergebnisse für UE wurden ausschließlich deskriptiv dargestellt, da keine Daten zu UE für Patienten mit natürlichem Krankheitsverlauf vorliegen. Im Folgenden werden die UE nach Systemorganklasse (kodiert nach MedDRA Version 21.0), Preferred Term und Schweregrad tabellarisch mit Anzahl und Anteil der betroffenen Patienten dargestellt.<br/>Als schwere UE wurden diejenigen Ereignisse gewertet, die nach den Kriterien der CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) als Grad 3 oder höher eingestuft wurden. Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben UE werden nur einmal in der jeweiligen Systemorganklasse bzw. für den jeweiligen Preferred Term gezählt.</p> |
| <p>* Die Ergebnisse des Evidenzkörpers werden anhand des IDS dargestellt. Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation (Kinder in der frühen Phase der im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden MLD), der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien [4]. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt.<br/>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> |  |

Für die Darstellung nach Organsystem und Einzelereignissen liegt die Grenze von 10 % bzw. 5 % der Patienten in einem Studienarm bei der vorliegenden Studienpopulation unterhalb der Grenze von mindestens 10 Patienten und 1 % der Patienten in einem Studienarm. Demnach werden nur die Daten zu 10 % bzw. 5 % der Patienten in einem Studienarm berichtet, da die

Grenze der 10 Patienten und 1 % der Patienten in einem Studienarm bereits mit dieser abgedeckt wird.

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-124: Verzerrungsaspekte des Endpunkts „UE“ – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie  | Verblindung<br>Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung<br>des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Keine sonstigen<br>Aspekte |
|---|--------------------------------|--|--|----------------------------|
| IDS*  | Nein                           | Ja                                     | Ja                                       | Ja                         |
| *Das IDS besteht aus den Daten der Studie 201222 sowie aus den Daten der drei EAPs (CUP 207394, CUP 206258 + HE 205029).<br>CUP: Compassionate Use Program; EAP: Early Access Program; HE: Hospital Exemption; IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse) |                                |  |  |                            |

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Die Durchführung der integrierten Analyse ist durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien gegeben. Es liegen für diesen Endpunkt keine Vergleichsdaten zur TIGET-NHx-Studie vor.

Die Berichterstattung erfolgt unabhängig von den Ergebnissen und es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

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

**IDS****4.3.2.2.3.8.1 IDS – UE (Gesamt)**

Tabelle 4-125: IDS – Ergebnisse für „Patienten mit mindestens einem UE“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| <b>IDS</b>  | <b>OTL-200</b> |
|---|----------------|
| <b>N</b>  | <b>29</b>      |
| <b>Patienten mit mindestens einem UE</b>  |                |
| n (%)   | 29 (100)       |
| Ja (%)  | 29 (100)       |
| Nein (%)  | 0 (0)          |
| IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; UE: Unerwünschtes Ereignis |                |

Wie in Tabelle 4-125 dargestellt, zeigten alle 29 Patienten bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts mindestens ein UE.

Tabelle 4-126: IDS – Ergebnisse für „Zeit bis zum Erleiden eines UE“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| <b>IDS</b>  | <b>OTL-200</b>      |
|---|---------------------|
| <b>N</b>  | <b>29</b>           |
| <b>Zeit bis zum Erleiden eines UE</b>   |                     |
| n (%)   | 29 (100)            |
| [Min; Max] (Wochen)   | [0,14; 17,57]       |
| 10. Perzentil (Wochen)  | 0,14                |
| 25. Perzentil (Wochen)  | 0,14                |
| 50. Perzentil (Median) (Wochen) [95 %-KI]   | 0,43 [0,143; 1,714] |
| 75. Perzentil (Wochen)  | 1,86                |
| 90. Perzentil (Wochen)  | 2,29                |
| Die Analysen der Dauer und Zeit bis zum Ereignis wurden mittels Kaplan-Meier-Methodik durchgeführt.<br>IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); KI: Konfidenzintervall; Max.: Maximum; Min.: Minimum;<br>N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; UE: Unerwünschtes Ereignis |                     |

Wie in Tabelle 4-126 und Abbildung 4-21 dargestellt, betrug die Zeit bis zum Auftreten eines UE, unabhängig vom Schweregrad, im Median 0,4 Wochen.

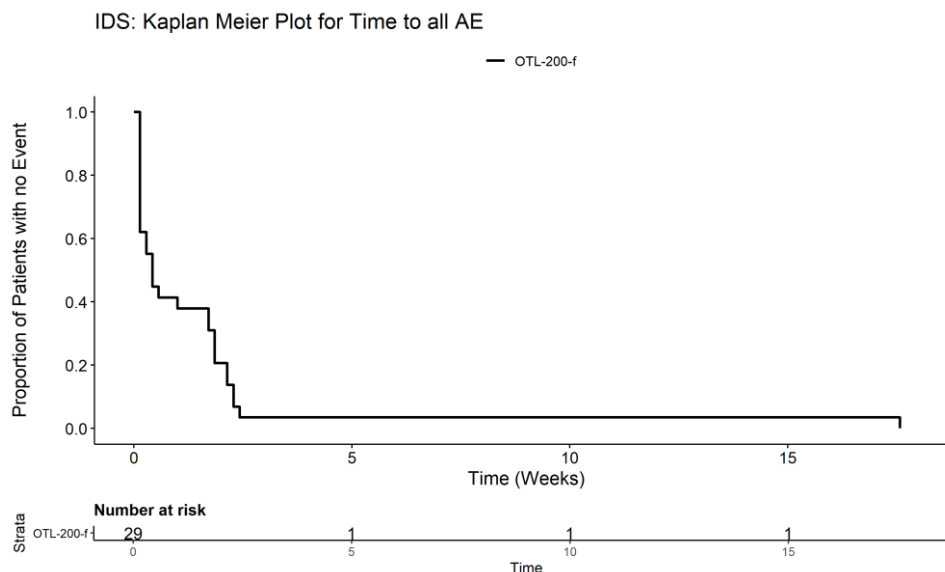


Abbildung 4-21: IDS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Erleiden eines UE“

Zusätzlich zu den Gesamtraten der UE, erfolgt nachfolgend eine Einteilung der UE nach Organsystem und Einzelereignissen (SOC und PT nach MedDRA) sowie nach Schweregrad.

Eine Darstellung der Daten zur Sicherheit der Studie 201222 findet sich im Anhang 4-H.

#### 4.3.2.2.3.8.2 IDS – UE (Gesamt nach SOC und PT)

Tabelle 4-127: IDS – Ergebnisse für „Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT, das bei **mindestens 10 %** der Patienten in einem Studienarm auftrat“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| IDS   | OTL-200        |
|---|----------------|
| N   | 29             |
| <b>Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT, das bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftrat n (%)</b> |                |
| <b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>  | <b>26 (90)</b> |
| PT Infektion der oberen Atemwege  | 14 (48)        |
| PT Gerätebezogene Infektion   | 9 (31)         |
| PT Ohrinfektion   | 7 (24)         |
| PT Konjunktivitis   | 6 (21)         |
| PT Gastroenteritis  | 4 (14)         |
| PT Pneumonie  | 4 (14)         |
| PT Scharlach  | 3 (10)         |
| PT Windpocken   | 3 (10)         |
| PT Atemwegsinfektion  | 3 (10)         |



| <b>IDS</b>  | <b>OTL-200</b> |
|---|----------------|
| <b>N</b>  | <b>29</b>      |
| PT Clostridium difficile-Kolitis  | 3 (10)         |
| PT Harnwegsinfektion  | 3 (10)         |
| PT Virusinfektion   | 3 (10)         |
| <b>SOC Untersuchungen</b>   | <b>23 (79)</b> |
| PT Erhöhtes Immunglobulin E im Blut                                     | 13 (45)        |
| PT Vitamin D erniedrigt   | 7 (24)         |
| PT Erhöhtes Serum-Ferritin  | 6 (21)         |
| PT Erniedrigter BMI   | 4 (14)         |
| PT Positiver Antikörpertest   | 4 (14)         |
| <b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                      | <b>23 (79)</b> |
| PT Stomatitis   | 12 (41)        |
| PT Enteritis  | 6 (21)         |
| PT Erbrechen  | 6 (21)         |
| PT Dysphagie  | 4 (14)         |
| <b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>                 | <b>23 (79)</b> |
| PT Febrile Neutropenie  | 23 (79)        |
| PT Neutropenie  | 5 (17)         |
| <b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> | <b>22 (76)</b> |
| PT Gangstörung  | 15 (52)        |
| PT Schleimhautentzündung  | 10 (34)        |
| PT Fieber   | 7 (24)         |
| PT Grippeähnliche Erkrankung  | 3 (10)         |
| <b>SOC Leber- und Gallenerkrankungen</b>                                | <b>16 (55)</b> |
| PT Gallenblasenpolyp  | 4 (14)         |
| PT Hepatomegalie  | 4 (14)         |
| PT Vergrößerung der Gallenblase   | 3 (10)         |
| PT Venöse okklusive Leberkrankheit                                      | 3 (10)         |
| <b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>                               | <b>15 (52)</b> |
| PT Motorische Funktionsstörung  | 9 (31)         |
| PT Spastik  | 9 (31)         |
| PT Aphasie  | 6 (21)         |
| PT Ataxie   | 5 (17)         |
| PT Dysarthrie   | 5 (17)         |
| PT Kognitive Störung  | 4 (14)         |

| <b>IDS</b>   | <b>OTL-200</b> |
|--|----------------|
| <b>N</b>   | <b>29</b>      |
| <b>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>  | <b>14 (48)</b> |
| PT Erythematöser Hautausschlag   | 6 (21)         |
| <b>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>  | <b>9 (31)</b>  |
| PT Kopfverletzung  | 4 (14)         |
| <b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>  | <b>7 (24)</b>  |
| PT Epistaxis   | 3 (10)         |
| <b>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>  | <b>7 (24)</b>  |
| PT Osteoporose   | 3 (10)         |
| <b>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>   | <b>6 (21)</b>  |
| PT Metabolische Azidose  | 4 (14)         |
| <b>SOC Augenerkrankungen</b>   | <b>5 (17)</b>  |
| <b>SOC Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen</b>  | <b>5 (17)</b>  |
| PT Phimose   | 3 (10)         |
| <b>SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>  | <b>3 (10)</b>  |
| BMI: Body-Mass-Index; IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: Unerwünschtes Ereignis |                |

Die häufigsten UE, die bei mindestens 10 % der Patienten beobachtet wurden, traten in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ auf (90 %). Dazu zählten Infektion der oberen Atemwege (48 % der Patienten), gerätebezogene Infektion (31 %), Ohrinfektion (24 %), Konjunktivitis (21 %), Gastroenteritis oder Pneumonie (jeweils 14 %), Scharlach, Windpocken, Atemwegsinfektion, *Clostridium difficile*-Kolitis, Harnwegsinfektion und Virusinfektion (jeweils 10 %). 79 % der Patienten zeigten UE innerhalb der SOC „Untersuchungen“, wobei 45 % der Patienten erhöhtes Immunglobulin E im Blut, 24 % erniedrigtes Vitamin D, 21 % erhöhtes Serum-Ferritin und jeweils 14 % einen erniedrigten Body-Mass-Index (BMI) oder positiven Antikörpertest. 79 % der Patienten zeigten außerdem Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, welche Stomatitis (41 % der Patienten), Enteritis (21 %), Erbrechen (21 %) und Dysphagie (14 %) beinhalteten sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, welche Febrile Neutropenie (79 % der Patienten) und Neutropenie (17 %) beinhalteten. Es folgten allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (76 %). Dazu zählten Gangstörung (52 % der Patienten), Schleimhautentzündung (34 %), Fieber (24 %) und grippeähnliche Erkrankung (10 %). 55 % der Patienten zeigten Leber- und Gallenerkrankungen, wobei jeweils 14 % der Patienten einen Gallenblasenpolyp oder eine Hepatomegalie und jeweils 10 % eine Vergrößerung der

Gallenblase oder venöse okklusive Leberkrankheit zeigten. 52 % der Patienten zeigten Erkrankungen des Nervensystems. Dazu zählten motorische Funktionsstörung oder Spastik (jeweils 31 % der Patienten), Aphasie (21 %), Ataxie oder Dysarthrie (jeweils 17 %) und kognitive Störung (14 %). 48 % der Patienten zeigten Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, wobei 21 % der Patienten einen erythematösen Hautausschlag zeigten. 31 % der Patienten zeigten UE innerhalb der SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“, wobei 14 % der Patienten eine Kopfverletzung zeigten. Mit einem Anteil von jeweils 24 % der Patienten folgten Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, welche Epistaxis (10 % der Patienten) beinhalteten sowie Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen. Letztere beinhalteten Osteoporose (10 % der Patienten). 21 % der Patienten zeigten Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, wobei 14 % der Patienten eine metabolische Azidose zeigten. Mit einem Anteil von jeweils 17 % folgten Augenerkrankungen sowie kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen. In Bezug auf letztere zeigten 10 % der Patienten eine Phimose. 10 % der Patienten zeigten außerdem Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Tabelle 4-127).

#### ***UE, die OTL-200 zugeschrieben werden***

Vier Patienten (14 %) zeigten UE im Zusammenhang mit OTL-200 (berichtet als Preferred Term „Positiver Antikörpertest“) [4]. Die Antikörpertiter waren im Allgemeinen niedrig und waren entweder spontan oder nach einer kurzen Behandlung mit Rituximab reversibel. Bei keinem der Patienten mit positiven Anti-ARSA-Antikörper (AAA)-Testergebnissen wurden negative Auswirkungen auf die ARSA-Aktivität im peripheren Blut oder Knochenmark nach der Behandlung oder auf die ARSA-Aktivität in der Zerebrospinalflüssigkeit festgestellt [3].

#### ***UE, die möglicherweise der myeloablativen Konditionierung zuzuschreiben sind***

Die Analyse möglicher auf die myeloablativ Konditionierung zurückzuführender UE erfolgte auf Basis der Daten des IDS [4]. Insgesamt konnten 33 Preferred Terms aus 14 SOC durch Orchard Therapeutics bestimmt werden, die möglicherweise auf die myeloablativ Konditionierung zurückzuführen sind. In Hinblick auf die in Tabelle 4-127 dargestellten UE zählten dazu: Febrile Neutropenie und Neutropenie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems), Stomatitis und Erbrechen (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts), Hepatomegalie und venöse okklusive Leberkrankheit (Leber- und Gallenerkrankungen), Harnwegsinfektion, Virusinfektion und Pneumonie (Infektionen und parasitäre Erkrankungen), metabolische Azidose (Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen) und Epistaxis (Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) [3; 4].

#### ***UE, die möglicherweise der MLD zuzuschreiben sind***

Die Entscheidung, ob ein UE mit der MLD assoziiert werden kann, erfolgte auf Basis der klinischen Beurteilung und Erfahrungen mit MLD. UE, die während der Nachbeobachtungsphase mit der MLD assoziiert wurden, stellten neben der metabolischen Azidose außerdem Gangstörung, motorische Funktionsstörung, Spastik, Aphasie, Ataxie, Dysarthrie, kognitive Störung, Dysphagie und Krampfanfall dar [4].

Weitere, mit der Progression der Erkrankung assoziierte UE stellten Ereignisse im Zusammenhang mit der Gallenblase dar. Patienten mit MLD zeigen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Abnormalitäten der Gallenblase (u. a. Verdickung der Wände, Polypen), einschließlich der Ablagerung von akkumuliertem Sulfatid im viszeralem Gewebe. Das Risiko einer Weiterentwicklung von Gallenblasenpolypen in ein Karzinom wurde für MLD-Patienten berichtet [41; 42]. Vor der Behandlung zeigten 22 Patienten eine Vergrößerung der Gallenblase. Während der Nachbeobachtungsphase zeigten 3 Patienten eine neu berichtete Vergrößerung der Gallenblase; 4 Patienten mit vorangegangenen Events einer Vergrößerung der Gallenblase zeigten Gallenblasenpolypen.

### ***Erhöhtes Immunoglobulin E***

Eine Erhöhung des Immunoglobulin E ist typischerweise mit Entzündungsreaktionen assoziiert [4]. Keines der berichteten UE stellte ein SUE dar.

### ***Erhöhtes Ferritin***

Ferritin ist ein Akute-Phase-Protein, das in Folge einer Entzündung, Infektion oder kürzlichen Bluttransfusion erhöht sein kann. Alle beobachteten UE „erhöhtes Serum-Ferritin“ traten ausschließlich in der Nachbeobachtungsphase auf und waren voraussichtlich mit wiederholten Transfusionen während dieser Phase assoziiert [4]. Keines der berichteten UE stellte ein SUE dar.

Eine Darstellung der Daten zur Sicherheit der Studie 201222 findet sich im Anhang 4-H.

### **4.3.2.2.3.8.3 IDS – UE (gemäß Schweregrad)**

Tabelle 4-128: IDS – Ergebnisse für „Patienten mit mindestens einem milden UE“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| <b>IDS</b>   | <b>OTL-200</b> |
|--|----------------|
| <b>N</b>   | <b>29</b>      |
| <b>Patienten mit mindestens einem milden UE *</b>  |                |
| n (%)  | 29 (100)       |
| Ja (%)   | 29 (100)       |
| Nein (%)   | 0 (0)          |
| * CTCAE Grad $\leq$ 2<br>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse);<br>N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; UE: Unerwünschtes Ereignis |                |

Wie in Tabelle 4-128 dargestellt, zeigten insgesamt alle 29 Patienten bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts mindestens ein mildes UE (CTCAE Grad  $\leq$  2).

Tabelle 4-129: IDS – Ergebnisse für „Zeit bis zum Erleiden eines milden UE“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| IDS  | OTL-200             |
|--|---------------------|
| N  | 29                  |
| <b>Zeit bis zum Erleiden eines milden UE *</b>   |                     |
| n (%)  | 29 (100)            |
| [Min; Max] (Wochen)  | [0,14; 27,29]       |
| 10. Perzentil (Wochen)   | 0,14                |
| 25. Perzentil (Wochen)   | 0,14                |
| 50. Perzentil (Median) (Wochen) [95 %-KI]  | 0,43 [0,143; 1,857] |
| 75. Perzentil (Wochen)   | 2,14                |
| 90. Perzentil (Wochen)   | 10,57               |
| Die Analysen der Dauer und Zeit bis zum Ereignis wurden mittels Kaplan-Meier-Methodik durchgeführt.<br>* CTCAE Grad $\leq 2$<br>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse);<br>KI: Konfidenzintervall; Max.: Maximum; Min.: Minimum; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten<br>in der Analyse; UE: Unerwünschtes Ereignis |                     |

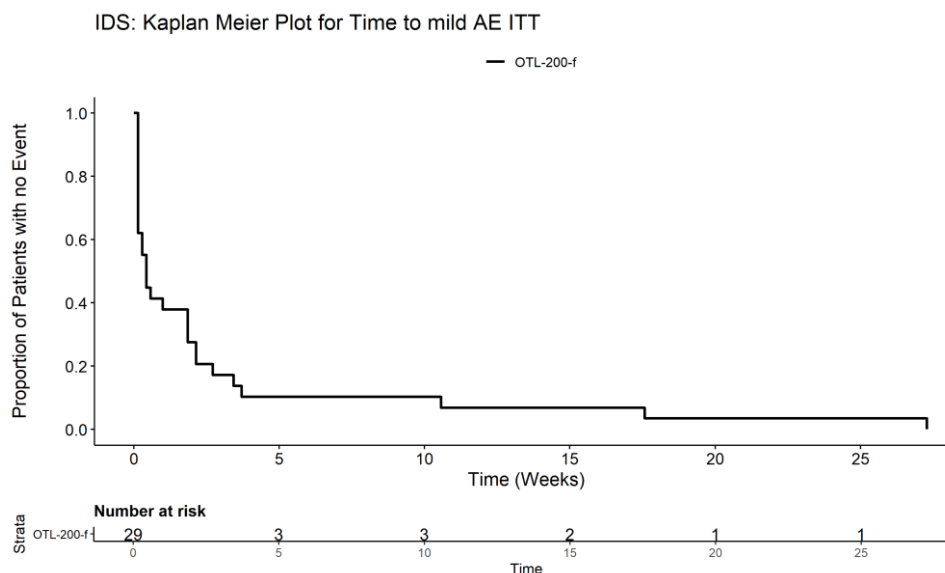


Abbildung 4-22: IDS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Erleiden eines milden UE“

Wie in Tabelle 4-129 und Abbildung 4-22 dargestellt, betrug die Zeit bis zum Auftreten eines milden UE (CTCAE Grad  $\leq 2$ ) im Median 0,4 Wochen.

Tabelle 4-130: IDS – Ergebnisse für „Patienten mit mindestens einem schweren UE“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| <b>IDS</b>   | <b>OTL-200</b> |
|--|----------------|
| <b>N</b>   | <b>29</b>      |
| <b>Patienten mit mindestens einem schweren UE *</b>  |                |
| n (%)  | 29 (100)       |
| Ja (%)   | 29 (100)       |
| Nein (%)   | 0 (0)          |
| * CTCAE Grad $\geq 3$<br>IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; UE: Unerwünschtes Ereignis |                |

Wie in Tabelle 4-130 dargestellt, zeigten alle 29 Patienten bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts mindestens ein schweres UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ).

Tabelle 4-131: IDS – Ergebnisse für „Zeit bis zum Erleiden eines schweren UE“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| <b>IDS</b>   | <b>OTL-200</b>      |
|--|---------------------|
| <b>N</b>   | <b>29</b>           |
| <b>Zeit bis zum Erleiden eines schweren UE *</b>   |                     |
| n (%)  | 29 (100)            |
| [Min; Max] (Wochen)  | [1,29; 24,71]       |
| 10. Perzentil (Wochen)   | 1,71                |
| 25. Perzentil (Wochen)   | 2,14                |
| 50. Perzentil (Median) (Wochen) [95 %-KI]  | 2,29 [2,143; 2,429] |
| 75. Perzentil (Wochen)   | 2,43                |
| 90. Perzentil (Wochen)   | 4,86                |
| Die Analysen der Dauer und Zeit bis zum Ereignis wurden mittels Kaplan-Meier-Methodik durchgeführt.<br>* CTCAE Grad $\geq 3$<br>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); KI: Konfidenzintervall; Max.: Maximum; Min.: Minimum; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; UE: Unerwünschtes Ereignis |                     |

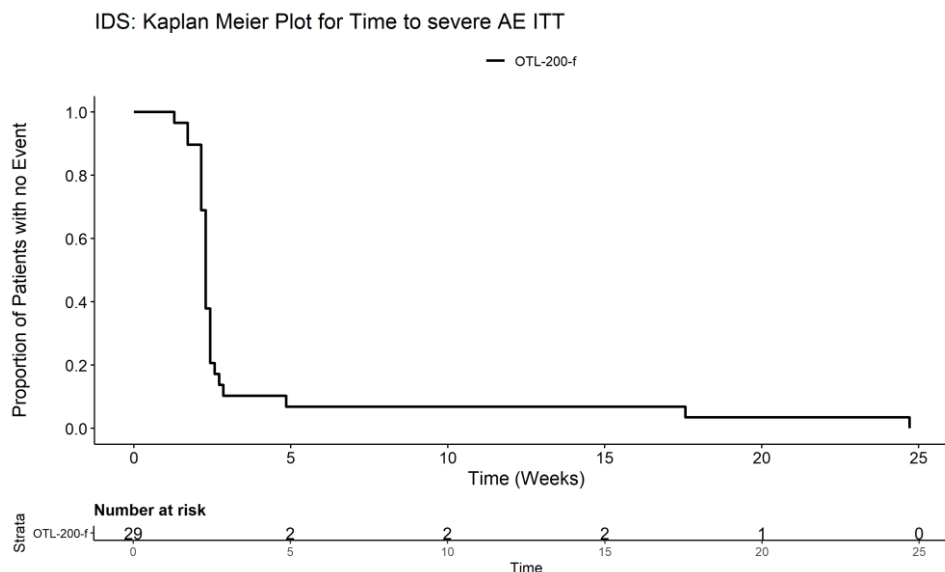


Abbildung 4-23: IDS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Erleiden eines schweren UE“

Wie in Tabelle 4-131 und Abbildung 4-23 dargestellt, betrug die Zeit bis zum Auftreten eines schweren UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) im Median 2,3 Wochen.

Eine Darstellung der Daten zur Sicherheit der Studie 201222 findet sich im Anhang 4-H.

#### 4.3.2.2.3.8.4 IDS – UE (gemäß Schweregrad nach SOC und PT)

Tabelle 4-132: IDS – Ergebnisse für „Patienten mit mindestens einem **milden UE nach SOC und PT**, das bei **mindestens 10 %** der Patienten in einem Studienarm auftrat“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| IDS   | OTL-200        |
|---|----------------|
| N   | 29             |
| <b>Patienten mit mindestens einem milden UE* nach SOC und PT, das bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftrat n (%)</b> |                |
| <b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>  | <b>25 (86)</b> |
| PT Infektion der oberen Atemwege  | 14 (48)        |
| PT Ohrinfektion   | 7 (24)         |
| PT Konjunktivitis   | 6 (21)         |
| PT Gastroenteritis  | 4 (14)         |
| PT Gerätebezogene Infektion   | 4 (14)         |
| PT Scharlach  | 3 (10)         |
| PT Windpocken   | 3 (10)         |
| PT Harnwegsinfektion  | 3 (10)         |
| PT Virusinfektion   | 3 (10)         |

| <b>IDS</b>  | <b>OTL-200</b> |
|---|----------------|
| <b>N</b>  | <b>29</b>      |
| <b>SOC Untersuchungen</b>   | <b>23 (79)</b> |
| PT Erhöhtes Immunglobulin E im Blut   | 13 (45)        |
| PT Vitamin D erniedrigt   | 7 (24)         |
| PT Erhöhtes Serum-Ferritin  | 6 (21)         |
| PT Positiver Antikörpertest   | 4 (14)         |
| PT Erniedrigter BMI   | 3 (10)         |
| <b>SOC Leber- und Gallenerkrankungen</b>  | <b>14 (48)</b> |
| PT Gallenblasenpolyp  | 4 (14)         |
| PT Hepatomegalie  | 4 (14)         |
| PT Vergrößerung der Gallenblase   | 3 (10)         |
| <b>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>   | <b>13 (45)</b> |
| PT Erythematöser Hautausschlag  | 4 (14)         |
| <b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>   | <b>11 (38)</b> |
| PT Fieber   | 7 (24)         |
| PT Grippeähnliche Erkrankung  | 3 (10)         |
| <b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>  | <b>9 (31)</b>  |
| PT Erbrechen  | 4 (14)         |
| PT Enteritis  | 3 (10)         |
| <b>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>   | <b>9 (31)</b>  |
| PT Kopfverletzung   | 4 (14)         |
| <b>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>   | <b>7 (24)</b>  |
| PT Osteoporose  | 3 (10)         |
| <b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>   | <b>6 (21)</b>  |
| <b>SOC Augenerkrankungen</b>  | <b>5 (17)</b>  |
| <b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>   | <b>5 (17)</b>  |
| <b>SOC Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen</b>   | <b>5 (17)</b>  |
| PT Phimose  | 3 (10)         |
| <b>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>  | <b>4 (14)</b>  |
| * CTCAE Grad ≤ 2  |                |
| BMI: Body-Mass-Index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: Unerwünschtes Ereignis |                |



Die häufigsten milden UE (CTCAE Grad  $\leq 2$ ), die bei mindestens 10 % der Patienten beobachtet wurden, traten in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ auf (86 %). Dazu zählten Infektion der oberen Atemwege (48 % der Patienten), Ohrinfektion (24 %), Konjunktivitis (21 %), Gastroenteritis oder gerätebezogene Infektion (jeweils 14 %) sowie Scharlach, Windpocken, Harnwegsinfektion oder Virusinfektion (jeweils 10 %). 79 % der Patienten zeigten milde UE innerhalb der SOC „Untersuchungen“, wobei 45 % der Patienten erhöhtes Immunglobulin E im Blut, 24 % erniedrigtes Vitamin D, 21 % erhöhtes Serum-Ferritin, 14 % einen positiven Antikörpertest und 10 % einen erniedrigten BMI zeigten. Es folgten Leber- und Gallenerkrankungen (48 %). Dazu zählten Gallenblasenpolyp oder Hepatomegalie (jeweils 14 % der Patienten) und Vergrößerung der Gallenblase (10 %). 45 % der Patienten zeigten Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, wobei 14 % der Patienten einen erythematösen Hautausschlag zeigten. Es folgten allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (38 %), wobei 24 % der Patienten Fieber und 10 % eine grippeähnliche Erkrankung zeigten. Mit einem Anteil von 31 % der Patienten folgten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts. 14 % der Patienten zeigten dabei Erbrechen und 10 % eine Enteritis. 31 % der Patienten zeigten milde UE innerhalb der SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“, wobei 14 % der Patienten eine Kopfverletzung zeigten. Es folgten Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (24 %). Dazu zählte Osteoporose, die 10 % der Patienten zeigten. Es folgten Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums mit einem Anteil von 21 % der Patienten sowie Augenerkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems mit einem Anteil von jeweils 17 %. 17 % der Patienten zeigten kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen, wobei 10 % der Patienten eine Phimose zeigten. Es folgten Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen mit einem Anteil von 14 % der Patienten (Tabelle 4-132).

Tabelle 4-133: IDS – Ergebnisse für „Patienten mit mindestens einem **schweren UE nach SOC und PT**, das bei **mindestens 5 %** der Patienten in einem Studienarm auftrat“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| IDS  | OTL-200        |
|--|----------------|
| N  | 29             |
| <b>Patienten mit mindestens einem schweren UE* nach SOC und PT, das bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftrat n (%)</b> |                |
| <b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>  | <b>23 (79)</b> |
| PT Febrile Neutropenie   | 23 (79)        |
| PT Neutropenie   | 5 (17)         |
| PT Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom   | 2 (7)          |
| <b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>   | <b>21 (72)</b> |
| PT Stomatitis  | 12 (41)        |
| PT Dysphagie   | 4 (14)         |
| PT Erbrechen   | 4 (14)         |

| <b>IDS</b>  | <b>OTL-200</b> |
|---|----------------|
| <b>N</b>  | <b>29</b>      |
| PT Enteritis  | 3 (10)         |
| <b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>   | <b>20 (69)</b> |
| PT Gangstörung  | 15 (52)        |
| PT Schleimhautentzündung  | 9 (31)         |
| <b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>   | <b>14 (48)</b> |
| PT Motorische Funktionsstörung  | 9 (31)         |
| PT Spastik  | 9 (31)         |
| PT Aphasie  | 6 (21)         |
| PT Ataxie   | 5 (17)         |
| PT Dysarthrie   | 5 (17)         |
| PT Kognitive Störung  | 4 (14)         |
| PT Krampfanfall   | 2 (7)          |
| <b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>  | <b>13 (45)</b> |
| PT Gerätebezogene Infektion   | 5 (17)         |
| PT Pneumonie  | 3 (10)         |
| PT Clostridium difficile-Kolitis  | 2 (7)          |
| <b>SOC Untersuchungen</b>   | <b>4 (14)</b>  |
| <b>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>   | <b>3 (10)</b>  |
| PT Erythematöser Hautausschlag  | 2 (7)          |
| <b>SOC Leber- und Gallenerkrankungen</b>  | <b>3 (10)</b>  |
| PT Venöse okklusive Leberkrankheit  | 3 (10)         |
| <b>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>  | <b>3 (10)</b>  |
| PT Metabolische Azidose   | 3 (10)         |
| <b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>   | <b>2 (7)</b>   |
| PT Epistaxis  | 2 (7)          |
| * CTCAE Grad $\geq 3$<br>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse);<br>N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: Unerwünschtes Ereignis |                |

Die häufigsten schweren UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ), die bei mindestens 5 % der Patienten beobachtet wurden, traten in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ auf (79 %). Dazu zählten febrile Neutropenie (79 % der Patienten), Neutropenie (17 %) und atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (7 %). 72 % der Patienten zeigten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, wobei 41 % der Patienten eine Stomatitis, jeweils 14 % eine

Dysphagie oder Erbrechen und 10 % eine Enteritis zeigten. Es folgten allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (69 %). Dazu zählten Gangstörung (52 % der Patienten) und Schleimhautentzündung (31 %). 48 % der Patienten zeigten Erkrankungen des Nervensystems, wobei jeweils 31 % der Patienten eine motorische Funktionsstörung oder eine Spastik, 21 % eine Aphasie, jeweils 17 % eine Ataxie oder eine Dysarthrie, 14 % eine kognitive Störung und 7 % einen Krampfanfall zeigten. 45 % der Patienten zeigten Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Dazu zählten gerätebezogene Infektion (17 % der Patienten), Pneumonie (10 %) oder Clostridium difficile-Kolitis (7 %). 14 % der Patienten zeigten schwere UE innerhalb der SOC „Untersuchungen“ und 10 % zeigten Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes. In Bezug auf letztere zeigten 7 % der Patienten einen erythematösen Hautausschlag. Jeweils 10 % der Patienten zeigten schwere UE innerhalb der SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ bzw. eine venöse okklusive Leberkrankheit oder metabolische Azidose. 7 % der Patienten zeigten schwere UE innerhalb der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ bzw. eine Epistaxis (Tabelle 4-133).

Eine Darstellung der Daten zur Sicherheit der Studie 201222 findet sich im Anhang 4-H.

#### 4.3.2.2.3.9 Therapieabbrüche aufgrund von UEs – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-134: Operationalisierung des Endpunkts „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“

| Studie                        | Operationalisierung   |
|-------------------------------|---|
| IDS*<br>+<br>Studie<br>201222 | <p>Als unerwünschtes Ereignis (UE) wurde jedes unerwünschte medizinische Ereignis definiert, welches während der klinischen Studie auftrat. Es musste nicht zwingend ein kausaler Zusammenhang zur Studienmedikation bestehen. Abnormale Laborwerte oder Testergebnisse stellten nur dann ein UE dar, wenn dadurch klinische Zeichen oder Symptome auftraten oder sie einer Therapie bedurften. UE wurden durch den Patienten berichtet oder durch Fragen des Untersuchers oder durch andere Maßnahmen erfasst. Der Untersucher und das Studienpersonal waren verantwortlich für die Feststellung, Dokumentation und den Bericht von Ereignissen, die der Definition eines UE entsprachen. Folgende Informationen zu UE wurden erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dauer (Datum für Beginn und Ende)</li> <li>• Schweregrad (mild, moderat, schwer)</li> <li>• Kausalzusammenhang (sinnvolle Möglichkeit ja/nein)</li> <li>• Unternommene Maßnahmen und Ergebnis</li> </ul> <p>Bei einer genterapeutischen Einmalbehandlung mit Atidarsagen autotemcel/OTL-200 ist nach erfolgreicher Infusion ein Abbruch der Therapie nicht möglich. Das Auftreten eines Todesfalls ist mit einem Therapieabbruch gleichzusetzen.</p> <p><u>Population</u></p> <p>Es wurde die <i>Safety Population</i> des IDS herangezogen (siehe Definition in Abschnitt 4.3.2.2.1).</p> <p><u>Erhebungszeitraum</u></p> <p>Die Erfassung der Anzahl und Anteils von UEs, welche zu einem Therapieabbruch führte, erfolgte mit Beginn der Konditionierung vor der Anwendung von OTL-200 bis zum Zeitpunkt des Datenschnittes.</p> <p>Zeitpunkte für den Datenschnitt der Sicherheitsdaten waren der 30. März 2018 (Zulassungsstudie 201222) und der 5. Januar bzw. 5. Dezember 2018 für die EAPs.</p> <p><u>Statistik/Darstellung der Ergebnisse</u></p> <p>Die Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund UE wurden ausschließlich deskriptiv dargestellt, da keine Daten zu UE für Patienten mit natürlichem Krankheitsverlauf vorliegen. Im Folgenden werden die Therapieabbrüche aufgrund von UE nach Systemorganklasse (kodierte nach MedDRA Version 21.0) und Preferred Term tabellarisch mit Anzahl und Anteil der betroffenen Patienten dargestellt.</p> |
|                               | <p>* Die Ergebnisse des Evidenzkörpers werden anhand des IDS dargestellt. Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation (Kinder in der frühen Phase der im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden MLD), der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien [4]. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EAP: Expanded Access Program; IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis</p>   |

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-135: Verzerrungsaspekte des Endpunkts „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ – nicht randomisierte vergleichende Studien

| <b>Studie</b>   | <b>Verblindung<br/>Endpunkterheber</b> | <b>Adäquate Umsetzung<br/>des ITT-Prinzips</b> | <b>Ergebnisunabhängige<br/>Berichterstattung</b> | <b>Keine sonstigen<br/>Aspekte</b> |
|---|--|--|--|------------------------------------|
| IDS*  | Nein                                   | Ja   | Ja   | Ja                                 |
| *Das IDS besteht aus den Daten der Studie 201222 sowie aus den Daten der drei EAPs (CUP 207394, CUP 206258 + HE 205029).<br>CUP: Compassionate Use Program; EAP: Early Access Program; HE: Hospital Exemption; IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse) |  |  |  |                                    |

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Die Durchführung der integrierten Analyse ist durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien gegeben. Es liegen für diesen Endpunkt keine Vergleichsdaten zur TIGET-NHx-Studie vor.

Die Berichterstattung erfolgt unabhängig von den Ergebnissen und es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

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

**IDS**

Tabelle 4-136: IDS – Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| <b>IDS</b>  | <b>OTL-200</b> |
|---|----------------|
| <b>N<sup>a</sup></b>  | <b>29</b>      |
| <b>Therapieabbrüche aufgrund von UEs</b>  |                |
| n (%)   | 29 (100)       |
| Ja (%)  | 3 (10)         |
| Nein (%)  | 26 (90)        |
| IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; UE: Unerwünschtes Ereignis |                |

Wie in Tabelle 4-136 dargestellt, haben 3 Patienten (10 %) bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts die Therapie aufgrund eines tödlichen UEs abgebrochen. Der Grund für den Therapieabbruch waren Todesfälle, die nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen.

Tabelle 4-137: IDS – Ergebnisse für „Zeit bis Therapieabbruch aufgrund eines UEs“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| <b>IDS</b>   | <b>OTL-200</b>  |
|--|-----------------|
| <b>N</b>   | <b>29</b>       |
| <b>Zeit bis Therapieabbruch aufgrund eines UEs</b>   |                 |
| n (%)  | 3 (10)          |
| [Min; Max] (Wochen)  | [26,00; 391,71] |
| 10. Perzentil (Wochen)   | 59,86           |
| 25. Perzentil (Wochen)   | NA              |
| 50. Perzentil (Median) (Wochen) [95 %-KI]  | NA [NA; NA]     |
| 75. Perzentil (Wochen)   | NA              |
| 90. Perzentil (Wochen)   | NA              |
| Die Analysen der Dauer und Zeit bis zum Ereignis wurden mittels Kaplan-Meier-Methodik durchgeführt.<br>IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); KI: Konfidenzintervall; Max.: Maximum; Min.: Minimum; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not Available; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis |                 |

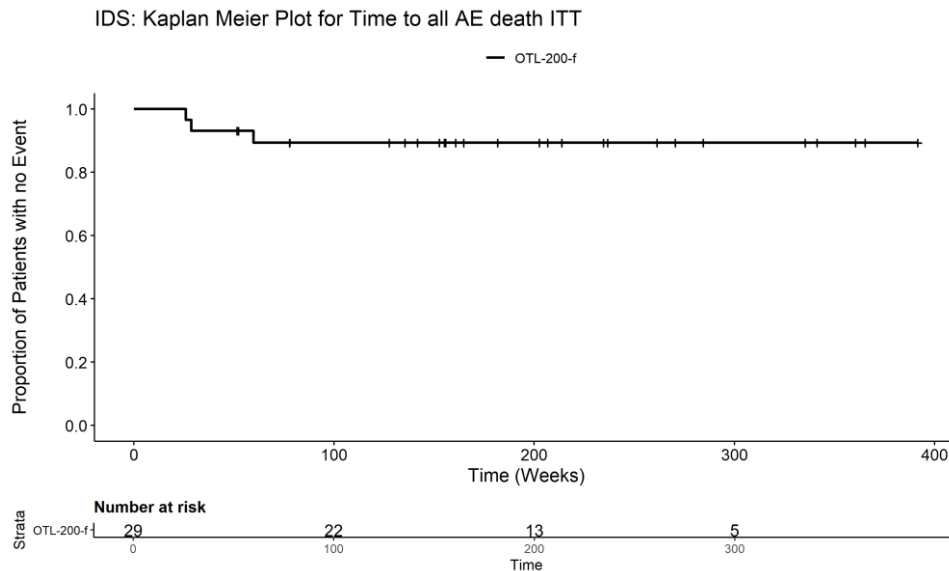


Abbildung 4-24: IDS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“

Wie in Tabelle 4-137 und Abbildung 4-24 dargestellt, war die mediane Zeit bis zum Auftreten eines tödlichen UEs, das zu einem Therapieabbruch führte, nicht erreicht.

Tabelle 4-138: IDS – Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von UEs **nach SOC und PT**“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| IDS  | OTL-200 |
|--|---------|
| N  | N = 29  |
| <b>Therapieabbrüche aufgrund von UEs nach SOC und PT</b>   |         |
| SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts  | 2 (7)   |
| PT Dysphagie   | 2 (7)   |
| SOC Erkrankungen des Nervensystems   | 1 (3)   |
| PT Ischämischer Zerebralinfarkt  | 1 (3)   |
| IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: Unerwünschtes Ereignis |         |

Die Therapieabbrüche aufgrund eines UEs traten in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (7 %) auf, dazu zählte der PT Dysphagie (7 %). Außerdem trat ein Therapieabbruch aufgrund eines UEs in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (3 %) und dem dazugehörigen PT ischämisch Zerebralinfarkt auf.

Eine Darstellung der Daten zur Sicherheit der Studie 201222 findet sich im Anhang 4-H.

**4.3.2.2.3.10 SUE – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Tabelle 4-139: Operationalisierung des Endpunkts „SUE“

| Studie  | Operationalisierung   |
|---|---|
| IDS*<br>+<br>Studie<br>201222   | <p>Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurde jedes unerwünschte medizinische Ereignis definiert, welches während der klinischen Studie auftrat und das gemäß den CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) als Grad 4 (lebensbedrohlich) oder 5 (tödlich) eingestuft wurde. UE wurden durch den Patienten berichtet oder durch Fragen des Untersuchers oder wenn andere Maßnahmen erfasst wurden. Der Untersucher und das Studienpersonal waren verantwortlich für die Feststellung, Dokumentation und den Bericht von Ereignissen, die der Definition eines SUE entsprachen.</p> <p><u>Population</u></p> <p>Für die Auswertung der Verträglichkeit von OTL-200 wurde die <i>Safety Population</i> des IDS herangezogen (siehe Definition in Abschnitt 4.3.2.2.2.1).</p> <p><u>Erhebungszeitraum</u></p> <p>Die Erfassung der Anzahl und des Anteils von UE erfolgte mit Beginn der Konditionierung vor der Anwendung von OTL-200 bis zum Zeitpunkt des Datenschnittes</p> <p>Zeitpunkte für den Datenschnitt der Sicherheitsdaten waren der 30. März 2018 (Zulassungsstudie 201222) und der 5. Januar bzw. 5. Dezember 2018 für die EAPs.</p> <p><u>Statistik/Darstellung der Ergebnisse</u></p> <p>Die Ergebnisse für SUE wurden deskriptiv ausgewertet, da keine Daten zu SUE für Patienten mit natürlichem Krankheitsverlauf vorlagen. Im Folgenden werden die UE, die hinsichtlich ihrer Intensität als schwerwiegend eingestuft wurden, nach Systemorganklasse (kodiert nach MedDRA Version 21.0) und Preferred Term tabellarisch mit Anzahl und Anteil der betroffenen Patienten dargestellt.</p> |
| <p>* Die Ergebnisse des Evidenzkörpers werden anhand des IDS dargestellt. Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation (Kinder in der frühen Phase der im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden MLD), der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien [4]. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EAP: Expanded Access Program; IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis</p> |   |

Für die Darstellung nach Organsystem und Einzelereignissen liegt die Grenze von 5 % der Patienten in einem Studienarm bei der vorliegenden Studienpopulation unterhalb der Grenze von mindestens 10 Patienten und 1 % der Patienten in einem Studienarm. Demnach werden nur die Daten zu 5 % der Patienten in einem Studienarm berichtet, da die Grenze der 10 Patienten und 1 % der Patienten in einem Studienarm bereits mit dieser abgedeckt wird.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.



Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-140: Verzerrungsaspekte des Endpunkts „SUE“ – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie  | Verblindung<br>Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung<br>des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Keine sonstigen<br>Aspekte |
|---|--------------------------------|--|--|----------------------------|
| IDS*  | Nein                           | Ja                                     | Ja                                       | Ja                         |
| *Das IDS besteht aus den Daten der Studie 201222 sowie aus den Daten der drei EAPs (CUP 207394, CUP 206258 + HE 205029).<br>CUP: Compassionate Use Program; EAP: Early Access Program; HE: Hospital Exemption; IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse) |                                |  |  |                            |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Die Durchführung der integrierten Analyse ist durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien gegeben. Es liegen für diesen Endpunkt keine Vergleichsdaten zur TIGET-NHx-Studie vor.

Die Berichterstattung erfolgt unabhängig von den Ergebnissen und es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

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

## IDS

Tabelle 4-141: IDS – Ergebnisse für „Patienten mit mindestens einem SUE“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| IDS                                       | OTL-200  |
|---|----------|
| N   | 29       |
| <b>Patienten mit mindestens einem SUE</b> |          |
| n (%)                                     | 29 (100) |
| Ja (%)                                    | 20 (69)  |
| Nein (%)                                  | 9 (31)   |

|  |                |
|--|----------------|
| <b>IDS</b>   | <b>OTL-200</b> |
| <b>N</b>   | <b>29</b>      |
| IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis |                |

Wie in (Tabelle 4-141) dargestellt, zeigten insgesamt 20 Patienten (69 %) bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts mindestens ein SUE. Es bestand kein Zusammenhang mit OTL-200.

Tabelle 4-142: IDS – Ergebnisse für „Zeit bis zum Erleiden eines SUE“, nicht randomisierte vergleichende Studien

|  |                         |
|--|-------------------------|
| <b>IDS</b>   | <b>OTL-200</b>          |
| <b>N</b>   | <b>29</b>               |
| <b>Zeit bis zum Erleiden eines SUE</b>   |                         |
| n (%)  | 20 (69)                 |
| [Min; Max] (Wochen)  | [2,14; 365,43]          |
| 10. Perzentil (Wochen)   | 8,86                    |
| 25. Perzentil (Wochen)   | 22,86                   |
| 50. Perzentil (Median) (Wochen) [95 %-KI]  | 59,86 [23,429; 125,286] |
| 75. Perzentil (Wochen)   | 241,00                  |
| 90. Perzentil (Wochen)   | NA                      |
| Die Analysen der Dauer und Zeit bis zum Ereignis wurden mittels Kaplan-Meier-Methodik durchgeführt.<br>IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); KI: Konfidenzintervall; Max.: Maximum; Min.: Minimum;<br>N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not Available;<br>SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis |                         |

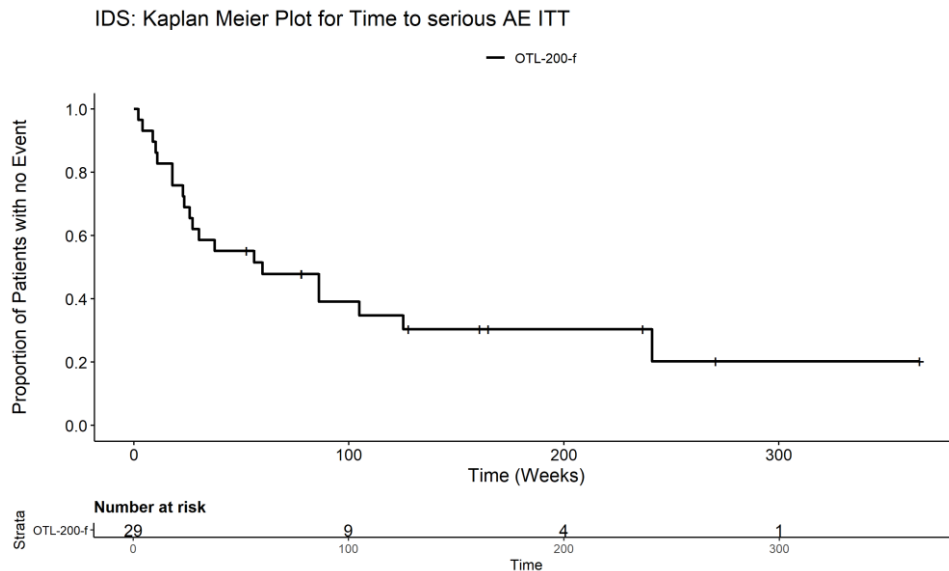


Abbildung 4-25: IDS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Erleiden eines SUE“

Wie in Tabelle 4-142 und Abbildung 4-25 dargestellt, betrug die Zeit bis zum Auftreten eines SUE im Median 59,9 Wochen.

Tabelle 4-143: IDS – Ergebnisse für „Patienten mit mindestens einem **SUE nach SOC und PT**, das bei **mindestens 5 %** der Patienten in einem Studienarm auftrat“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| IDS   | OTL-200       |
|---|---------------|
| N   | 29            |
| <b>Patienten mit mindestens einem SUE nach SOC und PT, das bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftrat n (%)</b> |               |
| <b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>  | <b>9 (31)</b> |
| PT Dysphagie  | 4 (14)        |
| PT Erbrechen  | 3 (10)        |
| PT Enteritis  | 2 (7)         |
| <b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>  | <b>8 (28)</b> |
| PT Pneumonie  | 2 (7)         |
| PT Atemwegsinfektion  | 2 (7)         |
| PT Gerätebezogene Infektion   | 2 (7)         |
| <b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>   | <b>6 (21)</b> |
| PT Motorische Funktionsstörung  | 4 (14)        |
| PT Spastik  | 2 (7)         |
| PT Krampfanfall   | 2 (7)         |
| <b>SOC Leber- und Gallenerkrankungen</b>  | <b>3 (10)</b> |

| <b>IDS</b>  | <b>OTL-200</b> |
|---|----------------|
| <b>N</b>  | <b>29</b>      |
| PT Gallenblasenpolyp  | 2 (7)          |
| <b>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>  | <b>2 (7)</b>   |
| PT Metabolische Azidose   | 2 (7)          |
| IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis |                |

Die häufigsten SUE, die bei mindestens 5 % der Patienten beobachtet wurden, traten in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ auf (31 %). Dazu zählten Dysphagie (14 % der Patienten), Erbrechen (10 %) und Enteritis (7 %). 28 % der Patienten zeigten Infektionen und parasitäre Erkrankungen, wobei jeweils 7 % der Patienten eine Pneumonie, Atemwegsinfektion oder eine gerätebezogene Infektion zeigten. Es folgten Erkrankungen des Nervensystems (21 %), wobei 14 % der Patienten eine motorische Funktionsstörung und jeweils 7 % eine Spastik oder einen Krampfanfall zeigten. 10 % der Patienten zeigten Leber- und Gallenerkrankungen, wobei 7 % einen Gallenblasenpolyp zeigten. 7 % der Patienten zeigten ein SUE innerhalb der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ bzw. eine metabolische Azidose (Tabelle 4-143).

Eine Darstellung der Daten zur Sicherheit der Studie 201222 findet sich im Anhang 4-H.

**4.3.2.2.3.11 UE von besonderem Interesse – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Tabelle 4-144: Operationalisierung des Endpunkts „UE von besonderem Interesse“

| Studie                        | Operationalisierung   |      |  |               |   |              |                          |
|-------------------------------|---|------|--|---------------|---|--------------|--------------------------|
| IDS*<br>+<br>Studie<br>201222 | <p>Als unerwünschtes Ereignis (UE) von besonderem Interesse wurden im Studienprotokoll UE definiert, die in Zusammenhang stehen mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunogenität: Auftreten einer Immunantwort gegen das Transgen (Immunassay)</li> <li>• Malignitäten (z.B. Leukämie, Myelodysplasie)</li> </ul> <p>UEs von besonderem Interesse wurden mittels standardisierter MedDRA (SMQ) Abfragen identifiziert und durch das <i>Safety Review Team</i> überprüft:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maligne Tumore, Tumore mit nicht spezifizierter Malignität, prä maligne Störungen des Bluts, myelodysplastisches Syndrom</li> <li>• Anaphylaktische Reaktion, Angioödem, Hypersensitive Reaktionen, schwere kutane Nebenwirkungen</li> </ul> <table border="1" data-bbox="368 891 1256 1615"> <thead> <tr> <th>AESI</th> <th>Assoziierte SMQ Subkategorien und Preferred Term</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Immunogenität</td> <td> Anaphylaktische Reaktion (SMQ) V22.0<br/> Angioödem (SMQ) V22.0<br/> Hypersensitivität (SMQ) V22.0<br/> Schwere kutane unerwünschte Ereignisse (SMQ) V22.0<br/> Vaskulitis (SMQ) V22.0<br/><br/> Preferred Term:<br/> Anämie<br/> Anti-Komplement Antikörper<br/> Anti-Plättchen Antikörper positiv<br/> Dysphagie<br/> Febrile Neutropenie<br/> Schleimhautentzündung<br/> Neutropenie<br/> Papulöser Ausschlag<br/> Thrombozytopenie </td> </tr> <tr> <td>Malignitäten</td> <td>Malignitäten (SMQ) V22.0</td> </tr> </tbody> </table> | AESI | Assoziierte SMQ Subkategorien und Preferred Term | Immunogenität | Anaphylaktische Reaktion (SMQ) V22.0<br>Angioödem (SMQ) V22.0<br>Hypersensitivität (SMQ) V22.0<br>Schwere kutane unerwünschte Ereignisse (SMQ) V22.0<br>Vaskulitis (SMQ) V22.0<br><br>Preferred Term:<br>Anämie<br>Anti-Komplement Antikörper<br>Anti-Plättchen Antikörper positiv<br>Dysphagie<br>Febrile Neutropenie<br>Schleimhautentzündung<br>Neutropenie<br>Papulöser Ausschlag<br>Thrombozytopenie | Malignitäten | Malignitäten (SMQ) V22.0 |
| AESI                          | Assoziierte SMQ Subkategorien und Preferred Term  |      |  |               |   |              |                          |
| Immunogenität                 | Anaphylaktische Reaktion (SMQ) V22.0<br>Angioödem (SMQ) V22.0<br>Hypersensitivität (SMQ) V22.0<br>Schwere kutane unerwünschte Ereignisse (SMQ) V22.0<br>Vaskulitis (SMQ) V22.0<br><br>Preferred Term:<br>Anämie<br>Anti-Komplement Antikörper<br>Anti-Plättchen Antikörper positiv<br>Dysphagie<br>Febrile Neutropenie<br>Schleimhautentzündung<br>Neutropenie<br>Papulöser Ausschlag<br>Thrombozytopenie   |      |  |               |   |              |                          |
| Malignitäten                  | Malignitäten (SMQ) V22.0  |      |  |               |   |              |                          |
|                               | <p><u>Population</u></p> <p>Für die Auswertung der Verträglichkeit von OTL-200 wurde die <i>Safety Population</i> des IDS herangezogen (siehe Definition in Abschnitt 4.3.2.2.1).</p> <p><u>Erhebungszeitraum</u></p> <p>Die Erfassung der Anzahl und des Anteils von UE mit besonderem Interesse mit Beginn der Konditionierung vor der Anwendung von OTL-200 bis zum Zeitpunkt des Datenschnittes.</p> <p>Zeitpunkte für den Datenschnitt der Sicherheitsdaten waren der 30. März 2018 (Zulassungsstudie 201222) und der 5. Januar bzw. 5. Dezember 2018 für die EAPs.</p> <p><u>Statistik/Darstellung der Ergebnisse</u></p>   |      |  |               |   |              |                          |

| Studie | Operationalisierung   |
|--------|---|
|        | Die Ergebnisse für UE von besonderem Interesse wurden deskriptiv ausgewertet, da keine Daten zu UE von besonderem Interesse für Patienten mit natürlichem Krankheitsverlauf vorlagen. Im Folgenden werden die UE von besonderem Interesse tabellarisch nach Systemorganklasse (kodiert nach MedDRA Version 21.0) und Preferred Term mit Anzahl und Anteil der betroffenen Patienten dargestellt.  |
|        | <p>* Die Ergebnisse des Evidenzkörpers werden anhand des IDS dargestellt. Die Zulassungsbehörden haben aufgrund der geringen Patientenzahl in den EAPs eine Gesamtanalyse gemeinsam mit der Studie 201222 gefordert [4]. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt.</p> <p>EAP: Expanded Access Program; IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SMQ: Standard MedDRA queries (standardisierte MedDRA Abfragen); UE: Unerwünschtes Ereignis</p> |

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-145: Verzerrungsaspekte des Endpunkts „UEs von besonderem Interesse“ – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie   | Verblindung<br>Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung<br>des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Keine sonstigen<br>Aspekte |
|--|--------------------------------|--|--|----------------------------|
| IDS*   | Nein                           | Ja                                     | Ja                                       | Ja                         |
| <p>*Das IDS besteht aus den Daten der Studie 201222 sowie aus den Daten der drei EAPs (CUP 207394, CUP 206258 + HE 205029).</p> <p>CUP: Compassionate Use Program; EAP: Early Access Program; HE: Hospital Exemption; IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse)</p> |                                |  |  |                            |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Die Durchführung der integrierten Analyse ist durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien gegeben. Es liegen für diesen Endpunkt keine Vergleichsdaten zur TIGET-NHx-Studie vor.

Die Berichterstattung erfolgt unabhängig von den Ergebnissen und es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

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

## IDS

Tabelle 4-146: IDS – Ergebnisse für „Patienten mit mindestens einem UE von besonderem Interesse nach SOC und PT“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| IDS   | OTL-200        |
|---|----------------|
| N   | 29             |
| <b>Patienten mit mindestens einem UE von besonderem Interesse nach SOC und PT n (%)</b> |                |
| <b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>                                 | <b>23 (79)</b> |
| PT Febrile Neutropenie  | 23 (79)        |
| PT Neutropenie  | 5 (17)         |
| PT Thrombozytopenie   | 1 (3)          |
| PT Anämie   | 1 (3)          |
| <b>SOC Untersuchungen</b>   | <b>15 (52)</b> |
| PT Erhöhtes Immunglobulin E im Blut   | 13 (45)        |
| PT Positiver Antikörpertest   | 4 (14)         |
| PT Anti-Komplement Antikörper   | 1 (3)          |
| PT Anti-Plättchen Antikörper positiv  | 1 (3)          |
| <b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                                      | <b>15 (52)</b> |
| PT Stomatitis   | 12 (41)        |
| PT Dysphagie  | 4 (14)         |
| <b>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>                           | <b>12 (41)</b> |
| PT Erythematöser Hautausschlag  | 6 (21)         |
| PT Papulöser Ausschlag  | 2 (7)          |
| PT Medikamentenausschlag  | 2 (7)          |
| PT Ausschlag  | 1 (3)          |
| PT Dermatitis   | 1 (3)          |
| PT Bullöse Dermatitis   | 1 (3)          |
| PT Pruriginöser Ausschlag   | 1 (3)          |
| PT Hautexfoliation  | 1 (3)          |
| <b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>                 | <b>10 (34)</b> |
| PT Schleimhautentzündung  | 10 (34)        |
| <b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                                      | <b>6 (21)</b>  |

| <b>IDS</b>   | <b>OTL-200</b> |
|--|----------------|
| <b>N</b>   | <b>29</b>      |
| PT Konjunktivitis  | 6 (21)         |
| <b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>  | <b>4 (14)</b>  |
| PT Bronchospasmus  | 2 (7)          |
| PT Allergische Rhinitis  | 1 (3)          |
| PT Asthma  | 1 (3)          |
| <b>SOC Augenerkrankungen</b>   | <b>3 (10)</b>  |
| PT Okuläre Hyperämie   | 2 (7)          |
| PT Konjunktivitis allergisch   | 1 (3)          |
| <b>SOC Gefäßerkrankungen</b>   | <b>1 (3)</b>   |
| PT Kawasaki-Krankheit  | 1 (3)          |
| <b>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>  | <b>1 (3)</b>   |
| PT Allergische Reaktion auf Transfusion  | 1 (3)          |
| IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: Unerwünschtes Ereignis |                |

Die häufigsten UE von besonderem Interesse traten in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ auf (79 % der Patienten). 79 % der Patienten zeigten dabei eine febrile Neutropenie, 17 % eine Neutropenie und jeweils 3 % eine Thrombozytopenie oder Anämie. Es folgten mit einem Anteil von 52 % der Patienten UE von besonderem Interesse in der SOC „Untersuchungen“, wobei 45 % der Patienten ein erhöhtes Immunglobulin E im Blut zeigten. 14 % der Patienten zeigten einen positiven Antikörpertest und jeweils 3 % zeigten Anti-Komplement Antikörper oder waren Anti-Plättchen Antikörper positiv. 52 % der Patienten zeigten UE von besonderem Interesse in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, wobei 41 % der Patienten eine Stomatitis und 14 % eine Dysphagie zeigten. Es folgten Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (41 % der Patienten). Dazu zählten erythematöser Hautausschlag (21 % der Patienten), papulöser Ausschlag und Medikamentenausschlag (jeweils 7 %), Ausschlag, Dermatitis, bullöse Dermatitis, pruriginöser Ausschlag sowie Hautexfoliation (jeweils 1 Patient bzw. 3 %). 34 % der Patienten zeigten allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort bzw. eine Schleimhautentzündung. 21 % der Patienten zeigten Infektionen und parasitäre Erkrankungen bzw. eine Konjunktivitis. 14 % der Patienten zeigten Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, wobei 7 % der Patienten einen Bronchospasmus und jeweils 1 Patient (3 %) eine allergische Rhinitis oder Asthma zeigten. 10 % der Patienten zeigten Augenerkrankungen, wobei 7 % der Patienten eine okuläre Hyperämie und ein Patient (3 %) eine allergische Konjunktivitis zeigten. 1 Patient (3 %) zeigte Gefäßerkrankungen bzw. Kawasaki-Krankheit. 1 Patient (3 %) zeigte eine allergische Reaktion auf die Transfusion



innerhalb der SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (Tabelle 4-146).

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurden keine Ereignisse im Zusammenhang mit einer malignen klonalen Expansion, Malignität oder onkogenen Transformation berichtet. Darüber hinaus gab es keine Hinweise auf abnormales klonales Verhalten.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts lagen keine positiven Ergebnisse für einen replikationskompetenten Lentivirus (Replication competent lentivirus, RCL) vor.

Eine Darstellung der Daten zur Sicherheit der Studie 201222 findet sich im Anhang 4-H.

#### 4.3.2.2.3.12 Hospitalisierungen aufgrund von UE – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-147: Operationalisierung des Endpunkts „Hospitalisierungen aufgrund von UE“

| Studie                        | Operationalisierung  |
|-------------------------------|--|
| IDS*<br>+<br>Studie<br>201222 | <p>Die Hospitalisierungen aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) wurden erfasst. Es wurden <i>a priori</i> keine weiteren Definitionen festgelegt.</p> <p><u>Population</u><br/>Für die Auswertung der Verträglichkeit von OTL-200 wurde die <i>Safety Population</i> des IDS herangezogen (siehe Definition in Abschnitt 4.3.2.2.1).</p> <p><u>Erhebungszeitraum</u><br/>Das Auftreten von Hospitalisierungen wurde über die gesamte Studiendauer erfasst.</p> <p><u>Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl an UE, das zu einer Hospitalisierung geführt hat</li> <li>• Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Hospitalisierung geführt hat</li> </ul> <p><u>Statistik/Darstellung der Ergebnisse</u><br/>Die Ergebnisse für Hospitalisierung aufgrund von UE wurden deskriptiv ausgewertet, da keine Daten zu UE für Patienten mit natürlichem Krankheitsverlauf vorlagen. Im Folgenden wird die Hospitalisierung aufgrund von UE tabellarisch mit Anzahl und Anteil der betroffenen Patienten dargestellt.</p> <p>* Die Ergebnisse des Evidenzkörpers werden anhand des IDS dargestellt. Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation (Kinder in der frühen Phase der im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden MLD), der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien [4]. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt.</p> <p>EAP: Expanded Access Program; IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); UE: Unerwünschtes Ereignis</p> |

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-148: Verzerrungsaspekte des Endpunkts „Hospitalisierung aufgrund von UE“ – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie  | Verblindung<br>Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung<br>des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Keine sonstigen<br>Aspekte |
|---|--------------------------------|--|--|----------------------------|
| IDS*  | Nein                           | Ja                                     | Ja                                       | Ja                         |
| <p>*Das IDS besteht aus den Daten der Studie 201222 sowie aus den Daten der drei EAPs (CUP 207394, CUP 206258 + HE 205029).<br/>CUP: Compassionate Use Program; EAP: Early Access Program; HE: Hospital Exemption; IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse)</p> |                                |  |  |                            |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Die Durchführung der integrierten Analyse ist durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien gegeben. Es liegen für diesen Endpunkt keine Vergleichsdaten zur TIGET-NHx-Studie vor.

Die Berichterstattung erfolgt unabhängig von den Ergebnissen und es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

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

**IDS**

Tabelle 4-149: IDS – Ergebnisse für „Patienten mit mindestens einem zur Hospitalisierung führenden UE“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| <b>IDS</b>  | <b>OTL-200</b> |
|---|----------------|
| <b>N</b>  | <b>29</b>      |
| <b>Patienten mit mindestens einem zur Hospitalisierung führenden UE</b>   |                |
| n (%)   | 29 (100)       |
| Ja (%)  | 13 (45)        |
| Nein (%)  | 16 (55)        |
| IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; UE: Unerwünschtes Ereignis |                |

Wie in Tabelle 4-149 dargestellt, zeigten insgesamt 13 Patienten (45 %) bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts mindestens ein zur Hospitalisierung führendes UE.

Tabelle 4-150: IDS – Ergebnisse für „Zeit bis zum Erleiden eines zur Hospitalisierung führenden UE“, nicht randomisierte vergleichende Studien

| <b>IDS</b>  | <b>OTL-200</b>      |
|---|---------------------|
| <b>N</b>  | <b>29</b>           |
| <b>Zeit bis zum Erleiden eines zur Hospitalisierung führenden UE</b>  |                     |
| n (%)   | 13 (45)             |
| [Min; Max] (Wochen)   | [2,14; 365,43]      |
| 10. Perzentil (Wochen)  | 10,86               |
| 25. Perzentil (Wochen)  | 53,29               |
| 50. Perzentil (Median) (Wochen) [95 %-KI]   | 241,00 [56,000; NA] |
| 75. Perzentil (Wochen)  | NA                  |
| 90. Perzentil (Wochen)  | NA                  |
| Die Analysen der Dauer und Zeit bis zum Ereignis wurden mittels Kaplan-Meier-Methodik durchgeführt. Tritt im Beobachtungszeitraum kein Ereignis auf, wird als maximale Zeit bis zum Ereignis der letzte Beobachtungstag des letzten zensierten Patienten gesetzt. |                     |
| IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); KI: Konfidenzintervall; Max.: Maximum; Min.: Minimum; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not Available; UE: Unerwünschtes Ereignis  |                     |

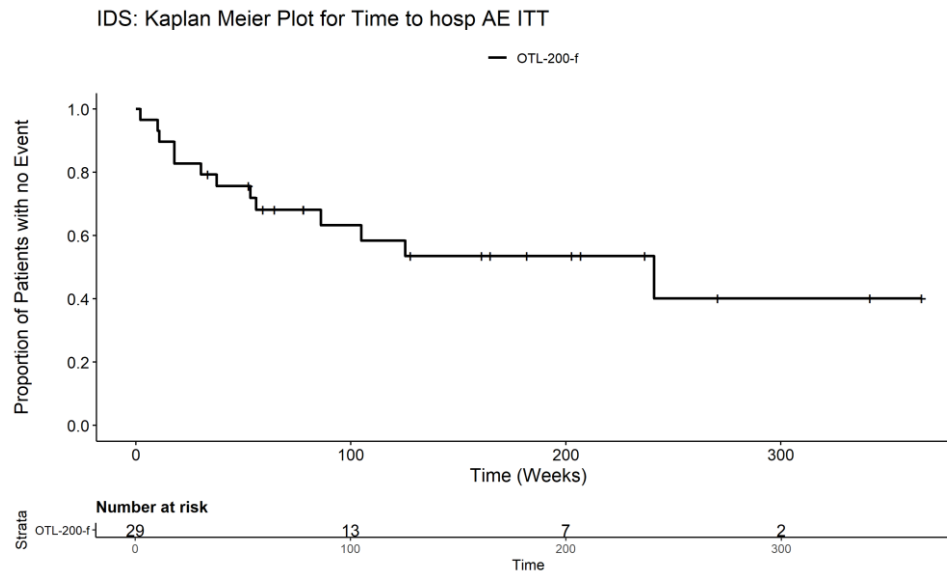


Abbildung 4-26: IDS – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Erleiden eines zur Hospitalisierung führenden UE“

Wie in Tabelle 4-150 und Abbildung 4-26 dargestellt, betrug die Zeit bis zum Auftreten eines zur Hospitalisierung führenden UE im Median 241 Wochen.

Eine Darstellung der Daten zur Sicherheit der Studie 201222 findet sich im Anhang 4-H.

#### 4.3.2.2.3.13 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

In Abschnitt 4.2.5.5 wurden die a priori definierten Subgruppenanalysen laut statistischen Analyseplan des IDS und der Studie 201222 genannt. In der nachfolgenden Tabelle 4-151 wird die Matrix der a priori und post hoc definierten Subgruppen präsentiert, die in diesem Abschnitt beschrieben werden.

Tabelle 4-151: Matrix a priori und post hoc definierte Subgruppen (IDS und Studie 201222)

| Studie        | Subgruppen |                            |                            |                                     |  |
|---------------|------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------------|--|
|               | Geschlecht | Krankheitstyp <sup>1</sup> | Symptomstatus <sup>2</sup> | Konditionierungsregime <sup>3</sup> | Konditionierungsregime /AUC <sup>4</sup> |
| IDS*          | ○          | ●                          | ●                          | ●                                   | ●  |
| Studie 201222 | ○          | ●                          | ○                          | ●                                   | ○  |

●: A priori definierte Subgruppe. ○: Posthoc definierte Subgruppe

<sup>1</sup> Krankheitstyp: LI vs. EJ

<sup>2</sup> Symptomstatus zum Zeitpunkt der Behandlung: Präsymptomatisch vs. symptomatisch

<sup>3</sup> Konditionierungsregime: MAC vs. SMAC vs. NA

<sup>4</sup> AUC Schwellenwert:  $\leq$  oder  $\geq 76.500 \text{ h}^* \text{ ng/mL}$

\* Die Ergebnisse des Evidenzkörpers werden anhand des IDS dargestellt. Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation (Kinder in der frühen Phase der im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden MLD), der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien [4]. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt.

Hinweis: Im statistischen Analysenplan des IDS wurden zusätzlich die Subgruppe ‚Alter zum Zeitpunkt der Behandlung mit OTL-200‘ und ‚Alter zum Zeitpunkt des Symptombeginns (tatsächliches oder vorhergesagtes Alter)‘ genannt. Es wurden für diese Subgruppen keine Kriterien definiert. Eine post hoc Alterskategorisierung ist nicht sinnvoll, da in den Baseline-Charakteristika große Altersspannen zu sehen sind (siehe Abschnitt 4.3.2.2.2.1).

AUC: Area under the curve (Fläche unter der Kurve); EAP: Early Access Program; EJ: Early juvenile (frühjuvenil); IDS: Integrated Data Set (Integrierte Analyse); LI: Late infantile (spätinfantil); MAC: Myeloablative conditioning (myeloablatives Konditionierung); NA: Not available; SMAC: sub-myeloablative conditioning (sub-myeloablatives Konditionierung);

Gemäß den Anforderungen für Subgruppenanalysen (siehe 4.3.1.3.2) sind diese nur durchzuführen, wenn die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen. Zudem sind Subgruppenanalysen für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind. Somit ist eine Analyse zu potenziellen Effektmodifikatoren, das heißt klinische Faktoren, die die Effekte beeinflussen, nur sinnvoll, wenn die Gesamtpopulation groß genug ist, um diese zu identifizieren.

In der Tabelle 4-152 und Tabelle 4-153 ist zusammenfassend dargestellt, ob das IDS und die Studie 201222 die Anforderungen für Subgruppenanalysen (siehe 4.3.1.3.2) erfüllen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-152: IDS – Anforderungen Subgruppenanalyse

| IDS*  | Anzahl Patienten $\geq 10$ pro Behandlungsarm/Subgruppe |         | Kriterium 1                           | Kriterium 2  |
|---|---|---------|---------------------------------------|--|
|   | TIGET-NHx   | OTL-200 | Mind. 10 Patienten in jeder Subgruppe | Binäre Endpunkte: mind. 10 Ereignisse in einer Subgruppe |
| <b>Geschlecht<sup>1</sup></b>   |   |         |                                       |  |
| Weiblich  | ✓   | ✓       | ✓                                     | ✓  |
| Männlich  | ✓   | ✓       |                                       |  |
| <b>Krankheitstyp<sup>2</sup></b>                                      |   |         |                                       |  |
| LI  | ✓   | ✓       | ✓                                     | ✓  |
| EJ  | ✓   | ✓       |                                       |  |
| <b>Symptomstatus<sup>2</sup></b>                                      |   |         |                                       |  |
| Präsymptomatisch  | x   | ✓       | x                                     | x  |
| Symptomatisch   | ✓   | x       |                                       |  |
| <b>Busulfankonditionierungsschema<sup>2</sup></b>                     |   |         |                                       |  |
| MAC   | x   | ✓       |                                       |  |
| SMAC  | x   | ✓       | x                                     | x  |
| NA  | ✓   | x       |                                       |  |
| <b>AUC Schwellenwert (<math>\mu\text{g x h/L}</math>)<sup>2</sup></b> |   |         |                                       |  |
| $\leq 76.500$   | x   | ✓       |                                       |  |
| $\geq 76.500$   | x   | ✓       | x                                     | x  |
| NA  | ✓   | x       |                                       |  |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| IDS*  | Anzahl Patienten ≥ 10 pro Behandlungsarm/Subgruppe |         | Kriterium 1                           | Kriterium 2  |
|---|--|---------|---------------------------------------|--|
|   | TIGET-NHx  | OTL-200 | Mind. 10 Patienten in jeder Subgruppe | Binäre Endpunkte: mind. 10 Ereignisse in einer Subgruppe |
| ✓ Anforderung erfüllt; × Anforderung nicht erfüllt<br><sup>1</sup> Post hoc definierte Subgruppe<br><sup>2</sup> A priori definierte Subgruppe<br>* Die Ergebnisse des Evidenzkörpers werden anhand des IDS dargestellt. Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation (Kinder in der frühen Phase der im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden MLD), der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien [4]. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt.<br>AUC: Area under the curve (Fläche unter der Kurve); EJ: Early juvenile (frühjuvenil); IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); LI: Late infantile (spätinfantil); MAC: Myeloablative conditioning (myeloablatives Konditionierung); NA: Not available; NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf); SMAC: sub-myeloablative conditioning (sub-myeloablatives Konditionierung); TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy |  |         |                                       |  |

Tabelle 4-153: Studie 201222 – Anforderungen Subgruppenanalyse

| Studie 201222                    | Behandlungsarm |         | Mind. 10 Patienten in jeder Subgruppe | Binäre Endpunkte: mind. 10 Ereignisse in einer Subgruppe |
|----------------------------------|----------------|---------|---------------------------------------|--|
|                                  | TIGET-NHx      | OTL-200 |                                       |  |
| <b>Geschlecht<sup>1</sup></b>    |                |         |                                       |  |
| Weiblich                         | ✓              | ✓       | ×                                     | ×  |
| Männlich                         | ✓              | ×       |                                       |  |
| <b>Krankheitstyp<sup>2</sup></b> |                |         |                                       |  |
| LI                               | ✓              | ✓       | ×                                     | ×  |
| EJ                               | ✓              | ×       |                                       |  |



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie 201222   | Behandlungsarm |         | Mind. 10 Patienten in jeder Subgruppe | Binäre Endpunkte: mind. 10 Ereignisse in einer Subgruppe |
|---|----------------|---------|---------------------------------------|--|
|   | TIGET-NHx      | OTL-200 |                                       |  |
| <b>Symptomstatus<sup>1</sup></b>  |                |         |                                       |  |
| Präsymptomatisch  | x              | ✓       | x                                     | x  |
| Symptomatisch   | ✓              | x       |                                       |  |
| <b>Busulfankonditionierungsschema<sup>2</sup></b>   |                |         |                                       |  |
| MAC   | x              | ✓       |                                       |  |
| SMAC  | x              | x       | x                                     | x  |
| NA  | ✓              | x       |                                       |  |
| <b>AUC Schwellenwert (µg x h/L)<sup>1</sup></b>   |                |         |                                       |  |
| ≤ 76.500  | x              | x       |                                       |  |
| ≥ 76.500  | x              | ✓       | x                                     | x  |
| NA  | ✓              | x       |                                       |  |
| ✓ Anforderung erfüllt; × Anforderung nicht erfüllt<br><sup>1</sup> Post hoc definierte Subgruppe<br><sup>2</sup> A priori definierte Subgruppe<br>AUC: Area under the curve (Fläche unter der Kurve); EJ: Early juvenile (frühjuvenil); IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); LI: Late infantile (spätinfantil); MAC: Myeloablative conditioning (myeloablatives Konditionierung); NA: Not available; NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf); SMAC: sub-myeloablative conditioning (sub-myeloablatives Konditionierung); TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy |                |         |                                       |  |

Die Anforderungen zur Durchführung der Subgruppenanalyse wird für die Subgruppe Geschlecht und Krankheitstyp im IDS erfüllt. Für die Subgruppen Symptomstatus, Busulfankonditionierung und Busulfankonditionierung/AUC Schwellenwert wurden die Anforderungen zur Durchführung der Subgruppenanalysen für das IDS nicht erfüllt (Tabelle 4-152). Nachfolgend werden daher die Ergebnisse des Interaktionstest für die Subgruppen Geschlecht und Krankheitstyp auf Endpunktebene für das IDS dargestellt und im Anschluss die Ergebnisse der Subgruppenanalyse bei denen der Interaktionstests statistisch signifikant war. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen, die keinen statistisch signifikanten Interaktionstests zeigen werden im Anhang 4-G präsentiert. Für die Endpunkte ‚Neuropsychologische Tests‘ und ‚ARSA-Aktivität‘ sowie die Sicherheitsendpunkte konnten keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden, da kein Vergleich mit der natürlichen Verlaufskohorte TIGET-NHx stattfand.

Die Anforderungen zur Durchführung von Subgruppenanalysen für die Studie 201222 wurden nicht erfüllt, da bei keinem Merkmal die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen oder mindestens 10 Ereignisse in einer Subgruppe für binäre Endpunkte aufweisen (Tabelle 4-153). Somit wurden für die Studie 201222 keine Subgruppenanalyse durchgeführt.

In der nachfolgenden Tabelle 4-154 sind die Ergebnisse der Interaktionstests für die Subgruppenanalysen je Endpunkt für das IDS dargestellt, da die Merkmale Geschlecht und Krankheitstyp die Anforderungen für eine Subgruppenanalyse erfüllt haben (resultierende Subgruppen umfassen jeweils mindestens 10 Patienten und mindestens 10 Ereignisse in einer Subgruppe für binäre Endpunkte, siehe Tabelle 4-152).

Tabelle 4-154: IDS – Ergebnisse der Interaktionstests je Endpunkt und Effektmodifikator

| IDS<br>Endpunkt  | Interaktionsterm<br>(p-Wert) |                            |
|--|------------------------------|----------------------------|
|  | Geschlecht <sup>1</sup>      | Krankheitstyp <sup>2</sup> |
| <b>Mortalität</b>  |                              |                            |
| Überlebensrate   | 0,9358                       | <b>0,0116</b>              |
| Alter zum Zeitpunkt des Todes  | 0,7731                       | <b>0,0203</b>              |
| <b>Morbidität</b>  |                              |                            |
| Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS)  | 0,2193                       | 0,0895                     |
| Alter bis zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung   | <b>0,0460</b>                | <b>0,0014</b>              |
| GMFC-MLD Level ≤ 5 (Responder)   | 0,1067                       | 0,7706                     |
| Alter bis zum Zeitpunkt des GMFC-MLD Level ≥ 5   | <b>0,0292</b>                | 0,8963                     |
| <b>GMFM Score zu Jahr 2 (Mittelwertvergleich)</b>  |                              |                            |
| GMFM Gesamt  | 0,6489                       | 0,1551                     |
| Dimension A  | 0,9213                       | 0,2910                     |
| Dimension B  | 0,7291                       | 0,1245                     |
| Dimension C  | 0,3841                       | 0,3273                     |
| Dimension D  | 0,7162                       | 0,2988                     |
| Dimension E  | 0,7641                       | 0,8663                     |
| <b>GMFM Score zu Jahr 3 (Mittelwertvergleich)</b>  |                              |                            |
| GMFM Gesamt  | 0,4392                       | 0,2524                     |
| Dimension A  | 0,5243                       | 0,1045                     |
| Dimension B  | 0,2713                       | 0,1546                     |
| Dimension C  | 0,2492                       | 0,2265                     |
| Dimension D  | 0,5400                       | 0,4079                     |
| Dimension E  | 0,9784                       | 0,8218                     |
| <b>DQ Performance</b>  |                              |                            |
| Responder (Jahr 2)   | 0,9999                       | 0,9999                     |
| Mittelwertvergleich (Jahr 2)   | 0,0776                       | 0,7086                     |
| Responder (Jahr 3)   | 0,9999                       | 0,9999                     |
| Mittelwertvergleich (Jahr 3)   | 0,2503                       | 0,7993                     |
| <sup>1</sup> Post hoc definierte Subgruppe   |                              |                            |
| <sup>2</sup> a priori definierte Subgruppe; Krankheitstyp: LI vs. EJ   |                              |                            |
| Die p-Interaktionswerte der Ereigniszeiten wurden mit einer Cox-Regression mit dem Paket „survival“ und den Funktionen „coxph“ und „survobj“ berechnet. Die Werte der p-Interaktionstests der Veränderung zur Baseline wurden mit einem linearen Modell mit dem Paket „stats“ und der Funktion „lm“ berechnet. Die p-Werte der |                              |                            |

| IDS<br>Endpunkt   | Interaktionsterm<br>(p-Wert) |                            |
|---|------------------------------|----------------------------|
|   | Geschlecht <sup>1</sup>      | Krankheitstyp <sup>2</sup> |
| <p>Interaktionstests für binäre Endpunkte wurden mit einem Allgemeinen Linearen Modell, Paket „stats“ und der funktion „glm“ berechnet.</p> <p>Fett gedruckte p-Werte sind statistisch signifikant zum Niveau <math>\alpha \leq 0,05</math></p> <p>Hinweis zu Analyse-Populationen:</p> <p>ITT: Die Mortalitäts-Endpunkte und die Morbiditäts-Endpunkte sMFS und GMFC-MLD Level (Responder-Analyse und Ereigniszeitanalyse) werden anhand von 29 Patienten im OTL-200-Studienarm und 31 Patienten des TIGET-NHx-Studienarm dargestellt. Dieses entspricht der intention to treat (ITT) Population mit einem Vergleich zum TIGET-NHx-Studienarm. Das sMFS kombiniert dabei die Analysen für das Auftreten einer schweren motorischen Beeinträchtigung (GMFC-MLD Level <math>\geq 5</math>) oder Tod und dient somit als Indikator für die Lebensqualität-fokussierte Überlebenswahrscheinlichkeit. Der Vergleich berücksichtigt den gesamten Beobachtungszeitraum nach einer Behandlung mit OTL-200 bzw. Längsschnittdaten aus dem TIGET-NHx-Studienarm. Es liegen keine Vergleichsdaten zur ARSA-Aktivität oder den eingesetzten neuropsychologischen Tests vor und eine Darstellung erfolgt deskriptiv für Patienten, die mit OTL-200 behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.3.2.2.2.1). Die Morbiditätspunkte ARSA-Aktivität und neuropsychologische Tests sowie die Sicherheitsendpunkte werden für 29 Patienten des OTL-200-Studienarm dargestellt, da kein Vergleich zum TIGET-NHx-Studienarm vorlag.</p> <p>MAS: Eine Darstellung der Ergebnisse auf Basis des Matched Analysis Set (MAS) erfolgt für jene Wirksamkeitsendpunkte, für die ein Matching zum Zeitpunkt Jahr 2 und Jahr 3 nach Behandlung präspezifiziert wurde [8]. Das MAS umfasst 29 mit OTL-200 behandelte Patienten und 29 unbehandelte Patienten aus dem TIGET-NHx-Studienarm. Dieser Ansatz wurde gewählt, da für diese spezifischen Endpunkte (GMFM Score und DQ Performance) ein Vergleich zwischen behandelten Patienten und Patienten mit natürlichem Krankheitsverlauf – anders als für die im Rahmen der ITT-Population dargestellten bzw. ausgewerteten Endpunkte – basierend auf der Entwicklung der Patienten zu einem präspezifizierten Zeitpunkt (z. B. Jahr 2) vorgenommen wird. Um einen möglichen Bias durch Unterschiede in Alter und Krankheitstyp zu Studieneintritt zu minimieren, wurden Daten für Patienten des TIGET-NHx-Studienarms zusätzlich retrospektiv erhoben mit dem Ziel, die Krankheitsprogression des jeweiligen Patienten abzubilden.</p> <p>Das Matching basierte auf dem Alter der Patienten sowie dem Alter bei Auftreten der Erkrankung – dazu wurde die jeweilige Altersspanne aller behandelten LI- bzw. EJ-Patienten zu Jahr 2 und Jahr 3 nach Behandlung definiert. Für einen Vergleich wurden diejenigen LI- bzw. EJ-Patienten mit natürlichem Verlauf der Erkrankung bestimmt, die zu einem beliebigen Untersuchungszeitpunkt (prospektiv oder retrospektiv) in einem Alter waren, das innerhalb der jeweiligen Altersspanne zu Jahr 2 und/oder Jahr 3 lag. Dabei war eine Abweichung um bis zu 3 Monate im Hinblick auf die Untergrenze der Altersspanne zulässig. Das bedeutet, dass für eine Altersspanne von beispielsweise 43 bis 55 Monaten für alle behandelten LI-Patienten zu Jahr 2 jeder LI-Patient des TIGET-NHx-Studienarms zum Zwecke eines Vergleichs eingeschlossen werden konnte, der zum Zeitpunkt seiner Untersuchung zwischen 40 und 55 Monate alt war. Lagen für einen unbehandelten Patienten mehrere in Frage kommende Untersuchungszeitpunkte vor, wurde der früheste vollständige Datensatz zum Vergleich herangezogen. Zwei Patienten des TIGET-NHx-Studienarms erfüllten diese Kriterien für das Matching nicht (das Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Untersuchung über der ermittelten Altersspanne behandelter Patienten) und wurden für die Analysen auf Basis des MAS ausgeschlossen.</p> <p>DQ: Developmental Quotient (Entwicklungsquotient); GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification in MLD; IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); GMFM: Gross Motor Function Measure; MLD: Metachromatische Leukodystrophie; sMFS: severe motor impairment-free survival (Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung)</p> |                              |                            |

Für die a priori definierte Subgruppe Krankheitstyp zeigt sich ein statistisch signifikanter Interaktionstest für die Endpunkte „Überlebensrate“, „Alter zum Zeitpunkt des Todes“ und „Alter bis zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“ und somit ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Für die post hoc definierte Subgruppe Geschlecht zeigt sich ein statistisch signifikanter Interaktionstest für die Endpunkte „Alter bis zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“ und für den Endpunkt „Alter bis zum Zeitpunkt des GMFC-MLD Level  $\geq 5$ “ und somit ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen erst für die Mortalitätsendpunkte und dann für die Morbiditätsendpunkte dargestellt.

**Mortalitätsendpunkte***Gesamtüberleben*

Tabelle 4-155: IDS – Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“; Merkmal Krankheitstyp

| IDS  | Behandlungsgruppen |           | OTL-200 vs. TIGET-NHx                   |  |   |
|--|--------------------|-----------|---|--|---|
|  | TIGET-NHx          | OTL-200   | Effektmaß<br>[95 %-KI]<br>p-Wert        |  |   |
| N  | 31                 | 29        | RR                                      | OR   | ARR   |
| <b>ITT: Überlebensrate nach Krankheitstyp</b>  |                    |           |   |  |   |
| LI   |                    |           |   |  |   |
| n (%)  | 19 (100)           | 16 (100)  | 2,59<br>[1,461; 4,585]<br><b>0,0011</b> | 55,00<br>[2,863;<br>1056,670]<br><b>0,0079</b> | 0,63<br>[0,415; 0,848]<br><b>&lt;0,0001</b> |
| Ja (%)   | 7 (37%)            | 16 (100%) |   |  |   |
| Nein (%)   | 12 (63%)           | 0 (0%)    |   |  |   |
| EJ   |                    |           |   |  |   |
| n (%)  | 12 (100)           | 13 (100)  | 1,03<br>[0,659; 1,596]<br>0,9106        | 1,11<br>[0,177; 6,970]<br>0,9105               | 0,02<br>[-0,316; 0,355]<br>0,9105           |
| Ja (%)   | 9 (75%)            | 10 (77%)  |   |  |   |
| Nein (%)   | 3 (25%)            | 3 (23%)   |   |  |   |
| Hinweis: Für einen Patienten im TIGET-NHx-Studienarm lag das genaue Todesdatum nicht vor („Death as communicated by the parent“), weshalb für diesen Patienten der letzte Beobachtungstag nachträglich als das Todesdatum gesetzt wurde.   |                    |           |   |  |   |
| ARR: Absolute Risikoreduktion; EJ: Early juvenile (frühjuvenil); IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LI: Late infantile (spätinfantil); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy |                    |           |   |  |   |

Für den Endpunkt „Überlebensrate“ ergab sich für das Merkmal Krankheitstyp ein Hinweis auf Effektmodifikation (Tabelle 4-154).

Die Therapie mit OTL-200 führt zu einer statistisch signifikant höheren Überlebensrate (RR = 2,59; 95 %-KI [1,461; 4,585]; p = 0,0011) bei Patienten, die in ihrer phänotypischen Ausprägung dem LI-Krankheitstyp zugeordnet werden können. Bei Patienten, die dem EJ-Krankheitstyp zugeordnet werden können zeigt sich kein Unterschied zu unbehandelten Patienten.

Aufgrund der längeren Lebenserwartung und der Variabilität des Alters zu Krankheitsbeginn bei Patienten mit der phänotypischen Ausprägung des EJ-Krankheitstyps im Vergleich zum LI-Krankheitstyp ist eine längere Nachbeobachtung erforderlich, um die Überlebensraten zwischen behandelten und unbehandelten Patienten des EJ-Krankheitstyps zu unterscheiden.

Zwei mit OTL-200 behandelte Patienten erreichten die schnell fortschreitende Phase der Erkrankung bevor die Therapie mit OTL-200 durchgeführt wurde. Diese zwei Patienten

verstarben an einer mit der Erkrankung verbundenen Dysphagie 8 bzw. 15 Monaten nach erfolgter Behandlung. Beide Patienten erhielten auf Wunsch der Eltern keine weiteren supportiven Maßnahmen und somit auch keine perkutane endoskopische Gastrostomie zur Ernährung der Patienten; dies kann sich zur Best Supportive Care Behandlung im TIGET-NHx-Studienarm unterscheiden. Da die Therapie bei diesen Patienten erfolgte, nachdem die schnell fortschreitende Phase der Erkrankung begonnen hatte, wurde die Zulassung daher auf Patienten mit der im frühen Kindesalter auftretenden MLD und frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung beschränkt, die noch selbständig gehen können und noch kein Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung zeigen (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC) [3].

Ein Patient verstarb aufgrund einer zerebralen Ischämie 13,8 Monate nach der Gentherapie. Dieser Todesfall wurde als nicht im Zusammenhang mit Studienmedikation oder Krankheitsprogression stehend bewertet.

*Alter bis zum Zeitpunkt des Todes*

Für den Endpunkt „Alter bis zum Zeitpunkt des Todes“ ergab sich für das Merkmal Krankheitstyp ein Hinweis auf Effektmodifikation (Tabelle 4-154).

Tabelle 4-156: IDS – Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Alter bis zum Zeitpunkt des Todes“; Merkmal Krankheitstyp

| IDS  | Behandlungsgruppen |             | OTL-200 vs. TIGET-NHx<br>Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert |
|--|--------------------|-------------|--|
|  | TIGET-NHx          | OTL-200     |  |
| N  | 31                 | 29          |  |
| <b>ITT: Alter bis zum Zeitpunkt des Todes nach Krankheitstyp</b> |                    |             |  |
| LI   |                    |             |  |
| n  | 19                 | 16          | 0,00<br>[0,000; Inf]<br>0,9984                               |
| Ereignisse (%)   | 12 (63)            | 0 (0)       |  |
| 10. Perzentil (Jahre)  | 5,10               | NA          |  |
| 25. Perzentil (Jahre)  | 5,90               | NA          |  |
| 50. Perzentil (Median)<br>(Jahre)<br>95 %-KI                     | 11,20 [6,200; NA]  | NA [NA; NA] |  |
| 75. Perzentil (Jahre)  | 13,40              | NA          |  |
| 90. Perzentil (Jahre)  | NA                 | NA          |  |
| EJ   |                    |             |  |
| n  | 12                 | 13          | 1,90<br>[0,314; 11,490]<br>0,4850                            |
| Ereignisse (%)   | 3 (25)             | 3 (23)      |  |
| 10. Perzentil (Jahre)  | 9,40               | 6,60        |  |
| 25. Perzentil (Jahre)  | 17,00              | NA          |  |
| 50. Perzentil (Median)<br>(Jahre)<br>95 %-KI                     | NA [17,000; NA]    | NA [NA; NA] |  |
| 75. Perzentil (Jahre)  | NA                 | NA          |  |
| 90. Perzentil (Jahre)  | NA                 | NA          |  |



| IDS | Behandlungsgruppen |         | OTL-200 vs. TIGET-NHx<br>Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert |
|-----|--------------------|---------|--|
|     | TIGET-NHx          | OTL-200 |  |
| N   | 31                 | 29      |  |

Das Hazard Ratio, das 95%-KI und der p-Wert wurden mittels Cox Regression mit Behandlung (OTL-200, TIGET-NHx) als kategoriale Variable bestimmt. Im Plot des Kaplan-Meier-Schätzers wird zusätzlich ein p-Wert des Log-Rank-Tests dargestellt.

Hinweis: Für einen Patienten im TIGET-NHx-Studienarm lag das genaue Todesdatum nicht vor („Death as communicated by the parent“), weshalb für diesen Patienten der letzte Beobachtungstag nachträglich als das Todesdatum gesetzt wurde.

EJ: Early juvenile (frühjuvenil); IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LI: Late infantile (spätinfantil); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NA: Not available; NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf); TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy

Das mediane Alter zum Zeitpunkt des Todes ist im OTL-200-Studienarm für Patienten mit der phänotypischen Ausprägung des LI-Krankheitstyps nicht erreicht, der Effekt ist zugunsten von OTL-200, aber nicht statistisch signifikant, da keine Patienten starben. Bei Patienten mit der phänotypischen Ausprägung des EJ-Krankheitstyps ist das mediane Alter zum Zeitpunkt des Todes im OTL-200-Studienarm ebenfalls nicht erreicht worden.

Das Fehlen einer statistischen Signifikanz in einer Subgruppe kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

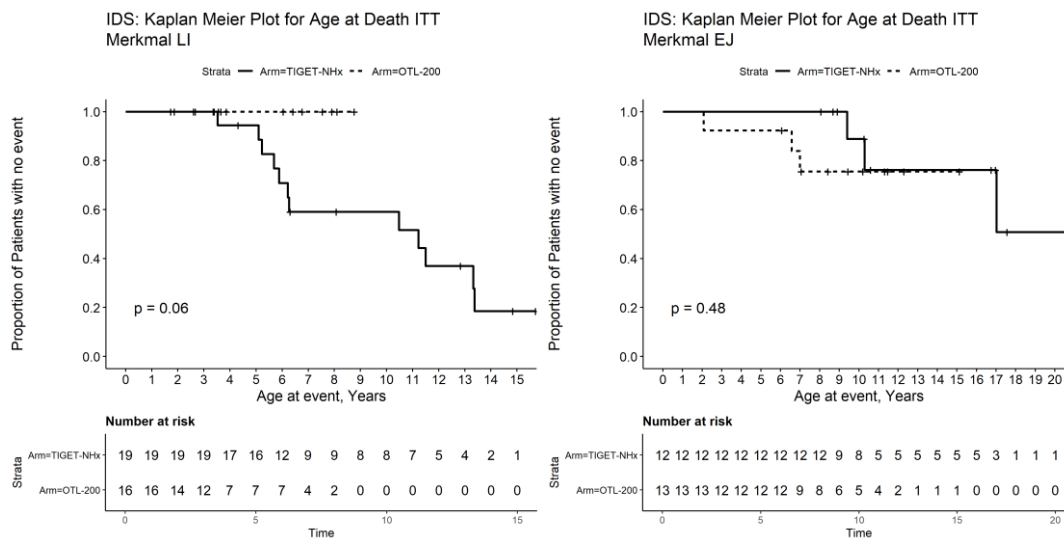


Abbildung 4-27: IDS – Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Alter bis zum Zeitpunkt des Todes“, Merkmal Krankheitstyp

Die Kaplan-Meier-Kurve separiert sich ab einem Alter von 3 Jahren deutlich für Patienten mit der phänotypischen Ausprägung des LI-Krankheitstyps. Zwei mit OTL-200 behandelte Patienten, die durch rasches Fortschreiten der Erkrankung verstarben, erhielten auf Wunsch der Eltern keine weiteren supportiven Maßnahmen und somit keine perkutane endoskopische

Gastrostomie und verstarben aufgrund einer Dysphagie. Ein mit OTL-200 behandelter Patient verstarb aufgrund einer zerebralen Ischämie. Daher trennen sich die Kaplan-Meier-Kurve für Patienten mit phänotypischer Ausprägung des EJ-Krankheitstyps bereits nach 2 Jahren.

### **Morbiditätsendpunkte**

#### *Alter bis zum Zeitpunkt des Todes oder schwere motorische Beeinträchtigung*

Für den Endpunkt „Alter bis zum Zeitpunkt des Todes oder schwere motorische Beeinträchtigung“ ergab sich für das Merkmal Geschlecht und das Merkmal Krankheitstyp ein Hinweis auf Effektmodifikation (Tabelle 4-154).

Tabelle 4-157: IDS – Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Alter bis zum Zeitpunkt des Todes oder schwere motorische Beeinträchtigung“; Merkmal Geschlecht

| IDS  | Behandlungsgruppen  |                | OTL-200 vs. TIGET-NHx<br>Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert |
|--|---------------------|----------------|--|
|  | TIGET-NHx           | OTL-200        |  |
| N  | 31                  | 29             |  |
| <b>ITT: Alter bis zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung</b> |                     |                |  |
| Weiblich   |                     |                |  |
| n  | 18                  | 13             | 0,20<br>[0,068; 0,602]<br><b>0,0041</b>                      |
| Ereignisse (%)   | 18 (100)            | 4 (31)         |  |
| 10. Perzentil (Jahre)  | 2,30                | 5,70           |  |
| 25. Perzentil (Jahre)  | 2,70                | 6,60           |  |
| 50. Perzentil (Median)<br>(Jahre)<br>95 %-KI   | 3,40 [2,900; 7,300] | NA [6,600; NA] |  |
| 75. Perzentil (Jahre)  | 6,40                | NA             |  |
| 90. Perzentil (Jahre)  | 8,70                | NA             |  |
| Männlich   |                     |                |  |
| n  | 13                  | 16             | 0,05<br>[0,006; 0,433]<br><b>0,0062</b>                      |
| Ereignisse (%)   | 10 (77)             | 1 (6)          |  |
| 10. Perzentil (Jahre)  | 2,20                | NA             |  |
| 25. Perzentil (Jahre)  | 2,50                | NA             |  |
| 50. Perzentil (Median)<br>(Jahre)<br>95 %-KI   | 3,40 [2,500; NA]    | NA [NA;NA]     |  |
| 75. Perzentil (Jahre)  | 6,70                | NA             |  |
| 90. Perzentil (Jahre)  | 6,70                | NA             |  |

| IDS | Behandlungsgruppen |         | OTL-200 vs. TIGET-NHx<br>Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert |
|-----|--------------------|---------|--|
|     | TIGET-NHx          | OTL-200 |  |
| N   | 31                 | 29      |  |

Das Hazard Ratio, das 95%-KI und der p-Wert wurden mittels Cox Regression mit Behandlung (OTL-200, TIGET-NHx) als kategoriale Variable bestimmt. Im Plot des Kaplan-Meier-Schätzers wird zusätzlich ein p-Wert des Log-Rank-Tests dargestellt.

Hinweis: Für einen Patienten im TIGET-NHx-Studienarm lag das genaue Todesdatum nicht vor („Death as communicated by the parent“), weshalb für diesen Patienten der letzte Beobachtungstag nachträglich als das Todesdatum gesetzt wurde.

IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NA: Not available; NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf); TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy

Es besteht bei weiblichen Patienten ein 80 % geringeres Risiko unter OTL-200, eine schwere motorische Einschränkung zu erleiden oder zu versterben (HR = 0,20; 95 %-KI [0,068; 0,602]; p = 0,0041). Bei männlichen Patienten besteht ein 95 % geringeres Risiko unter OTL-200, eine schwere motorische Einschränkung zu erleiden oder zu versterben (HR = 0,05; 95 %-KI [0,006; 0,433]; p = 0,0062).

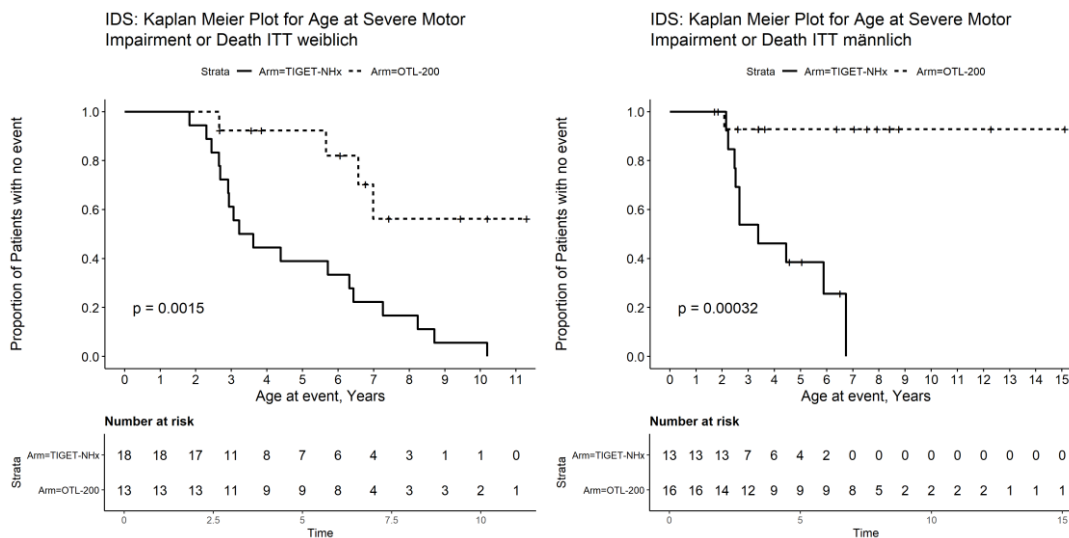


Abbildung 4-28: IDS – Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Alter bis zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“; Merkmal Geschlecht

Für beide Geschlechter separieren sich die Kaplan-Meier-Kurve ab einem Alter von 2 Jahren deutlich.

Tabelle 4-158: IDS – Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Alter bis zum Zeitpunkt des Todes oder schwere motorische Beeinträchtigung“; Merkmal Krankheitstyp

| IDS   | Behandlungsgruppen  |                | OTL-200 vs. TIGET-NHx<br>Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert |
|---|---------------------|----------------|--|
|   | TIGET-NHx           | OTL-200        |  |
| N   | 31                  | 29             |  |
| <b>ITT: Alter bis zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung</b>  |                     |                |  |
| LI  |                     |                |  |
| n   | 19                  | 16             | 0,03<br>[0,004; 0,244]<br><b>0,0009</b>                      |
| Ereignisse (%)  | 19 (100)            | 1 (6)          |  |
| 10. Perzentil (Jahre)   | 2,10                | NA             |  |
| 25. Perzentil (Jahre)   | 2,40                | NA             |  |
| 50. Perzentil (Median)<br>(Jahre)<br>95 %-KI  | 2,70 [2,500; 3,400] | NA [NA; NA]    |  |
| 75. Perzentil (Jahre)   | 3,20                | NA             |  |
| 90. Perzentil (Jahre)   | 4,40                | NA             |  |
| EJ  |                     |                |  |
| n   | 12                  | 13             | 0,25<br>[0,077; 0,841]<br><b>0,0249</b>                      |
| Ereignisse (%)  | 9 (75)              | 4 (31)         |  |
| 10. Perzentil (Jahre)   | 5,80                | 5,70           |  |
| 25. Perzentil (Jahre)   | 6,30                | 7,00           |  |
| 50. Perzentil (Median)<br>(Jahre)<br>95 %-KI  | 6,70 [6,300; NA]    | NA [7,000; NA] |  |
| 75. Perzentil (Jahre)   | 8,20                | NA             |  |
| 90. Perzentil (Jahre)   | 10,20               | NA             |  |
| <p>Das Hazard Ratio, das 95%-KI und der p-Wert wurden mittels Cox Regression mit Behandlung (OTL-200, TIGET-NHx) als kategoriale Variable bestimmt. Im Plot des Kaplan-Meier-Schätzers wird zusätzlich ein p-Wert des Log-Rank-Tests dargestellt.</p> <p>Hinweis: Für einen Patienten im TIGET-NHx-Studienarm lag das genaue Todesdatum nicht vor („Death as communicated by the parent“), weshalb für diesen Patienten der letzte Beobachtungstag nachträglich als das Todesdatum gesetzt wurde.</p> <p>EJ: Early juvenile (frühjuvenil); IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LI: Late infantile (spätinfantil); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NA: Not available; NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf); TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy</p> |                     |                |  |

Für OTL-200-Patienten mit der phänotypischen Ausprägung des LI-Krankheitstyp zeigt sich ein 97 % geringeres Risiko, eine schwere motorische Einschränkung zu erleiden oder zu

versterben (HR = 0,03; 95 %-KI [0,004; 0,244]; p = 0,0009). Für OTL-200-Patienten mit der phänotypischen Ausprägung des EJ-Krankheitstyp zeigt sich ein 75 % geringeres Risiko, eine schwere motorische Einschränkung zu erleiden oder zu versterben (HR = 0,25; 95 %-KI [0,077; 0,841]; p = 0,0249). Durch die Therapie mit OTL-200 kann für MLD-Patienten unabhängig von der phänotypischen Ausprägung der Krankheit eine dramatische Verbesserung erreicht werden im Vergleich zu unbehandelten Patienten im TIGET-NHx-Studienarm. Es zeigt sich eindeutig, dass alle Patienten unabhängig vom Krankheitstyp von der Therapie mit OTL-200 profitieren.

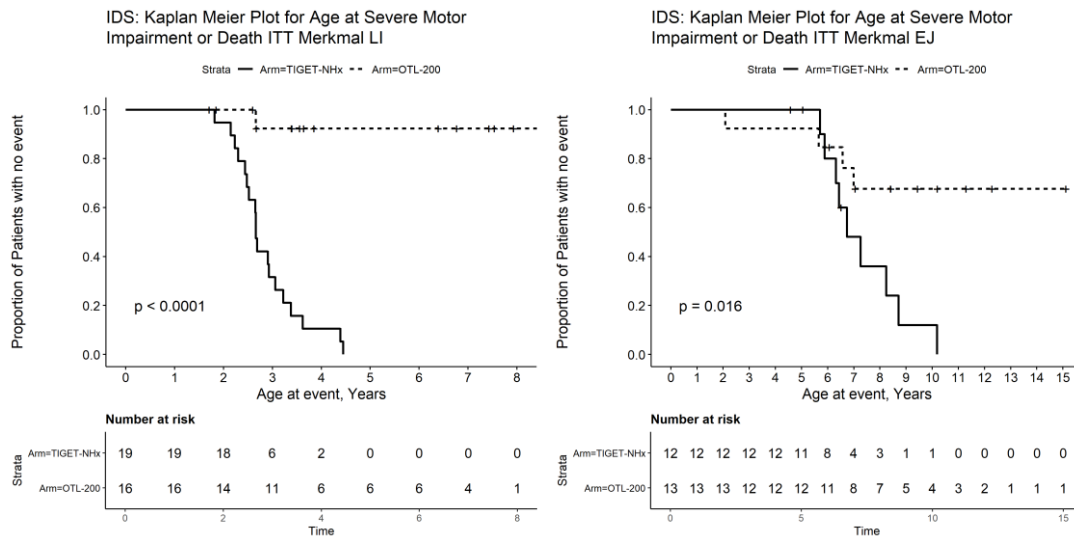


Abbildung 4-29: IDS – Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Alter bis zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“; Merkmal Krankheitstyp

Für beide phänotypischen Ausprägungen des Krankheitstyp separieren sich die Kaplan-Meier-Kurve ab einem Alter von 2 Jahren deutlich.

*Alter bis zum Zeitpunkt des GMFC-MLD Level  $\geq 5$* 

Für den Endpunkt „Alter bis zum Zeitpunkt des GMFC-MLD Level  $\geq 5$ “ ergab sich für das Merkmal Geschlecht ein Hinweis auf Effektmodifikation (Tabelle 4-154).

Tabelle 4-159: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Alter bis zum Zeitpunkt des GMFC-MLD Level  $\geq 5$ “; Merkmal Geschlecht

| IDS  | Behandlungsgruppen  |                | Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert<br>OTL-200 vs. TIGET-<br>NHx |
|--|---------------------|----------------|--|
|  | TIGET-NHx           | OTL-200        |  |
| N  | 31                  | 29             |  |
| <b>ITT: Alter bis zum Zeitpunkt des GMFC-MLD Level <math>\geq 5</math></b>   |                     |                |  |
| Weiblich   |                     |                |  |
| n  | 18                  | 13             | 0,22<br>[0,050; 0,943]<br><b>0,0415</b>                          |
| Ereignisse (%)   | 18 (100)            | 2 (15)         |  |
| 10. Perzentil (Jahre)  | 2,30                | 2,70           |  |
| 25. Perzentil (Jahre)  | 2,70                | 5,70           |  |
| 50. Perzentil (Median)<br>(Jahre)<br>95 %-KI   | 3,40 [2,900; 7,300] | NA [5,700; NA] |  |
| 75. Perzentil (Jahre)  | 6,40                | NA             |  |
| 90. Perzentil (Jahre)  | 8,70                | NA             |  |
| Männlich   |                     |                |  |
| n  | 13                  | 16             | 0,00<br>[0,000; $\infty$ ]<br>0,9987                             |
| Ereignisse (%)   | 10 (77)             | 0 (0)          |  |
| 10. Perzentil (Jahre)  | 2,20                | NA             |  |
| 25. Perzentil (Jahre)  | 2,50                | NA             |  |
| 50. Perzentil (Median)<br>(Jahre)<br>95 %-KI   | 3,40 [2,500; NA]    | NA [NA; NA]    |  |
| 75. Perzentil (Jahre)  | 6,70                | NA             |  |
| 90. Perzentil (Jahre)  | 6,70                | NA             |  |
| Das Hazard Ratio, das 95%-KI und der p-Wert wurden mittels Cox Regression mit Behandlung (OTL-200, TIGET-NHx) als kategoriale Variable bestimmt. Im Plot des Kaplan-Meier-Schätzers wird zusätzlich ein p-Wert des Log-Rank-Tests dargestellt.   |                     |                |  |
| GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification in MLD; IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MLD: Metachromatische Leukodystrophie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NA: Not available; NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf); TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy |                     |                |  |

Das Risiko für weibliche Patienten unter OTL-200 das GMFC-MLD Level  $\geq 5$  zu erreichen, war um 78 % statistisch signifikant geringer (HR = 0,22; 95 %-KI [0,050; 0,943]; p = 0,0415). Kein männlicher Patient erreicht ein GMFC-MLD Level  $\geq 5$  unter OTL-200 Behandlung. Dagegen erreichen 77 % der männlichen Patienten im TIGET-NHx-Studienarm ein GMFC-MLD Level  $\geq 5$ .

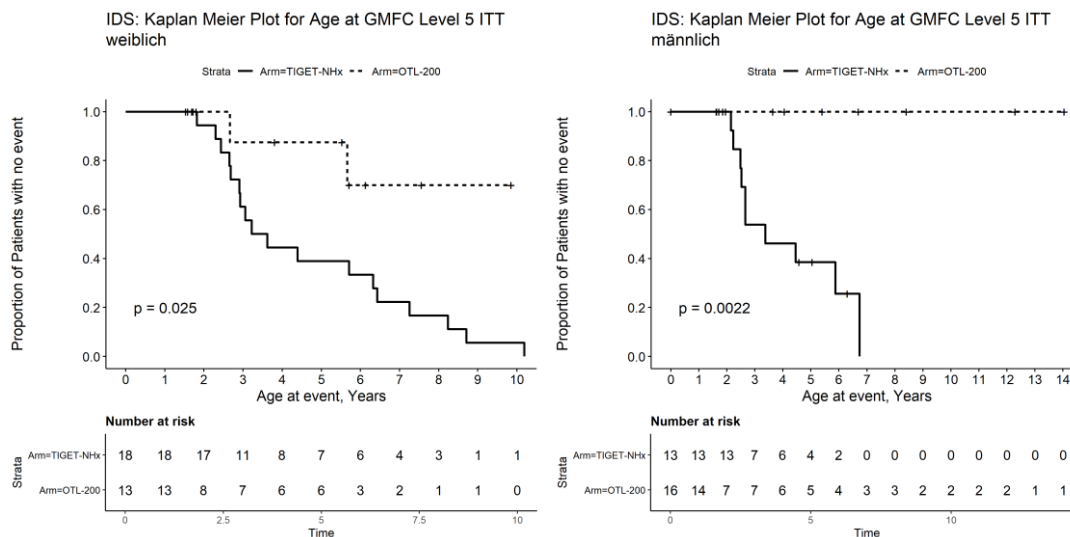


Abbildung 4-30: IDS – Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Alter bis zum Zeitpunkt des GMFC-MLD Level  $\geq 5$ “; Merkmal Geschlecht

Die Kaplan-Meier-Kurve separiert sich ab einem Alter von 2 Jahren deutlich für beide Geschlechter.

## Zusammenfassung

Grundsätzlich ist eine Bewertung der dargestellten Effektmodifikationen aufgrund kleiner Stichproben in verschiedenen Subgruppen, einem Ungleichgewicht zwischen den Subgruppen und der steigenden Anzahl statistischer Tests nicht abschließend möglich. All diese Faktoren erhöhen die Wahrscheinlichkeit für Zufallsbefunde (falschpositive Resultate). Subgruppenanalysen sollten ohnehin mit Vorsicht interpretiert werden, da sie nur Anhaltspunkte liefern [43].

Der Behandlungseffekt von OTL-200 zeigt sich sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Patienten. Anhand des Endpunktes „Alter bis zum Zeitpunkt des Todes oder schwere motorische Beeinträchtigung“ kann für beide phänotypische Ausprägungen der Erkrankung eine dramatische Verbesserung erreicht werden im Vergleich zu unbehandelten Patienten im TIGET-NHx-Studienarm. Es zeigt sich eindeutig, dass die Patienten unabhängig vom Krankheitstyp von der Therapie mit OTL-200 profitieren. Der Endpunkt sMFS ist ein Indikator für die Lebensqualität-fokussierte Überlebenswahrscheinlichkeit und somit für den Erfolg der Gentherapie. Sobald ein Patient das GMFC-MLD Level  $\geq 5$  erreicht oder stirbt, entspricht dies

einem Therapieversagen. Bei den beiden Todesfällen, die auf eine Dysphagie zurückzuführen sind, erhielten die Patienten auf Wunsch der Eltern keine weiteren supportiven Maßnahmen und somit keine perkutane endoskopische Gastrostomie. Die Therapie wurde bei diesen Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung begonnen, daher sind in der SmPC die Bedingungen genannt, dass Kinder mit der im frühen Kindesalter auftretenden MLD mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung noch selbständig gehen können müssen sowie vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC) [3].

#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-160: Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie   | Publikation [Quellen] | Registereintrag [Quellen] | Studienbericht [Quellen]   |
|--|-----------------------|---------------------------|--|
| Studie 201222  | [4; 30; 31]           | [32; 33]                  | A Phase I/II Clinical Trial of Haematopoietic Stem Cell Gene Therapy for the Treatment of Metachromatic Leukodystrophy (Interim Report No. 2)<br><br>[36]  |
| CUP 207394   | [4]                   | -                         | Clinical Study Report: Gene Therapy Protocol Using Autologous Haematopoietic Stem Cells for MLD-C02, A Patient with Metachromatic Leukodystrophy (MLD)<br><br>[37]   |
| CUP 206258 & HE 205029   | [4]                   | -                         | Clinical Study Report for Expanded Access Programs (EAPs) for Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy OTL-200-f (Formerly Known as GSK2696274) in Early Onset Metachromatic Leukodystrophy (MLD) Patients, Hospital Exemption (HE) Protocol 205029 and Compassionate Use Program (CUP) 206258<br><br>[38] |
| CUP: Compassionate Use Program; EAP: Early Access Program; HE: Hospital Exemption; MLD: Metachromatische Leukodystrophie |                       |                           |  |



### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-161: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

| Studie              | <Mortalität> | <Gesundheits-<br>bezogene<br>Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|---------------------|--------------|--|------------|------------|------------|
| Nicht<br>zutreffend | ---          | ---  | ---        | ---        | ---        |

#### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-162: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

| Studie              | Operationalisierung |
|---------------------|---------------------|
| Nicht<br>zutreffend | ---                 |

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

### 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

#### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Der Evidenzkörper von OTL-200 beruht auf einer klinischen Studie (Studie 201222) und drei EAPs. Zur Quantifizierung des Zusatznutzens von OTL-200 für die untersuchte Gesamtpopulation der MLD-Patienten werden die Ergebnisse des Evidenzkörpers anhand einer integrierten Analyse (IDS) im Modul 4A präsentiert. Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation (Kinder in der frühen Phase der im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden MLD), der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien [4].

Es kommt hinzu, dass die Bewertung in der Studie 201222 und den EAPs vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt wurde und so die im Rahmen der EAPs erzeugten klinischen Daten hinsichtlich ihrer Evidenz mit denen der Studie 201222 vergleichbar sind.

Da es derzeit keine pharmakologischen Therapieoptionen für MLD gibt, wurde prospektiv der Vergleich der Daten aus den offenen Studien mit Patienten einer natürlichen Verlaufsstudie geplant. Als Vergleichsarm in der Studie 201222 werden Daten von Patienten aus einer Studie zum natürlichen Verlauf verwendet (TIGET Natural History, TIGET-NHx; n = 31 Patienten). Die Patienten wurden ab 2002 in die Studie TIGET-NHx-Studie eingeschlossen. Hierbei handelt es sich um Patienten, die am selben Studienstandort wie Patienten der Studie 201222 und den EAPs betreut wurden, aber nicht für eine Teilnahme an einer dieser Studien bzw. Programme geeignet waren. Die Daten des Vergleichsarms sind eine Mischung aus

Querschnitts- und Längsschnittdaten, wobei einige Patienten Daten zu mehreren Zeitpunkten aufwiesen, während von anderen Patienten nur Daten zu einem Zeitpunkt vorlagen. Dieses kann daran liegen, dass die Patienten aufgrund der schnell fortschreitenden Erkrankung nicht in der Lage waren zu den Studienbesuchen zu reisen und/oder verstarben. Zusätzlich zu den prospektiven Daten nach Studieneinschluss standen für einige Patienten retrospektive Daten zur Verfügung, die vor Studieneinschluss erhoben wurden und für die Analysen verwendet wurden.

Die Studie 201222 ist eine nicht-randomisierte, laufende, offene, prospektive, vergleichende, monozentrische Studie mit an spätinfantiler oder frühjuvener MLD erkrankter Kinder. Das Studiendesign wurde im Rahmen verschiedener Scientific Advices mit der EMA diskutiert. Die Arbeitsgruppe für wissenschaftliche Beratung (Scientific Advice Working Party, SAWP) stimmte insbesondere zu, dass das Design dieser Phase 1/2-Studie als nicht-randomisierte vergleichende und offene Studie unter Berücksichtigung der Seltenheit der Erkrankung adäquat ist [4].

Die nicht-randomisierte, offene, prospektive, vergleichende, monozentrische Studie 201222 gilt als „prospektiv vergleichende Kohortenstudie“ der Evidenzstufe IIb.

Da die EAPs durchgeführt wurden, um Patienten Zugang zu OTL-200 unter Aufsicht eines registrierten Arztes und den länderspezifischen Regularien zu gewähren, gelten diese als „Fallserie oder andere nicht vergleichende Studie“ der Evidenzstufe IV.

Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch die geforderte systematische Suche bestätigt. In den Studien wurden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit erhoben. Das Verzerrungspotential wurde aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingeschätzt. Die zur Bewertung herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Die MLD ist eine äußerst seltene, autosomal-rezessiv vererbte lysosomale Speicherkrankheit. Sie wird verursacht durch Mutationen des ARSA-Gens, was in der Folge der Gen-Fehlfunktion zu einem Mangel des korrespondierenden Enzyms ARSA führt. Ein ARSA-Mangel führt zu einer Akkumulation von unzersetztem Substrat in den Lysosomen von Oligodendrozyten, Mikroglia, bestimmten Neuronen des ZNS, Schwannzellen und Makrophagen des PNS sowie weiteren nicht-neuronalen Geweben (z. B. Gallenblase, Leber, Pankreas, Nieren), sodass eine fortschreitende Demyelinisierung und Neurodegeneration eintreten.

Die aufgeführten pathophysiologischen Vorgänge führen zu Gangstörungen bis hin zum Verlust der Gehfähigkeit, einer verzögerten geistigen Entwicklung bzw. dem Verschwinden bereits erlernter Fähigkeiten und ultimativ, zu schwerster Behinderung und zum Tod der Patienten.

Das Krankheitsbild der MLD zeigt eine präsymptomatische Phase mit normaler motorischer und kognitiver Entwicklung, gefolgt von einer symptomatischen Phase mit dem Auftreten erster Symptome. Nach Auftreten der ersten Symptome folgt ein Entwicklungsplateau, das bei der früheinsetzenden MLD (LI und EJ) kurz und bei der späteinsetzenden MLD länger und variabler ist [4]. Die sich daran anschließende schnell fortschreitende Phase ist gekennzeichnet durch eine progrediente Demyelinisierung und Neurodegeneration sowie den daraus resultierenden Verlust motorischer und kognitiver Funktionen. Sobald die Patienten in die schnell fortschreitende Phase der Erkrankung eintreten, folgt ein vollständiger Verlust der gesamten motorischen und kognitiven Funktionen. Dieser Verlust ist ausschlaggebend für die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten, da hiermit ein stetig zunehmender Grad der Behinderung auf körperlicher und geistiger Ebene sowie daraus resultierend entsprechende Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens verbunden sind. Die Erkrankung führt – unabhängig vom Alter bei Auftreten der ersten Symptome und dem damit verbundenen zeitlichen Verlauf – mit Eintritt in die schnell fortschreitende Phase unweigerlich zu einem Verlust der Hirnfunktion und schließlich zum Tod [5].

Aufgrund einer bisher fehlenden kausalen Therapie führte die Erkrankung unvermeidlich zum Tod der MLD-Patienten, obwohl der Verlauf und die Dauer der Erkrankung sehr variabel sind [9; 10]. Das mittlere Todesalter liegt in Abhängigkeit vom Alter zum Zeitpunkt des

Erkrankungsbeginns für LI-Patienten bei 4,2 und für juvenile MLD-Patienten bei 17,4 Jahren [6].

In der untersuchten Gesamtpopulation der MLD-Patienten des IDS gibt es einen hohen Anteil von Kindern, deren ältere Geschwister in der natürlichen Verlaufsstudie TIGET-NHx untersucht wurden, denn die MLD wird aufgrund eines fehlenden Neugeborenen-Screenings häufig erst durch bereits zuvor erkrankte ältere Geschwisterkinder identifiziert. Die Geschwisterkinder können insbesondere deshalb ein weiterer hilfreicher Vergleich sein, da sie mit dem gleichen Genotyp und der gleichen familiären und sozialen Umgebung die geringste Variabilität in den Ausgangsbedingungen für den Krankheitsverlauf zeigen sollten [4; 6; 11]. Daher wurde im Evidenzkörper eine Geschwisterkinderanalyse (MSAS) durchgeführt, um zusätzliche Evidenz für den Zulassungsprozess zu generieren.

Für die Ableitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der untersuchten Gesamtpopulation der MLD-Patienten des Evidenzkörpers anhand des IDS herangezogen, supportiv sind im Abschnitt 4.3.2.2.3 die Ergebnisse der Gesamtpopulation der pivotalen Studie 201222 sowie der Geschwisterkinderanalyse dargestellt.

Tabelle 4-163 und Tabelle 4-164 beschreiben die patientenrelevanten Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Sicherheit) der Gesamtpopulation der MLD-Patienten des IDS zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens einer OTL-200-Behandlung im Vergleich zur natürlichen Verlaufsstudie (TIGET-NHx-Studienarm).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-163: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse des IDS (Mortalität und Morbidität)

| IDS Dimension Endpunkt        | OTL-200 vs. TIGET-NHx Effektschätzer; [95 %-KI]; p-Wert  | Ergebnis  | Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens    |
|-------------------------------|--|---|--|
| <b>Mortalität</b>             |  |   |  |
| Überlebensrate                | <b>ITT</b><br>TIGET-NHx (N = 31) vs. OTL-200 (N = 29)<br>16 (52) vs. 26 (90) [Anzahl der Überlebenden, n (%)]<br>OTL-200 vs. TIGET-NHx: RR = 1,74; 95 %-KI [1,209; 2,496]; p = <b>0,0028</b>   | 1,74-fach statistisch signifikant höhere Überlebensrate unter OTL-200   | <b>Erheblicher Zusatznutzen</b>                      |
| Alter zum Zeitpunkt des Todes | <b>ITT</b><br>TIGET-NHx (N = 31) vs. OTL-200 (N = 29)<br>13,30 [10,500; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [Jahre] [95 %-KI])<br>OTL-200 vs. TIGET-NHx: HR = 0,42; 95 %-KI [0,118; 1,510]; p = 0,1852   | 58 % geringeres Sterberisiko unter OTL-200, Signifikanzberechnung durch wenige Todesfälle im OTL-200-Arm nicht aussagekräftig   |  |
| <b>Morbidität: Motorik</b>    |  |   |  |
| sMFS                          | <b>ITT</b><br>TIGET-NHx (N = 31) vs. OTL-200 (N = 29)<br>3 (10) vs. 24 (83) [Anzahl der Patienten mit sMFS, n (%)]<br>OTL-200 vs. TIGET-NHx: RR = 8,55; 95 %-KI [2,880; 25,389]; p = <b>0,0001</b>   | 8,55-fach statistisch signifikant höhere Überlebensrate ohne schwere motorische Beeinträchtigung unter OTL-200  | <b>Erheblicher Zusatznutzen, dramatischer Effekt</b> |
|                               | <b>ITT</b><br>TIGET-NHx (N = 31) vs. OTL-200 (N = 29)<br>Alter zum Zeitpunkt des Todes oder schwere motorische Beeinträchtigung<br>3,40 [2,700; 6,300] vs. NA [NA; NA] (Median [Jahre] [95 %-KI])<br>HR: 0,11; 95 %-KI [0,043; 0,295]; p < <b>0,0001</b> | 89 % geringeres Risiko unter OTL-200 eine schwere motorische Beeinträchtigung zu erleiden oder zu versterben und statistisch signifikant höhere Chance beeinträchtigungsfrei zu überleben. Der Median wurde im OTL-200-Studienarm nicht erreicht. |  |
| GMFC-MLD Level <sup>1</sup>   | <b>ITT</b><br>TIGET-NHx (N = 31) vs. OTL-200 (N = 29)<br>3 (10) vs. 27 (93) [Anzahl der Patienten mit GMFC-MLD Level < 5, n (%)]<br>OTL-200 vs. TIGET-NHx: RR = 9,62; 95 %-KI [3,267; 28,330]; p < <b>0,0001</b>   | 9,62-fach statistisch signifikant höhere Chance unter OTL-200 ein GMFC-Level < 5 aufrecht zu erhalten   | <b>Erheblicher Zusatznutzen, dramatischer Effekt</b> |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| IDS<br>Dimension<br>Endpunkt             | OTL-200 vs. TIGET-NHx<br>Effektschätzer; [95 %-KI]; p-Wert  | Ergebnis   | Ableitung des<br>Ausmaßes des<br>Zusatznutzens/<br>Schadens |
|--|---|--|---|
|  | <p><b>ITT</b><br/>Alter bis zum GMFC-MLD Level <math>\geq</math> 5<br/>3,40 [2,700; 6,300] vs. NA [NA; NA] (Median [Jahre] [95 %-KI])<br/>HR: 0,09; 95 %-KI [0,020; 0,364]; p = <b>0,0009</b></p>   | <p>91 % geringeres Risiko unter OTL-200 eine schwere motorische Beeinträchtigung zu erleiden (GMFC-Level <math>\geq</math> 5)</p>  |   |
| Gesamt GMFM Score (%)                    | <p><b>MAS</b><br/>TIGET-NHx (N = 29) vs. OTL-200 (N = 29)<br/><u>Jahr 2:</u> 24,47 (28,778) vs. 74,90 (25,786) [MW (SD)]<br/>OTL-200 vs. TIGET-NHx<br/>Hedges'g = 1,81; 95 %-KI [1,074; 2,551]; p <math>\leq</math> <b>0,0001</b><br/><u>Jahr 3:</u> 10,03 (14,907) vs. 73,03 (28,757) [MW (SD)]<br/>OTL-200 vs. TIGET-NHx<br/>Hedges'g = 2,78; 95 %-KI [1,929; 3,628]; p <math>\leq</math> <b>0,0001</b></p>   | <p>Klinisch relevante und statistisch signifikant geringere motorische Beeinträchtigung unter OTL-200 (KI des Hedges'g liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2)</p>          | <b>Erheblicher Zusatznutzen</b>                             |
| <b>Morbidität: Kognitive Fähigkeiten</b> |   |  |   |
| Neuropsychologische Tests                | <p><b>ITT</b><br/>OTL-200 (N = 29)<br/><u>Gesamt IQ:</u> [Responder IQ &gt; 55, N/n (%)]<br/>Jahr 2: 9/9 (100)<br/>Jahr 3: 14/14 (100)<br/><u>Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index IQ:</u> [Responder IQ &gt; 55, N/n (%)]<br/>Jahr 2: 8/5 (62)<br/>Jahr 3: 12/9 (75)<br/><u>Arbeitsgedächtnis-Index IQ:</u> [Responder IQ &gt; 55, N/n (%)]<br/>Jahr 2: 7/7 (100)<br/>Jahr 3: 6/6 (100)<br/><u>Verbaler IQ:</u> [Responder IQ &gt; 55, N/n (%)]<br/>Jahr 2: 18/17 (94)<br/>Jahr 3: 15/13 (87)</p> | <p>Der Großteil der mit OTL-200 behandelten Patienten zeigt zu den Messzeitpunkten (Jahr 2 und Jahr 3) einen IQ &gt; 55 in den neuropsychologischen Tests, d. h. keine schwere geistige Behinderung.</p> | <b>Erheblicher Zusatznutzen, dramatischer Effekt</b>        |



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| IDS Dimension Endpunkt   | OTL-200 vs. TIGET-NHx Effektschätzer; [95 %-KI]; p-Wert   | Ergebnis   | Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/ Schadens   |
|--|---|--|--|
|  | Performance Score IQ: [Responder IQ > 55, N/n (%)]<br>Jahr 2: 19/17 (89)<br>Jahr 3: 16/14 (88)  |  |  |
| DQ Performance   | <p><b>MAS</b><br/>                     TIGET-NHx (N = 29) vs. OTL-200 (N = 29)<br/>                     Jahr 2: 0 (0) vs. 15 (79) [Responder DQ/IQ ≥ 85, n (%)]<br/>                     OTL-200 vs. TIGET-NHx<br/>                     RR: 26,35; 95 %-KI [1,700; 408,463]; p = <b>0,0193</b><br/>                     Jahr 3: 0 (0) vs. 12 (75) [Responder DQ/IQ ≥ 85, n (%)]<br/>                     OTL-200 vs. TIGET-NHx<br/>                     RR: 25,00; 95 %-KI [1,605; 389,347]; p = <b>0,0216</b></p> <p><b>MAS</b><br/>                     TIGET-NHx (N = 29) vs. OTL-200 (N = 29)<br/>                     Jahr 2: 22,74 (27,493) vs. 92,54 (34,850) [MW (SD)]<br/>                     OTL-200 vs. TIGET-NHx<br/>                     Hedges'g = 2,15, 95 %-KI [1,297; 3,004]; p ≤ <b>0,0001</b><br/>                     Jahr 3: 12,05 (21,690) vs. 92,25 (37,962) [MW (SD)]<br/>                     OTL-200 vs. TIGET-NHx<br/>                     Hedges'g = 2,53, 95 %-KI [1,571; 3,487]; p ≤ <b>0,0001</b></p> | Statistisch signifikante und klinisch relevante normale kognitive Entwicklung (DQ/IQ ≥ 85) unter OTL-200 (KI des Hedges'g liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2) | <b>Erheblicher Zusatznutzen, dramatischer Effekt</b> |
| <b>Morbidität: Indirekter Nachweis für ein erfolgreiches nachhaltiges Multiliniens-Engraftment</b>   |   |  |  |
| ARSA-Aktivität   | <p><b>ITT</b><br/>                     OTL-200 (N = 29)<br/>                     Jahr 2: Rate Ratio 10,91; 95 %-KI [5,576; 21,334]; p ≤ <b>0,0001</b><br/>                     Jahr 3: Rate Ratio 23,92; 95 %-KI [12,046; 47,495]; p ≤ <b>0,0001</b></p>  | Statistisch signifikante Rekonstitution der ARSA-Aktivität in den normalen Referenzbereich   | Supportive Daten                                     |
| <sup>1</sup> Ab einem GMFC-MLD Level von 5 ist eine schwere Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegeben, da die Patienten sich nicht mehr fortbewegen können und nicht ohne Unterstützung sitzen können. Nur die Kopfkontrolle ist im Level 5 weiterhin erhalten, wohingegen im Level 6 dann zusätzlich weder Kopf- noch Rumpfkontrolle möglich sind [4]. |   |  |  |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| IDS<br>Dimension<br>Endpunkt   | OTL-200 vs. TIGET-NHx<br>Effektschätzer; [95 %-KI]; p-Wert | Ergebnis | Ableitung des<br>Ausmaßes des<br>Zusatznutzens/<br>Schadens |
|--|--|----------|---|
| <p>Erläuterung der Analyse-Populationen:</p> <p>ITT: Die Mortalitäts-Endpunkte und die Morbiditäts-Endpunkte sMFS und GMFC-MLD Level (Responder-Analyse und Ereigniszeitanalyse) werden anhand von 29 Patienten im OTL-200-Studienarm und 31 Patienten des TIGET-NHx-Studienarm dargestellt. Dieses entspricht der intention to treat (ITT) Population mit einem Vergleich zum TIGET-NHx-Studienarm. Das sMFS kombiniert dabei die Analysen für das Auftreten einer schweren motorischen Beeinträchtigung (GMFC-MLD Level <math>\geq 5</math>) oder Tod und dient somit als Indikator für die Lebensqualität-fokussierte Überlebenschancenwahrscheinlichkeit. Der Vergleich berücksichtigt den gesamten Beobachtungszeitraum nach einer Behandlung mit OTL-200 bzw. Längsschnittdaten aus dem TIGET-NHx-Studienarm. Die Morbiditätsendpunkte ARSA-Aktivität und neuropsychologische Tests sowie die Sicherheitsendpunkte werden für 29 Patienten des OTL-200-Studienarm dargestellt, da kein Vergleich zum TIGET-NHx-Studienarm vorlag (siehe Abschnitt 4.3.2.2.1).</p> <p>MAS: Eine Darstellung der Ergebnisse auf Basis des Matched Analysis Set (MAS) erfolgt für jene Wirksamkeitsendpunkte, für die ein Matching zum Zeitpunkt Jahr 2 und Jahr 3 nach Behandlung präspezifiziert wurde [8]. Das MAS umfasst 29 mit OTL-200 behandelte Patienten und 29 unbehandelte Patienten aus dem TIGET-NHx-Studienarm. Dieser Ansatz wurde gewählt, da für diese spezifischen Endpunkte (GMFM Score und DQ Performance) ein Vergleich zwischen behandelten Patienten und Patienten mit natürlichem Krankheitsverlauf – anders als für die im Rahmen der ITT-Population dargestellten bzw. ausgewerteten Endpunkte – basierend auf der Entwicklung der Patienten zu einem präspezifizierten Zeitpunkt (z. B. Jahr 2) vorgenommen wird. Um einen möglichen Bias durch Unterschiede in Alter und Krankheitstyp zu Studieneintritt zu minimieren, wurden Daten für Patienten des TIGET-NHx-Studienarms zusätzlich retrospektiv erhoben mit dem Ziel, die Krankheitsprogression des jeweiligen Patienten abzubilden.</p> <p>Das Matching basierte auf dem Alter der Patienten sowie dem Alter bei Auftreten der Erkrankung – dazu wurde die jeweilige Altersspanne aller behandelten LI- bzw. EJ-Patienten zu Jahr 2 und Jahr 3 nach Behandlung definiert. Für einen Vergleich wurden diejenigen LI- bzw. EJ-Patienten mit natürlichem Verlauf der Erkrankung bestimmt, die zu einem beliebigen Untersuchungszeitpunkt (prospektiv oder retrospektiv) in einem Alter waren, das innerhalb der jeweiligen Altersspanne zu Jahr 2 und/oder Jahr 3 lag. Dabei war eine Abweichung um bis zu 3 Monate im Hinblick auf die Untergrenze der Altersspanne zulässig. Das bedeutet, dass für eine Altersspanne von beispielsweise 43 bis 55 Monaten für alle behandelten LI-Patienten zu Jahr 2 jeder LI-Patient des TIGET-NHx-Studienarms zum Zwecke eines Vergleichs eingeschlossen werden konnte, der zum Zeitpunkt seiner Untersuchung zwischen 40 und 55 Monate alt war. Lagen für einen unbehandelten Patienten mehrere in Frage kommende Untersuchungszeitpunkte vor, wurde der früheste vollständige Datensatz zum Vergleich herangezogen. Zwei Patienten des TIGET-NHx-Studienarms erfüllten diese Kriterien für das Matching nicht (das Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Untersuchung über der ermittelten Altersspanne behandelter Patienten). Diese beiden Patienten wurden daher für die Analysen auf Basis des MAS ausgeschlossen.</p> <p>ARSA: Arylsulfatase A; ARR: Absolute Risikoreduktion; DQ: Developmental Quotient (Entwicklungsquotient); GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification bei Patienten mit metachromatischer Leukodystrophie (MLD); GMFM: Gross Motor Function Measure; IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); ITT: Intention-to-treat; IQ: Intelligenzquotient; KI: Konfidenzintervall; MLD: Metachromatische Leukodystrophie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not available; NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; sMFS: severe motor impairment-free-survival (Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung); TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy</p> |  |          |   |

## **Mortalität**

### *Gesamtüberleben*

Zum Zeitpunkt der integrierten Datenanalyse des Evidenzkörpers lebten in der untersuchten Gesamtpopulation 90 % der mit OTL-200 behandelten Patienten im Vergleich zu 52 % der unbehandelten Patienten im TIGET-NHx-Studienarm. Die Therapie mit OTL-200 führt zu einer statistisch signifikant höheren Überlebensrate unter den behandelten Patienten (RR = 1,74; 95 %-KI [1,209; 2,496]; p = 0,0028). Das mediane Alter zum Zeitpunkt des Todes wurde im OTL-200-Studienarm nicht erreicht, der Effekt ist zugunsten von OTL-200, aber nicht statistisch signifikant (HR = 0,42; 95 %-KI [0,118; 1,510]; p = 0,1852).

Zwei mit OTL-200 behandelte Patienten erreichten die schnell fortschreitende Phase der Erkrankung, bevor die Therapie mit OTL-200 durchgeführt wurde. Diese zwei Patienten verstarben an einer mit der Erkrankung verbundenen Dysphagie 8 bzw. 15 Monate nach erfolgter Behandlung. Beide Patienten erhielten auf Wunsch der Eltern keine weiteren supportiven Maßnahmen und somit auch keine perkutane endoskopische Gastrostomie zur Ernährung der Patienten; dies kann sich zur Best Supportive Care Behandlung im TIGET-NHx-Studienarm unterscheiden. Da die Therapie bei diesen Patienten erfolgte, nachdem die schnell fortschreitende Phase der Erkrankung begonnen hatte, wurde die Zulassung daher auf Patienten mit der im frühen Kindesalter auftretenden MLD und frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung beschränkt, die noch selbständig gehen können und noch kein Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung zeigen (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC) [3].

Ein Patient verstarb aufgrund einer zerebralen Ischämie 13,8 Monate nach der Gentherapie. Dieser Todesfallsteht wurde jedoch als nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation oder der Krankheitsprogression stehend bewertet.

Eine Studie zum natürlichen Verlauf der MLD von Mahmood *et al.* zeigt, dass die 5-Jahres-Überlebensrate für spätinfantile Patienten nach Symptombeginn bei 25 % liegt. Nach 10 Jahren lebte keiner dieser Patienten mehr. Bei Patienten mit juveniler MLD, deren mittleres Alter bei der Diagnose 10 Jahre beträgt, liegen die 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensrate bei 70 % bzw. 44 % [6]. Bisherige Verbesserungen der Therapie waren darauf ausgerichtet, dass Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium der Krankheit mit schweren motorischen und kognitiven Beeinträchtigungen besser und länger palliativ versorgt werden konnten. Letztendlich führt die Erkrankung zum frühzeitigen Tod, da bisher keine kausale kurative Therapieoption zur Verfügung stand.

Die im Dossier dargestellte Verlängerung des Überlebens unter OTL-200 muss gemäß des IQWiGs als ‚dramatischer Effekt‘ eingeordnet werden [12]. Im Methodenpapier wird *„für die Einordnung als dramatischer Effekt die ausreichend sichere Dokumentation des schicksalhaften Verlaufs der Erkrankung in der Literatur und der Diagnosestellung bei den Patientinnen und Patienten in der zu bewertenden Studie“* angeführt, welche durch die Behandlung substantiell verbessert wird [12].

Für die Dimension Mortalität ist aus Sicht von Orchard Therapeutics ein **erheblicher Zusatznutzen** für OTL-200 abzuleiten. Die vorliegenden klinischen Daten lassen den Schluss zu, dass es sich bei OTL-200 um eine potenziell kurative Therapie handelt. Die EMA vertritt eine identische Auffassung [4].

### ***Morbidität: Motorik***

#### *Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS)*

Die GMFC-MLD ist ein standardisiertes Bewertungssystem der grobmotorischen Funktion von MLD-Patienten. Ab einem GMFC-MLD Level von 5 ist eine schwere Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegeben, da die Patienten sich in diesem Stadium weder eigenständig fortbewegen noch ohne Unterstützung sitzen können. Nur die Kopfkontrolle ist im Level 5 weiterhin erhalten, wohingegen im Level 6 dann zusätzlich weder Kopf- noch Rumpfkontrolle möglich sind [4]. Die Aufrechterhaltung des GMFC-MLD Level  $< 5$  ist daher von sehr großer Bedeutung für die Patienten. Eine Analyse von Kehrer *et al.* zeigt, dass MLD-Patienten, die mit Best Supportive Care behandelt wurden, bereits sehr frühzeitig das GMFC-MLD Level  $\geq 5$  erreichen und somit eine schwere Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erleiden (LI-Patienten: mediane Zeit 1,15 Jahre, EJ-Patienten: mediane Zeit 2,47 Jahre) [13].

In der Analyse zum *Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS)* wurde die Zeit von der Geburt bis zum Erreichen eines GMFC-MLD Level von 5 (definiert als Verlust der Fähigkeit zur eigenständigen Fortbewegung und Fähigkeit zum Sitzen ohne Unterstützung; lediglich Kontrolle des Kopfes möglich) oder höher oder Tod aus jeglichen Gründen erfasst.

Um den Erfolg der Gentherapie bewerten zu können, muss berücksichtigt werden, dass die bisherige Palliativversorgung der Patienten durch die Eltern sehr unterschiedlich gehandhabt wird. Es handelt sich hierbei um einen individuellen Entscheidungsprozess der Eltern gemeinsam mit dem betreuenden Arzt: Während einige Eltern eine langfristige Palliativpflege wählen, lehnen andere jegliche palliative Therapie ab, um das Leiden ihres Kindes nicht zu verlängern. Der bewusste Entscheidungsprozess für oder gegen eine Palliativversorgung findet im Regelfall spätestens bei vollständigem Verlust der eigenständigen Fortbewegung und kompletter Bettlägerigkeit des Kindes statt. Im Fall von MLD kann dies messbar operationalisiert werden durch die GMFC-MLD und ist gleichzusetzen mit dem Level 5 auf der zugrundeliegenden Skala. Im Endpunkt sMFS wird daher das Erreichen eines GMFC-MLD Levels von 5 oder höher neben dem Tod als weiteres Ereignis berücksichtigt, da es einen Indikator für die Lebensqualität-fokussierte Überlebenswahrscheinlichkeit darstellt.

Es konnte eine statistisch signifikante beeinträchtigungsfreie Überlebensrate ohne schwere motorische Einschränkungen unter OTL-200 gezeigt werden (RR = 8,55; 95 %-KI [2,880; 25,389];  $p = 0,0001$ ). Es waren 83 % der OTL-200-Patienten ereignisfrei, sodass die Fähigkeit der Fortbewegung und/oder die autonome Sitzfähigkeit (GMFC-MLD Level  $< 5$ ) über die gesamte Studiendauer aufrechterhalten werden konnte, wohingegen dies nur bei 10 % der

Patienten im TIGET-NHx-Studienarm der Fall war. Dies ist eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung für MLD-Patienten.

Es besteht für mit OTL-200 behandelte Patienten ein 89 % geringeres Risiko, eine schwere motorische Einschränkung zu erleiden oder zu versterben (HR = 0,11; 95 %-KI [0,043; 0,295];  $p < 0,0001$ ). Dies demonstriert eine dramatische Verbesserung für MLD-Patienten, die mit OTL-200 behandelt werden, im Vergleich zu unbehandelten Patienten im TIGET-NHx-Studienarm. Die Kaplan-Meier-Kurve separiert sich ab einem Alter von 2 Jahren deutlich (siehe Abbildung 4-9).

Daher ist analog zum IQWiG basierend auf der Publikation von Guyatt *et al.* ein dramatischer Effekt abzuleiten [12; 14].

In der Gesamtschau ist für diesen Endpunkt ein **erheblicher Zusatznutzen** abzuleiten.

#### *Gross Motor Function Classification MLD Level (GMFC-MLD Level)*

In der Analyse des GMFC-MLD Levels wurde die Anzahl der Patienten mit GMFC-MLD Level  $\leq 4$  erfasst sowie die Zeit bis zum Erreichen des GMFC-MLD Level  $\geq 5$ . Ab einem GMFC-MLD Level von 5 ist eine schwere Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegeben, da die Patienten sich weder eigenständig fortbewegen noch ohne Unterstützung sitzen können. Lediglich die Kopfkontrolle ist im Level 5 noch erhalten, im Level 6 sind diese Funktionen dann alle nicht mehr möglich [4]. Die Aufrechterhaltung des GMFC-MLD Level  $< 5$  ist daher von sehr großer Bedeutung für die Patienten.

Durch die Therapie mit OTL-200 besteht eine 9,62-fach statistisch signifikant höhere Chance, das GMFC-MLD Level  $< 5$  beizubehalten und somit keine schwere Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu erfahren (RR = 9,62; [3,267; 28,330];  $p < 0,0001$ ). Der Großteil der Patienten im TIGET-NHx-Studienarm verliert die Fähigkeit, sich selbständig fortzubewegen oder ohne Unterstützung zu sitzen, bereits im Alter von 2 – 3 Jahren (medianes Alter: 3,4 Jahre). Diese Ergebnisse sind konsistent mit den Beschreibungen in der Literatur zum natürlichen Verlauf der Erkrankung, die berichtet, dass diese Fähigkeiten spätestens ab einem Alter von 3 Jahren verloren gehen [15].

Es besteht ein 91 % statistisch signifikant geringeres Risiko für mit OTL-200 behandelte Patienten eine schwere motorische Einschränkung (GMFC-MLD Level  $\geq 5$ ) zu erleiden (HR = 0,09; 95 %-KI [0,020; 0,364];  $p = 0,0009$ ).

Daher leitet Orchard Therapeutics analog zum IQWiG basierend auf der Publikation von Guyatt *et al.* einen dramatischen Effekt ab [12; 14].

In der Gesamtschau ist für diesen Endpunkt ein **erheblicher Zusatznutzen** abzuleiten.

### *Gross Motor Function Measure (GMFM) Score*

Der GMFM wurde als ein Evaluationsinstrument zur Erfassung von Veränderungen motorischer Funktionen speziell bei Kindern mit spastischen Cerebralpareesen entwickelt. Es erfüllt die methodischen Voraussetzungen für eine valide Messung von Behandlungseffekten. Die hohe Testgüte des Instrumentes hat zu einer raschen internationalen Verbreitung und Anwendung in Klinik und Forschung geführt. Der Einsatz ist verbunden mit dem Anspruch, die Effizienz gängiger Therapieverfahren besser beurteilen zu können.

Die motorischen Fähigkeiten wurden zu Jahr 2 und Jahr 3 nach Behandlung mit OTL-200 klinisch relevant aufrechterhalten im Vergleich zu unbehandelten Patienten (Jahr 2: Hedges'g = 1,81; 95 %-KI [1,074; 2,551]; p < 0,0001; Jahr 3: Hedges'g = 2,78; 95 %-KI [1,929; 3,628]; p < 0,0001). Das Konfidenzintervall des Hedges'g liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Der statistisch signifikante und klinisch relevante Behandlungsunterschied zwischen altersgematchten behandelten Patienten (OTL-200) und unbehandelten Patienten (TIGET-NHx-Studienarm) nach Jahr 2 und Jahr 3 zeigt sich ebenfalls in den jeweiligen Einzel-Domänen des GMFM (siehe Tabelle 4-72).

Aus den vorliegenden Ergebnissen ist ein **erheblicher Zusatznutzen** abzuleiten.

### ***Morbidität: Kognitive Fähigkeiten***

#### *Neuropsychologische Tests*

Neben den Auswirkungen der MLD auf die motorischen Funktionen zeigen MLD-Patienten außerdem einen Verlust kognitiver Funktionen. Diese werden mit fortlaufender Krankheitsprogression und der damit einhergehenden zunehmenden Demyelinisierung und Hirnatrophie immer weiter eingeschränkt. Neuropsychologische Tests wurden in Abhängigkeit des Alters und des kognitiven Status des Patienten angewendet, um die neuropsychologischen Scores (Gesamt-IQ, Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index, Arbeitsgedächtnis-Index, verbaler IQ, Performance IQ) zu ermitteln.

Ein IQ von  $\leq 55$  gilt als Schwelle für eine schwere geistige Behinderung und wurde daher als Grenze für die Analyse gewählt.

Der Großteil der mit OTL-200 behandelten Patienten zeigt zu den Messzeitpunkten (Jahr 2 und Jahr 3) einen IQ > 55 in den neuropsychologischen Scores, d. h. keine schwere geistige Behinderung (Tabelle 4-1).

#### *DQ Performance*

Zur Beschreibung der kognitiven Beeinträchtigung wurde zusätzlich der Entwicklungsquotient Performance (DQ/IQ) erhoben. IQ Werte der neuropsychologischen Scores (Gesamt-IQ, Verarbeitungsgeschwindigkeitsindex, Arbeitsgedächtnis-Index, verbaler IQ, Performance Score) erreichen einen Bodeneffekt bei einem IQ < 40, wodurch die Reliabilität eingeschränkt ist. Daher berücksichtigt der DQ Performance das Lebensalter und gilt als numerischer

Indikator für die kognitive Entwicklung eines Kindes. Eine normale kognitive Entwicklung ist definiert als ein DQ/IQ von  $\geq 85$ .

Der Entwicklungsquotient Performance zeigt, dass die mit der Progression der MLD einhergehende kognitive Einschränkung durch die Therapie mit OTL-200 statistisch signifikant aufgehoben werden konnte (Jahr 2: RR = 26,35, 95 %-KI [1,700; 408,463];  $p = 0,0193$ ; Jahr 3: RR = 25,00; 95 %-KI [1,605; 389,347];  $p = 0,0216$ ). Insgesamt 79 % (Jahr 2) bzw. 75 % (Jahr 3) der Patienten, die mit OTL-200 behandelt wurden, hatten einen DQ/IQ  $\geq 85$ . Dieses entspricht einer normalen kognitiven Entwicklung und einem dramatischen Effekt. Alle 16 unbehandelten TIGET-NHx-Patienten, für die eine neuropsychologische Beurteilung vorlag, wiesen eine schwere kognitive Beeinträchtigung (d. h. IQ/DQ unter 55 und nahe 0) auf.

Zwei Jahre nach der Behandlung mit OTL-200 zeigten die behandelten Patienten im IDS einen höheren Mittelwert des Entwicklungsquotienten Performance im Vergleich zu unbehandelten Patienten im TIGET-NHx-Studienarm. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen behandelten Patienten und altersgematchten unbehandelten Patienten im TIGET-NHx-Studienarm nach Jahr 2 und Jahr 3 (Jahr 2: Hedges'g = 2,15; 95 %-KI [1,297; 3,004];  $p \leq 0,0001$ ; Jahr 3: Hedges'g = 2,53; 95 %-KI [1,571; 3,487];  $p \leq 0,0001$ ), da das Hedges'g außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt.

Daher ist analog zum IQWiG basierend auf der Publikation von Guyatt *et al.* ein dramatischer Effekt abzuleiten [12; 14].

In der Gesamtschau ist für diesen Endpunkt ein **erheblicher Zusatznutzen** abzuleiten.

### ***Morbidität: Indirekter Nachweis für ein nachhaltiges Multiliniien-Engraftment***

#### *ARSA-Aktivität*

Die Erfassung der ARSA-Aktivität dient als Nachweis für die erfolgreiche Transduktion der genkorrigierten Zellen, was essentiell zum Nachweis eines nachhaltigen Multiliniien-Engraftments und einer damit assoziierten langanhaltenden ARSA-Produktion ist.

Bei allen mit OTL-200 behandelten Patienten wurde eine Rekonstitution der ARSA-Aktivität im hämatopoetischen System beobachtet. Die mittlere ARSA-Aktivität stieg nach Therapie an und erreichte nach 3 Monaten den Normalbereich.

Der Anstieg der ARSA-Aktivität war statistisch signifikant im Vergleich zu Baseline sowohl für Jahr 2 (Rate Ratio: 10,91; 95 %-KI [5,576; 21,334];  $p < 0,0001$ ) als auch Jahr 3 (Ratio: 23,92; 95 %-KI [12,046; 47,495];  $p < 0,0001$ ).

Die Ergebnisse der Mittelwertveränderung der ARSA-Aktivität bis Jahr 7 im IDS zeigen, dass eine einmalige intravenöse Verabreichung von OTL-200 zu einer Rekonstitution der ARSA-Aktivität innerhalb des Normalbereichs führt und während der gesamten Dauer der Nachbeobachtung stabil im normalen Bereich oder darüber liegt (siehe Abbildung 4-31).

## IDS: Mittelwertveränderung der ARSA-Aktivität über die Visiten in ITT

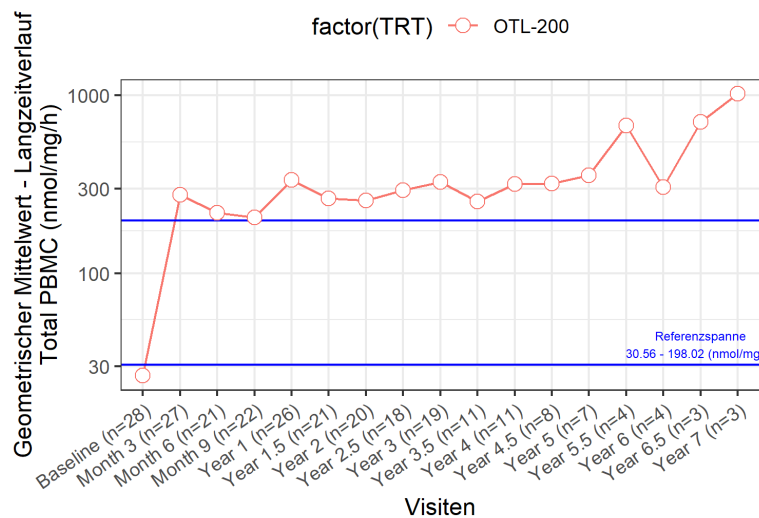


Abbildung 4-31: IDS – Ergebnisse für „Mittelwertveränderung ARSA-Aktivität über die Zeit (bis Jahr 7)“, nicht randomisierte vergleichende Studien

Die untere Nachweisgrenze (LLOQ) liegt bei 25,79 nmol/mg/h. Der Referenzbereich von erwachsenen Spendern liegt zwischen 30,56 nmol/mg/h und 198,02 nmol/mg/h, dargestellt anhand der blauen Linien in der Abbildung.

Nach einem erfolgreichen und stabilen Engraftment wird davon ausgegangen, dass die Wirkung des Produkts dauerhaft bestehen bleibt. Diese Dauerhaftigkeit der Effekte lässt sich v. a. anhand der folgenden zwei Faktoren erklären: Zum einen wird OTL-200 durch einen LVV transduziert, der es ermöglicht, das korrigierte Gen direkt in das Genom der Zielzelle zu integrieren, sodass es bei jeder Teilung oder Differenzierung der Zelle repliziert wird. Somit wird das korrigierte Gen auch an die Tochtergeneration der hämatopoetischen Stammzellen weitergegeben. [16]. Zum anderen kann aufgrund der Fähigkeit zur Selbsterneuerung von HSPC davon ausgegangen werden, dass mit dem erfolgreichen Engraftment genetisch veränderter HSPC im Gehirn ein stetiger Nachschub dieser genetisch veränderten HSPC und ihrer Nachkommen über die Lebensdauer erfolgt [17; 18].

Nach Verabreichung von OTL-200 kommt es zu einer Neubesiedelung (Engraftment) des hämatopoetischen Kompartiments mit diesen Zellen und anschließender Regeneration der genetisch veränderten Zellen. Eine Subpopulation der infundierten HSPC und/oder der von ihnen abstammenden myeloischen Zellen kann über die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn wandern und sich im ZNS als Mikroglia oder perivaskuläre ZNS-Makrophagen und im PNS als endoneurale Makrophagen etablieren. Diese genetisch veränderten Zellen können das funktionelle ARSA-Enzym produzieren und sezernieren, welches dann von umgebenden Zellen aufgenommen werden kann. Dieser Prozess wird als „Cross Correction“ bezeichnet und ermöglicht den Abbau oder die Verhinderung der Einlagerung schädlicher Sulfatide auch in den nicht genkorrigierten Zellen. Nach einem erfolgreichen und stabilen Engraftment bei dem



Patienten wird davon ausgegangen, dass die Wirkung des Produkts dauerhaft bestehen bleibt [17; 18].

Die Erfassung der ARSA-Aktivität sind supportive pharmakodynamische Daten zum Nachweis der erfolgreicher Transduktion und des nachhaltigen Multiliniien-Engraftments. Sie werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens verwendet.

### ***Potenzielle Effektmodifikatoren***

Der Behandlungseffekt von OTL-200 zeigt sich sowohl bei weiblichen als auch männlichen Patienten. Anhand des Endpunktes „Alter bis zum Zeitpunkt des Todes oder schwere motorische Beeinträchtigung“ kann für beide phänotypische Ausprägungen der Erkrankung im Vergleich zu unbehandelten Patienten im TIGET-NHx-Studienarm eine dramatische Verbesserung erreicht werden. Es zeigt sich eindeutig, dass die Patienten unabhängig vom Krankheitstyp von der Therapie mit OTL-200 profitieren. Der Endpunkt sMFS ist ein Indikator für das Überleben und somit für den Erfolg der Gentherapie. Sobald ein Patient das GMFC-MLD Level  $\geq 5$  erreicht oder stirbt, entspricht dies einem Therapieversagen. Bei den beiden Todesfällen, die auf eine Dysphagie aufgrund von Krankheitsprogression zurückzuführen sind, erhielten die Patienten auf Wunsch der Eltern keine weiteren supportiven Maßnahmen und somit keine perkutane endoskopische Gastrostomie zur Ernährung. Die Therapie wurde bei diesen Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung begonnen, daher sind in der SmPC die Bedingungen genannt, dass Kinder mit der im frühen Kindesalter auftretenden MLD mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung noch selbständig gehen können müssen sowie vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC) stehen [3].

**Sicherheit**

Die folgende Tabelle 4-164 zeigt die Gesamtraten beobachteter UE. Eine Einteilung nach Schweregrad wird auf Basis von CTCAE Kriterien vorgenommen. Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads sowie milde UE (CTCAE-Grad  $\leq 2$ ), die bei mindestens 10% der Patienten auftraten werden gemäß SOC und PT dargestellt. Darüber hinaus werden schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten gemäß SOC und PT dargestellt.

Tabelle 4-164: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse des IDS (Sicherheit)

| <b>IDS<br/>Endpunkt</b>  | <b>OTL-200<br/>N = 29<br/>Anzahl n (%)</b> |
|--|--|
| <b>Patienten mit mindestens einem UE (jeglichen Grads)<sup>1</sup></b> | <b>29 (100)</b>                            |
| <b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                     | <b>26 (90)</b>                             |
| PT Infektion der oberen Atemwege                                       | 14 (48)                                    |
| PT Gerätebezogene Infektion  | 9 (31)                                     |
| PT Ohrinfektion  | 7 (24)                                     |
| PT Konjunktivitis  | 6 (21)                                     |
| PT Gastroenteritis   | 4 (14)                                     |
| PT Pneumonie   | 4 (14)                                     |
| PT Scharlach   | 3 (10)                                     |
| PT Windpocken  | 3 (10)                                     |
| PT Atemwegsinfektion   | 3 (10)                                     |
| PT Clostridium difficile-Kolitis                                       | 3 (10)                                     |
| PT Harnwegsinfektion   | 3 (10)                                     |
| PT Virusinfektion  | 3 (10)                                     |
| <b>SOC Untersuchungen</b>  | <b>23 (79)</b>                             |
| PT Erhöhtes Immunglobulin E im Blut                                    | 13 (45)                                    |
| PT Vitamin D erniedrigt  | 7 (24)                                     |
| PT Erhöhtes Serum-Ferritin   | 6 (21)                                     |
| PT Erniedrigter BMI  | 4 (14)                                     |
| PT Positiver Antikörpertest  | 4 (14)                                     |
| <b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                     | <b>23 (79)</b>                             |
| PT Stomatitis  | 12 (41)                                    |
| PT Enteritis   | 6 (21)                                     |
| PT Erbrechen   | 6 (21)                                     |
| PT Dysphagie   | 4 (14)                                     |
| <b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>                | <b>23 (79)</b>                             |
| PT Febrile Neutropenie   | 23 (79)                                    |

| <b>IDS<br/>Endpunkt</b>   | <b>OTL-200<br/>N = 29<br/>Anzahl n (%)</b> |
|---|--|
| PT Neutropenie  | 5 (17)                                     |
| <b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>       | <b>22 (76)</b>                             |
| PT Gangstörung  | 15 (52)                                    |
| PT Schleimhautentzündung  | 10 (34)                                    |
| PT Fieber   | 7 (24)                                     |
| PT Grippeähnliche Erkrankung  | 3 (10)                                     |
| <b>SOC Leber- und Gallenerkrankungen</b>                                      | <b>16 (55)</b>                             |
| PT Gallenblasenpolyp  | 4 (14)                                     |
| PT Hepatomegalie  | 4 (14)                                     |
| PT Vergrößerung der Gallenblase   | 3 (10)                                     |
| PT Venöse okklusive Leberkrankheit  | 3 (10)                                     |
| <b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>                                     | <b>15 (52)</b>                             |
| PT Motorische Funktionsstörung  | 9 (31)                                     |
| PT Spastik  | 9 (31)                                     |
| PT Aphasie  | 6 (21)                                     |
| PT Ataxie   | 5 (17)                                     |
| PT Dysarthrie   | 5 (17)                                     |
| PT Kognitive Störung  | 4 (14)                                     |
| <b>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>                 | <b>14 (48)</b>                             |
| PT Erythematöser Hautausschlag  | 6 (21)                                     |
| <b>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b> | <b>9 (31)</b>                              |
| PT Kopfverletzung   | 4 (14)                                     |
| <b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>         | <b>7 (24)</b>                              |
| PT Epistaxis  | 3 (10)                                     |
| <b>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>           | <b>7 (24)</b>                              |
| PT Osteoporose  | 3 (10)                                     |
| <b>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                              | <b>6 (21)</b>                              |
| PT Metabolische Azidose   | 4 (14)                                     |
| <b>SOC Augenerkrankungen</b>  | <b>5 (17)</b>                              |
| <b>SOC Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen</b>                 | <b>5 (17)</b>                              |
| PT Phimose  | 3 (10)                                     |
| <b>SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                               | <b>3 (10)</b>                              |
| <b>Patienten mit mindestens einem milden UE (CTCAE ≤ 2)<sup>1</sup></b>       | <b>29 (100)</b>                            |

| <b>IDS<br/>Endpunkt</b>   | <b>OTL-200<br/>N = 29<br/>Anzahl n (%)</b> |
|---|--|
| <b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                            | <b>25 (86)</b>                             |
| PT Infektion der oberen Atemwege  | 14 (48)                                    |
| PT Ohrinfektion   | 7 (24)                                     |
| PT Konjunktivitis   | 6 (21)                                     |
| PT Gastroenteritis  | 4 (14)                                     |
| PT Gerätebezogene Infektion   | 4 (14)                                     |
| PT Scharlach  | 3 (10)                                     |
| PT Windpocken   | 3 (10)                                     |
| PT Harnwegsinfektion  | 3 (10)                                     |
| PT Virusinfektion   | 3 (10)                                     |
| <b>SOC Untersuchungen</b>   | <b>23 (79)</b>                             |
| PT Erhöhtes Immunglobulin E im Blut   | 13 (45)                                    |
| PT Vitamin D erniedrigt   | 7 (24)                                     |
| PT Erhöhtes Serum-Ferritin  | 6 (21)                                     |
| PT Positiver Antikörpertest   | 4 (14)                                     |
| PT Erniedrigter BMI   | 3 (10)                                     |
| <b>SOC Leber- und Gallenerkrankungen</b>                                      | <b>14 (48)</b>                             |
| PT Gallenblasenpolyp  | 4 (14)                                     |
| PT Hepatomegalie  | 4 (14)                                     |
| PT Vergrößerung der Gallenblase   | 3 (10)                                     |
| <b>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>                 | <b>13 (45)</b>                             |
| PT Erythematöser Hautausschlag  | 4 (14)                                     |
| <b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>       | <b>11 (38)</b>                             |
| PT Fieber   | 7 (24)                                     |
| PT Grippeähnliche Erkrankung  | 3 (10)                                     |
| <b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                            | <b>9 (31)</b>                              |
| PT Erbrechen  | 4 (14)                                     |
| PT Enteritis  | 3 (10)                                     |
| <b>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b> | <b>9 (31)</b>                              |
| PT Kopfverletzung   | 4 (14)                                     |
| <b>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>           | <b>7 (24)</b>                              |
| PT Osteoporose  | 3 (10)                                     |
| <b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>         | <b>6 (21)</b>                              |

| <b>IDS<br/>Endpunkt</b>   | <b>OTL-200<br/>N = 29<br/>Anzahl n (%)</b> |
|---|--|
| <b>SOC Augenerkrankungen</b>  | <b>5 (17)</b>                              |
| <b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>   | <b>5 (17)</b>                              |
| <b>SOC Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen</b>                             | <b>5 (17)</b>                              |
| PT Phimose  | 3 (10)                                     |
| <b>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>  | <b>4 (14)</b>                              |
| <b>Patienten mit mindestens einem schweren UE (CTCAE <math>\geq 3</math>)<sup>2</sup></b> | <b>29 (100)</b>                            |
| <b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>                                   | <b>23 (79)</b>                             |
| PT Febrile Neutropenie  | 23 (79)                                    |
| PT Neutropenie  | 5 (17)                                     |
| PT Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom  | 2 (7)                                      |
| <b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>  | <b>21 (72)</b>                             |
| PT Stomatitis   | 12 (41)                                    |
| PT Dysphagie  | 4 (14)                                     |
| PT Erbrechen  | 4 (14)                                     |
| PT Enteritis  | 3 (10)                                     |
| <b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>                   | <b>20 (69)</b>                             |
| PT Gangstörung  | 15 (52)                                    |
| PT Schleimhautentzündung  | 9 (31)                                     |
| <b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>   | <b>14 (48)</b>                             |
| PT Motorische Funktionsstörung  | 9 (31)                                     |
| PT Spastik  | 9 (31)                                     |
| PT Aphasie  | 6 (21)                                     |
| PT Ataxie   | 5 (17)                                     |
| PT Dysarthrie   | 5 (17)                                     |
| PT Kognitive Störung  | 4 (14)                                     |
| PT Krampfanfall   | 2 (7)                                      |
| <b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>  | <b>13 (45)</b>                             |
| PT Gerätebezogene Infektion   | 5 (17)                                     |
| PT Pneumonie  | 3 (10)                                     |
| PT Clostridium difficile-Kolitis  | 2 (7)                                      |
| <b>SOC Untersuchungen</b>   | <b>4 (14)</b>                              |
| <b>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>                             | <b>3 (10)</b>                              |
| PT Erythematöser Hautausschlag  | 2 (7)                                      |
| <b>SOC Leber- und Gallenerkrankungen</b>  | <b>3 (10)</b>                              |
| PT Venöse okklusive Leberkrankheit  | 3 (10)                                     |

| <b>IDS<br/>Endpunkt</b>   | <b>OTL-200<br/>N = 29<br/>Anzahl n (%)</b> |
|---|--|
| <b>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                      | <b>3 (10)</b>                              |
| PT Metabolische Azidose   | 3 (10)                                     |
| <b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b> | <b>2 (7)</b>                               |
| PT Epistaxis  | 2 (7)                                      |
| <b>Patienten mit mindestens einem SUE<sup>2</sup></b>                 | <b>20 (69)</b>                             |
| <b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                    | <b>9 (31)</b>                              |
| PT Dysphagie  | 4 (14)                                     |
| PT Erbrechen  | 3 (10)                                     |
| PT Enteritis  | 2 (7)                                      |
| <b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                    | <b>8 (28)</b>                              |
| PT Pneumonie  | 2 (7)                                      |
| PT Atemwegsinfektion  | 2 (7)                                      |
| PT Gerätebezogene Infektion   | 2 (7)                                      |
| <b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>                             | <b>6 (21)</b>                              |
| PT Motorische Funktionsstörung  | 4 (14)                                     |
| PT Spastik  | 2 (7)                                      |
| PT Krampfanfall   | 2 (7)                                      |
| <b>SOC Leber- und Gallenerkrankungen</b>                              | <b>3 (10)</b>                              |
| PT Gallenblasenpolyp  | 2 (7)                                      |
| <b>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                      | <b>2 (7)</b>                               |
| PT Metabolische Azidose   | 2 (7)                                      |
| <b>Patienten mit mindestens einem UE von besonderem Interesse</b>     |  |
| <b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>               | <b>23 (79)</b>                             |
| PT Febrile Neutropenie  | 23 (79)                                    |
| PT Neutropenie  | 5 (17)                                     |
| PT Thrombozytopenie   | 1 (3)                                      |
| PT Anämie   | 1 (3)                                      |
| <b>SOC Untersuchungen</b>   | <b>15 (52)</b>                             |
| PT Erhöhtes Immunglobulin E im Blut                                   | 13 (45)                                    |
| PT Positiver Antikörpertest   | 4 (14)                                     |
| PT Anti-Komplement Antikörper   | 1 (3)                                      |
| PT Anti-Plättchen Antikörper positiv                                  | 1 (3)                                      |
| <b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                    | <b>15 (52)</b>                             |
| PT Stomatitis   | 12 (41)                                    |
| PT Dysphagie  | 4 (14)                                     |

| <b>IDS<br/>Endpunkt</b>  | <b>OTL-200<br/>N = 29<br/>Anzahl n (%)</b> |
|--|--|
| <b>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>  | <b>12 (41)</b>                             |
| PT Erythematöser Hautausschlag   | 6 (21)                                     |
| PT Papulöser Ausschlag   | 2 (7)                                      |
| PT Medikamentenausschlag   | 2 (7)                                      |
| PT Ausschlag   | 1 (3)                                      |
| PT Dermatitis  | 1 (3)                                      |
| PT Bullöse Dermatitis  | 1 (3)                                      |
| PT Pruriginöser Ausschlag  | 1 (3)                                      |
| PT Hautexfoliation   | 1 (3)                                      |
| <b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>  | <b>10 (34)</b>                             |
| PT Schleimhautentzündung   | 10 (34)                                    |
| <b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>   | <b>6 (21)</b>                              |
| PT Konjunktivitis  | 6 (21)                                     |
| <b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>  | <b>4 (14)</b>                              |
| PT Bronchospasmus  | 2 (7)                                      |
| PT Allergische Rhinitis  | 1 (3)                                      |
| PT Asthma  | 1 (3)                                      |
| <b>SOC Augenerkrankungen</b>   | <b>3 (10)</b>                              |
| PT Okuläre Hyperämie   | 2 (7)                                      |
| PT Konjunktivitis allergisch   | 1 (3)                                      |
| <b>SOC Gefäßerkrankungen</b>   | <b>1 (3)</b>                               |
| PT Kawasaki-Krankheit  | 1 (3)                                      |
| <b>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>  | <b>1 (3)</b>                               |
| PT Allergische Reaktion auf Transfusion  | 1 (3)                                      |
| <b>Patienten mit mindestens einem zur Hospitalisierung führenden UE</b>  | <b>13 (45)</b>                             |
| <p><sup>1</sup> Die Darstellung gemäß SOC/PT erfolgt für alle UE, die bei mindestens 10 % der Patienten auftraten</p> <p><sup>2</sup> Die Darstellung gemäß SOC/PT erfolgt für alle UE, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> |  |

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Die Therapie mit OTL-200 ist die erste zugelassene Behandlungsoption für Patienten mit MLD. Durch diese Therapie kann sowohl die motorische als auch die kognitive Funktion der Patienten im Bereich von gesunden Personen erhalten bleiben [4]. Die Patienten können sich im Idealfall normal entwickeln und versterben nicht an der Krankheit. Hierbei handelt es sich um einen dramatischen Effekt. Bisher gab es keine kausale Therapiemöglichkeit in diesem Krankheitsbild, die möglichen Therapieoptionen waren lediglich symptomatisch, sodass die Erkrankungsprogression nicht verlangsamt werden konnte und somit der frühe tödliche Ausgang der Erkrankung letztendlich nicht aufgehalten werden konnte. Der potenziell kurative Therapieansatz von OTL-200 zeigt sich in den erzielten und teils dramatischen Effekten, insbesondere im Hinblick auf das Gesamtüberleben sowie die motorische und kognitive Entwicklung für die untersuchte Gesamtpopulation der MLD-Patienten. Nach einem erfolgreichen und stabilen Engraftment wird davon ausgegangen, dass die Wirkung des Produkts dauerhaft bestehen bleibt.

Durch OTL-200 steht den Patienten eine innovative Behandlungsmöglichkeit mit einer bisher nicht erreichten Überlebenswahrscheinlichkeit und Wirksamkeit zu Verfügung. Dies zeigen die dramatischen Ergebnisse für das Gesamtüberleben sowie die motorische und kognitive Entwicklung.

Zusammenfassend ist in der Gesamtschau der Ergebnisse somit ein **erheblicher Zusatznutzen** für OTL-200 für MLD-Patienten abzuleiten.



#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-165: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen  | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|--------------------------|
| Behandlung von MLD, die durch Mutationen in beiden Allelen des Gens für die Arylsulfatase A (ARSA) gekennzeichnet ist, welche zu einer Verringerung der enzymatischen Aktivität von ARSA führen (bei Kindern mit im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden MLD-Formen, ohne klinische Manifestation der Erkrankung und bei Kindern mit der im frühen Kindesalter auftretenden MLD-Form mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung) | Erheblicher Zusatznutzen |

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Es wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt.

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen gilt durch die Zulassung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V als belegt, da OTL-200 zur Behandlung von MLD durch die EMA als „Orphan Drug“ eingestuft und zugelassen wurde. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht erbracht werden.

Für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens sind gemäß § 35a Abs. 1 S. 10 SGB V grundsätzlich die Zulassungsstudien maßgeblich.

Da es derzeit keine pharmakologischen Therapieoptionen für MLD gibt, wurde prospektiv der Vergleich der Daten aus den offenen EAPs und der Studie 201222 mit Patienten einer natürlichen Verlaufsstudie geplant. Hierbei handelt es sich um Patienten, die am selben Studienstandort wie Patienten der Studie 201222 und den EAPs betreut wurden, aber nicht für eine Teilnahme an einer dieser Studien bzw. Programme geeignet waren. Die Daten dieser Patienten wurden im Rahmen einer Studie zum natürlichen Verlauf erhoben (TIGET Natural History, TIGET-NHx; N = 31 Patienten).

Das Design der Studie 201222 wurde von der EMA aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und des Orphan-Status von OTL-200 akzeptiert [4]. Im Zulassungsprozess von OTL-200 wurde die Vergleichsgruppe der natürlichen Verlaufsstudie anerkannt, da sie der behandelten Interventionsgruppe in Bezug auf Krankheitsstadium, Alter und Genotyp entspricht [4]. Es wäre ethisch nicht vertretbar gewesen eine randomisierte klinische Studie mit höchster Evidenzstufe durchzuführen.

#### **4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Gemäß Kapitel 5 § 12 Nr. 1 VerfO in Verbindung mit § 5 Abs. 4 VerfO sowie § 5 Abs. 6 VerfO ist die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise nicht notwendig.

#### **4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>).

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

<sup>18</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>19</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>20</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

---

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

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

#### 4.6 Referenzliste

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

1. European Medicines Agency (EMA) 2015. Public summary of opinion on orphan designation: Autologous CD34+ cells transfected with lentiviral vector containing the human arylsulfatase A cDNA for the treatment of metachromatic leukodystrophy.
2. European Medicines Agency (EMA) 2020. Orphan Maintenance Assessment Report: Libmeldy (Autologous CD34+ cells transfected with lentiviral vector containing the human arylsulfatase A cDNA).
3. European Medicines Agency (EMA) 2021. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Libmeldy, Stand: 09.03.2021.
4. European Medicines Agency (EMA) 2020. European Assessment Report Libmeldy.
5. van Rappard, D. F., Boelens, J. J. & Wolf, N. I. 2015. Metachromatic leukodystrophy: Disease spectrum and approaches for treatment. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 29, 261-73.
6. Mahmood, A., Berry, J., Wenger, D. A., Escolar, M., Sobeih, M., Raymond, G. & Eichler, F. S. 2010. Metachromatic leukodystrophy: a case of triplets with the late infantile variant and a systematic review of the literature. *J. Child Neurol.*, 25, 572-80.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 20. November 2020, in Kraft getreten am 25. Februar 2021. [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2409/VerfO\\_2020-11-20\\_iK-2021-02-25.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2409/VerfO_2020-11-20_iK-2021-02-25.pdf).
8. Orchard Therapeutics 2019. Integrated statistical analysis plan.
9. Biffi, A., Cesani, M., Fumagalli, F., Del Carro, U., Baldoli, C., Canale, S., Gerevini, S., Amadio, S., Falautano, M., Rovelli, A., Comi, G., Roncarolo, M. G. & Sessa, M. 2008. Metachromatic leukodystrophy - mutation analysis provides further evidence of genotype-phenotype correlation. *Clin. Genet.*, 74, 349-57.
10. Elgün, S., Waibel, J., Kehrer, C., van Rappard, D., Böhringer, J., Beck-Wödl, S., Just, J., Schöls, L., Wolf, N., Krägeloh-Mann, I. & Groeschel, S. 2019. Phenotypic variation between siblings with Metachromatic Leukodystrophy. *Orphanet J. Rare Dis.*, 14, 13636.
11. Harvey, J. S., Nelson, P. V., Carey, W. F., Robertson, E. F. & Morris, C. P. 1993. An arylsulfatase A (ARSA) missense mutation (T274M) causing late-infantile metachromatic leukodystrophy. *Hum. Mutat.*, 2, 261-7.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. Allgemeine Methoden - Version 6.0.
13. Kehrer, C., Elgün, S., Raabe, C., Böhringer, J., Beck-Wödl, S., Bevot, A., Kaiser, N., Schöls, L., Krägeloh-Mann, I. & Groeschel, S. 2020. Association of age at onset and first symptoms with disease progression in patients with metachromatic leukodystrophy. *Neurology*.
14. Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Sultan, S., Glasziou, P., Akl, E. A., Alonso-Coello, P., Atkins, D., Kunz, R., Brozek, J., Montori, V., Jaeschke, R., Rind, D., Dahm, P., Meerpohl, J., Vist, G., Berliner, E., Norris, S., Falck-Ytter, Y., Murad, M. H. &

- Schünemann, H. J. 2011. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J. Clin. Epidemiol.*, 64, 1311-6.
15. Kehrer, C., Blumenstock, G., Gieselmann, V., Krägeloh-Mann, I. & On Behalf Of The German, L. 2011. The natural course of gross motor deterioration in metachromatic leukodystrophy. *Dev. Med. Child Neurol.*, 53, 850-5.
  16. Mali, S. 2013. Delivery systems for gene therapy. *Indian J. Hum. Genet.*, 19, 3-8.
  17. Larochelle, A. & Dunbar, C. E. 2013. Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy: Assessing the Relevance of Preclinical Models. *Semin. Hematol.*, 50, 101-30.
  18. Naldini, L. 2019. Genetic engineering of hematopoiesis: current stage of clinical translation and future perspectives. *EMBO Mol. Med.*, 11, e9958.
  19. Kehrer, C., Blumenstock, G., Raabe, C. & Krageloh-Mann, I. 2011. Development and reliability of a classification system for gross motor function in children with metachromatic leukodystrophy. *Dev. Med. Child Neurol.*, 53, 156-60.
  20. Palisano, R., Rosenbaum, P., Walter, S., Russell, D., Wood, E. & Galuppi, B. 1997. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev. Med. Child Neurol.*, 39, 214-23.
  21. Russell, D. J., Rosenbaum, P. L., Cadman, D. T., Gowland, C., Hardy, S. & Jarvis, S. 1989. The gross motor function measure: a means to evaluate the effects of physical therapy. *Dev. Med. Child Neurol.*, 31, 341-52.
  22. Russell, D., Palisano, R., Walter, S., Rosenbaum, P., Gemus, M., Gowland, C., Galuppi, B. & Lane, M. 1998. Evaluating motor function in children with Down syndrome: validity of the GMFM. *Dev. Med. Child Neurol.*, 40, 693-701.
  23. Ruck-Gibis, J., Plotkin, H., Hanley, J. & Wood-Dauphinee, S. 2001. Reliability of the gross motor function measure for children with osteogenesis imperfecta. *Pediatr. Phys. Ther.*, 13, 10-7.
  24. Dali, C. I., Barton, N. W., Farah, M. H., Moldovan, M., Månsson, J. E., Nair, N., Dunø, M., Risom, L., Cao, H. & Pan, L. 2015. Sulfatide levels correlate with severity of neuropathy in metachromatic leukodystrophy. *Annals of clinical and translational neurology*, 2, 518-33.
  25. Rosenbaum, P. L., Palisano, R. J., Bartlett, D. J., Galuppi, B. E. & Russell, D. J. 2008. Development of the Gross Motor Function Classification System for cerebral palsy. *Dev. Med. Child Neurol.*, 50, 249-53.
  26. Russell, D. J., Avery, L. M., Rosenbaum, P. L., Raina, P. S., Walter, S. D. & Palisano, R. J. 2000. Improved scaling of the gross motor function measure for children with cerebral palsy: evidence of reliability and validity. *Phys. Ther.*, 80, 873-85.
  27. Tieman, B. L., Palisano, R. J. & Sutlive, A. C. 2005. Assessment of motor development and function in preschool children. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, 11, 189-96.
  28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Niederschrift zum Beratungsgespräch Beratungsanforderung 2019-B-297.
  29. Shapiro, E. G., Nestrasil, I., Delaney, K. A., Rudser, K., Kovac, V., Nair, N., Richard, C. W., 3rd, Haslett, P. & Whitley, C. B. 2016. A Prospective Natural History Study of Mucopolysaccharidosis Type IIIA. *J. Pediatr.*, 170, 278-87.e1-4.
  30. Biffi, A., Montini E Fau - Lorioli, L., Lorioli L Fau - Cesani, M., Cesani M Fau - Fumagalli, F., Fumagalli F Fau - Plati, T., Plati T Fau - Baldoli, C., Baldoli C Fau - Martino, S., Martino S Fau - Calabria, A., Calabria A Fau - Canale, S., Canale S Fau - Benedicenti, F., Benedicenti F Fau - Vallanti, G., Vallanti G Fau - Biasco, L., Biasco L Fau - Leo, S., Leo S Fau - Kabbara, N., Kabbara N Fau - Zanetti, G., Zanetti G Fau -

- Rizzo, W. B., Rizzo Wb Fau - Mehta, N. A. L., Mehta Na Fau - Cicalese, M. P., Cicalese Mp Fau - Casiraghi, M., Casiraghi M Fau - Boelens, J. J., Boelens Jj Fau - Del Carro, U., Del Carro U Fau - Dow, D. J., Dow Dj Fau - Schmidt, M., Schmidt M Fau - Assanelli, A., Assanelli A Fau - Neduva, V., Neduva V Fau - Di Serio, C., Di Serio C Fau - Stupka, E., Stupka E Fau - Gardner, J., Gardner J Fau - von Kalle, C., von Kalle C Fau - Bordignon, C., Bordignon C Fau - Ciceri, F., Ciceri F Fau - Rovelli, A., Rovelli A Fau - Roncarolo, M. G., Roncarolo Mg Fau - Aiuti, A., Aiuti A Fau - Sessa, M., Sessa M Fau - Naldini, L. & Naldini, L. 2013. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy.
31. Sessa, M., Lorioli, L., Fumagalli, F., Acquati, S., Redaelli, D., Baldoli, C., Canale, S., Lopez, I. D., Morena, F., Calabria, A., Fiori, R., Silvani, P., Rancoita, P. M., Gabaldo, M., Benedicenti, F., Antonioli, G., Assanelli, A., Cicalese, M. P., Del Carro, U., Sora, M. G., Martino, S., Quattrini, A., Montini, E., Di Serio, C., Ciceri, F., Roncarolo, M. G., Aiuti, A., Naldini, L. & Biffi, A. 2016. Lentiviral haemopoietic stem-cell gene therapy in early-onset metachromatic leukodystrophy: an ad-hoc analysis of a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial.
  32. clinicaltrials.gov Registereintrag 2010. Gene Therapy for Metachromatic Leukodystrophy (MLD). <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01560182>.
  33. ICTRP Registereintrag 2012. Gene Therapy for Metachromatic Leukodystrophy (MLD), NCT01560182. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01560182>.
  34. clinicaltrials.gov Registereintrag 2018. A Safety and Efficacy Study of Cryopreserved OTL-200 for Treatment of Metachromatic Leukodystrophy (MLD). *Nct03392987*. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03392987>.
  35. ICTRP Registereintrag 2017. A Safety and Efficacy Study of Cryopreserved OTL-200 for Treatment of Metachromatic Leukodystrophy (MLD). *Nct03392987*. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03392987>.
  36. Orchard Therapeutics 2019. Studie 201222 - Clinical Study Report.
  37. The GlaxoSmithKline group of companies 2018. Clinical Study Report: Gene Therapy Protocol Using Autologous Haematopoietic Stem Cells for MLD-C02, A Patient with Metachromatic Leukodystrophy (MLD).
  38. Orchard Therapeutics 2019. Clinical Study Report for Expanded Access Programs (EAPs) for Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy OTL-200-f (Formerly Known as GSK2696274) in Early Onset Metachromatic Leukodystrophy (MLD) Patients, Hospital Exemption (HE) Protocol 205029 and Compassionate Use Program (CUP) 206258.
  39. Holmes, W. 2010. Using Propensity Scores With Small Samples.
  40. Cenzer, I., Boscardin, W. J. & Berger, K. 2020. Performance of matching methods in studies of rare diseases: a simulation study. *Intractable Rare Dis Res*, 9, 79-88.
  41. Agarwal, A. & Shipman, P. J. 2013. Gallbladder polyposis in metachromatic leukodystrophy. *Pediatr. Radiol.*, 43, 631-3.
  42. Kim, J., Sun, Z., Ezekian, B., Schooler, G. R., Prasad, V. K., Kurtzberg, J., Rice, H. E. & Tracy, E. T. 2017. Gallbladder abnormalities in children with metachromatic leukodystrophy. *J. Surg. Res.*, 208, 187-91.
  43. Kleist, P. Vorsicht bei Subgruppenanalysen![Caution with subgroup analyses!]. *Schweiz Med Forum*, 2007. 794-9.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

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

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

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

| Datenbankname   | MEDLINE and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions <sup>®</sup> |         |
|-----------------|--|---------|
| Suchoberfläche  | Ovid   |         |
| Datum der Suche | 15.02.2021   |         |
| Zeitsegment     | Keine Einschränkung  |         |
| Suchfilter      | Kein Filter  |         |
| Zeile           | Suche  | Treffer |
| #1              | leukodystrophy metachromatic.mp. or exp Leukodystrophy, Metachromatic/                                     | 1240    |
| #2              | (metachromatic leukodystroph* OR metachromatic leucoencephalopath*).mp.                                    | 1203    |
| #3              | (arylsulfatase AND deficien*).mp. OR (ARSA deficien*).mp.  | 611     |
| #4              | (greenfield* AND diseas*).mp. OR (greenfield* AND syndrom*).mp.  | 134     |
| #5              | cerebroside.mp. AND (sulfatase OR sulphatase).mp. AND deficien*.mp.  | 407     |
| #6              | sulfatide lipidos*.mp.   | 15      |
| #7              | or/1-6   | 2052    |
| #8              | (OTL-200 OR OTL 200 OR Libmeldy OR GSK 2696274 OR GSK-2696274 OR GSK2696274).mp.                           | 0       |
| #9              | gene therap*.mp.   | 50651   |
| #10             | #8 OR #9   | 50651   |
| #11             | #7 AND #10   | 85      |



| Datenbankname   | Cochrane Library   |         |
|-----------------|--|---------|
| Suchoberfläche  | Cochrane Library   |         |
| Datum der Suche | 15.02.2021   |         |
| Zeitsegment     | Keine Einschränkung  |         |
| Suchfilter      | Nur klinische Studien [Trials]   |         |
| Zeile           | Suche  | Treffer |
| #1              | OTL-200 OR OTL 200 OR Libmeldy OR GSK 2696274 OR GSK-2696274 OR GSK2696274 | 2       |
| #2              | gene therap*   | 23186   |
| #3              | #1 OR #2   | 23188   |
| #4              | MLD or metachromatic leukodystroph*  | 708     |
| #5              | MeSH descriptor: [Leukodystrophy, Metachromatic] explode all trees         | 5       |
| #6              | #4 or #5   | 710     |
| #7              | #6 and #3  | 17      |

|                     |    |
|---------------------|----|
| All results         | 17 |
| Cochrane Reviews    | 5  |
| Cochrane Protocols  | 0  |
| Trials              | 12 |
| Editorials          | 0  |
| Special collections | 0  |
| Clinical Answers    | 0  |
| Other Reviews       | 0  |

| Datenbankname   | EMBASE  |         |
|-----------------|---|---------|
| Suchoberfläche  | EMBASE  |         |
| Datum der Suche | 15.02.2021  |         |
| Zeitsegment     | Keine Einschränkung   |         |
| Suchfilter      | Kein Filter   |         |
| Zeile           | Suche   | Treffer |
| #1              | 'metachromatic leukodystrophy'/exp OR 'metachromatic leukodystrophy'                                    | 2451    |
| #2              | metachromatic:ti,ab AND leukodystroph*:ti,ab OR (metachromatic:ti,ab AND and leucoencephalopath*:ti,ab) | 1635    |
| #3              | (arylsulfatase OR arsa) AND deficien*:ti,ab   | 952     |
| #4              | greenfield AND disease OR (greenfield AND syndrome)   | 2591    |
| #5              | cerebroside:ti,ab AND sulfatase:ti,ab OR (sulfatase:ti,ab AND deficien*:ti,ab)                          | 1396    |
| #6              | 'sulfatide' AND lipidos*:ti,ab  | 31      |
| #7              | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6  | 6636    |
| #8              | otl AND 200 OR libmeldy OR (gsk AND 2696274)  | 11      |
| #9              | gene AND therap* AND lenitivir*   | 20190   |
| #10             | #8 OR #9  | 20195   |
| #11             | #7 AND #10  | 148     |

#### **Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Es wurden die gleichen Suchstrategien verwendet wie in Anhang 4-A1 dargestellt.

#### **Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

|  |   |
|--|---|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal                   |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 07.11.2016  |
| <b>Eingabeoberfläche</b>                             | Standard Search   |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | linagliptin OR BI 1356  |
| <b>Treffer</b>                                       | 169   |

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>Studienregister</b> | clinicaltrials.gov  |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a> |
| <b>Datum der Suche</b> | 15.02.2021  |
| <b>Suchstrategie</b>   | OTL-200 OR libmeldy OR gsk 2696274  |
| <b>Treffer</b>         | 3   |

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>Studienregister</b> | clinicaltrialsregister.eu   |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a> |
| <b>Datum der Suche</b> | 15.02.2021  |
| <b>Suchstrategie</b>   | OTL-200 OR libmeldy OR gsk 2696274  |
| <b>Treffer</b>         | 0   |

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>Studienregister</b> | ICTRP   |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="https://apps.who.int/trialsearch/">https://apps.who.int/trialsearch/</a> |
| <b>Datum der Suche</b> | OTL-200 OR libmeldy OR gsk 2696274  |
| <b>Suchstrategie</b>   | 15.02.2021  |
| <b>Treffer</b>         | 5 Einträge zu 3 Studien   |

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Es wurden die gleichen Suchstrategien verwendet wie in Anhang 4-B1 dargestellt.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)**

*Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

**Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Es wurden keine Volltexte ausgeschlossen.

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Es wurden keine Volltexte ausgeschlossen.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Nummer                            | Studie  | Einschluss/Ausschluss |
|-----------------------------------|---|-----------------------|
| <b>Clinicaltrials.gov</b>         |   |                       |
| 1.                                | NCT01560182<br>A Phase I/II Clinical Trial of Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy for the Treatment of Metachromatic Leukodystrophy  | Kein RCT              |
| 2.                                | NCT03392987<br>A Single Arm, Open Label, Clinical Study of Cryopreserved Autologous CD34+ Cells Transduced With Lentiviral Vector Containing Human ARSA cDNA (OTL-200), for the Treatment of Early Onset Metachromatic Leukodystrophy (MLD) | Kein RCT              |
| 3.                                | NCT04283227<br>An Open Label, Non-randomized Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Infusion of OTL-200 in Patients With Late Juvenile (LJ) Metachromatic Leukodystrophy (MLD).  | Kein RCT              |
| <b>EU-CTR</b>                     |   |                       |
| Es wurden keine Studien gefunden. |   |                       |
| <b>ICTRP</b>                      |   |                       |
| 4.                                | NCT04283227<br>OTL-200 in Patients With Late Juvenile Metachromatic Leukodystrophy (MLD)  | Kein RCT              |
| 5.                                | NCT03392987<br>A Safety and Efficacy Study of Cryopreserved OTL-200 for Treatment of Metachromatic Leukodystrophy (MLD)   | Kein RCT              |
| 6.                                | NCT01560182<br>Gene Therapy for Metachromatic Leukodystrophy (MLD)  | Kein RCT              |

#### Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

| Nummer                            | Studie  | Einschluss/Ausschluss                |
|-----------------------------------|---|--------------------------------------|
| <b>Clinicaltrials.gov</b>         |   |                                      |
| 1.                                | NCT01560182<br>A Phase I/II Clinical Trial of Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy for the Treatment of Metachromatic Leukodystrophy  | Eingeschlossen                       |
| 2.                                | NCT03392987<br>A Single Arm, Open Label, Clinical Study of Cryopreserved Autologous CD34+ Cells Transduced With Lentiviral Vector Containing Human ARSA cDNA (OTL-200), for the Treatment of Early Onset Metachromatic Leukodystrophy (MLD) | Keine Ergebnisse                     |
| 3.                                | NCT04283227<br>An Open Label, Non-randomized Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Infusion of OTL-200 in Patients With Late Juvenile (LJ) Metachromatic Leukodystrophy (MLD).  | Falsche Population                   |
| <b>EU-CTR</b>                     |   |                                      |
| Es wurden keine Studien gefunden. |   |                                      |
| <b>ICTRP</b>                      |   |                                      |
| 4.                                | NCT04283227<br>OTL-200 in Patients With Late Juvenile Metachromatic Leukodystrophy (MLD)  | Falsche Population                   |
| 5.                                | NCT03392987<br>A Safety and Efficacy Study of Cryopreserved OTL-200 for Treatment of Metachromatic Leukodystrophy (MLD)   | Keine Ergebnisse; Nicht-vergleichend |
| 6.                                | NCT01560182<br>Gene Therapy for Metachromatic Leukodystrophy (MLD)  | Eingeschlossen                       |

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

### Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studie und weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-166 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-166 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-166 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 201222

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
| <b>Methoden</b>   |   |   |
| 3                 | Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)) | <p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Präsymptomatische Metachromatische Leukodystrophie (MLD)-Patienten mit der spätinfantilen (Late Infantile, LI) Variante</li> <li>• Prä- oder frühsymptomatische MLD-Patienten mit der frühjuvenile (Early Juvenile, EJ) Variante</li> <li>• Patienten für die von den Eltern oder dem Betreuer eine unterschriebene Einverständniserklärung vorliegt</li> </ul> <p>Die MLD-Diagnose basierte auf der Bestimmung der Arylsulfatase A (ARSA)-Enzymaktivität unterhalb des Normalbereichs und/oder der Identifizierung von zwei krankheitsverursachenden Mutationen. Neue Allele wurden als Polymorphismus ausgeschlossen von mindestens 100 Chromosomen von nicht-MLD Patienten. Das Vorliegen von Sulfatid im 24-Stunden-Sammelurin ermöglichte den Ausschluss von MLD-Überträgern und Trägern von ARSA-Pseudodefizienz (Pd)-Allelen, d. h. MLD/Pd, Pd/Pd und MLD-Pd/Pd Trägern (die eine geringe Rest-ARSA-Aktivitäten bei enzymatischen Testungen aufwiesen).</p> <p>Die LI-Variante wurde durch das Vorliegen der folgenden Kriterien definiert (2 von 3 Kriterien waren zu erfüllen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter bei Auftreten der Symptome bei älteren Geschwisterkindern <math>\leq 30</math> Monate und/oder</li> <li>• 2 Null (0) mutierte ARSA-Allele und/oder</li> <li>• periphere Neuropathie in der Elektroneurographie (ENG) (Nervenleitgeschwindigkeit [Nerve conduction velocity, NCV]).</li> </ul> <p>Die EJ-Variante wurde durch das Vorliegen der folgenden Kriterien definiert (2 von 3 Kriterien waren zu erfüllen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter bei Auftreten der Symptome (beim Patienten oder bei älteren Geschwisterkindern)</li> </ul> |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                     | Studieninformation   |
|-------------------|--------------------------------------|--|
|                   |                                      | <p>zwischen 30 Monaten und 6 Jahren (d. h. vor dem 7. Geburtstag) und/oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 Null (0) und 1 R mutierte(s) ARSA-Allel(e) und/oder</li> <li>• periphere Neuropathie in der ENG.</li> </ul> <p>Präsymptomatische Patienten waren definiert als Patienten ohne neurologische Beeinträchtigung (krankheitsbedingte Symptome), mit oder ohne Anzeichen der Erkrankung, die durch instrumentelle Untersuchungen (ENG und Gehirn-Magnetresonanztomographie [MRT]) nachgewiesen wurden.</p> <p>Frühsymptomatische juvenile Studienteilnehmer wurden zunächst als solche definiert, die innerhalb von 6 Monaten nach den ersten berichteten Symptomen identifiziert wurden (2 Patienten wurden gemäß dieser Definition eingeschlossen: MLD04 nach Protokoll 2.0, 26. Januar 2010 und MLD08 nach Protokoll 3.0, 04. April 2012). Anschließend (gemäß Amendment 7, 10. Dezember 2013) wurden frühsymptomatische juvenile Patienten als Patienten definiert, welche die folgenden 2 Kriterien erfüllen: IQ <math>\geq</math> 70 und die Fähigkeit, unabhängig für <math>\geq</math> 10 Schritte gehen zu können.</p> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit positiven Ergebnissen für: Humanes Immundefizienz Virus (HIV) Ribonukleinsäure (RNA) und/oder RNA des Hepatitis-C-Virus (HCV) und/oder Desoxyribonukleinsäure (DNA) des Hepatitis-B-Virus (HBV)</li> <li>• Patienten, die von einer neoplastischen Erkrankung betroffen sind</li> <li>• Patienten mit zytogenetischen Veränderungen typisch für myelodysplastische Syndrome/akute myeloische Leukämie</li> <li>• Patienten mit Endorgandysfunktionen oder einer anderen schweren Krankheit, die nach dem Urteil des Prüfers den Patienten für die Aufnahme in diese Studie ungeeignet machen würden</li> <li>• Patienten, die an Studien oder anderen therapeutischen Ansätze, die verfügbar werden könnten, beteiligt sind</li> <li>• Patienten, die sich in den letzten 6 Monaten einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) unterzogen haben</li> <li>• Patienten, die sich einer allogenen HSZT unterzogen haben und einem Nachweis von residualen Zellen des Spenders</li> </ul> |
| 4                 | Intervention (Präzise Angaben zu den | Bei OTL 200 handelt es sich um eine autologe CD34 <sup>+</sup> -   |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation   |
|-------------------|--|--|
|                   | geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.) | <p>angereicherte Zellfraktion, die mit Lentiviren (LV) transduzierte CD34<sup>+</sup>-Zellen enthält, die für die humane ARSA komplementäre DNA (cDNA)-Sequenz unter der Kontrolle des Promotors der humanen Phosphoglyceratkinase (PGK) kodieren. Die endgültige Studienmedikation besteht aus den in Kochsalzlösung resuspendierten Zellen. Für jeden Patienten wurde eine separate Charge der Studienmedikation hergestellt.</p> <p>Knochenmark für die Herstellung der Studienmedikation wurden am Tag -4 unter sterilen Bedingungen und unter Vollnarkose aus dem Beckenkamm entnommen. Während das entnommene Knochenmarksvolumen gemäß Studienprotokoll auf 20 bis 25 ml/kg des Spendergewichts festgelegt wurde, wurde die Menge für jeden Patienten angepasst, um sicherzustellen, dass das gewünschte Ziel erreicht wurde. Das Knochenmark wurde steril bei 4°C für 24 Stunden gelagert. Am Tag -3 wurden CD34<sup>+</sup> hämatopoetische Stamm- und Progenitorzellen (HSPCs) aus mononukleären Zellen mittels positiver Selektion mit immunomagnetischen Beads und einem immunomagnetischen Anreicherungsgerät gereinigt. Die gereinigten autologen CD34<sup>+</sup> HSPCs wurden dann in mit Retonektin beschichtete Beutel ausgesät und 24 Stunden bei 37°C in serumfreiem Medium, das mit Zytokinen ergänzt wurde, inkubiert. Am Tag -2 wurde der Zellsuspension, die die gereinigten autologen CD34<sup>+</sup> HSPCs enthielt, ein ARSA-LV-Vektor hinzugefügt und 16 Stunden über Nacht inkubiert (erste Transduktionsrunde). Am Tag -1 wurden die Zellen gesammelt, gewaschen, gezählt und in frischem Medium resuspendiert. Nach 12 Stunden wurde der Zellsuspension erneut ein ARSA-LV-Vektor hinzugefügt und 16 Stunden über Nacht weiter inkubiert (zweite Transduktionsrunde). Am Ende des Transduktionsprozesses (Tag 0) wurden die Zellen gewaschen und für die Verabreichung vorbereitet.</p> <p>Die geplante minimale Dosis der Studienmedikation betrug <math>2 \times 10^6</math> CD34<sup>+</sup> HSPCs/kg, mit einem Ziel von <math>5 \times 10^6</math> bis <math>10 \times 10^6</math> CD34<sup>+</sup> HSPCs/kg und einer maximalen Dosis von <math>20 \times 10^6</math> CD34<sup>+</sup> HSPCs/kg, abhängig von der Ausbeute der Zellen nach der Herstellung. Die Verabreichung der Studienmedikation erfolgte über eine i.v. Infusion über etwa 10 bis 20 Minuten.</p> <p><u>Busulfan-Konditionierungsschema</u></p> <p>Patienten, die vor Januar 2014 behandelt wurden, erhielten eine sub-myeloablative Konditionierung (Sub-Myeloablative conditioning, SMAC) bestehend aus 14 Dosen Busulfan (verabreicht i.v. alle 6 Stunden) von Tag -4 bis Tag -1. Die erste Dosis wurde auf der Grundlage des Körpergewichts des Patienten verabreicht, wobei Dosisanpassungen vorgenommen wurden, um einen Bereich unter der Kurve (Area under the curve, AUC) von 4800 µg*h/l (Bereich 4200 bis</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation   |
|-------------------|--|--|
|                   |  | <p>5600 µg*h/l) zu erreichen, was einer erwarteten kumulativen AUC von 67 200 µg*h/l (Bereich 58 800 bis 78 400 µg*h/L) entsprach.</p> <p>Ab Januar 2014 wurde das Busulfan-Konditionierungsschema modifiziert. Unter dem modifizierten myeloablativen Konditionierungsschema (MAC) erhielten die Patienten von Tag -4 bis Tag -1 insgesamt 4 Dosen Busulfan (gegeben als 3-stündige i.v. Infusion, die alle 20 bis 24 Stunden verabreicht wurde). Die erste Dosis wurde auf der Grundlage der Körperoberfläche der Testperson und je nach Alter verabreicht. Die nachfolgenden Dosen wurden so angepasst, dass die kumulative Ziel-AUC von 85 000 µg*h/l (Bereich von 76 500 bis 93 500 µg*h/l) erreicht wurde.</p>   |
| 5                 | Studienziel  | Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Genterapie für Patienten mit MLD im Vergleich zu einer natürlichen Verlaufskohorte (NH-Patienten).   |
| 6                 | Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten) | <p><u>Co-primäre Wirksamkeitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbesserung von 10 % des Gross Motor Function Measure (GMFM)-Scores bei den behandelten Patienten im Vergleich zu den GMFM-Scores in der historischen Kontrollpopulation der MLD, bewertet im Jahr 2 nach der Behandlung</li> <li>• Ein signifikanter (<math>\geq 2</math> Standardabweichung [Standard deviation, SD]) Anstieg der ARSA-Restaktivität im Vergleich zu den Werten vor der Behandlung, gemessen in peripheren mononukleären Blutzellen (Peripheral blood mononuclear cells, PBMC) im Jahr 2 nach der Behandlung</li> </ul> <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nervenleitgeschwindigkeit (NCV)-Index im Jahr 2 nach der Behandlung, der signifikant höher ist als die Werte, die bei altersangepassten historischen Kontrollpersonen mit MLD beobachtet wurden (d. h. die Differenz beträgt <math>\geq 2</math> SD über 0). NCV bei einzelnen sensorischen und motorischen Nerven wurde ebenfalls ausgewertet.</li> <li>• Hirn-MRT-Gesamtscore im Jahr 2 nach der Behandlung, der signifikant niedriger ist als die Scores, die bei altersentsprechenden historischen Kontrollpersonen mit MLD beobachtet wurden (d. h. der Unterschied beträgt <math>\geq 2</math> SD unter 0)</li> <li>• Gross Motor Function Classification (GMFC)-MLD-Werte in verschiedenen Altersstufen bei behandelten Patienten im Vergleich zur historischen Kontrollpopulation der MLD</li> <li>• Die Messung eines Intelligenzquotienten (IQ) über 55 (Schwelle für schwere geistige Behinderung) bei neuropsychologischen Tests, die bei der Nachbeobachtung von Jahr 2,</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <p>Jahr 2,5 und Jahr 3 durchgeführt werden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transduzierte Zelltransplantation von mehr als 4 % in aus Knochenmark abgeleiteten klonogenen Vorläuferzellen im Jahr 1 nach der Transplantation.</li> <li>• Die Bewertung von Korrelationen, die zwischen den transduzierten Zellgraftment-Werten und der Busulfan-Exposition auftreten</li> <li>• Das Sterbealter in der behandelten Gruppe im Vergleich zu den NH-Patienten</li> <li>• Ein signifikanter (<math>\geq 2</math> SD) Anstieg der ARSA-Restaktivität im Vergleich zu den Werten vor der Behandlung, gemessen an der Gesamtzahl der Knochenmarks mononukleären Zellen (Mononuclear cells, MNCs) und der peripheren Blut (PB)- und Knochenmark-Subpopulationen im Jahr 2 nach der Behandlung. Die im Liquor gemessene restliche ARSA-Aktivität wird bei mehreren Besuchen im Laufe der Zeit zusammengefasst.</li> </ul> <p><u>Primäre Sicherheitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Ausbleiben eines Transplantatversagens oder einer verzögerten hämatopoetischen Rekonstitution (verlängerte Aplasie), definiert als absolute Neutrophilenzahl <math>&lt; 500/\mu\text{L}</math> zu + 60 Tage nach der Transplantation, ohne Anzeichen einer Erholung des Knochenmarks, die eine zelluläre Backup-Verabreichung erfordert</li> <li>• Das Fehlen einer mit dem Konditionierungsschema zusammenhängenden Toxizität, wie durch die Überwachung von klinischen (National Cancer Institute [NCI] <math>\geq</math> Grad 2) und Laborparametern (NCI <math>\geq</math> Grad 3) festgestellt wurde, die bei der kurz- und langfristigen Nachbeobachtung der behandelten Personen angewandt wurden, um den Grad der mit dem Konditionierungsschema verbundenen Morbidität zu beurteilen</li> <li>• Die kurzfristige Sicherheit und Verträglichkeit der LV-transduzierten Zellinfusion, die darin bestand, dass innerhalb von 48 Stunden nach der Infusion keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auftraten</li> <li>• Langfristige Sicherheit der Verabreichung LV-transduzierter Zellen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Das Fehlen eines replikationskompetenten Lentivirus (replication competent lentivirus, RCL)</li> <li>○ Die Abwesenheit anormaler klonaler Proliferation (Abnormal clonal proliferation, ACP)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Sekundäre Sicherheitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Ausbleiben von Immunantworten gegen das Transgen (bewertet mittels Immunoassay)</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
|                   |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Überwachung unerwünschter Ereignisse (UE) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), routinemäßige Laboruntersuchungen, Vitalparameter, körperliche Untersuchungen, fachärztliche Untersuchungen sowie diagnostische Bildgebung und instrumentelle Tests (einschließlich Thoraxröntgen, Elektrokardiogramm, Echokardiogramm und Ultraschall des Abdomens und der Schilddrüse)</li> </ul>  |
| 7                 | Fallzahl (falls zutreffend: Interimanalysen und Abbruchregelungen)  | <p>20 Patienten waren für die Studie vorgesehen. 22 Patienten wurden gescreent und eingeschlossen, zwei dieser 22 Patienten wurden vor der Behandlung aus der Studie ausgeschlossen. Ein EJ-Patient (Patient MLD18) wurde vom Prüferarzt beim Baseline-Besuch aufgrund des raschen Fortschreitens der Krankheit aus der Studie ausgeschlossen. Der zweite Patient (Patient MLD10) erteilte (durch einen Elternteil oder Erziehungsberechtigten) seine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie, zog diese jedoch später vor der Behandlung zurück. 20 Patienten erhielten eine Behandlung mit OTL-200.</p> <p><u>Interim Clinical Study Report:</u><br/>Dieser stellt die Studienergebnisse der Studie 201222 vor, einschließlich der Follow-Up-Daten von mindestens 3 Jahren für alle überlebenden Patienten mit Wirksamkeitsbewertungen, die im Jahr 2 und 3 durchgeführt wurden. Alle Daten bis zum Stichtag 30.03.2018 wurden berücksichtigt.</p> |
| 8                 | <p>Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung)</p> <p>Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)</p> | Die Studie 201222 war einarmig. Die natürliche Verlaufskohorte stammt aus einer im Jahr 2002 gestarteten Datensammlung (Telethon Institute for Gene Therapy [TIGET] NHx Studie) und dient als historische Kontrolle.  |
| 9                 | Verblindung   | Die Studie 201222 war nicht verblindet.   |
| 10                | Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)   | Die kleinste Analyseeinheit waren die Studienteilnehmer.  |
| 11                | Statistische Methoden   | Bei der Hauptanalyse für den Endpunkt der co-primären Wirksamkeit der Motorik (GMFM) wurde die Population des Matched-Analyse-Sets verwendet. Diese Population wurde auch für die sekundären Wirksamkeitsendpunkte verwendet, wenn Vergleiche mit der historischen Kontrollpopulation der MLD durchgeführt wurden. Die Intention-to-Treat-Population (ITT-Population) wurde für die ARSA-Aktivität im gesamten PBMC-co-primären Wirksamkeitsendpunkt und die sekundären Wirksamkeitsendpunkte in Bezug auf die ARSA-Aktivität in der gesamten Knochenmarks- und der gesamten PBMC/Knochenmarks-Unterpopulation verwendet. Für die Sicherheitsendpunkte wurde die Sicherheitspopulation  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
|                   |   | <p>verwendet.</p> <p>Die Gesamtwerte der GMFM-Scores im 2. und 3. Jahr von mit OTL-200 behandelten Patienten wurden mit den Teilnehmern der TIGET-NHx-Studie verglichen, und zwar unter Verwendung eines Kovarianzanalyse-Modells (ANCOVA), das nach Alter und Behandlungsarm (behandelt versus NH) nach Krankheitssubtyp (LI oder EJ) adjustiert wurde. Für die Nullhypothese, dass der Unterschied in den GMFM-Gesamtergebnissen zwischen behandelten und NH-Patienten zu den jeweiligen Zeitpunkten gleich oder kleiner als 10 % war, wurden die adjustierten Least squares (LS)-Mittelwerte, der Behandlungsunterschied für das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall (KI) und der p-Wert nach Krankheitssubtyp angegeben, wobei die alternative Hypothese lautet, dass der Unterschied größer als 10 % war (d. h. die einseitige Hypothese 2,5 %).</p> <p>Die gemessene ARSA-Aktivität in den PBMC nach der Behandlung im 2. und 3. Jahr wurde mit den Werten vor Behandlung auf der logarithmischen Skala verglichen, wobei ein Modell mit gemischten wiederholten Messungen (mixed model repeated measures (MMRM) mit fixen Effekten verwendet wurde. Bei der Primäranalyse wurden konservativ Werte an der unteren Quantifizierungsgrenze (LLOQ) für Daten unterhalb des LLOQ unterstellt. Angepasste geometrische Mittelwerte, das geometrische Mittelwertverhältnis, der zugehörige 95%ige KI und der p-Wert wurden nach Krankheitssubtyp für die Nullhypothese berichtet, dass es keinen Unterschied in der ARSA-Aktivität in den PBMC zwischen den Besuchen nach der Gentherapie und den Werten vor der Behandlung gibt.</p> |
| <b>Resultate</b>  |   |   |
| 12                | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | <p><u>Studie 201222:</u></p> <p>Wie in 4.3.2.2.2.1 dargestellt, wurden insgesamt 22 Patienten gescreent und in die Studie 201222 aufgenommen. Zwei dieser 22 Patienten wurden vor der Behandlung aus der Studie ausgeschlossen. Ein EJ-Patient (Patient MLD18) wurde vom Prüfarzt beim Baseline-Besuch aufgrund des raschen Fortschreitens der Krankheit ausgeschlossen. Der zweite Patient (Patient MLD10) erteilte (durch einen Elternteil oder Erziehungsberechtigten) seine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie, zog diese jedoch später vor der Behandlung zurück und unterzeichnete kein separates ICF, um dem Sponsor den Zugang zu den Studieninformationen des Patienten zu ermöglichen. Daher ist der Patient MLD10 in keinem der im vorliegenden Studienbericht (CSR) präsentierten Datensätze enthalten, und die relevanten Quelldatentabellen spiegeln die Gesamtzahl der gescreenten (n = 21 Patienten) wider, die untersucht wurden.</p>  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation   |
|-------------------|---|--|
|                   |   | <p>Unter den 20 Patienten, die mit OTL-200 behandelt wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• erfüllten 9 Patienten die protokolldefinierte Klassifizierung für LI MLD</li> <li>• erfüllten 10 Patienten die protokolldefinierte Klassifikation für EJ MLD.</li> <li>• Ein Patient (Patient MLD09) wurde ursprünglich als präsymptomatischer LI-Patient klassifiziert, aber spätere Informationen deuteten darauf hin, dass der Patient und seine älteren Geschwister von einer klinischen intermediären Variante zwischen der klassischen LI- und der EJ-Form der MLD betroffen sind.</li> </ul> <p>Zum Zweck der Datenanalyse wurde der Patient MLD09 in die EJ-Subgruppe aufgenommen, da dies den konservativeren Ansatz zur Bewertung der Wirkung von OTL-200 darstellt. Daher umfasst die EJ-Subgruppe insgesamt 11 Patienten.</p> <p>Keiner der Patienten hatte die Studie abgeschlossen (definiert als Abschluss des 8-jährigen Langzeit-Follow-Up-Besuchs). Zwei Patienten (beide in der EJ-Subgruppe) verstarben durch rasches Fortschreiten der Erkrankung (Patient MLD19 starb etwa 15 Monate nach der Behandlung, und Patient MLD21 starb etwa 8 Monate nach der Behandlung). Ein weiterer Patient (Patient MLD18) wurde vom Prüferarzt beim Baseline-Besuch (vor Erhalt des OTL-200) aufgrund des raschen Fortschreitens der Krankheit zwischen dem Einschluss und dem geplanten Behandlungsdatum ausgeschlossen.</p> <p>Zum Zeitpunkt des Daten-Cut-offs für den Interim-CSR hatten alle überlebenden Patienten (n = 18) seit ihrem letzten Studienbesuch eine mindestens dreijährige Nachbeobachtung nach der Behandlung.</p> <p><u>TIGET-NHx Kontrollarm:</u></p> <p>Unter den 31 Patienten, die als natürliche Vergleichsgruppe aus der TIGET-NHx-Studie eingeschlossen wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• erfüllten 19 Patienten die protokolldefinierte Klassifizierung für LI MLD.</li> <li>• erfüllten 12 Patienten die protokolldefinierte Klassifikation für EJ MLD.</li> </ul> |
| 13                | Rekrutierung  | <p>Der erste Patient wurde am 09.04.2010 eingeschlossen. Der Interim CSR stellt die Studienergebnisse der Studie 201222 vor, einschließlich der Follow-Up-Daten von mindestens 3 Jahren für alle überlebenden Patienten mit Wirksamkeitsbewertungen, die im Jahr 2 und 3 durchgeführt wurden. Alle Daten bis zum Stichtag 30.03.2018 wurden berücksichtigt.</p> <p>Das Ende der Studie ist definiert als Abschluss des 8-jährigen Langzeit-Follow-Up-Besuchs.</p>  |
| 15                | Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle | <p>Die Studie 201222 ist eine nicht randomisierte Studie. Die Patienten wurden basierend auf ihrer Erkrankung</p>  |

| Item <sup>a</sup>   | Charakteristikum                   | Studieninformation   |
|---|------------------------------------|--|
|   | der Unterschiede bei Baseline      | dem OTL-200-Behandlungsarm zugewiesen.<br>Die TIGET-NHx-Studie rekrutiert Patienten seit dem Jahr 2002 und die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten sind direkt vergleichbar mit den Endpunkten der Studie 201222. Bei der Klassifizierung der Patienten in beiden Studien wurden dieselben Definitionen von LI und EJ verwendet.   |
| 16  | Anzahl der ausgewerteten Patienten | <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Gesamtpopulation umfasste 52 Patienten: 20 Patienten, die in der Studie 201222 behandelt wurden (9 LI und 11 EJ), 1 unbehandelter EJ-Patient aus der Studie 201222 und 31 Patienten, die in die TIGET-NHx-Studie eingeschlossen wurden (19 LI und 12 EJ).</li> <li>Die ITT- und Sicherheitspopulationen umfassten alle 20 Patienten (9 LI und 11 EJ), die in die Studie 201222 aufgenommen und mit OTL-200 behandelt wurden.</li> <li>Das Matched Analysis Set (MAS) umfasste 49 Patienten (20 behandelte Patienten aus der Studie 201222 und 29 unbehandelte Patienten aus der TIGET-NHx-Studie).</li> <li>Das Set der Matched Sibling Analyse umfasste: 21 Patienten: 11 aus der Studie 201222 und 10 aus der TIGET-NHx-Studie. Ein Patient aus der NHx-Studie diente als Geschwisterpaarung für 2 Patienten in der Studie 201222.</li> </ul> |
| <p><b>a: nach TREND 2004.</b></p> <p>ACP: abnormale klonale Proliferation (Abnormal Clonal Proliferation); ANCOVA: Kovarianzanalyse Modell (Analysis of covariance); ARSA: Arylsulfatase A; AUC: Bereich unter der Kurve (Area under the Curve); cDNA: komplementäre DNA; CSR: Studienbericht (Clinical Study Report); DNA: Desoxyribonukleinsäure; EJ: Early Juvenile; ENG: Elektroneurographie; GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification in MLD; GMFM: Gross Motor Function Measure; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz Virus; HSPC: Hämatopoetische Stamm- und Progenitorzellen (Haematopoietic Stem and Progenitor Cell); HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; i.v.: intravenös; IQ: Intelligenzquotient; ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LI: Late Infantile; LLOQ: untere Quantifizierungsgrenze (Lower Limit Of Quantification); LS: Least Squares; LV: Lentiviren; MAC: myeloablatives Konditionierungsschema (Myeloablative conditioning); MAS: Matched Analysis Set; MLD: Metachromatische Leukodystrophie; MMRM: Modell mit gemischten wiederholten Messungen (Mixed Model Repeated Measures); MNC: mononukleäre Zellen (Mononuclear cells); MRT: Magnetresonanztomographie; n: Anzahl; NCI: National Cancer Institute; NCV: Nervenleitgeschwindigkeit (Nerve Conduction Velocity); NH(x): Natürlicher Verlauf (Natural History); PB: peripheres Blut; PBMC: periphere mononukleäre Blutzellen (Peripheral Blood Mononuclear Cell); Pd: Pseudodefizienz; PGK: Phosphoglyceratkinase; RCL: replikationskompetentes Lentivirus (Replication Competent Lentivirus); RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SMAC: sub-myeloablative Konditionierung; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy; UE: unerwünschte Ereignisse</p> |                                    |  |

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



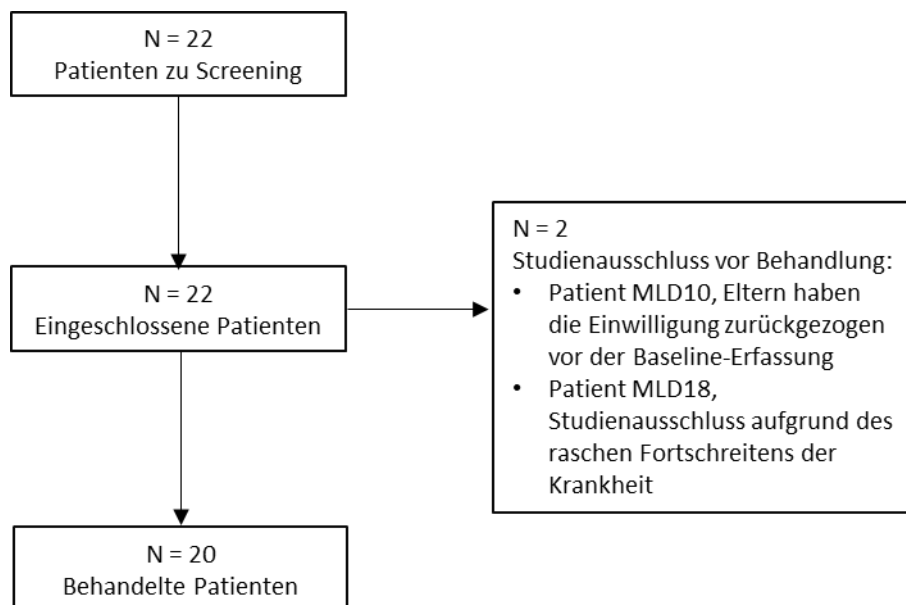


Abbildung 4-32: Patientenfluss in der Studie 201222

Tabelle 4-167 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CUP 206258 + HE 205029 (EAP)

| Item <sup>a</sup>  | Charakteristikum   | Studieninformation   |
|--------------------|--|--|
| <b>Studienziel</b> |  |  |
| 3                  | Zielsetzung  | Das Ziel dieses Open-Label Expanded-Access-Program (EAP) war die Bereitstellung einer alternativen Therapieoption für MLD-Patienten mit hohem therapeutischem Bedarf vor einer kommerziellen Verfügbarkeit von OTL-200.  |
| <b>Methoden</b>    |  |  |
| 4                  | Studiendesign  | Open-Label Expanded-Access-Program. Die Protokolle des Hospital Exemption (HE)- und Compassionate Use-Programm (CUP)-EAP basieren auf dem Studiendesign der pivotalen Studie von OTL-200 bei Patienten mit metachromatischer Leukodystrophy (MLD) (Studie 201222). Es bestehen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den jeweiligen Protokollen.  |
| 5                  | Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung) | Die HE- und CUP-Protokolle beinhalteten 4 Phasen:<br><b>Screening-Phase:</b> Auswahl der Patienten anhand von Einschluss-/Ausschlusskriterien.<br><b>Baseline Phase:</b> Die Baseline-Phase umfasste den Zeitraum von Ende der Screening-Phase bis 1 Tag vor Entnahme der Stammzellen (Tag -5). Die Patienten wurden für das Legen eines zentralen Venen-Katheters (falls nicht bereits vorhanden) und die Entnahme von Knochenmark zur Reserve (HE-Protokoll) während der Baseline-Phase 3 – 5 Tage |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation   |
|-------------------|---|--|
|                   |   | <p>hospitalisiert.</p> <p><b>Behandlungsphase:</b> Die Behandlungsphase startete mit Entnahme von Stammzellen des Patienten aus dem Knochenmark oder der Mobilisation von peripheren Blutstammzellen (PBSC) für die Herstellung der Studienmedikation. Im CUP-Protokoll erfolgte die Entnahme von Knochenmark zur Reserve während der Behandlungsphase.</p> <p>Die Patienten wurden vor der Verabreichung des myeloablativen Konditionierungsschemas (Busulfan) erneut untersucht, um zu bestätigen, dass keine rasche Krankheitsprogression erfolgt ist (d. h. kein Auftreten krankheitsbezogener Symptome seit Einschluss in die Studie). Nach Bestätigung der Eignung für die Behandlung wurde vor der Verabreichung der investigativen Gentherapie (OTL-200) Busulfan über einen Zeitraum von 4 Tagen verabreicht.</p> <p>Der Tag der Verabreichung von OTL-200 markierte Tag 0 im HE- bzw. Tag 1 im CUP-Protokoll.</p> <p>Der Patient wurde für die Verabreichung von Busulfan bzw. der Gentherapie hospitalisiert. Der Patient wurde für die Dauer der erwarteten Aplasie nach der Busulfan-Konditionierung in einer sterilen Isolierstation versorgt und überwacht, bis sich der klinische Zustand des Patienten verbesserte.</p> <p>Kurzfristige Untersuchungen der Behandlungsphase wurden i. d. R. während der Hospitalisierung des Patienten absolviert. Die weitere Nachverfolgung des Patienten erfolgte ambulant (s. Follow-Up-Phase), sofern keine invasiven Verfahren benötigt wurden oder Komplikationen auftraten.</p> <p><b>Follow-Up-Phase:</b> HE- und CUP-Protokoll setzten ein Follow-up über insgesamt 8 Jahre nach Gentherapie voraus, um die Wirksamkeit und Sicherheit zu untersuchen. Nach Beendigung der ersten 3 Jahre oder zum Zeitpunkt der Zulassung des Produkts konnten Patienten, sofern durch lokale Bestimmungen zugelassen, in eine beobachtende Langzeit-Follow-Up- oder Registrierungsstudie eingeschlossen werden.</p> |
| 6                 | Studienteilnehmer   | Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (05.12.2018) sind innerhalb des HE 205029- (N = 3) und CUP 206258-Protokolls (N = 5) insgesamt 8 Patienten mit OTL-200 behandelt worden.   |
| 6a                | <p>Kohortenstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung)</p> <p>Fallkontrollstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl)</p> | <p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <p>Für beide EAPs (HE und CUP) basierte die MLD-Diagnose auf der Bestimmung der Arylsulfatase A (ARSA)-Enzymaktivität unterhalb des Normalbereichs und der Identifizierung von zwei krankheitsverursachenden Mutationen (neu oder bereits bekannt). Neue Allele wurden mittels Datenbanksuche bekannter Polymorphismen und Screening von Chromosomen von nicht-MLD</p>  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation   |
|-------------------|---|--|
|                   | <p>der Fälle und Kontrollen)</p> <p>Querschnittsstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)</p> | <p>Patienten als Polymorphismus ausgeschlossen. Im CUP-Protokoll wurde außerdem spezifiziert, dass alle Patienten mit neuen Mutationen erhöhtes Sulfatid im 24-Stunden-Sammelurin aufweisen mussten, um die MLD-Diagnose zu bestätigen.</p> <p><i>Klassifikation der MLD-Varianten im HE-Protokoll</i></p> <p>Nur die spät-infantile (LI)-Variante wurde eingeschlossen. Die LI-Variante wurde durch das Vorliegen von 2 der folgenden Kriterien definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter bei Auftreten der Symptome bei älteren Geschwisterkindern &lt; 30 Monate</li> <li>• 2 krankheitsverursachende (Null [0]) Allele beim Patienten (und, falls zutreffend, älteren Geschwisterkind)</li> <li>• periphere Neuropathie in der Elektroneurographie (ENG) (Nervenleitgeschwindigkeit [NCV]-Index unterhalb von 2 Standardabweichungen vom Normalbereich)</li> </ul> <p><i>Klassifikation der MLD-Varianten im CUP-Protokoll</i></p> <p>Der Protokollversion 1 (v1.0) liegen die obengenannten Kriterien zugrunde (2 von 3 Kriterien waren zu erfüllen). In Protokollversion 2 (v2.0) erfolgte ein Amendment der Einschlusskriterien mit drei wesentlichen Änderungen: (1) das Auftreten einer dokumentierten peripheren Neuropathie als Einschlusskriterium wurde entfernt; (2) die Patientenpopulation wurde auf früheinsetzende MLD ausgeweitet; (3) prä-symptomatische Kinder ohne ein älteres betroffenes Geschwisterkind konnten eingeschlossen werden. Die Einschlusskriterien der CUP-Protokollversion v2.0 wurden daher geändert zu:</p> <p>Geeignete Teilnehmer müssen entweder</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) ein älteres Geschwisterkind mit MLD haben, dessen Alter beim Auftreten der Symptome <math>\leq 6</math> Jahre war (d. h. vor dem 7. Geburtstag). Eine Einteilung in LI, früh-juvenil (EJ) oder Intermediär-Typ (LI/EJ) erfolgte auf Basis des Alters beim Auftreten der Symptome beim älteren Geschwisterkind und dessen ARSA Genotyp       <ol style="list-style-type: none"> <li>i. LI: Auftreten von Symptomen beim älteren Geschwisterkind im Alter von <math>\leq 30</math> Monaten; Genotyp typischerweise 0/0</li> <li>ii. EJ: Auftreten von Symptomen beim älteren Geschwisterkind im Alter von <math>&gt; 30</math> Monaten und <math>\leq 6</math> Jahren; Genotyp typischerweise 0/R</li> <li>iii. Intermediär-Typ: Auftreten von Symptomen beim älteren</li> </ol> </li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <p>Geschwisterkind <math>\leq 6</math> Jahre, aber nicht möglich das ältere Geschwisterkind eindeutig als LI oder EJ zu charakterisieren</p> <p>Oder</p> <p>b) Falls MLD bei einem prä-symptomatischen Kind ohne älteres betroffenes Geschwisterkind diagnostiziert wurde (z. B. durch Zufall oder Neugeborenen-Screening), die Gesamtheit der dem behandelten Arzt zur Verfügung stehenden Daten deutlich darauf hinwies, dass der Patient eine früheinsetzende Variante der MLD aufwies und wahrscheinlich von einer Gentherapie profitiert, und der Patient <math>\leq 6</math> Jahre alt war (d. h. vor dem 7 Geburtstag), konnte der Patient nach Diskussion und Zustimmung durch den medizinischen Monitor als geeignet eingestuft werden.</p> <p>Somit wurde die Klassifizierung aller geeigneten MLD-Varianten für den Einschluss in die EAPs (HE und CUP) ähnlich der Klassifizierung von Patienten der Registrierungsstudie (201222) vorgenommen.</p> <p><i>Symptomstatus bei Studieneinschluss</i></p> <p>Nur Patienten ohne offenkundige Anzeichen und Symptome der MLD (prä-symptomatisch) zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie waren geeignet für die Teilnahme an den EAPs (HE und CUP).</p> <p>Präsymptomatisch wurde im HE-Protokoll definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine neurologische Beeinträchtigung im Rahmen der neurologischen Untersuchung, mit oder ohne Anzeichen der Erkrankung, nachgewiesen durch instrumentelle Untersuchungen (ENG und Gehirn-Magnetresonanztomographie [MRT]).</li> </ul> <p>Im CUP-Protokoll wurden Patienten als prä-symptomatisch klassifiziert, solange sie nicht der Definition von symptomatisch entsprachen, definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verzögerung im Erlangen der Fähigkeit selbständig zu stehen oder selbständig zu gehen, zusammen mit abnormalen Werten in der neurologischen Untersuchung oder</li> <li>• dokumentierte neurologische Symptome der MLD, die mit kognitiver, motorischer oder funktionaler Verhaltensbeeinträchtigung oder Rückbildung assoziiert waren (nachgewiesen durch neurologische Untersuchung und/oder altersgeeignete neuropsychologische Tests)</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation   |
|-------------------|--|--|
|                   |  | <p>Alle EAP-Protokolle setzten die erneute Untersuchung des Symptomstatus durch den Untersucher zum Zeitpunkt der Behandlung (oder unmittelbar vor Hospitalisierung zur Knochenmarksentnahme, Myeloablation und Genterapie) voraus, um sicherzustellen, dass die eingeschlossenen Patienten in der Zeit zwischen dem Screening und Anwendung der Behandlung nicht vom geeigneten prä-symptomatischen Status in den ungeeigneten symptomatischen Status übergegangen sind.</p> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <p>Patienten waren ungeeignet für eine Teilnahme in den beiden EAPs (CUP und HE), wenn sie eines der folgenden Kriterien erfüllten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infektionen, inkl. dokumentierte Infektion mit dem Humanen Immundefizienz Virus (HIV); akute/chronische stabile Hepatitis B; Hepatitis C oder jede andere schwere, aktive Infektion, die nicht responsiv gegenüber Therapie ist</li> <li>• Maligne Neoplasie oder dokumentierte Vorgeschichte eines hereditären Krebsyndroms, Myelodysplasie, zytogenetische Veränderungen typisch für myelodysplastische Syndrome/akute myeloische Leukämie oder andere schwere, hämatologische Störungen</li> <li>• Teilnahme an anderen klinischen Studien</li> <li>• Frühere allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) und Nachweis von residualen Zellen des Spenders</li> <li>• Endorgandysfunktionen oder andere schwere Krankheit oder klinischer Zustand nach dem Urteil des behandelnden Arztes</li> </ul> <p><i>Zusätzliche Ausschlusskriterien des HE umfassten:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Positiver Treponema-pallidum-Hämagglutinationstest</li> </ul> <p><i>Zusätzliche Ausschlusskriterien des CUP umfassten:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktive Tuberkulose-Infektion</li> <li>• Symptomatischer Herpes Zoster, der nicht auf eine Behandlung anspricht</li> <li>• Frühere Genterapie</li> </ul> |
| <b>6b</b>         | <p>Kohortenstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer)</p> <p>Fallkontrollstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)</p> |  |
| <b>7</b>          | Variablen  | Folgende Variablen zur Wirksamkeit wurden  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum          | Studieninformation   |
|-------------------|---------------------------|--|
|                   |                           | <p>untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ARSA-Aktivität, gemessen an der Gesamtzahl der peripheren mononukleären Blutzellen (PBMC) und peripheren Blut (PB)-Subpopulationen, der Gesamtheit der Knochenmarks mononukleären Zellen und Knochenmark-Subpopulationen und anhand des zerebrospinalen Fluids</li> <li>• Gross Motor Function Measure (GMFM)</li> <li>• Gross Motor Function Classification in MLD (GMFC-MLD)</li> <li>• NCV and NCV Index</li> <li>• Gehirn-MRT</li> <li>• Neuropsychologische Tests</li> <li>• Neurologische klinische Untersuchungen</li> <li>• Überleben</li> </ul> <p>Folgende Variablen zur Sicherheit wurden untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und andere signifikante UE</li> <li>• UE von besonderem Interesse, einschließlich Immunogenität und bösartiger Tumore</li> <li>• Klinische Laborparameter, einschließlich biochemischer, hämatologischer Parameter, Urinanalyse und Leberfunktionstests</li> <li>• Busulfan-Konditionierungsschema</li> <li>• UE nach berichteter Systemorganklasse (SOC) von Grad <math>\geq 3</math> und Grad <math>\geq 2</math></li> <li>• Molekulares Monitoring des vermehrungsfähigen Lentivirus</li> </ul> <p>Außerdem wurden folgende explorative Eintragungen zur Sicherheit ermittelt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abnormale Elektroenzephalographie (EEG)-Ergebnisse</li> <li>• Abnormales visuell evoziertes Potential</li> <li>• Abnormale auditorisch evozierte Reaktionen des Hirnstamms</li> <li>• Positives Testergebnis für Sulfatid im Urin</li> </ul> |
| 8                 | Datenquellen/Messmethoden | Eine detaillierte Darstellung der Messmethoden erfolgt einzeln für jede der dargestellten Variablen im Rahmen der Beschreibung der Operationalisierung.  |
| 9                 | Bias                      |  |
| 10                | Studiengröße              | Siehe Punkt 6.   |
| 11                | Quantitative Variablen    |  |
| 12                | Statistische Methoden     | Daten wurden, sofern angemessen, im selben Format  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation   |
|-------------------|---|--|
|                   |   | wie in anderen klinischen Studien mit OTL-200 (z. B. Studie 201222) dargestellt, um eine Integration der Daten zu ermöglichen. Die Daten der HE- und CUP-EAPs wurden gepoolt, da sie vergleichbare Protokolle in Bezug auf Typ, Häufigkeit und Dauer der Untersuchungen und somit nahezu identische Reporting-and-Analysis-Pläne aufwiesen. Anders als in der Registrierungsstudie (Studie 201222) wurde keine Kontrollgruppe (natürlicher Krankheitsverlauf) in die statistischen Analysen der EAPs eingeschlossen. |
| 12a               | Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von Confounding  | Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte und Variablen wurden mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst. Es wurden keine statistischen Hypothesen getestet.<br>Es wurde keine Fallzahlanalyse für die HE 205029 und CUP 206258-Programme durchgeführt.  |
| 12b               | Subgruppen und Interaktionen  | Innerhalb der Reporting-and-Analysis-Pläne der HE 205029 und CUP 206258-Programme wurde eine Gesamtpopulation, die alle Patienten mit unterschriebener Einverständniserklärung umfasste, die als geeignet in die Studie eingeschlossen wurden und OTL-200 erhielten, für die Analysen der Studienpopulation, Wirksamkeit und Sicherheit definiert.   |
| 12c               | Umgang mit fehlenden Daten  | Aufgrund der unterschiedlichen Dauer des Follow-Up und nicht durchgeführten Untersuchungen/Besuchen beinhalten die Ergebnisse zu bestimmten Zeitpunkten nicht alle Patienten.  |
| 12d               | Kohortenstudie (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („lost to follow-Up“)<br>Fallkontrollstudie (Berücksichtigung des Matchings (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung)<br>Querschnittsstudie (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling strategy) berücksichtigen) |  |
| 12e               | Sensitivitätsanalysen   |  |
| <b>Ergebnisse</b> |   |  |
| 13                | Teilnehmer  | Siehe Punkt 6.   |
| 13a               | Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)                 | Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren für 3 Patienten Daten bis > 2 Jahre Follow-Up, für 2 Patienten Daten bis 1,5 Jahre Follow-Up und für 3 Patienten Daten bis 1 Jahr Follow-Up verfügbar. Der Median für die Dauer des Follow-Up über beide EAPs betrug 1,495 Jahre (Spanne: 0,99 Jahre bis 2,72 Jahre).<br>HE 205029 und CUP 206258 dauerten zum Zeitpunkt des Datenschnitts weiter an.  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                     | Studieninformation   |
|-------------------|--|--|
| 13b               | Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase | <p>Die Teilnahme von Patienten an den EAPs konnte aufgrund der folgenden Gründe zurückgezogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zurückziehen der Einverständniserklärung durch die Eltern/den Vormund des Patienten</li> <li>• Jedes UE oder SUE oder jeder klinische Zustand, das/der nach Beurteilung des behandelnden Arztes die Fortführung des Langzeit-Follow-Up verhinderte</li> </ul> <p>Zusätzlich wurden die folgenden Umstände als Gründe für ein natürliches Ausscheiden aus der Studie angenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorzeitiges Ausscheiden</li> <li>• Tod</li> </ul> <p>Ein Patient des CUP 206258 verstarb nach dem 1-Jahres-Besuch in Folge eines ischämischen Hirninfarkts, welcher im Zusammenhang mit OTL-200 stand.</p> |
| 13c               | Flussdiagramm  | Siehe Punkte 13a und 13b.  |
| 17                | Weitere Auswertungen                                 | Da die Anzahl der Patienten aus den EAPs sehr gering ist und die EAPs hinsichtlich der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien vergleichbar mit Studie 201222 sind und die Zulassungsbehörden eine Gesamtanalyse mit der Studie 201222 gefordert haben, erfolgte für die EAP-Patienten eine Darstellung als integrierte Analyse (Integrated Data Set, IDS) zusammen mit den Patienten aus der Studie 201222.   |

**a: nach STROBE 2007**

ARSA: Arylsulfatase A; CUP: Compassionate Use Program; EAP: Expanded Access Program; EEG: Elektroenzephalographie; EJ: Early Juvenile; ENG: Elektroneurographie; GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification in MLD; GMFM: Gross Motor Function Measure; HE: Hospital Exemption; HIV: Humanes Immundefizienz Virus; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; IDS: Integrated Data Set; LI: Late Infantile; MLD: Metachromatische Leukodystrophie; MRT: Magnetresonanztomographie; NCV: Nervenleitgeschwindigkeit (Nerve Conduction Velocity); PB: peripheres Blut; PBMC: periphere mononukleäre Blutzellen (Peripheral Blood Mononuclear Cell); PBSC: periphere Blutstammzellen; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse



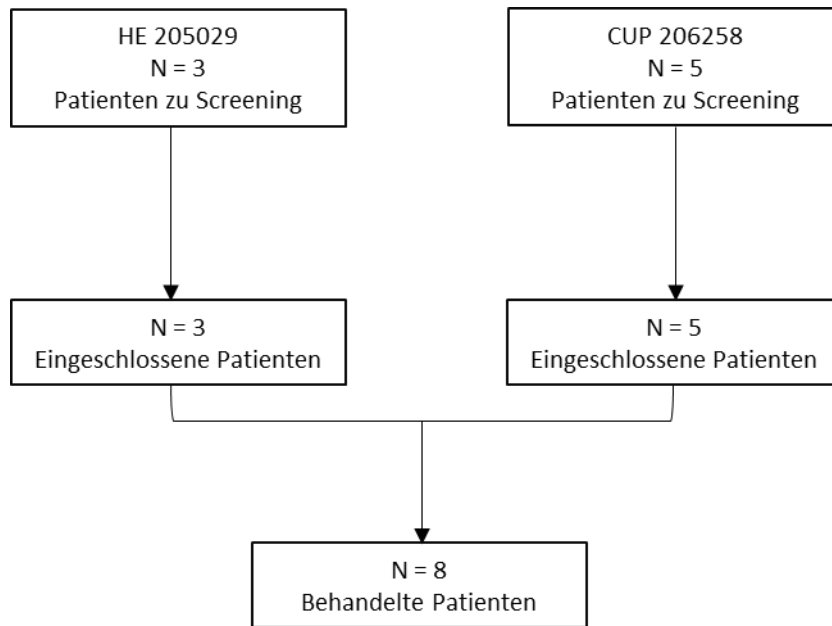


Abbildung 4-33: Patientenfluss in der Studie CUP 206258 + HE 205029 (EAP)

Tabelle 4-168 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CUP 207394 (EAP)

| Item <sup>a</sup>  | Charakteristikum   | Studieninformation  |
|--------------------|--|---|
| <b>Studienziel</b> |  |   |
| 3                  | Zielsetzung  | Versorgung eines Patienten mit frühsymptomatischer, früh-juvener (EJ) metachromatischer Leukodystrophie (MLD im Rahmen eines Compassionate Use-Programms (CUP).   |
| <b>Methoden</b>    |  |   |
| 4                  | Studiendesign  | Open-Label Expanded-Access-Program (EAP). Das CUP folgte dem Design der Studie 201222.  |
| 5                  | Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung) | Das CUP wurde am gleichen Untersuchungsort, dem Ospedale San Raffaele (Mailand, Italien), und durch dasselbe Personal wie in der Studie 201222 durchgeführt. Untersuchungen zur Sicherheit und Wirksamkeit erfolgten lokal am Ospedale San Raffaele. Bestimmte Laboruntersuchungen wurden an externen Laboratorien durchgeführt.<br><b>Screening-Phase:</b> Untersuchungen vor und nach der Behandlung glichen im Wesentlichen denen der pivotalen Studie 201222.<br>Der Patient wurde auf Basis einer allgemeinen klinischen Untersuchung (medizinische Vorgeschichte, physische Untersuchung, Lansky Performance Score), Routine hämatologischer und klinisch chemischer Analysen, von Untersuchungen des Knochenmarks (einschließlich Immunphänotypisierung, |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>Morphologie und Karyotyp-Analyse), zytogenetischer Analysen der Lymphozyten und einer mikrobiologischen Analyse (Hepatitis C-Virus Ribonukleinsäure [RNA], Hepatitis B-Virus Desoxiribonukleinsäure [DNA], humaner Immundefizienzvirus RNA und Treponema-pallidum-Hämagglutinations-Assay) auf Geeignetheit hin untersucht.</p> <p>Krankheitsspezifische Untersuchungen (Sequenzierung des Arylsulfatase A [ARSA]-Gens, neurologische Tests und Elektroneurographie [ENG]) wurden ebenfalls durchgeführt.</p> <p><b>Baseline Phase:</b> Prä-Transplantations- und krankheitsspezifische Untersuchungen wurden durchgeführt, um den allgemeinen und krankheitsspezifischen Zustand des Patienten vor der Behandlung zu bestimmen.</p> <p>Prä-Transplantations-Untersuchungen beinhalteten eine allgemeine klinische Untersuchung (siehe Screening-Phase), klinische Untersuchungen durch einen Facharzt, eine diagnostische Bildgebung und instrumentelle Tests, Routine hämatologische und klinisch chemische Analysen, Untersuchungen des peripheren Bluts (Immunphänotypisierung von Lymphozyten-Subsets, Immunglobuline des peripheren Bluts, T- Zellrezeptor V Beta- Untereinheiten und genmodifizierte Zellen), eine Bestimmung von anti-ARSA-Antikörpern, Screening-Tests für den vermehrungsfähigen Lentivirus und eine mikrobiologische Untersuchung.</p> <p>Krankheitsspezifische Untersuchungen umfassten die ARSA-Enzymaktivität, gemessen an der Gesamtzahl der Knochenmarks mononukleären Zellen, der Gesamtzahl der peripheren mononukleären Blutzellen (PBMC) und peripheren Blut (PB)-Subpopulationen und anhand des zerebrospinalen Fluids; Sulfatide im Urin; neurologische Untersuchungen, Gross Motor Function Measure (GMFM) and Gross Motor Function Classification in MLD (GMFC-MLD) Scores; neuropsychologische Untersuchungen (d. h. Wechsler Intelligence Scale); ENG, Gehirn-Magnetresonanztomographie (MRT), auditorisch und visuell evozierte Potentiale und Elektroenzephalographie (EEG).</p> <p><b>Behandlungsphase:</b> Für die Verabreichung der Chemotherapie und intravenöser Medikamente wurde unter Vollnarkose ein zentraler Venen-Katheter gelegt. Die Mobilisation peripherer Blutstammzellen (PBSC) wurde durchgeführt, um hämatopoetische Stammzellen (HSC) für ein Backup, die im Falle eines Transplantatversagens verabreicht oder zur zusätzlichen Herstellung der Studienmedikation verwendet werden konnte, zu entnehmen.</p> <p>Die Entnahme von Knochenmark erfolgte an Tag -4 und CD34+-HSCs wurden gereinigt und mittels eines humanen ARSA-lentiviralen Vectors (LV)</p> |
|--|---|

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation  |
|-------------------|--|---|
|                   |  | <p>transduziert. Der Patient erhielt für 4 Tage (Tag -4 bis Tag -1) ein intravenöses Busulfan-basiertes submyeloablatives Konditionierungsschema, um die Verabreichung von GSK2696274 vorzubereiten. Nach Prämedikation mit Anti-Histamin wurden dem Patienten an Tag 0 (entspricht Tag 1 in der Darstellung der Daten und Ergebnisse) die genetisch korrigierten hämatopoetischen Stamm- und Progenitorzellen (HSPC) wiederverabreicht.</p> <p>Während der Behandlungs- und frühen Follow-Up-Phase nach der Behandlung wurden außerdem, sofern klinisch indiziert, neben weiteren unterstützenden Maßnahmen Transfusionen zur Unterstützung und eine anti-infektiöse und anti-krampflösende Prophylaxe angewendet.</p> <p><b>Follow-Up-Phase:</b> Der Patient blieb für 1 bis 3 Monate (abhängig vom Gesundheitsstatus) nach der Gentherapie hospitalisiert. Follow-Up-Untersuchungen wurden bis zum Tag 49 alle 7 Tage nach der Verabreichung durchgeführt (d. h. an den Tagen 7, 14, 21, 28, 35, 42 und 49 nach Verabreichung); an Tag 60 alle 3 Monate bis zu Jahr 1 (d. h. zu Monat 3, 6 und 12); anschließend alle 6 Monate bis 8 Jahre nach der Gentherapie. Während dem Follow-Up wurden die Transplantat- und krankheitsspezifische Untersuchungen der Screening/Baseline-Phasen vor der Untersuchung wiederholt. Zusätzlich zu den oben beschriebenen Untersuchungen beinhaltete ein zusätzliches Sicherheits-Monitoring, welches alle 6 (peripheres Blut) bzw. 12 Monate (Knochenmarkaspirat) durchgeführt wurde, eine Untersuchung der Vektor-Kopienzahl und Analyse der Integrationsstelle, um auf eine abnormale klonale Proliferation hin zu untersuchen. Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden während jedem Besuch aufgezeichnet.</p> <p>Bestimmte Untersuchungen (z. B. Knochenmarkspunktion, MRT) wurden nach Ermessen des Untersuchers nicht über Jahr 3 des Follow-Up hinaus durchgeführt.</p> <p>Das Protokoll sah vor, dass der Patient nach Ermessen des behandelnden Arztes bestimmte Follow-Up-Besuche an einem lokalen Krankenhaus durchführen konnte, sofern keine Möglichkeit für die Rückkehr zum Untersuchungsort bestand.</p> |
| 6                 | Studienteilnehmer  | Ein Patient mit frühsymptomatischer EJ MLD.   |
| 6a                | Kohortenstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung) Fallkontrollstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl | Es wurden keine formalen Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien für das CUP festgelegt. Der Patient erfüllte dennoch alle Kriterien (mit einer Ausnahme), die für eine Geeignetheit für Studie 201222 definiert wurden. Die Dauer, für die der Patient symptomatisch war, betrug 8 Monate und war somit länger als das in der Studie 201222 festgelegte Einschlusskriterium für EJ-Patienten von  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
|                   | der Fälle und Kontrollen)<br>Querschnittsstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)  | ≤ 6 Monaten zum Symptombeginn.  |
| 6b                | Kohortenstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer)<br>Fallkontrollstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall) |   |
| 7                 | Variablen   | <p>Es wurden keine formalen Wirksamkeitsendpunkte festgelegt. Es wurden, sofern angebracht, die Endpunkte der Studie 201222 für dieses CUP angewendet.</p> <p>Untersuchung der Regeneration (Engraftment) transduzierter HSC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Regeneration transduzierter Zellen (% LV), gemessen anhand klonogener Progenitor-Zellen des Knochenmarks</li> <li>• Vektor-Kopienzahl pro Zelle, gemessen in der Gesamtzahl der PBMCs, Gesamt-Knochenmark und PB- und Knochenmark-Subpopulationen</li> </ul> <p>Untersuchung der Wirksamkeit der Gentherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ARSA-Aktivität, gemessen in PBMCs, Knochenmarks mononukleären Zellen, PB- und Knochenmark-Subpopulationen und zerebrospinalen Fluid</li> <li>• GMFM and GMFC-MLD Scores</li> <li>• Nervenleitgeschwindigkeit (NCV) einzelner sensorischer und motorischer Nerven und NCV-Index</li> <li>• Gehirn-MRT und Schweregrad Scores</li> <li>• Ergebnisse neuropsychologischer Tests</li> <li>• Ergebnisse neurologischer klinischer Untersuchungen</li> <li>• Überleben</li> </ul> <p>Es wurden keine formalen Sicherheitsendpunkte festgelegt. Es wurden, sofern angebracht, die Endpunkte der Studie 201222 für dieses CUP angewendet.</p> <p>Untersuchung der Sicherheit der Gentherapie unter Berücksichtigung der Sicherheit des Konditionierungsschemas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausbleiben eines Transplantatversagens oder einer verzögerten hämatopoetischen Rekonstitution (verlängerte Aplasie), definiert als absolute Neutrophilenzahl &lt; 500/μL zu +60 Tage nach der</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum          | Studieninformation  |
|-------------------|---------------------------|---|
|                   |                           | <p>Transplantation, ohne Anzeichen einer Erholung des Knochenmarks, die eine zelluläre Backup-Verabreichung erfordert</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fehlen einer mit dem Konditionierungsschema zusammenhängenden Toxizität, wie durch die Überwachung von klinischen (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] <math>\geq</math> Grad 2) und Laborparametern (CTCAE <math>\geq</math> Grad 3) festgestellt wurde, die bei der kurz- und langfristigen Nachbeobachtung des behandelten Patienten angewandt wurden, um den Grad der mit dem Konditionierungsschema verbundenen Morbidität zu beurteilen</li> </ul> <p>Untersuchung der kurz- und langfristigen Sicherheit der LV-transduzierten Zellinfusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</li> <li>• Monitoring systematischer Reaktionen auf die Zellinfusion (z. B. Fieber, Tachykardie, Übelkeit, Erbrechen, Gelenkschmerzen, Hautausschlag, etc.)</li> <li>• Ausbleiben schwerwiegender unerwünschter Reaktionen innerhalb von 28 Stunden nach Infusion</li> <li>• Ausbleiben von vermehrungsfähigem Lentivirus und Ausbleiben von abnormaler klonaler Proliferation</li> <li>• Ausbleiben von Immunreaktionen gegen das Transgen (untersucht mittels Immunoassay)</li> <li>• Monitoring von Routine-Labortests, Vitalzeichen, physischen Untersuchungen, Untersuchungen durch einen Facharzt, diagnostischer Bildgebung und instrumentellen Tests (einschließlich Röntgenaufnahme der Brust, Elektrokardiogramm, Echokardiogramm und Ultraschall des Abdomen und der Schilddrüse)</li> </ul> |
| 8                 | Datenquellen/Messmethoden | Eine detaillierte Darstellung der Messmethoden erfolgt einzeln für jede der dargestellten Variablen im Rahmen der Beschreibung der Operationalisierung.   |
| 9                 | Bias                      |   |
| 10                | Studiengröße              | Siehe Punkt 6.  |
| 11                | Quantitative Variablen    |   |
| 12                | Statistische Methoden     | <p>Daten wurden, sofern angebracht, im selben Format wie in Studie 201222 und den EAP-Protokollen dargestellt.</p> <p>Anders als in der Studie 201222 wurde keine Kontrollgruppe (natürlicher Krankheitsverlauf) in die</p>   |

| Item <sup>a</sup>  | Charakteristikum   | Studieninformation  |
|--|--|---|
|  |  | statistischen Analysen des EAP eingeschlossen.  |
| 12a  | Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von Confounding   | Es wurden keine statistischen Analysen spezifiziert. Die Darstellung der Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit erfolgte tabellarisch und/oder graphisch.   |
| 12b  | Subgruppen und Interaktionen   |   |
| 12c  | Umgang mit fehlenden Daten   | Es erfolgte keine Imputation fehlender Daten.   |
| 12d  | Kohortenstudie (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („lost to follow-Up“))<br>Fallkontrollstudie (Berücksichtigung des Matchings (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung)<br>Querschnittsstudie (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling strategy) berücksichtigen) |   |
| 12e  | Sensitivitätsanalysen  |   |
| <b>Ergebnisse</b>  |  |   |
| 13   | Teilnehmer   | Siehe Punkt 6.  |
| 13a  | Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)                  | Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (05.01.2018) waren für den Patienten Daten bis 4,5 Jahre Follow-Up verfügbar.<br>CUP 207394 dauerte zum Zeitpunkt des Datenschnitts weiter an.  |
| 13b  | Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase   |   |
| 13c  | Flussdiagramm  | Siehe Punkte 13a und 13b.   |
| 17   | Weitere Auswertungen   | Da nur ein Patient in diesem EAP eingeschlossen ist und der EAPs hinsichtlich der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien vergleichbar mit Studie 201222 ist und die Zulassungsbehörden eine Gesamtanalyse mit der Studie 201222 gefordert haben, erfolgte für den EAP-Patienten eine Darstellung als integrierte Analyse (Integrated Data Set, IDS) zusammen mit den Patienten aus der Studie 201222 und dem CUP 206258 + HE 205029. |
| <b>a: nach STROBE 2007</b>   |  |   |
| ARSA: Arylsulfatase A; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CUP: Compassionate Use Program; DANN: Desoxiribonukleinsäure; EAP: Expanded Access Program; EEG: Elektroenzephalographie; EJ: Early Juvenile; ENG: Elektroneurographie; GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification in MLD; GMFM: Gross Motor Function Measure; HSC: Hämatopoetische Stammzelle (Haematopoietic Stem Cell); HSPC: Hämatopoetische Stamm- und Progenitorzelle (Haematopoietic Stem and Progenitor Cell); IDS: Integrated Data Set; LV: Lentiviraler Vektor; MLD: Metachromatische Leukodystrophie; MRT: Magnetresonanztomographie; NCV: Nervenleitgeschwindigkeit (Nerve Conduction Velocity); PB: peripheres Blut; PBMC: periphere |  |   |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation |
|-------------------|---|--------------------|
|                   | mononukleäre Blutzellen (Peripheral Blood Mononuclear Cell); PBSC: periphere Blutstammzellen; RNA: Ribonukleinsäure; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse |                    |

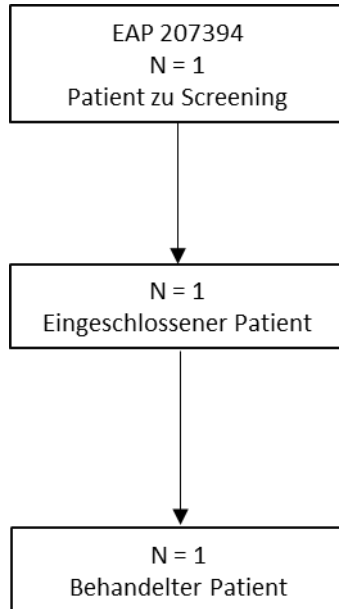


Abbildung 4-34: Patientenfluss in der Studie CUP 207394 (EAP)

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*



Tabelle 4-169 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für das IDS und Studie 201222

## IDS

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| <b>Genauere Benennung der Quelle</b>  | <b>Kürzel</b> |
|---|---------------|
| Clinical Study Report<br>A Phase I/II Clinical Trial of Haematopoietic Stem Cell Gene Therapy for the Treatment of Metachromatic Leukodystrophy<br>(Interim Report No. 2; data cut-off 30 March 2018)   | A             |
| Reporting and Analysis Plan for Study 201222: A Phase I/II clinical trial of hematopoietic stem cell gene therapy for the treatment of Metachromatic Leukodystrophy (RAP Amendment 01; Effective Date 01 June 2018)   | B             |
| Biffi A, Montini E, Lorioli L, Cesani M, Fumagalli F, Plati T, <i>et al.</i> (2013). Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy. <i>Science</i> 341(6148): 1233158.  | C             |
| Sessa M, Lorioli L, Fumagalli F, Acquati S, Redaelli D, Baldoli C, <i>et al.</i> (2016). Lentiviral haemopoietic stem-cell gene therapy in early-onset metachromatic leukodystrophy: an ad-hoc analysis of a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial. <i>Lancet</i> 388: 476–487.   | D             |
| Clinical Study Report for Expanded Access Programs (EAPs) for hematopoietic stem cell gene therapy OTL-200-f (formerly known as GSK2696274) in early onset metachromatic leukodystrophy (MLD) patients<br>Hospital Exemption (HE) Protocol 205029 and Compassionate Use Program (CUP) 206258<br>(Interim Report; data cut-off 05 December 2018) | E             |
| Reporting and Analysis Plan HE  | F             |
| Reporting and Analysis Plan CUP   | G             |
| Gene Therapy Protocol Using Autologous Haematopoietic Stem Cells for MLD-C02, A Patient with Metachromatic Leukodystrophy (MLD)<br>(Interim Report; data cut-off 05 January 2018)   | H             |
| Reporting and Analysis Plan CUP   | I             |

### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

#### Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

Die Ergebnisse des Evidenzkörpers werden anhand des IDS dargestellt. Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch

die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation (Kinder in der frühen Phase der im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden MLD), der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt.

Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie (A,B). Die Studien HE 205029 und CUP 206258 sind Open-Label-Expanded-Access-Programs (EAPs), um MLD-Patienten eine alternative Therapieoption vor einer kommerziellen Verfügbarkeit von OTL-200 zu ermöglichen (E,F,G). Die Studie CUP 207394 ist ein Open-Label-Expanded-Access-Program zur Versorgung eines Patienten mit frühsymptomatischer EJ-MLD (H).

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_  
Nicht zutreffend.

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_  
Die Durchführung der integrierten Analyse wird durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation (Kinder in der frühen Phase der im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden MLD), der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien ermöglicht. In der Studie 201222 wurde die externe Vergleichsgruppe (unbehandelte, historische Kontrollkohorte) als nicht-parallele Kontrolle verwendet. Daten dieser Studie beinhalteten eine Mischung aus retrospektiven und longitudinalen Daten. Zusätzlich zu den prospektiven Daten nach Studieneinschluss waren auch bereits vor Studieneinschluss gesammelte retrospektive Daten für einige Patienten verfügbar, welche für altersgemachte Analysen herangezogen wurden (A,B). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (05.12.2018) sind innerhalb des HE 205029- (N = 3) und CUP 206258-Protokolls (N = 5) insgesamt 8 Patienten mit OTL-200 behandelt worden (E). Im Rahmen des CUP 207394 wurde ein Patient mit frühsymptomatischer EJ-MLD behandelt.

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_  
Nicht zutreffend.

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Durchführung der integrierten Analyse wird durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation (Kinder in der frühen Phase der im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden MLD), der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien ermöglicht. In der Studie 201222 stammt der externe Kontrollarm zum Vergleich mit einer unbehandelten, historischen Kontrollkohorte aus der TIGET-NHx-Studie. Diese Auswertung war in Studie 201222 präspezifiziert und daher Teil des Studienberichts (A). Die TIGET-NHx-Studie rekrutiert Patienten seit dem Jahr 2002 und die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten sind direkt vergleichbar mit den Endpunkten der Studie 201222 (A). Bei der Klassifizierung der Patienten in beiden Studien wurden dieselben Definitionen von LI und EJ verwendet, um hinsichtlich prognostisch relevanter Faktoren vergleichbare Gruppen zu erreichen (A). Weiterhin hatten 9 der 20 in der Studie 201222 behandelten Patienten mindestens ein Geschwisterkind in der TIGET-NHx-Studie, was eine gemachte Geschwisteranalyse ermöglichte (A,B). Die Daten beider Studien wurden im gleichen Krankenhaus und gleichen Personal erhoben, wobei die Erhebungen während eines ähnlichen Zeitfensters, mit den gleichen Instrumenten und der gleichen Methodologie erfolgten (A). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (05.12.2018) sind innerhalb des HE 205029- (N = 3) und CUP 206258-Protokolls (N = 5) insgesamt 8 Patienten mit OTL-200 behandelt worden (E). Im Rahmen des CUP 207394 wurde ein Patient mit frühsymptomatischer EJ-MLD behandelt. Anders als in der Registrierungsstudie (Studie 201222) wurde keine Kontrollgruppe (natürlicher Krankheitsverlauf) in die statistischen Analysen der EAPs eingeschlossen (E,F,G,H,I).

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Im Evidenzkörper des IDS erfolgte keine Verblindung. Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und die Patienten waren nicht verblindet; die Patienten wurden basierend auf ihrer Erkrankung dem OTL 200-Behandlungsarm zugewiesen (A,B). Die Studien HE 205029, CUP 206258 und CUP 207394 sind Open-Label-Expanded-Access-Programms (EAPs) und die Patienten waren nicht verblindet (E,H).

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Im Evidenzkörper des IDS erfolgte keine Verblindung. Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren nicht verblindet; die Patienten wurden basierend auf ihrer Erkrankung dem OTL-200-Behandlungsarm zugewiesen (A,B). Die Studien HE 205029,

CUP 206258 und CUP 207394 sind Open-Label-Expanded-Access-Programs (EAPs) und behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren nicht verblindet (E,H).

#### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung der relevanten Endpunkte (A,C,D).

#### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

#### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

##### Endpunkt: Gesamtüberleben

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse des Evidenzkörpers werden anhand des IDS dargestellt. Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation (Kinder in der frühen Phase der im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden MLD), der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt.

Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A,B). Die Studien HE 205029, CUP 206258

und CUP 207394 sind Open-Label-Expanded-Access-Programs (EAPs) und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (E,H).

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem Intention to Treat (ITT)-Prinzip (A,B,E,H). Die ITT-/Analyse-Population umfasste alle eingeschlossenen Patienten, die die Einschlusskriterien beim Screening erfüllten, deren Einwilligung vorlag und die OTL-200 erhalten haben (A,B,E,H,I). Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

---

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

---

## 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend.

---

### Endpunkt: Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS)

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Ergebnisse des Evidenzkörpers werden anhand des IDS dargestellt. Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der

Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation (Kinder in der frühen Phase der im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden MLD), der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt.

Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A,B). Die Studien HE 205029, CUP 206258 und CUP 207394 sind Open-Label-Expanded-Access-Programs (EAPs) und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (E,H).

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem Intention to Treat (ITT)-Prinzip (A,B,E,H). Die ITT-/Analyse-Population umfasste alle eingeschlossenen Patienten, die die Einschlusskriterien beim Screening erfüllten, deren Einwilligung vorlag und die OTL-200 erhalten haben (A,B,E,H,I). Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

## 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

## Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

**Endpunkt: GMFC-MLD Level****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Ergebnisse des Evidenzkörpers werden anhand des IDS dargestellt. Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation (Kinder in der frühen Phase der im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden MLD), der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt.

Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A,B). Die Studien HE 205029, CUP 206258 und CUP 207394 sind Open-Label-Expanded-Access-Programs (EAPs) und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (E,H).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem Intention to Treat (ITT)-Prinzip (A,B,E,H). Die ITT-/Analyse-Population umfasste alle eingeschlossenen Patienten, die die Einschlusskriterien beim Screening erfüllten, deren Einwilligung vorlag und die OTL-200 erhalten haben (A,B,E,H,I). Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

**Endpunkt: GMFM**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse des Evidenzkörpers werden anhand des IDS dargestellt. Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation (Kinder in der frühen Phase der im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden MLD), der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt.

Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A,B). Die Studien HE 205029, CUP 206258 und CUP 207394 sind Open-Label-Expanded-Access-Programs (EAPs) und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (E,H).

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem Intention to Treat (ITT)-Prinzip (A,B,E,H). Die ITT-/Analyse-Population umfasste alle eingeschlossenen Patienten, die die Einschlusskriterien beim Screening erfüllten, deren Einwilligung vorlag und die OTL-200 erhalten haben (A,B,E,H,I). Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:



---

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

---

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

---

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend.

---

### Neuropsychologische Tests

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Ergebnisse des Evidenzkörpers werden anhand des IDS dargestellt. Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation (Kinder in der frühen Phase der im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden MLD), der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt.

Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A,B). Die Studien HE 205029, CUP 206258 und CUP 207394 sind Open-Label-Expanded-Access-Programs (EAPs) und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (E,H).

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem Intention to Treat (ITT)-Prinzip (A,B,E,H). Die ITT-/Analyse-Population umfasste alle eingeschlossenen Patienten, die die Einschlusskriterien beim Screening erfüllten, deren Einwilligung vorlag und die OTL-200 erhalten haben (A,B,E,H,I). Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend.

---

**Endpunkt: DQ Performance****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Ergebnisse des Evidenzkörpers werden anhand des IDS dargestellt. Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation (Kinder in der frühen Phase der im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden MLD), der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt.

Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A,B). Die Studien HE 205029, CUP 206258 und CUP 207394 sind Open-Label-Expanded-Access-Programs (EAPs) und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (E,H).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem Intention to Treat (ITT)-Prinzip (A,B,E,H). Die ITT-/Analyse-Population umfasste alle eingeschlossenen Patienten, die die Einschlusskriterien beim Screening erfüllten, deren Einwilligung vorlag und die OTL-200 erhalten haben (A,B,E,H,I). Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend.

---

### Endpunkt: ARSA-Aktivität

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Ergebnisse des Evidenzkörpers werden anhand des IDS dargestellt. Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation (Kinder in der frühen Phase der im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden MLD), der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien. Die Bewertung wurde

vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt.

Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A,B). Die Studien HE 205029, CUP 206258 und CUP 207394 sind Open-Label-Expanded-Access-Programs (EAPs) und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (E,H).

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem Intention to Treat (ITT)-Prinzip (A,B,E,H). Die ITT-/Analyse-Population umfasste alle eingeschlossenen Patienten, die die Einschlusskriterien beim Screening erfüllten, deren Einwilligung vorlag und die OTL-200 erhalten haben (A,B,E,H,I). Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

## 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

## Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

## Endpunkt: UE

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Ergebnisse des Evidenzkörpers werden anhand des IDS dargestellt. Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation (Kinder in der frühen Phase der im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden MLD), der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt.

Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A,B). Die Studien HE 205029, CUP 206258 und CUP 207394 sind Open-Label-Expanded-Access-Programms (EAPs) und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (E,H).

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem Intention to Treat (ITT)-Prinzip (A,B,E,H). Die Sicherheitspopulation des IDS und Studie 201222 umfasste alle eingeschlossenen Patienten, die OTL 200 erhalten haben (A,B,E,H,I). Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

---

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

---

## 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend.

**Endpunkt: SUE****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Ergebnisse des Evidenzkörpers werden anhand des IDS dargestellt. Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation (Kinder in der frühen Phase der im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden MLD), der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt.

Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A,B). Die Studien HE 205029, CUP 206258 und CUP 207394 sind Open-Label-Expanded-Access-Programms (EAPs) und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (E,H).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem Intention to Treat (ITT)-Prinzip (A,B,E,H). Die Sicherheitspopulation des IDS und Studie 201222 umfasste alle eingeschlossenen Patienten, die OTL 200 erhalten haben (A,B,E,H,I). Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend.

---

**Endpunkt: UE von besonderem Interesse**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Ergebnisse des Evidenzkörpers werden anhand des IDS dargestellt. Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation (Kinder in der frühen Phase der im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden MLD), der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt.

Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A,B). Die Studien HE 205029, CUP 206258 und CUP 207394 sind Open-Label-Expanded-Access-Programs (EAPs) und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (E,H).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem Intention to Treat (ITT)-Prinzip (A,B,E,H). Die Sicherheitspopulation des IDS und Studie 201222 umfasste alle eingeschlossenen Patienten, die OTL 200 erhalten haben (A,B,E,H,I). Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend.

---

**Endpunkt: Hospitalisierungen aufgrund von UE****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Ergebnisse des Evidenzkörpers werden anhand des IDS dargestellt. Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation (Kinder in der frühen Phase der im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden MLD), der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt.

Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A,B). Die Studien HE 205029, CUP 206258 und CUP 207394 sind Open-Label-Expanded-Access-Programs (EAPs) und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (E,H).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem Intention to Treat (ITT)-Prinzip (A,B,E,H). Die Sicherheitspopulation des IDS und Studie 201222 umfasste alle eingeschlossenen Patienten, die OTL 200 erhalten haben (A,B,E,H,I). Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

---



**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

**Studie 201222****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| <b>Genaue Benennung der Quelle</b>  | <b>Kürzel</b> |
|---|---------------|
| Clinical Study Report<br>A Phase I/II Clinical Trial of Haematopoietic Stem Cell Gene Therapy for the Treatment of Metachromatic Leukodystrophy (Interim Report No. 2; data cut-off 30 March 2018)  | A             |
| Reporting and Analysis Plan for Study 201222: A Phase I/II clinical trial of hematopoietic stem cell gene therapy for the treatment of Metachromatic Leukodystrophy (RAP Amendment 01; Effective Date 01 June 2018)   | B             |
| Biffi A, Montini E, Lorioli L, Cesani M, Fumagalli F, Plati T, <i>et al.</i> (2013). Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy. <i>Science</i> 341(6148): 1233158.  | C             |
| Sessa M, Lorioli L, Fumagalli F, Acquati S, Redaelli D, Baldoli C, <i>et al.</i> (2016). Lentiviral haemopoietic stem-cell gene therapy in early-onset metachromatic leukodystrophy: an ad-hoc analysis of a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial. <i>Lancet</i> 388: 476–487. | D             |

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie (A,B).

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz** **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend.

---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die externe Vergleichsgruppe (unbehandelte, historische Kontrollkohorte) wurde als nicht-parallele Kontrolle verwendet. Daten dieser Studie beinhalteten eine Mischung aus retrospektiven und longitudinalen Daten. Zusätzlich zu den prospektiven Daten nach Studieneinschluss waren auch bereits vor Studieneinschluss gesammelte retrospektive Daten für einige Patienten verfügbar, welche für altersgematchte Analysen herangezogen wurden. (A,B)

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend.

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der externe Kontrollarm zum Vergleich mit einer unbehandelten, historischen Kontrollkohorte stammt aus der TIGET-NHx-Studie. Diese Auswertung war in Studie 201222 präspezifiziert und daher Teil des Studienberichts (A). Die TIGET-NHx-Studie rekrutiert Patienten seit dem Jahr 2002 und die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten sind direkt vergleichbar mit den Endpunkten der Studie 201222 (A). Bei der Klassifizierung der Patienten in beiden Studien wurden dieselben Definitionen von LI und EJ verwendet, um hinsichtlich prognostisch relevanter Faktoren vergleichbare Gruppen zu erreichen (A). Weiterhin hatten 9 der 20 in der Studie 201222 behandelten Patienten mindestens ein Geschwisterkind in der TIGET-NHx Studie, was eine gematchte Geschwisteranalyse ermöglichte (A,B). Die Daten beider Studien wurden im gleichen Krankenhaus und gleichen Personal erhoben, wobei die Erhebungen während eines ähnlichen Zeitfensters, mit den gleichen Instrumenten und der gleichen Methodologie erfolgten (A).

---

### 3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

#### Patient:

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und die Patienten waren nicht verblindet; die Patienten wurden basierend auf ihrer Erkrankung dem OTL 200-Behandlungsarm zugewiesen (A,B).

---

#### behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren nicht verblindet; die Patienten wurden basierend auf ihrer Erkrankung dem OTL-200-Behandlungsarm zugewiesen (A,B).

---

### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung der relevanten Endpunkte (A,C,D).

---

### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

**Endpunkt: Gesamtüberleben**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A,B).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem Intention to Treat (ITT)-Prinzip (A,B). Die ITT-Population umfasste alle eingeschlossenen Patienten, die die Einschlusskriterien beim Screening erfüllten, deren Einwilligung vorlag und die OTL-200 erhalten haben (A,B). Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

**ja**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend.

---

**Endpunkt: Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS)**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A,B).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem Intention to Treat (ITT)-Prinzip (A,B). Die ITT-Population umfasste alle eingeschlossenen Patienten, die die Einschlusskriterien beim Screening erfüllten, deren Einwilligung vorlag und die OTL-200 erhalten haben (A,B). Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

**ja**             **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend.

---

**Endpunkt: GMFC-MLD Level**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A,B).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem Intention to Treat (ITT)-Prinzip (A,B). Die ITT-Population umfasste alle eingeschlossenen Patienten, die die Einschlusskriterien beim Screening erfüllten, deren Einwilligung vorlag und die OTL-200 erhalten haben (A,B). Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja  nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend.

---

**Endpunkt: GMFM**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A,B).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem Intention to Treat (ITT)-Prinzip (A,B). Die ITT-Population umfasste alle eingeschlossenen Patienten, die die Einschlusskriterien beim Screening erfüllten, deren Einwilligung vorlag und die OTL-200 erhalten haben (A,B). Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja  nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend.

---

**Neuropsychologische Tests**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A,B).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem Intention to Treat (ITT)-Prinzip (A,B). Die ITT-Population umfasste alle eingeschlossenen Patienten, die die Einschlusskriterien beim Screening erfüllten, deren Einwilligung vorlag und die OTL-200 erhalten haben (A,B). Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

**ja**             **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:



In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend.

---

**Endpunkt: DQ Performance**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A,B).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem Intention to Treat (ITT)-Prinzip (A,B). Die ITT-Population umfasste alle eingeschlossenen Patienten, die die Einschlusskriterien beim Screening erfüllten, deren Einwilligung vorlag und die OTL-200 erhalten haben (A,B). Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja  nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend.

---

**Endpunkt: ARSA-Aktivität**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A,B).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem Intention to Treat (ITT)-Prinzip (A,B). Die ITT-Population umfasste alle eingeschlossenen Patienten, die die Einschlusskriterien beim Screening erfüllten, deren Einwilligung vorlag und die OTL-200 erhalten haben (A,B). Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja  nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend.

---

**Endpunkt: UE**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A,B).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem Intention to Treat (ITT)-Prinzip (A,B). Die Sicherheitspopulation umfasste alle eingeschlossenen Patienten, die OTL 200 erhalten haben (A,B). Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja  nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend.

---

**Endpunkt: Therapieabbruch aufgrund eines UEs**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A,B).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem Intention to Treat (ITT)-Prinzip (A,B). Die Sicherheitspopulation umfasste alle eingeschlossenen Patienten, die OTL 200 erhalten haben (A,B). Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja  nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend.

---

**Endpunkt: SUE**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A,B).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem Intention to Treat (ITT)-Prinzip (A,B). Die Sicherheitspopulation umfasste alle eingeschlossenen Patienten, die OTL 200 erhalten haben (A,B). Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja  nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend.

---

**Endpunkt: UE von besonderem Interesse**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A,B).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem Intention to Treat (ITT)-Prinzip (A,B). Die Sicherheitspopulation umfasste alle eingeschlossenen Patienten, die OTL 200 erhalten haben (A,B). Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja  nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend.

---

**Endpunkt: Hospitalisierungen aufgrund von UE**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie 201222 ist eine offene, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie und der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben (A,B).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem Intention to Treat (ITT)-Prinzip (A,B). Die Sicherheitspopulation umfasste alle eingeschlossenen Patienten, die OTL 200 erhalten haben (A,B). Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Ergebnisverzerrung.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja  nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend.

---



Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

### **Anhang 4-G: Direkte statistische Outputs – IDS**

Die Daten werden in einem separaten Anhang vorgelegt.



**Anhang 4-H: Direkte statistische Outputs – Studie 201222**

Die Daten werden in einem separaten Anhang vorgelegt.