**Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013**

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Nusinersen (Spinraza®)*

Biogen GmbH

**Modul 4 A**

*5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 30.06.2017

# Inhaltsverzeichnis

**Seite**

**Tabellenverzeichnis** ..... **6**
**Abbildungsverzeichnis** ..... **19**
**Abkürzungsverzeichnis** ..... **22**
**4 Modul 4 – allgemeine Informationen** ..... **24**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ..... 25
4.1.1 ENDEAR (CS3B)-Studie ..... 26
4.1.2 CHERISH (CS4)-Studie ..... 51
4.1.3 NURTURE (CS5)-Studie ..... 85
4.2 Methodik ..... 93
4.2.1 Fragestellung ..... 93
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ..... 96
4.2.3 Informationsbeschaffung ..... 97
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ..... 97
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ..... 97
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ..... 98
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ..... 99
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ..... 100
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ..... 101
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ..... 101
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ..... 102
4.2.5.3 Meta-Analysen ..... 115
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ..... 116
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ..... 117
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ..... 119
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ..... 121
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 121
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 121
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ..... 121
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ..... 123
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ..... 124
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 125
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 127
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ..... 127
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ..... 155
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ..... 156
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ..... 157
4.3.1.3.1.1 ENDEAR: Überlebensrate – RCT ..... 160
4.3.1.3.1.2 ENDEAR: Zeit bis zum Tod – RCT ..... 162

4.3.1.3.1.3 ENDEAR: Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung – RCT ... 165
4.3.1.3.1.4 ENDEAR: Zeit bis zur dauerhaften Beatmung – RCT ... 169
4.3.1.3.1.5 ENDEAR: Anzahl der Stunden mit Beatmung ... 173
4.3.1.3.1.6 ENDEAR: Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung – RCT ... 175
4.3.1.3.1.7 ENDEAR: Zeit bis zur Beatmung (unabhängig von der Beatmungsdauer) – RCT ... 178
4.3.1.3.1.8 ENDEAR: Anzahl der Patienten ohne Beatmung (unabhängig von der Beatmungsdauer) – RCT ... 181
4.3.1.3.1.9 ENDEAR: HINE-Responder (Subskala 2) – RCT ... 184
4.3.1.3.1.10 ENDEAR: Veränderung des HINE (Subskala 2) – RCT ... 190
4.3.1.3.1.11 ENDEAR: CHOP INTEND-Responder – RCT ... 195
4.3.1.3.1.12 ENDEAR: Veränderung des CHOP INTEND – RCT ... 199
4.3.1.3.1.13 ENDEAR: Veränderung des HINE (Subskala 1 und 3) – RCT ... 203
4.3.1.3.1.14 ENDEAR: Häufigkeit von Hospitalisierungen – RCT ... 208
4.3.1.3.1.15 ENDEAR: Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse – RCT ... 211
4.3.1.3.1.16 ENDEAR: Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 216
4.3.1.3.1.17 ENDEAR: Therapieabbrüche aufgrund von UEs – RCT ... 228
4.3.1.3.1.18 ENDEAR: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT ... 231
4.3.1.3.1.19 CHERISH: Todesfälle – RCT ... 234
4.3.1.3.1.20 CHERISH: Zeit bis zum Tod – RCT ... 237
4.3.1.3.1.21 CHERISH: HFMSE-Responder – RCT ... 239
4.3.1.3.1.22 CHERISH: Veränderung des HFMSE – RCT ... 243
4.3.1.3.1.23 CHERISH: Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO – RCT ... 247
4.3.1.3.1.24 CHERISH: Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient – RCT ... 254
4.3.1.3.1.25 CHERISH: Anzahl der Patienten, die frei stehen können – RCT ... 261
4.3.1.3.1.26 CHERISH: Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können – RCT ... 267
4.3.1.3.1.27 CHERISH: Veränderung des RULM-Scores – RCT ... 273
4.3.1.3.1.28 CHERISH: Veränderun des ACEND-Scores – RCT ... 277
4.3.1.3.1.29 CHERISH: Veränderung des PedsQL-Scores – RCT ... 287
4.3.1.3.1.30 CHERISH: Häufigkeit von Hospitalisierungen – RCT ... 291
4.3.1.3.1.31 CHERISH: Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse – RCT ... 293
4.3.1.3.1.32 CHERISH: Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 297
4.3.1.3.1.33 CHERISH: Therapieabbrüche aufgrund von UEs – RCT ... 309
4.3.1.3.1.34 CHERISH: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT ... 312
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 315
4.3.1.3.2.1 ENDEAR – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Überlebensrate“ ... 317
4.3.1.3.2.2 ENDEAR – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod“ ... 319
4.3.1.3.2.3 ENDEAR – Subgruppenanalyse für den kombinierten Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ ... 323

4.3.1.3.2.4 ENDEAR – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ ... 331
4.3.1.3.2.5 ENDEAR – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anzahl der Stunden mit Beatmung“ ... 337
4.3.1.3.2.6 ENDEAR – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung“ ... 340
4.3.1.3.2.7 ENDEAR – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Zeit bis zur Beatmung“ ... 343
4.3.1.3.2.8 ENDEAR – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten ohne Beatmung“ ... 350
4.3.1.3.2.9 ENDEAR – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „HINE-Responder (Subskala 2)“ ... 352
4.3.1.3.2.10 ENDEAR – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2)“ ... 355
4.3.1.3.2.11 ENDEAR – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „CHOP INTEND-Responder“ ... 358
4.3.1.3.2.12 ENDEAR – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Veränderung des CHOP INTEND-Scores“ ... 362
4.3.1.3.2.13 ENDEAR – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Veränderung des HINE-Scores (Subskala 1 und 3)“ ... 366
4.3.1.3.2.14 ENDEAR – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Häufigkeit von Hospitalisierungen“ ... 368
4.3.1.3.2.15 ENDEAR – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse“ ... 369
4.3.1.3.2.16 ENDEAR – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „UEs“ ... 371
4.3.1.3.2.17 ENDEAR – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ ... 375
4.3.1.3.2.18 ENDEAR – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „SUEs“ ... 377
4.3.1.3.2.19 CHERISH – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Todesfälle“ 378
4.3.1.3.2.20 CHERISH – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod“ ... 378
4.3.1.3.2.21 CHERISH – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „HFMSE-Responder“ ... 378
4.3.1.3.2.22 CHERISH – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Veränderung des HFMSE-Scores“ ... 384
4.3.1.3.2.23 CHERISH – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO“ ... 389
4.3.1.3.2.24 CHERISH – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient“ ... 397
4.3.1.3.2.25 CHERISH – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten, die frei stehen können“ ... 403
4.3.1.3.2.26 CHERISH – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können“ ... 405
4.3.1.3.2.27 CHERISH – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Veränderung des RULM-Scores“ ... 407
4.3.1.3.2.28 CHERISH – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Veränderung des ACEND-Scores“ ... 413

4.3.1.3.2.29 CHERISH – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Veränderung des PedsQL-Scores“ ... 422
4.3.1.3.2.30 CHERISH – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Häufigkeit von Hospitalisierungen“ ... 423
4.3.1.3.2.31 CHERISH – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse“ ... 424
4.3.1.3.2.32 CHERISH – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „UEs“ ... 425
4.3.1.3.2.33 CHERISH – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ ... 428
4.3.1.3.2.34 CHERISH – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „SUEs“ ... 428
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 429
4.3.1.3.3.1 Zusammenfassung der Studie ENDEAR ... 429
4.3.1.3.3.2 Zusammenfassung der Studie CHERISH ... 436
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 446
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 446
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 446
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 446
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 447
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 447
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 450
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 450
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 450
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 450
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 451
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 451
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 452
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 452
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 453
4.3.2.3.1.1 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 454
4.3.2.3.1.2 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 456
4.3.2.3.1.3 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 456
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 458
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 459
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 469
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 470
4.3.2.3.3.1 NURTURE: Überlebensrate – weitere Untersuchungen ... 470
4.3.2.3.3.2 NURTURE: Zeit bis zum Tod oder bis zur Beatmung – weitere Untersuchungen ... 471
4.3.2.3.3.3 NURTURE: Anteil von Patienten mit klinisch manifester SMA – weitere Untersuchungen ... 474
4.3.2.3.3.4 NURTURE: HINE-Responder (Subskala 2) – weitere Untersuchungen ... 476

4.3.2.3.3.5 NURTURE: Veränderung des HINE (Subskala 2) im Vergleich zu Baseline – weitere Untersuchungen ... 479
4.3.2.3.3.6 NURTURE: Patienten, die einen motorischen Meilenstein gemäß WHO Kriterien erreichen – weitere Untersuchungen ... 482
4.3.2.3.3.7 NURTURE: Veränderung des CHOP INTEND – weitere Untersuchungen ... 492
4.3.2.3.3.8 NURTURE: Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen ... 496
4.3.2.3.3.9 NURTURE: Therapieabbrüche aufgrund von UEs – weitere Untersuchungen ... 499
4.3.2.3.3.10 NURTURE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse– weitere Untersuchungen ... 501
4.3.2.3.3.11 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 503
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 503
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 510
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 510
4.4.1.1 Beurteilung der Aussagekraft der Studie ENDEAR ... 510
4.4.1.2 Beurteilung der Aussagekraft der Studie CHERISH ... 510
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 511
4.4.2.1 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Studie ENDEAR ... 511
4.4.2.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Studie CHERISH ... 518
4.4.2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens - Patienten mit 5q-assozierter SMA ... 528
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 529
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 529
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 529
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 529
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 530
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 530
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 532
4.7 Referenzliste ... 533
**Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 539**
**Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 542**
**Anhang 4-C : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 544**
**Anhang 4-D : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 545**
**Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 552**
**Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 598**

## Tabellenverzeichnis

**Seite**

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie ENDEAR .... 29
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Subgruppenergebnisse der Studie ENDEAR mit einem Hinweis auf Effektmodifikation .... 38
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie CHERISH ... 54
Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Subgruppenergebnisse der Studie CHERISH mit einem Hinweis auf Effektmodifikation .... 65
Tabelle 4-5: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie NURTURE .... 87
Tabelle 4-6: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der Studie ENDEAR .... 94
Tabelle 4-7: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der Studie CHERISH .... 95
Tabelle 4-8: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien .... 96
Tabelle 4-9: ENDEAR – Patientencharakteristika zu Baseline .... 103
Tabelle 4-10: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der Studie ENDEAR .... 103
Tabelle 4-11: CHERISH – Patientencharakteristika zu Baseline .... 109
Tabelle 4-12: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der Studie CHERISH .... 109
Tabelle 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .... 122
Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .... 122
Tabelle 4-15: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .... 124
Tabelle 4-16: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .... 125
Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .... 128
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .... 135
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ENDEAR .... 136
Tabelle 4-20: ENDEAR – Injektionsvolumen basierend auf CSF-Volumen .... 140
Tabelle 4-21: Anzahl der verabreichten Nusinersen-Dosen bzw. Scheininterventionen unter BSC in der ENDEAR-Studie .... 145
Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CHERISH .... 147

Tabelle 4-23: CHERISH – Injektionsvolumen ..... 150
Tabelle 4-24: Anzahl der verabreichten Nusinersen-Dosen bzw. Scheininterventionen unter BSC in der CHERISH-Studie ..... 154
Tabelle 4-25: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 155
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 156
Tabelle 4-27: ENDEAR – Operationalisierung des Endpunktes „Überlebensrate“ ..... 160
Tabelle 4-28: ENDEAR – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Überlebensrate“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 160
Tabelle 4-29: ENDEAR – Ergebnisse für „Überlebensrate“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 161
Tabelle 4-30: ENDEAR – Operationalisierung des Endpunktes „Zeit bis zum Tod“ ..... 162
Tabelle 4-31: ENDEAR – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 162
Tabelle 4-32: ENDEAR – Ergebnisse für „Zeit bis zum Tod“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 163
Tabelle 4-33: ENDEAR – Operationalisierung des Endpunktes „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ ..... 165
Tabelle 4-34: ENDEAR – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 166
Tabelle 4-35: ENDEAR – Ergebnisse für „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 166
Tabelle 4-36: ENDEAR – Operationalisierung des Endpunktes „Zeit zur dauerhaften Beatmung“ ..... 169
Tabelle 4-37: ENDEAR – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 170
Tabelle 4-38: ENDEAR – Ergebnisse für „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 170
Tabelle 4-39: ENDEAR – Operationalisierung des Endpunktes „Anzahl der Stunden mit Beatmung“ ..... 173
Tabelle 4-40: ENDEAR – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anzahl der Stunden mit Beatmung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 173
Tabelle 4-41: ENDEAR – Ergebnisse zu „Anzahl der Stunden mit Beatmung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 174
Tabelle 4-42: ENDEAR – Operationalisierung des Endpunktes „Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung“ ..... 175
Tabelle 4-43: ENDEAR – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 176

Tabelle 4-44: ENDEAR – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 177

Tabelle 4-45: ENDEAR – Operationalisierung des Endpunktes „Zeit zur Beatmung unabhängig von der Beatmungsdauer“ ... 178

Tabelle 4-46: ENDEAR – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zur Beatmung (unabhängig von der Beatmungsdauer)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 178

Tabelle 4-47: ENDEAR – Ergebnisse für „Zeit bis zur Beatmung (unabhängig von der Beatmungsdauer)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 179

Tabelle 4-48: ENDEAR – Operationalisierung des Endpunktes „Anzahl der Patienten ohne Beatmung (unabhängig von der Beatmungsdauer)“ ... 181

Tabelle 4-49: ENDEAR – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anzahl der Patienten ohne Beatmung (unabhängig von der Beatmungsdauer)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 181

Tabelle 4-50: ENDEAR – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten ohne Beatmung (unabhängig von der Beatmungsdauer)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 182

Tabelle 4-51: ENDEAR – Operationalisierung des Endpunktes „HINE-Responder (Subskala 2)“ ... 184

Tabelle 4-52: ENDEAR – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „HINE-Responder (Subskala 2)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 186

Tabelle 4-53: ENDEAR – Ergebnisse zu „HINE-Responder (Subskala 2) – ES-Population“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 187

Tabelle 4-54: ENDEAR – Ergebnisse zu „HINE-Responder (Subskala 2) – ITT-Population“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 188

Tabelle 4-55: ENDEAR – Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2)“ ... 190

Tabelle 4-56: ENDEAR – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 192

Tabelle 4-57: ENDEAR – Ergebnisse zu „Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2) – ES-Population“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 193

Tabelle 4-58: ENDEAR – Ergebnisse zu „Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2) – ITT-Population“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 194

Tabelle 4-59: ENDEAR – Operationalisierung des Endpunktes „CHOP INTEND-Responder“ ... 195

Tabelle 4-60: ENDEAR – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „CHOP INTEND-Responder“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 196

Tabelle 4-61: ENDEAR – Ergebnisse zu „CHOP INTEND-Responder – ES-Population“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 196

Tabelle 4-62: ENDEAR – Ergebnisse zu „CHOP INTEND-Responder – ITT-Population“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 197

Tabelle 4-63: ENDEAR – Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung des CHOP INTEND-Scores“ ... 199

Tabelle 4-64: ENDEAR – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung des CHOP INTEND-Scores“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 200

Tabelle 4-65: ENDEAR – Ergebnisse zu „Veränderung des CHOP INTEND-Scores – ES-Population“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 200

Tabelle 4-66: ENDEAR – Ergebnisse zu „Veränderung des CHOP INTEND-Scores – ITT-Population“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 201

Tabelle 4-67: ENDEAR – Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung des HINE-Scores (Subskala 1 und 3)“ ... 203

Tabelle 4-68: ENDEAR – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung des HINE-Scores (Subskala 1 und 3)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 204

Tabelle 4-69: ENDEAR – Ergebnisse zu „Veränderung des HINE-Scores (Subskala 1 und 3) – ES-Population“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 204

Tabelle 4-70: ENDEAR – Ergebnisse zu „Veränderung des HINE-Scores (Subskala 1 und 3) – ITT-Population“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 206

Tabelle 4-71: ENDEAR – Operationalisierung des Endpunktes „Häufigkeit von Hospitalisierungen“ ... 208

Tabelle 4-72: ENDEAR – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Häufigkeit von Hospitalisierungen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 208

Tabelle 4-73: ENDEAR – Ergebnisse zu „Häufigkeit von Hospitalisierungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 209

Tabelle 4-74: ENDEAR – Operationalisierung des Endpunktes „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse“ ... 211

Tabelle 4-75: ENDEAR – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 211

Tabelle 4-76: ENDEAR – Ergebnisse zu „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 212

Tabelle 4-77: ENDEAR – Ergebnisse zu „Schwerwiegender respiratorischer Ereignisse gemäß preferred term“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 213

Tabelle 4-78: ENDEAR – Operationalisierung des Endpunktes „UEs“ ... 216

Tabelle 4-79: ENDEAR – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „UEs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 217

Tabelle 4-80: ENDEAR – Ergebnisse für „UEs“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 217

Tabelle 4-81: ENDEAR – Ergebnisse für „UEs gemäß Systemorganklassen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 220

Tabelle 4-82: ENDEAR – Operationalisierung des Endpunktes „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ ... 228
Tabelle 4-83: ENDEAR – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 229
Tabelle 4-84: ENDEAR – Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 229
Tabelle 4-85: ENDEAR – Operationalisierung des Endpunktes „SUEs“ ... 231
Tabelle 4-86: ENDEAR – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „SUEs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 231
Tabelle 4-87: ENDEAR – Ergebnisse für „SUEs“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 232
Tabelle 4-88: CHERISH – Operationalisierung des Endpunktes „Todesfälle“ ... 234
Tabelle 4-89: CHERISH – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Todesfälle“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 235
Tabelle 4-90: CHERISH – Ergebnisse für „Todesfälle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 235
Tabelle 4-91: CHERISH – Operationalisierung des Endpunktes „Zeit bis zum Tod“ ... 237
Tabelle 4-92: CHERISH – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 237
Tabelle 4-93: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis zum Tod“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 238
Tabelle 4-94: CHERISH – Operationalisierung des Endpunktes „HFMSE-Responder“ ... 239
Tabelle 4-95: CHERISH – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „HFMSE-Responder“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 240
Tabelle 4-96: CHERISH – Ergebnisse zu „HFMSE-Responder“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 240
Tabelle 4-97: CHERISH – Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung des HFMSE-Scores“ ... 243
Tabelle 4-98: CHERISH – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung des HFMSE-Scores“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 244
Tabelle 4-99: CHERISH – Ergebnisse zu „Veränderung des HFMSE-Scores“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 244
Tabelle 4-100: CHERISH – Operationalisierung des Endpunktes „Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO“ ... 247
Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 249
Tabelle 4-102: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO – ES-Population“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 249

Tabelle 4-103: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO – ITT-Population“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 251

Tabelle 4-104: CHERISH – Operationalisierung des Endpunktes „Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient“ ... 254

Tabelle 4-105: CHERISH – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 256

Tabelle 4-106: CHERISH – Ergebnisse zu „Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient – ES-Population“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 256

Tabelle 4-107: CHERISH – Ergebnisse zu „Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient – ITT-Population“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 258

Tabelle 4-108: CHERISH – Operationalisierung des Endpunktes „Anzahl der Patienten, die frei stehen können“ ... 261

Tabelle 4-109: CHERISH – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anzahl der Patienten, die frei stehen können“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 261

Tabelle 4-110: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten, die frei stehen können – ES-Population“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 262

Tabelle 4-111: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten, die frei stehen können – ITT-Population“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 264

Tabelle 4-112: CHERISH – Operationalisierung des Endpunktes „Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können“ ... 267

Tabelle 4-113: CHERISH – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 267

Tabelle 4-114: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können – ES-Population“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 268

Tabelle 4-115: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können –ITT-Population“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 270

Tabelle 4-116: CHERISH – Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung des RULM-Scores“ ... 273

Tabelle 4-117: CHERISH – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung des RULM-Scores“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 274

Tabelle 4-118: CHERISH – Ergebnisse zu „Veränderung des RULM-Scores“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 274

Tabelle 4-119: CHERISH – Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung des ACEND-Scores“ ... 277

Tabelle 4-120: CHERISH – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung des ACEND-Scores“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 278

Tabelle 4-121: CHERISH – Ergebnisse zu „Veränderung des ACEND-Scores“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 279

Tabelle 4-122: CHERISH – Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung des PedsQL-Scores“ ... 287
Tabelle 4-123: CHERISH – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung des PedsQL-Scores“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 288
Tabelle 4-124: CHERISH – Ergebnisse zu „Veränderung des PedsQL-Scores – Beurteilung durch die Patienten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 289
Tabelle 4-125: CHERISH – Operationalisierung des Endpunktes „Häufigkeit von Hospitalisierungen“ ... 291
Tabelle 4-126: CHERISH – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Häufigkeit von Hospitalisierungen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 291
Tabelle 4-127: CHERISH – Ergebnisse zu „Häufigkeit von Hospitalisierungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 292
Tabelle 4-128: CHERISH – Operationalisierung des Endpunktes „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse“ ... 293
Tabelle 4-129: CHERISH – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 293
Tabelle 4-130: CHERISH – Ergebnisse zu „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 294
Tabelle 4-131: CHERISH – Ergebnisse zu „Schwerwiegender respiratorischer Ereignisse gemäß preferred term“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 295
Tabelle 4-132: CHERISH – Operationalisierung des Endpunktes „UEs“ ... 297
Tabelle 4-133: CHERISH – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „UEs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 298
Tabelle 4-134: CHERISH – Ergebnisse für „UEs“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 298
Tabelle 4-135: CHERISH – Ergebnisse für „UEs gemäß SOC“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 301
Tabelle 4-136: CHERISH – Operationalisierung des Endpunktes „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ ... 309
Tabelle 4-137: CHERISH – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 310
Tabelle 4-138: CHERISH – Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 310
Tabelle 4-139: CHERISH – Operationalisierung des Endpunktes „SUEs“ ... 312
Tabelle 4-140: CHERISH – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „SUEs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 313
Tabelle 4-141: CHERISH – Ergebnisse für „SUEs“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 313
Tabelle 4-142: ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Überlebensrate“ ... 317

Tabelle 4-143: ENDEAR: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Überlebensrate“ ..... 317
Tabelle 4-144: ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod“ ..... 319
Tabelle 4-145: ENDEAR: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod“ .... 319
Tabelle 4-146: ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ ..... 323
Tabelle 4-147: ENDEAR: Subgruppenergebnisse für den kombinierten Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ ..... 323
Tabelle 4-148: ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ ..... 331
Tabelle 4-149: ENDEAR: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ ..... 331
Tabelle 4-150: ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Anzahl der Stunden mit Beatmung“ ..... 337
Tabelle 4-151: ENDEAR: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Anzahl der Stunden mit Beatmung“ ..... 337
Tabelle 4-152: ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung“ ..... 340
Tabelle 4-153: ENDEAR: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung“ ..... 340
Tabelle 4-154: ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Zeit bis zur Beatmung“ ..... 343
Tabelle 4-155: ENDEAR: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Beatmung“ ..... 343
Tabelle 4-156: ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Anzahl der Patienten ohne Beatmung“ ..... 350
Tabelle 4-157: ENDEAR: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten ohne Beatmung“ ..... 350
Tabelle 4-158: ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „HINE-Responder (Subskala 2) – ES-Population“ ..... 352
Tabelle 4-159: ENDEAR: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „HINE-Responder (Subskala 2) – ES-Population“ ..... 352
Tabelle 4-160: ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „HINE-Responder (Subskala 2) – ITT Population“ ..... 353
Tabelle 4-161: ENDEAR: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „HINE-Responder (Subskala 2) – ITT Population“ ..... 353
Tabelle 4-162: ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2) – ES-Population“ ..... 355
Tabelle 4-163: ENDEAR: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2) – ES-Population“ ..... 355

Tabelle 4-164: ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2) – ITT Population“ ..... 356
Tabelle 4-165: ENDEAR: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2) – ITT Population“ ..... 357
Tabelle 4-166: ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „CHOP INTEND-Responder – ES-Population“ ..... 358
Tabelle 4-167: ENDEAR: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „CHOP INTEND-Responder – ES-Population“ ..... 358
Tabelle 4-168: ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „CHOP INTEND-Responder – ITT Population“ ..... 360
Tabelle 4-169: ENDEAR: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „CHOP INTEND-Responder – ITT Population“ ..... 360
Tabelle 4-170: ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Veränderung des CHOP INTEND-Scores – ES-Population“ ..... 362
Tabelle 4-171: ENDEAR: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des CHOP INTEND-Scores – ES-Population“ ..... 362
Tabelle 4-172: ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Veränderung des CHOP INTEND-Scores – ITT-Population“ ..... 363
Tabelle 4-173: ENDEAR: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des CHOP INTEND-Scores – ITT-Population“ ..... 364
Tabelle 4-174: ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Veränderung des HINE-Scores (Subskala 1) – ES-Population“ ..... 366
Tabelle 4-175: ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Veränderung des HINE-Scores (Subskala 1) – ITT-Population“ ..... 366
Tabelle 4-176: ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Veränderung des HINE-Scores (Subskala 3) – ES-Population“ ..... 367
Tabelle 4-177: ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Veränderung des HINE-Scores (Subskala 3) – ITT-Population“ ..... 367
Tabelle 4-178: p ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Häufigkeit von Hospitalisierungen“ ..... 368
Tabelle 4-179: ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse“ ..... 369
Tabelle 4-180: ENDEAR: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse“ ..... 369
Tabelle 4-181: ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „UEs“ ..... 371
Tabelle 4-182: ENDEAR: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „UEs“ ..... 371
Tabelle 4-183: ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ ..... 375
Tabelle 4-184: ENDEAR: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ ..... 375
Tabelle 4-185: ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „SUEs“ ..... 377

Tabelle 4-186: CHERISH – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „HFMSE-Responder“ ..... 378
Tabelle 4-187: CHERISH: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „HFMSE-Responder“ ..... 378
Tabelle 4-188: CHERISH – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Veränderung des HFMSE-Scores“ ..... 384
Tabelle 4-189: CHERISH: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des HFMSE-Scores“ ..... 384
Tabelle 4-190: CHERISH – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO – ES-Population“ ..... 389
Tabelle 4-191: CHERISH: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO – ES-Population“ ..... 389
Tabelle 4-192: CHERISH – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO – ITT Population“ ..... 393
Tabelle 4-193: CHERISH: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO – ITT Population“ ..... 393
Tabelle 4-194: CHERISH – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient – ES-Population“ ..... 397
Tabelle 4-195: CHERISH: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient – ES-Population“ ..... 397
Tabelle 4-196: CHERISH – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient – ITT-Population“ ..... 400
Tabelle 4-197: CHERISH: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient – ITT-Population“ ..... 400
Tabelle 4-198: CHERISH – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Anzahl der Patienten, die frei stehen können – ES-Population“ ..... 403
Tabelle 4-199: CHERISH – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Anzahl der Patienten, die frei stehen können – ITT-Population“ ..... 404
Tabelle 4-200: CHERISH – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können – ES-Population“ ..... 405
Tabelle 4-201: CHERISH – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können – ITT-Population“ ..... 406
Tabelle 4-202: CHERISH – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Veränderung des RULM-Scores“ ..... 407
Tabelle 4-203: CHERISH: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des RULM-Scores“ ..... 407
Tabelle 4-204: CHERISH – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Veränderung des ACEND-Scores“ ..... 413
Tabelle 4-205: CHERISH: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des ACEND-Scores“ ..... 413

Tabelle 4-206: CHERISH – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Häufigkeit von Hospitalisierungen“ ... 423
Tabelle 4-207: CHERISH – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse“ ... 424
Tabelle 4-208: CHERISH – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „UEs“ ... 425
Tabelle 4-209: CHERISH: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „UEs“ ... 425
Tabelle 4-210: CHERISH – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „SUEs“ ... 428
Tabelle 4-211: CHERISH: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „SUEs“ ... 428
Tabelle 4-212: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie ENDEAR ... 431
Tabelle 4-213: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie CHERISH ... 437
Tabelle 4-214: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 447
Tabelle 4-215: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 447
Tabelle 4-216: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 448
Tabelle 4-217: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 448
Tabelle 4-218: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 449
Tabelle 4-219: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 451
Tabelle 4-220: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 451
Tabelle 4-221: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 452
Tabelle 4-222: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 453
Tabelle 4-223: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 454
Tabelle 4-224: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 456
Tabelle 4-225: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 457
Tabelle 4-226: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 459
Tabelle 4-227: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 462
Tabelle 4-228: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – NURTURE (232SM201) ... 463

Tabelle 4-229: NURTURE – Operationalisierung des Endpunktes „Überlebensrate“ – weitere Untersuchungen ..... 470
Tabelle 4-230: NURTURE – Ergebnisse für „Überlebensrate“ – weitere Untersuchungen.. 470
Tabelle 4-231: NURTURE – Operationalisierung des Endpunktes „Zeit bis zum Tod oder bis zur Beatmung“ – weitere Untersuchungen ..... 471
Tabelle 4-232: NURTURE – Ergebnisse für „Zeit bis zum Tod oder bis zur Beatmung“ – weitere Untersuchungen ..... 472
Tabelle 4-233: NURTURE – Operationalisierung des Endpunktes „Anteil von Patienten mit klinisch manifester SMA“ – weitere Untersuchungen ..... 474
Tabelle 4-234: NURTURE – Ergebnisse für „Anteil von Patienten mit klinisch manifester SMA“ – weitere Untersuchungen ..... 475
Tabelle 4-235: NURTURE – Operationalisierung des Endpunktes „HINE-Responder (Subskala 2)“ – weitere Untersuchungen ..... 476
Tabelle 4-236: NURTURE – Ergebnisse für „HINE-Responder (Subskala 2)“ – weitere Untersuchungen ..... 477
Tabelle 4-237: NURTURE – Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung des HINE (Subskala 2) im Vergleich zu Baseline“ “ – weitere Untersuchungen ..... 479
Tabelle 4-238: NURTURE – Ergebnisse für „Veränderung des HINE im Vergleich zu Baseline“ – weitere Untersuchungen ..... 479
Tabelle 4-239: NURTURE – Operationalisierung des Endpunktes „Patienten, die einen motorischen Meilenstein gemäß WHO erreichen“ “ – weitere Untersuchungen ..... 482
Tabelle 4-240: NURTURE – Ergebnisse für „Patienten, die einen motorischen Meilenstein gemäß WHO erreichen“ – weitere Untersuchungen ..... 482
Tabelle 4-241: NURTURE – Ergebnisse für „Veränderung motorischer Meilensteine gemäß WHO“ – weitere Untersuchungen ..... 490
Tabelle 4-242: NURTURE – Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung des CHOP INTEND“ – weitere Untersuchungen ..... 492
Tabelle 4-243: NURTURE – Ergebnisse für „Veränderung des CHOP INTEND“ – weitere Untersuchungen ..... 493
Tabelle 4-244: NURTURE – Operationalisierung des Endpunktes „UEs“ – weitere Untersuchungen ..... 496
Tabelle 4-245: NURTURE – Ergebnisse für „UEs“ – weitere Untersuchungen ..... 497
Tabelle 4-246: NURTURE – Ergebnisse für „UEs gemäß SOC“ – weitere Untersuchungen ..... 497
Tabelle 4-247: NURTURE – Operationalisierung des Endpunktes „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ – weitere Untersuchungen ..... 499
Tabelle 4-248: NURTURE – Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ – weitere Untersuchungen ..... 500
Tabelle 4-249: NURTURE – Operationalisierung des Endpunktes „SUE“ – weitere Untersuchungen ..... 501
Tabelle 4-250: NURTURE – Ergebnisse für „SUE“ – weitere Untersuchungen ..... 502

Tabelle 4-251: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie NURTURE ..... 504
Tabelle 4-252: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie ENDEAR ..... 513
Tabelle 4-253: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie CHERISH ..... 519
Tabelle 4-254: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ..... 529
Tabelle 4-255 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ENDEAR ..... 552
Tabelle 4-256 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CHERISH ..... 571
Tabelle 4-257 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NURTURE ..... 588
Tabelle 4-258 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ENDEAR ..... 599
Tabelle 4-259 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CHERISH ..... 619
Tabelle 4-260 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NURTURE ..... 638

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Abbildung 4-1: Auswirkungen einer frühzeitigen Therapie auf die Zeit bis zum Tod ..... 90
Abbildung 4-2: Auswirkungen einer frühzeitigen Therapie auf die Zeit bis zum Tod oder dauerhaften Beatmung ..... 91
Abbildung 4-3: Auswirkungen einer frühzeitigen Therapie auf die motorische Entwicklung (CHOP INTEND) ..... 92
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 123
Abbildung 4-5: Studiendesign ENDEAR ..... 140
Abbildung 4-6: Studiendesign CHERISH ..... 149
Abbildung 4-7: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod“ ... 164
Abbildung 4-8: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ ..... 167
Abbildung 4-9: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ ..... 171
Abbildung 4-10: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Beatmung (unabhängig von der Beatmungsdauer)“ ..... 180
Abbildung 4-11: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod“ – Subgruppe „Alter bei Symptombeginn ≤ 12 Wochen“ ..... 320
Abbildung 4-12: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod“ – Subgruppe „Alter bei Symptombeginn > 12 Wochen“ ..... 321
Abbildung 4-13: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod“ – Subgruppe „Alter bei der 1. Dosis < 180 Tage“ ..... 321
Abbildung 4-14: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod“ – Subgruppe „Alter bei der 1. Dosis ≥ 180 Tage“ ..... 322
Abbildung 4-15: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ – Subgruppe „Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen“ ..... 325
Abbildung 4-16: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ – Subgruppe „Krankheitsdauer > 12 Wochen“ ..... 325
Abbildung 4-17: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ – Subgruppe „Geographische Region: Nordamerika“ ..... 326
Abbildung 4-18: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ – Subgruppe „Geographische Region: Europa“ ..... 326
Abbildung 4-19: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ – Subgruppe „Geographische Region: Asien-Pazifik-Raum“ ..... 327
Abbildung 4-20: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ – Subgruppe „Geschlecht: Männlich“ ..... 327

Abbildung 4-21: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ – Subgruppe „Geschlecht: Weiblich“ ..... 328
Abbildung 4-22: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ – Subgruppe „Alter bei der 1. Dosis < 180 Tage“ ..... 329
Abbildung 4-23: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ – Subgruppe „Alter bei der 1. Dosis ≥ 180 Tage“ ..... 329
Abbildung 4-24: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ – Subgruppe „Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen“ ..... 333
Abbildung 4-25: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ – Subgruppe „Krankheitsdauer > 12 Wochen“ ..... 333
Abbildung 4-26: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ – Subgruppe „Geographische Region: Nordamerika“ ..... 334
Abbildung 4-27: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ – Subgruppe „Geographische Region: Europa“ ..... 334
Abbildung 4-28: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ – Subgruppe „Geographische Region: Asien-Pazifik-Raum“ ..... 335
Abbildung 4-29: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ – Subgruppe „Geschlecht: Männlich“ ..... 335
Abbildung 4-30: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ – Subgruppe „Geschlecht: Weiblich“ ..... 336
Abbildung 4-31: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Beatmung“ – Subgruppe „Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen“ ..... 345
Abbildung 4-32: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Beatmung“ – Subgruppe „Krankheitsdauer > 12 Wochen“ ..... 345
Abbildung 4-33: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Beatmung“ – Subgruppe „Geographische Region: Nordamerika“ ..... 346
Abbildung 4-34: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Beatmung“ – Subgruppe „Geographische Region: Europa“ ..... 346
Abbildung 4-35: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Beatmung“ – Subgruppe „Geographische Region: Asien-Pazifik-Raum“ ..... 347
Abbildung 4-36: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Beatmung“ – Subgruppe „Geschlecht: Männlich“ ..... 347
Abbildung 4-37: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Beatmung“ – Subgruppe „Geschlecht: Weiblich“ ..... 348
Abbildung 4-38: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Beatmung“ – Subgruppe „Alter bei der 1. Dosis < 180 Tage“ ..... 348
Abbildung 4-39: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Beatmung“ – Subgruppe „Alter bei der 1. Dosis ≥180 Tage“ ..... 349
Abbildung 4-40: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 455
Abbildung 4-41: Studiendesign NURTURE ..... 465

Abbildung 4-42: NURTURE – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder bis zur Beatmung ≥ 6 Stunden/Tag durchgehend für ≥ 7 Tage ODER Tracheotomie“. 472
Abbildung 4-43: NURTURE – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder bis zur Beatmung ≥ 6 Stunden/Tag für ≥ 1 Tag“ ..... 473
Abbildung 4-44: NURTURE – Veränderung des HINE (Subskala 2) im Vergleich zu Baseline ..... 481
Abbildung 4-45: Mittlere Veränderung des CHOP INTEND von Baseline ..... 494
Abbildung 4-46: Mittelwerte des CHOP INTEND gemessen zum jeweiligen Studienbesuch..... 494
Abbildung 4-47: Auswirkungen einer frühzeitigen Therapie auf die Zeit bis zum Tod..... 507
Abbildung 4-48: Auswirkungen einer frühzeitigen Therapie auf die Zeit bis zum Tod oder dauerhaften Beatmung..... 508
Abbildung 4-49: Auswirkungen einer frühzeitigen Therapie auf die motorische Entwicklung (CHOP INTEND) ..... 509
Abbildung 4-50: Patientenfluss der Studie ENDEAR ..... 570
Abbildung 4-51: Patientenfluss der Studie CHERISH ..... 587
Abbildung 4-52: Patientenfluss der Studie NURTURE..... 597

**Abkürzungsverzeichnis**

| Abkürzung | Bedeutung |
|---|---|
| ACEND | Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenverordnung |
| ANCOVA | Analysis of covariance |
| ARR | Absolute Risikoreduktion |
| AUC | Area under the curve |
| BSC | Best Supportive Care |
| CGI | Clinical Global Impression of Change |
| CHOP INTEND | Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease |
| CMAP | Compound muscle action potential |
| CONSORT | Consolidated Standards of Reporting Trials |
| CSF | Cerebrospinal fluid |
| CT | Computertomographie |
| DIFF. | Differenz |
| DSMB | Data Safety Monitoring Board |
| E | Einschlusskriterien |
| EAC | Endpoint Adjudication Committee |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| ES | Efficacy Set |
| EU-CTR | EU-Clinical Trial Register |
| HFMSE | Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded |
| HINE | Hammersmith Infant Neurological Examination |
| HR | Hazard Ratio |
| HRQoL | Health Related Quality of Life |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| ICTRP | The Clinical Trials Search Portal |
| IES | Interim Efficacy Set |
| ITT | Intention-to-treat |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit |
| IXRS | Interaktives Voice/Web – Response System |
| KI | Konfidenzintervall |

| Abkürzung | Bedeutung |
|---|---|
| LOCF | Last observation carried forward |
| LP | Lumbalpunktion |
| LS | least squares |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities |
| MMRM | Mixed Effects Model with Repeated Measures |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| MW | Mittelwert |
| n/a | not applicable |
| NBB | Nicht berechenbar |
| OR | Odds Ratio |
| PedsQL | Pediatric Quality of Life Inventory |
| PK | Pharmakokinetik |
| PPS | Per-Protocol-Set |
| RCT | Randomized Controlled Trial |
| RR | Relatives Risiko |
| RULM | Revised Upper Limb Module |
| RSV | Respiratory Syncytial Virus |
| SD | Standard Deviation |
| SE | Standard Error |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SMA | Spinale Muskelatrophie |
| SMN | Survival of Motor Neuron |
| SOC | System organ class |
| STE | Surrogate Threshold Effects |
| SUE | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| TREND | Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| ULM | Upper Limb Module |
| VerfO | Verfahrensordnung |
| WHO | World Health Organization |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

# 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

Spinraza® (Nusinersen) ist zugelassen für die Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) [1].

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V und § 12 der Verfahrensordnung (VerfO) ist der Zusatznutzen von Nusinersen aufgrund des Orphan Drug Status bereits durch die Zulassung belegt [2; 3]. Das vorliegende Dossier belegt und beschreibt das Ausmaß des Zusatznutzens von Nusinersen bei der Behandlung der 5q-assoziierten SMA.

Folgende Fragestellung wird untersucht: Wie groß ist unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit das Ausmaß des Zusatznutzens von Nusinersen in der Therapie der 5q-assoziierten SMA im Vergleich zu Best Supportive Care (BSC)?

### Datenquellen

Die dargestellte Evidenz für die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Nusinersen bei Patienten mit infantiler SMA beruht auf der Phase-III-Zulassungsstudie ENDEAR (CS3B). Für Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn beruht die dargestellte Evidenz zum Zusatznutzen von Nusinersen auf der Phase-III-Zulassungsstudie CHERISH (CS4). Die beiden Studien waren multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, scheininterventionskontrollierte Parallelgruppenstudien, welche sich auch im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche in Studienregistern identifizieren ließen. Als Datenquelle für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden aufgrund eines erzielten Wirksamkeitsnachweises die finalen Daten der frühzeitig beendeten Studien vom 10. Februar 2017 (ENDEAR) und 09. Juni 2017 (CHERISH) herangezogen.
Die NURTURE-Studie ist eine offene, multizentrische, multinationale, einarmige Studie zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Nusinersen in einer altersadjustierten Dosis (ab einem Alter von 24 Monaten entspricht dies einer 12-mg-Dosis). Die NURTURE-Studie ließ sich ebenfalls im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche in Studienregistern identifizieren. Es werden nachfolgend Interimsdaten vom Datenschnitt zum 31. Oktober 2016 dargestellt.

Die Studien ENDEAR und CHERISH gelten als Grundlage für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens im Vergleich zu BSC. Die Studie NURTURE wird unterstützend dargestellt.

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Identifikation der für das Dossier relevanten Studien orientieren sich an der Zulassung von Nusinersen und sind in Tabelle 4-8 aufgeführt. Alle Studien, die die Einschlusskriterien erfüllten und auf die kein Ausschlusskriterium zutraf, wurden als relevant betrachtet.

### 4.1.1 ENDEAR (CS3B)-Studie

**Methodik der ENDEAR-Studie**

Im Rahmen der ENDEAR-Studie wurde die Überlegenheit von Nusinersen (ISIS 396443) in einer altersadjustierten Dosierung (ab einem Alter von 24 Monaten entspricht dies einer 12-mg-Dosis) gegenüber Scheinintervention jeweils mit BSC untersucht. Patienten mit einem Symptombeginn ≤ 6 Monaten und einem Alter ≤ 7 Monaten bei Screening wurden in die Studie eingeschlossen. Die Studie bestand aus einer 21-tägigen Screeningphase und einer anschließenden 10-monatigen Behandlungsphase sowie einer 3-monatigen Nachbeobachtung (nachfolgend als „Follow-up“ bezeichnet). Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 in die Behandlungsarme Nusinersen oder BSC und Scheinintervention (im Folgenden BSC-Gruppe genannt) randomisiert. Nusinersen oder Scheinintervention wurde an den Studientagen 1, 15, 29 und 64 verabreicht, gefolgt von zwei Erhaltungsdosen an den Studientagen 183 und 302. Nusinersen wurde intrathekal mittels Lumbalpunktion (LP) verabreicht. Im Rahmen der BSC-Gruppe wurde eine Scheinintervention durchgeführt. Diese beinhaltete einen Nadelstich, aber keine LP am unteren Rücken. Die Verweildauer im Behandlungsraum sowie die Wundversorgung waren identisch mit dem Vorgehen in der Nusinersen-Gruppe. Die Follow-up-Phase begann nach der letzten Nusinersen- oder Scheinbehandlung und dauerte bis Tag 394 ± 7 Tage. Die gesamte geplante Studiendauer betrug pro Studienteilnehmer 14 Monate. Die Studie wurde an 31 Zentren in 13 Ländern durchgeführt.

Eine wesentliche Voraussetzung für die Teilnahme eines Zentrums an der Studie war, dass alle Patienten die von Bertini et al. (2005) und Wang et al. (2007) empfohlenen internationalen Behandlungsstandards (entspricht BSC), in Bezug auf Maßnahmen im respiratorischen und gastrointestinalen Bereich sowie Ernährungsstandards erhielten [4; 5].

Die vorgelegte Analyse zeigt die Ergebnisse von 41 Patienten in der BSC-Gruppe und 80 Patienten in der Nusinersen-Gruppe. Die Ergebnisse werden für die drei patientenrelevanten Dimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit dargestellt.

**Mortalität**

Die Dimension Mortalität wird über die Überlebensrate abgebildet. Zudem wurde die Zeit bis zum Tod erhoben.

**Morbidität**

Die Beurteilung der Morbidität erfolgt insgesamt über vier Endpunktkategorien (12 Endpunkte):

A. Kombinierter Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung

    1. Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung,

B. Beatmung

2. Zeit bis zur dauerhaften Beatmung,
3. Anzahl der Stunden mit Beatmung,
4. Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung,
5. Zeit bis zur Beatmung (unabhängig von der Dauer),
6. Anzahl der Patienten ohne Beatmung (unabhängig von der Dauer),

C. Motorik

7. Anzahl der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung in der Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) Subskala 2,
8. Veränderung der HINE Subskala 2 im Vergleich zu Studienbeginn (nachfolgend als „Baseline“ bezeichnet),
9. Anzahl der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung im Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disease (CHOP INTEND),
10. Veränderung des CHOP INTEND im Vergleich zu Baseline,

D. Neurologische Funktionen

11. Veränderung der HINE Subskala 1 im Vergleich zu Baseline,
12. Veränderung der HINE Subskala 3 im Vergleich zu Baseline.

**Sicherheit**

Eine Beurteilung der Sicherheit erfolgt über die Endpunkte „Häufigkeit von Hospitalisierungen“, „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse“, „Unerwünschte Ereignisse (UEs)“, „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ sowie „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)“.

**Sensitivitätsanalysen**

Im statistischen Analyseplan der Studie ENDEAR waren die Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Anteil der HINE-Responder Subskala 2 (Alternative Definition der Patientenpopulation: nur Patienten mit einer Verbesserung)“ und „Anteil der HINE-Responder Subskala 2 (Alternative Definition der Patientenpopulation: Verbesserung um mindestens zwei Punkte im Gesamtscore ohne bewusstes Greifen)“ a priori spezifiziert.

### Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der Studie wurden hinsichtlich klinischer und demographischer Effektmodifikatoren untersucht. Um eine Effektmodifikation der drei Faktoren „Alter bei Symptombeginn (≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen)“, „Krankheitsdauer (≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen)“ und „Geographische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum)“ beurteilen zu können, wurden a priori spezifizierte Subgruppenanalysen durchgeführt. Zudem wurden die Effektmodifikatoren Alter bei der 1. Dosis (< 180 Tage vs. ≥ 180 Tage) und Geschlecht in post hoc spezifizierten Subgruppenanalysen untersucht.

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studien- und auf Endpunktebene entsprechend der Methodik des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der VerfO des Gemeinsamer Bundesausschusses (G-BA) beschrieben [3; 6]. Dazu wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte systematisch in Anhang 4-F bewertet.

Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der VerfO des G-BA entspricht die randomisierte Studie ENDEAR der Evidenzstufe Ib. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie als „niedrig“ eingestuft. Sie ist damit für eine valide Beurteilung des Zusatznutzens geeignet.

Die eingeschlossene randomisierte kontrollierte Studie ENDEAR wurde anhand der Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (2010) methodisch in Anhang 4-D charakterisiert.

### Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse für den Zusatznutzen von Nusinersen gegenüber BSC bei Patienten mit infantiler SMA erfolgt in Tabelle 4-1.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie ENDEAR

| **Dimension**<br><br>**Endpunkt** | **BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 80)**<br>***Nusinersen vs. BSC***<br>**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert** | **Ergebnis** | **Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/ Schadens** |
|---|---|---|---|
| **Mortalität** | | | |
| Überlebensrate | 25 (61) vs. 67 (84) [Anzahl der Überlebenden, n (%)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 1,37 [1,056; 1,787] p = 0,0181<br>OR: 3,30 [1,390; 7,826] p = 0,0068<br>ARR: 0,23 [0,058; 0,398] p = 0,0086 | **Um 37 % signifikant höhere Überlebensrate unter Nusinersen.** | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| Zeit bis zum Tod | n/a [23,1; n/a] vs. n/a [n/a; n/a] (Median [95 %-KI])<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>HR = 0,367 [0,1765; 0,7640] p = 0,0074 | **Es zeigte sich ein um 63 % geringeres Sterberisiko und demnach eine signifikante Verlängerung der Überlebensdauer.** | **Erheblicher Zusatznutzen** |
| **Morbidität: Beatmung** | | | |
| Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung (Wochen)[1] | 22,6 [13,6; 31,3] vs. n/a [36,3; n/a] (Median [95 %-KI])<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>HR = 0,467 [0,2797; 0,7806] p = 0,0037 | **Um 53 % signifikant geringeres Risiko unter Nusinersen zu versterben oder dauerhaft beatmet werden zu müssen.** | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| Zeit bis zur dauerhaften Beatmung (Wochen)[1] | n/a [22,6; n/a] vs. n/a [n/a; n/a] (Median [95 %-KI])<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>HR = 0,561 [0,2742; 1,1492] p = 0,1142 | Effekt zugunsten von Nusinersen, jedoch nicht signifikant | - |
| Anzahl der Stunden mit Beatmung[1] | 0,37 (0,294) vs. 0,30 (0,299) [MW (SD)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = -0,22 [-0,600; 0,155] p = 0,2474 | Effekt zugunsten von Nusinersen, jedoch nicht signifikant | - |

| **Dimension**<br><br>**Endpunkt** | **BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 80)**<br>***Nusinersen vs. BSC***<br>**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert** | | **Ergebnis** | **Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/ Schadens** |
|---|---|---|---|---|
| Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung[1] | 13 (32) vs. 49 (61) [n (%)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 1,93 [1,193; 3,128] p = 0,0074<br>OR: 3,40 [1,535; 7,553] p = 0,0026<br>ARR: 0,30 [0,117; 0,473] p = 0,0011 | | **1,9-mal signifikant höhere Chance unter Nusinersen keine dauerhafte Beatmung zu benötigen.** | **Geringer Zusatznutzen** |
| Zeit bis zur Beatmung (Wochen)[2] | 9,1 [6,4; 12,9] vs. 15,0 [6,9; 37,3] (Median [95 %-KI])<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>HR = 0,584 [0,3578; 0,9544] p = 0,0318 | | **Um 42 % signifikant geringeres Risiko unter Nusinersen beatmet werden zu müssen.** | **Geringer Zusatznutzen** |
| Anzahl der Patienten ohne Beatmung (Wochen)[2] | 1 (3) vs. 15 (25) [n (%)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 8,90 [1,228; 64,485] p = 0,0305<br>OR: 11,59 [1,458; 92,143] p = 0,0205<br>ARR: 0,23 [0,102; 0,350] p = 0,0004 | | **8,9-mal signifikant höhere Chance unter Nusinersen keine Beatmung zu benötigen.** | **Geringer Zusatznutzen** |
| **Morbidität: Motorik** | | | | |
| Anzahl der HINE-Responder (Subskala 2) | **ES[3]**<br>0 (0) vs. 37 (51) [n (%)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 38,51 [2,431; 610,135] p = 0,0096<br>OR: 77,05 [4,560; 1302,074] p = 0,0026<br>ARR: 0,49 [0,374; 0,613] p < 0,0001 | **ITT**<br>0 (0) vs. 41 (51)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 43,04 [2,715; 682,321] p = 0,0076<br>OR: 87,20 [5,186; 1466,333] p = 0,0019<br>ARR: 0,50 [0,387; 0,614] p < 0,0001 | **Im ES zeigte sich eine 39-mal, in der ITT eine 43-mal signifikant höhere Chance eine klinisch relevante Verbesserung der motorischen Fähigkeiten unter Nusinersen zu erreichen.** | **Erheblicher Zusatznutzen** |
| Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2) | **ES[4]**<br>-0,20 (1,436) vs. 4,38 (4,348) [MW (SD)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>MW Differenz = 4,58 [2,599; 6,559]<br>p < 0,0001 | **ITT**<br>-0,17 (1,263) vs. 3,43 (4,124) [MW (SD)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>MW Differenz = 3,60 [2,288; 4,904]<br>p < 0,0001 | **Sowohl in ES, als in ITT signifikante Verbesserung der motorischen Fähigkeiten unter Nusinersen.** | **Wird unterstützend dargestellt.** |

| **Dimension**<br><br>**Endpunkt** | **BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 80)**<br>***Nusinersen vs. BSC***<br>**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert** | | **Ergebnis** | **Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/ Schadens** |
|---|---|---|---|---|
| Anzahl der CHOP INTEND-Responder | **ES[3]**<br>1 (3) vs. 52 (71) [Anzahl der Responder, n (%)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 26,36 [3,792; 183,183] p = 0,0009 OR: 89,14 [11,469; 692,870] p < 0,0001<br>ARR: 0,69 [0,569; 0,802] p < 0,0001 | **ITT**<br>1 (2) vs. 58 (73)<br>Nusinersen vs. BSC<br>RR: 29,73 [4,269; 206,976] p = 0,0006<br>OR: 105,45 [13,656; 814,341] p < 0,0001<br>ARR: 0,70 [0,592; 0,809] p < 0,0001 | **Im ES zeigte sich eine 26-mal, in der ITT eine 30-mal signifikant höhere Chance eine klinisch relevante Verbesserung der motorischen Funktion unter Nusinersen zu erreichen.** | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| Veränderung des CHOP INTEND-Scores | **ES[4]**<br>-12,85 (8,882) vs. 12,24 (7,887) [MW (SD)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>MW Differenz = 25,09 [20,884; 29,299] p < 0,0001 | **ITT**<br>-9,20 (8,727) vs. 9,46 (8,408)<br>Nusinersen vs. BSC<br>MW Differenz = 18,66 [15,419; 21,897] p < 0,0001 | **Sowohl in ES, als in ITT signifikante Verbesserung der motorischen Funktion unter Nusinersen.** | **Wird unterstützend dargestellt.** |
| **Neurologische Funktionen** | | | | |
| Veränderung des HINE-Scores (Subskala 1) | **ES[4]**<br>-8,60 (7,589) vs. 5,24 (8,456) [MW (SD)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = 1,68 [1,100; 2,248] p < 0,0001 | **ITT**<br>-5,17 (6,832) vs. 4,39 (7,616)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = 1,30 [0,886; 1,708] p < 0,0001 | **Sowohl in ES, als in ITT signifikante Verbesserung der neurologischen Funktionen unter Nusinersen.** | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| Veränderung des HINE-Scores (Subskala 3) | **ES[4]**<br>-2,30 (2,993) vs. -0,37 (2,027)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = 0,84 [0,308; 1,359] p = 0,0019 | **ITT**<br>-1,66 (2,642) vs. -0,12 (2,061)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = 0,68 [0,290; 1,062] p = 0,0006 | **Sowohl in ES, als in ITT signifikante Verbesserung der sozialen Orientierung und des emotionalen Zustandes unter Nusinersen.** | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| **Sicherheit: Nebenwirkungen** | | | | |
| Häufigkeit von Hospitalisierungen | 5,245 [4,007; 6,865] vs. 4,782 [3,992; 5,730] [adjustierte Jahresrate (95 %-KI)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Rate Ratio = 0,912 [0,661; 1,259] p = 0,5747 | | Effekt zugunsten von Nusinersen, jedoch nicht signifikant | - |

| **Dimension**<br><br>**Endpunkt** | **BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 80)**<br>***Nusinersen vs. BSC***<br>**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert** | **Ergebnis** | **Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/ Schadens** |
|---|---|---|---|
| Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse | 5,430 [3,797; 7,767] vs. 4,406 [3,432; 5,656] (adjustierte Jahresrate [95 %-KI])<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Rate Ratio = 0,811 [0,525; 1,254] p = 0,3463 | Effekt zugunsten von Nusinersen, jedoch nicht signifikant | - |
| UEs | 40 (98) vs. 77 (96) [n (%)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 0,99 [0,925; 1,053] p = 0,6829<br>OR: 0,64 [0,065; 6,369] p = 0,7048<br>ARR: -0,01 [-0,076; 0,050] p = 0,6831 | Effekt zugunsten von Nusinersen, jedoch nicht signifikant | - |
| Therapieabbrüche aufgrund von UEs | 16 (39) vs. 13 (16) [n (%)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 0,42 [0,222; 0,780] p = 0,0062<br>OR: 0,30 [0,128; 0,719] p = 0,0068<br>ARR: -0,23 [-0,398; -0,058] p = 0,0086 | **Um 58 % signifikant geringeres Risiko unter Nusinersen ein UE, welches zu Therapieabbruch führt, zu erleiden.** | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| SUEs | 39 (95) vs. 61 (76) [n (%)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 0,80 [0,696; 0,923] p = 0,0020<br>OR: 0,16 [0,036; 0,746] p = 0,0193<br>ARR: -0,19 [-0,303; -0,075] p = 0,0012 | **Um 20 % signifikant geringeres Risiko unter Nusinersen ein SUE zu erleiden.** | **Geringer Zusatznutzen** |

[1] Definiert als Beatmung von ≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder bei Notwendigkeit einer Tracheotomie

[2] Unabhängig von der Dauer der Beatmung.

[3] Die Auswertung der Endpunktkategorie „Motorik“ und „Neurologische Funktionen“ erfolgte anhand des Efficacy Set (ES). Das ES wurde gewählt, um eine größtmögliche Verfügbarkeit von Daten sicherzustellen. Die ES-Population umfasst eine Teilpopulation, die die Bewertungen an Tag 183, 302 oder 394 durchlaufen hatte. Für Responderanalysen wurde die letzte verfügbare Bewertung jedes Patienten verwendet (BSC-Gruppe: N = 37, Nusinersen-Gruppe: N = 73). Für die Bestimmung der Veränderung zu Baseline wurden verstorbene Patienten und Patienten, die aus anderen Gründen aus der Studie ausgeschieden sind, nicht berücksichtigt (N = 20 vs. N = 58).

[4] Für die Bestimmung der Veränderung zu Baseline wurden verstorbene Patienten und Patienten, die aus anderen Gründen aus der Studie ausgeschieden sind, nicht berücksichtigt (BSC-Gruppe: N = 20, Nusinersen-Gruppe: N = 58). Von den 110 Patienten im ES verstarben 29 Patienten [13 Patienten (18 %) in der Nusinersen-

| **Dimension**<br><br>**Endpunkt** | **BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 80)**<br>***Nusinersen vs. BSC***<br>**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert** | **Ergebnis** | **Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/ Schadens** |
|---|---|---|---|
| Gruppe und 16 Patienten (43 %) unter BSC]. Drei Patienten schieden aus der Studie aus anderen Gründen aus [2 Patienten (3 %) der Nusinersen-Gruppe und 1 Patient (3 %) unter BSC]. Diese wurden nicht in der Analyse berücksichtigt. Der primäre Endpunkt „Responserate motorischer Meilensteine“ basiert auf den letztmöglich verfügbaren Bewertungen an Tag 183, Tag 302 oder Tag 394 und definiert das ES (Teilmenge der ITT mit mindestens einer Tag-183-Bewertung). Aufgrund des frühzeitigen Studienabschlusses sind 11 Patienten nicht Teil des ES, da sie nicht lange genug in der Studie waren (keine Tag-183-Bewertung). Aufgrund dessen ist die Verwendung des ITT-Sets nicht mit der Definition des Endpunkts vereinbar.<br><br>N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, BSC = Best Supportive Care, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion, n/a = nicht zutreffend (im Folgenden not applicable genannt), KI = Konfidenzintervall, HR = Hazard Ratio, ES = Efficacy Set, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung (im Folgenden Standard Deviation genannt), (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis<br><br>Statistische Verfahren beinhalten für binäre Variablen das OR, das RR und die ARR. Die Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse bzw. Häufigkeit von Hospitalisierungen“ basieren auf einer negativen Binomial-Regression. Endpunkte, die die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses bewerten, wurden anhand einer Cox-Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategoriale Variable beurteilt. Kontinuierliche Variablen beruhen auf Kovarianzanalyse [Analysis of covariance (ANCOVA)] adjustiert für die Behandlung.<br><br>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7] | | | |

Die statistisch signifikanten Ergebnisse der Studie ENDEAR aus Tabelle 4-1 werden im Folgenden beschrieben.

**Mortalität**

In Bezug auf die „Überlebensrate“ erzielt Nusinersen eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber BSC. Es besteht ein beträchtlicher Zusatznutzen.
Die Überlebensrate unter Nusinersen-Behandlung (84 % der Patienten) war signifikant um 37 % höher im Vergleich zur BSC-Behandlung (61 % der Patienten) bei einem Relativen Risiko (RR) von 1,37 (95 %- Konfidenzintervall (KI) [1,056; 1,787]; p = 0,0181).

In Bezug auf die „Zeit bis zum Tod“ erzielt Nusinersen eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber BSC. Es besteht ein erheblicher Zusatznutzen.
Es zeigte sich ein um 63 % signifikant geringeres Sterberisiko unter Nusinersen-Behandlung [Hazard Ratio (HR) = 0,367; 95 %-KI [0,1765; 0,7640]; p = 0,0074] und damit eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer.

**Morbidität**

***Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung und Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung***

Die Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung (≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder bei Notwendigkeit einer Tracheotomie) wurde verblindet von einem zentralen, unabhängigen Entscheidungskomitee [Endpoint Adjudication Committee (EAC)] bestimmt. Die Dauer der Beatmung während der Studie wurde über ein täglich auszufüllendes Tagebuch erhoben.

Für die Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung liegt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens von Nusinersen gegenüber BSC vor. Es besteht ein beträchtlicher Zusatznutzen.
Die mediane Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung betrug in der BSC-Gruppe 22,6 Wochen (95 %-KI [13,6; 31,3]). In der Nusinersen-Gruppe konnte aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen die mediane Zeit nicht bestimmt werden. Das Risiko zu versterben oder dauerhaft beatmet werden zu müssen, war um 53 % statistisch signifikant geringer unter Nusinersen-Behandlung (HR = 0,467; 95 %-KI [0,2797; 0,7806]; p = 0,0037).
Für die Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung liegt eine bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapierelevanten Nutzens von Nusinersen gegenüber BSC vor. Es besteht ein geringer Zusatznutzen.
Patienten der Nusinersen-Gruppe besaßen ein um 93 % signifikant geringeres Risiko dauerhaft beatmet werden zu müssen im Vergleich zur BSC-Gruppe (61 % vs. 32 %; RR = 1,93; 95 %-KI [1,193; 3,128]; p = 0,0074).

***Zeit bis zur Beatmung und Anzahl der Patienten ohne Beatmung***

Für die Zeit bis zur Beatmung liegt ein signifikanter Behandlungsunterschied und damit eine moderate Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor. Es besteht ein geringer Zusatznutzen.
Die mediane Zeit bis zur Beatmung betrug in der BSC-Gruppe 9,1 Wochen (95 %-KI [6,4; 12,9]) und in der Nusinersen-Gruppe 15,0 Wochen (95 %-KI [6,9; 37,3]). Das Risiko beatmet werden zu müssen, war um 42 % statistisch signifikant verringert unter Nusinersen-Behandlung (HR = 0,584; 95 %-KI [0,3578; 0,9544]; p = 0,0318).
Für die Anzahl der Patienten ohne Beatmung liegt eine bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapierelevanten Nutzens von Nusinersen gegenüber BSC vor. Es besteht ein geringer Zusatznutzen.
Patienten der Nusinersen-Gruppe besaßen ein 8,9-mal signifikant geringeres Risiko beatmet werden zu müssen im Vergleich zur BSC-Gruppe (3 % vs. 25 %; RR = 8,90, 95 %-KI [1,228; 64,485]; p = 0,0305).

***Motorische Fähigkeiten und Funktionen***

Im Rahmen des HINE-Scores (Subskala 2) werden die Domänen bewusstes Greifen, Fähigkeit zu treten, Kopfkontrolle, Drehen, Sitzen, Krabbeln, Stehen und Gehen beurteilt. Das Responsekriterium beinhaltet (i) eine Verbesserung um mindestens zwei Punkte in der Kategorie „Fähigkeit zu treten“ oder das Erreichen des Höchstwertes (Zehen berühren) oder eine Verbesserung um einen Punkt in der Kategorie Kopfkontrolle, Drehen, Sitzen, Krabbeln, Stehen oder Gehen. (ii) Zudem weist der Patient in mehr Items (Ausnahme: bewusstes Greifen) eine Verbesserung [definiert in (i)] als eine Verschlechterung auf. Für die Kategorie „Fähigkeit zu treten“ gilt hierbei analog zu (i), dass eine Abnahme um mindestens zwei Punkte oder auf den Wert Null erfolgte, damit dies als Verschlechterung gilt.

Anhand von Responderanalysen wurde die Anzahl der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung im HINE (Subskala 2) überprüft. Für die Anzahl der HINE-Responder (Subskala 2) liegt eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor. Es besteht ein erheblicher Zusatznutzen.
Für den Vergleich von Baseline zu Tag 183, 302 oder 394 war die Responserate in der ES-Population, eine klinisch relevante Verbesserung des HINE (Subskala 2) zu erreichen, unter Nusinersen signifikant 38-mal höher als unter BSC (RR = 38,51; 95 %-KI [2,431; 610,135]; p = 0,0096. In der ITT-Poplulation zeigte sich ebenfalls eine klinisch relevante Verbesserung des HINE (Subskala 2) (RR = 43,04; 95 %-KI [2,715; 682,321]; p = 0,0076).
Die Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2) von Baseline in der ES- und in der ITT-Population unterstützt die Daten der Responseanalyse. Der Behandlungsunterschied in Bezug auf die motorischen Fähigkeiten von Baseline zu Tag 183, 302 oder 394 war statistisch signifikant verbessert zugunsten von Nusinersen (ES: MW Differenz = 4,58; 95 %-KI [2,599; 6,559]; p < 0,0001; ITT: MW Differenz = 3,60; 95 %-KI [2,288; 4,904]; p < 0,0001).

Die Auswertungen in der Endpunktkategorie „Motorik“ erfolgten anhand des Efficacy Sets (ES). Die ES-Population umfasst eine Teilpopulation, die die Bewertungen an Tag 183, 302

oder 394 durchlaufen hatte. Für Responderanalysen wurde die letzte verfügbare Bewertung jedes Patienten verwendet (BSC-Gruppe: N = 37, Nusinersen-Gruppe: N = 73). Für die Bestimmung der Veränderung zu Baseline wurden verstorbene Patienten und Patienten, die aus anderen Gründen aus der Studie ausgeschieden sind, nicht berücksichtigt (BSC-Gruppe: N = 20, Nusinersen-Gruppe: N = 58).

Der primäre Endpunkt „Responserate motorischer Meilensteine“ basiert auf den letztmöglich verfügbaren Bewertungen an Tag 183, Tag 302 oder Tag 394 und definiert das ES [Teilmenge der Intention-to-treat (ITT) mit mindestens einer Tag-183-Bewertung]. Aufgrund des frühzeitigen Studienabschlusses sind 11 Patienten nicht Teil des ES, da sie nicht lange genug in der Studie waren (keine Tag-183-Bewertung). Aufgrund dessen ist die Verwendung des ITT-Sets nicht mit der Definition des Endpunkts vereinbar. Es ergeben sich keine abweichenden Ergebnisse in der ITT-Population.

Beim CHOP INTEND handelt es sich um ein validiertes Testverfahren zur Beurteilung der motorischen Funktion sowie der motorischen Entwicklung von Kindern mit infantiler SMA. Der Test beurteilt die Kraft der Nackenmuskulatur, des Körperstammes sowie der proximalen und distalen Extremitäten einerseits durch Beobachtung (spontane Bewegungen), andererseits im Rahmen provozierter Bewegungen (ausgelöste Reflexbewegungen) [8]. In Responderanalysen wurden alle Patienten mit einer Verbesserung um mindestens vier Punkte eingeschlossen.

Für CHOP INTEND-Responder liegt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor. Es besteht ein beträchtlicher Zusatznutzen.
In der ES-Population betrug die Anzahl der CHOP INTEND-Responder in der Nusinersen-Gruppe 71 % verglichen mit 3 % in der BSC-Gruppe. Für den Vergleich von Baseline zu Tag 183, 302 oder 394 war demnach die Responserate, eine klinisch relevante Verbesserung des CHOP INTEND zu erreichen, unter Nusinersen signifikant 26-mal höher als unter BSC (RR = 26,36; 95 %-KI [3,792; 183,183]; p = 0,0009). In der ITT-Population zeigte sich ebenfalls eine signifikant 30-mal höhere Chance für eine klinisch relevante Verbesserung des CHOP INTEND (RR = 29,73; 95 %-KI [4,269; 206,976]; p = 0,0006).

Die Veränderung des CHOP INTEND von Baseline in der ES- und in der ITT-Population unterstützt die Daten der Responseanalyse. Der Behandlungsunterschied in Bezug auf die motorische Funktion von Baseline zu Tag 183, 302 oder 394 war statistisch signifikant verbessert zugunsten von Nusinersen (ES: MW Differenz = 25,09; 95 %-KI [20,884; 29,299]; p < 0,0001; ITT: MW Differenz = 18,66; 95 %-KI [15,419; 21,897]; p < 0,0001).

***Neurologische Funktionen***

Die Subskala 1 des HINE beinhaltet eine neurologische Untersuchung (Haltung, Hirnnervenfunktion, Reflexe, Tonus, Bewegungen). Zudem wird das Verhalten des Patienten (Bewusstsein, soziale Orientierung und emotionaler Zustand) anhand der Subskala 3 erhoben.

Für die Veränderung des HINE (Subskala 1) zur Bewertung der neurologischen Funktionen liegt eine Verbesserung des therapierelevanten Nutzens von Nusinersen vor. Es wird ein Zusatznutzen anhand des Hedges' g-Effektmaßes abgeleitet. Der Behandlungsunterschied in Bezug auf die neurologische Funktion von Baseline zu Tag 183, 302 oder 394 in der ES- und der ITT-Population war statistisch signifikant verbessert zugunsten von Nusinersen (ES: Hedges' g = 1,68; 95 %-KI [1,100; 2,248]; p < 0,0001; ITT: Hedges' g = 1,30; 95 %-KI [0,886; 1,708]; p < 0,0001).

Für die Veränderung des HINE (Subskala 3) für die Bewertung der sozialen Orientierung und des emotionalen Zustandes liegt eine Verbesserung des therapierelevanten Nutzens von Nusinersen vor. Es wird ebenfalls ein Zusatznutzen anhand des Hedges' g-Effektmaßes abgeleitet. Der Behandlungsunterschied in Bezug von Baseline zu Tag 183, 302 oder 394 in der ES- und der ITT-Population war statistisch signifikant verbessert zugunsten von Nusinersen (ES: Hedges' g = 0,84; 95 %-KI [0,308; 1,359]; p = 0,0019; ITT: Hedges' g = 0,68; 95 %-KI [0,290; 1,062]; p = 0,0006).

**Sicherheit**

***Therapieabbrüche aufgrund von UEs***

Für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs" liegt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor. Es besteht ein beträchtlicher Zusatznutzen.
Insgesamt wurde bei 16 % der Patienten unter Nusinersen und 39 % der Patienten unter BSC ein Therapieabbruch aufgrund eines UEs beobachtet (RR = 0,42; 95 %-KI [0,222; 0,780]; p = 0,0062). Alle UEs, die zu einem Therapieabbruch führten, waren tödliche UEs. Demnach war das Risiko einen Therapieabbruch aufgrund eines UEs zu erleiden unter Nusinersen-Behandlung statistisch signifikant um 58 % geringer im Vergleich zu einer BSC-Behandlung.

***SUEs***

Für den Endpunkt „SUEs" liegt eine bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor. Es besteht ein geringer Zusatznutzen.
Insgesamt erlitten 76 % der Patienten der Nusinersen-Gruppe im Vergleich zu 95 % der Patienten unter BSC ein SUE (RR = 0,80; 95 %-KI [0,696; 0,923]; p = 0,0020). Demnach war das Risiko eines SUEs unter Nusinersen-Behandlung statistisch signifikant um 20 % geringer im Vergleich zu einer BSC-Behandlung.

**Sensitivitätsanalysen**

Es ergaben sich aus den a priori geplanten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „HINE-Responder" keine abweichenden Ergebnisse. Die Daten sind als robust einzustufen.

### Subgruppenanalysen

Es wurden fünf Merkmale auf Effektmodifikationen untersucht: „Alter bei Symptombeginn (≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen)“, „Krankheitsdauer (≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen)“, „Geographische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum)“, „Geschlecht“ und „Alter bei der 1. Dosis (< 180 Tage vs. ≥ 180 Tage)“. Ein aus Interaktionstests resultierender p-Wert < 0,2 wird als Hinweis und ein p-Wert < 0,05 als Beleg unterschiedlicher Effekte eingestuft. Liegt mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vor, wird der Gesamtschätzer auf Studienebene berichtet.

Der Entwurf des neuen Methodenpapiers 5.0 weist darauf hin, dass Subgruppenanalysen bei binären Daten regelhaft nur dann durchzuführen sind, falls mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind [9]. Darüber hinaus sind die nachfolgenden Subgruppenergebnisse für binäre Variablen kritisch zu betrachten, da sie einen p-Wert von 0,2 im Interaktionstest heranziehen. Im derzeit Entwurf des neuen Methodenpapiers 5.0 wird ein Wert von 0,05 diskutiert. Es werden in Tabelle 4-2 nur die Subgruppenmerkmale zusammenfassend dargestellt, die mindestens einen Hinweis auf Effektmodifikation zeigten (Interaktionstest p < 0,2) und für die ein Zusatznutzen in der vorliegenden Nutzenbewertung abgeleitet wird (Tabelle 4-1). Eine Darstellung aller Subgruppenergebnisse findet sich unter Abschnitt 4.3.1.3.2.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Subgruppenergebnisse der Studie ENDEAR mit einem Hinweis auf Effektmodifikation

| | | **BSC N = 41** | **Nusinersen N = 80** |
|---|---|---|---|
| **Überlebensrate** | | | |
| **Alter bei Symptombeginn** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,0775 (RR); 0,0520 (OR); 0,0606 (ARR) | | | |
| ≤ 12 Wochen | n (%) | 32 (100) | 72 (100) |
| | # Überlebende (%) | 18 (56) | 62 (86) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | **1,53 [1,112; 2,107] p = 0,0090** | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | **4,82 [1,835; 12,675] p = 0,0014** | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,30 [0,109; 0,488] p = 0,0020** | |
| > 12 Wochen | n (%) | 9 (100) | 8 (100) |
| | # Überlebende (%) | 7 (78) | 5 (63) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 0,80 [0,424; 1,525] p = 0,5033 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 0,48 [0,057; 3,990] p = 0,4939 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | -0,15 [-0,584; 0,279] p = 0,4879 | |

| | | **BSC N = 41** | **Nusinersen N = 80** |
|---|---|---|---|
| **Alter bei der 1. Dosis** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,1571 (RR); 0,0972 (OR); 0,1141 (ARR) | | | |
| < 180 Tage | n (%) | 16 (100) | 49 (100) |
| | # Überlebende (%) | 8 (50) | 43 (88) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | **1,76 [1,063; 2,897] p = 0,0278** | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | **7,17 [1,953; 26,296] p = 0,0030** | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,38 [0,116; 0,639] p = 0,0047** | |
| ≥ 180 Tage | n (%) | 25 (100) | 31 (100) |
| | # Überlebende (%) | 17 (68) | 24 (77) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 1,14 [0,819; 1,583] p = 0,4401 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 1,61 [0,491; 5,301] p = 0,4306 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,09 [-0,141; 0,329] p = 0,4316 | |
| **Zeit bis zum Tod** | | | |
| **Alter bei Symptombeginn** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,0207 | | | |
| ≤ 12 Wochen | n (%) | 32 (100) | 72 (100) |
| | # Verstorbene (%) | 14 (44) | 10 (14) |
| | Median [95 %-KI] | n/a [13,6, n/a] | n/a [n/a, n/a] |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | **0,255 [0,1130; 0,5749] p = 0,0010** | |
| > 12 Wochen | n (%) | 9 (100) | 8 (100) |
| | # Verstorbene (%) | 2 (22) | 3 (38) |
| | Median [95 %-KI] | n/a [23,1; n/a] | 30,6 [0,9; n/a] |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | 2,643 [0,4314; 16,1850] p = 0,2933 | |
| **Alter bei der 1. Dosis** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,0880 | | | |
| < 180 Tage | n (%) | 16 (100) | 49 (100) |
| | # Verstorbene (%) | 8 (50) | 6 (12) |
| | Median [95 %-KI] | 40,3 [11,3; n/a] | n/a [n/a; n/a] |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | **0,197 [0,0681; 0,5681] p = 0,0027** | |

| | | **BSC N = 41** | **Nusinersen N = 80** |
|---|---|---|---|
| ≥ 180 Tage | n (%) | 25 (100) | 31 (100) |
| | # Verstorbene (%) | 8 (32) | 7 (23) |
| | Median [95 %-KI] | n/a [23,1; n/a] | n/a [n/a; n/a] |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | 0,686 [0,2487; 1,8933] p = 0,4671 | |
| **Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung** | | | |
| **Krankheitsdauer** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,0201 | | | |
| ≤ 12 Wochen | n (%) | 18 (100) | 34 (100) |
| | # Tod/Beatmung (%) | 12 (67) | 6 (18) |
| | Median [95 %-KI] | 25,4 [13,1; 40,3] | n/a [n/a; n/a] |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | **0,172 [0,0635; 0,4650] p = 0,0005** | |
| > 12 Wochen | n (%) | 23 (100) | 46 (100) |
| | # Tod/Beatmung (%) | 16 (70) | 25 (54) |
| | Median [95 %-KI] | 19,1 [12,1; 27,1] | 30,6 [12,0; n/a] |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | 0,745 [0,3976; 1,3971] p = 0,3591 | |
| **Geographische Region** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,0039 | | | |
| Nordamerika | n (%) | 22 (100) | 38 (100) |
| | # Tod/Beatmung (%) | 16 (73) | 16 (42) |
| | Median [95 %-KI] | 23,1 [13,6; 33,6] | n/a [30,6; n/a] |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | 0,501 [0,2500; 1,0054] p = 0,0518 | |
| Europa | n (%) | 17 (100) | 30 (100) |
| | # Tod/Beatmung (%) | 10 (59) | 14 (47) |
| | Median [95 %-KI] | 22,6 [12,1; n/a] | 30,6 [14,4; n/a] |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | 0,710 [0,3135; 1,6071] p = 0,4110 | |
| Asien-Pazifik-Raum | n (%) | 2 (100) | 12 (100) |
| | # Tod/Beatmung (%) | 2 (100) | 1 (8) |
| | Median [95 %-KI] | 2,9 [2,9; 7,6] | n/a [n/a; n/a] |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |

| | | **BSC N = 41** | **Nusinersen N = 80** |
|---|---|---|---|
| | HR [95 %-KI] p-Wert | 0,000 [n/a; n/a] p = n/a | |
| **Geschlecht** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,0135 | | | |
| Männlich | n (%) | 17 (100) | 37 (100) |
| | # Tod/Beatmung (%) | 9 (53) | 18 (49) |
| | Median [95 %-KI] | 33,6 [13,1; n/a] | 36,3 [10,0; n/a] |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | 0,964 [0,4325; 2,1497] p = 0,9290 | |
| Weiblich | n (%) | 24 (100) | 43 (100) |
| | # Tod/Beatmung (%) | 19 (79) | 13 (30) |
| | Median [95 %-KI] | 19,0 [11,3; 24,3] | n/a [39,1; n/a] |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | **0,246 [0,1204; 0,5007] p = 0,0001** | |
| **Alter bei der 1. Dosis** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,0322 | | | |
| < 180 Tage | n (%) | 16 (100) | 49 (100) |
| | # Tod/Beatmung (%) | 12 (75) | 15 (31) |
| | Median [95 %-KI] | 14,3 [10,0; 40,3] | n/a [39,1; n/a] |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | **0,283 [0,1311; 0,6092] p = 0,0013** | |
| ≥ 180 Tage | n (%) | 25 (100) | 31 (100) |
| | # Tod/Beatmung (%) | 16 (64) | 16 (52) |
| | Median [95 %-KI] | 24,3 [15,1; n/a] | 30,6 [12,0; n/a] |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | 0,832 [0,4156; 1,6649] p = 0,6030 | |
| **Zeit bis zur Beatmung** | | | |
| **Krankheitsdauer** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests:0,1240 | | | |
| ≤ 12 Wochen | n (%) | 16 (100) | 30 (100) |
| | # Beatmung (%) | 15 (94) | 19 (63) |
| | Median [95 %-KI] | 8,1 [5,0; 12,0] | 31,6 [7,6; 40,4] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | **0,302 [0,1379; 0,6597] p = 0,0027** | |
| > 12 Wochen | n (%) | 19 (100) | 29 (100) |
| | # Beatmung (%) | 15 (79) | 19 (66) |

| | | **BSC N = 41** | **Nusinersen N = 80** |
|---|---|---|---|
| | Median [95 %-KI] | 12,6 [4,6; 15,9] | 8,4 [4,0; 44,1] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | 0,904 [0,4573; 1,7866] p = 0,7713 | |
| **Geographische Region** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,0039 | | | |
| Nordamerika | n (%) | 16 (100) | 24 (100) |
| | # Beatmung (%) | 14 (88) | 21 (88) |
| | Median [95 %-KI] | 12,6 [3,1; 15,7] | 4,7 [2,4; 9,7] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | 1,019 [0,5066; 2,0501] p = 0,9576 | |
| Europa | n (%) | 17 (100) | 23 (100) |
| | # Beatmung (%) | 14 (82) | 14 (61) |
| | Median [95 %-KI] | 9,1 [6,4; 13,3] | 15,9 [6,0; 41,0] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | 0,572 [0,2673; 1,2233] p = 0,1497 | |
| Asien-Pazifik-Raum | n (%) | 2 (100) | 12 (100) |
| | # Beatmung (%) | 2 (100) | 3 (25) |
| | Median [95 %-KI] | 1,0 [1,0; 4,6] | 44,1 [8,4; n/a] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | **0,053 [0,0047; 0,5999] p = 0,0176** | |
| **Geschlecht** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,1015 | | | |
| Männlich | n (%) | 15 (100) | 26 (100) |
| | # Beatmung (%) | 13 (87) | 20 (77) |
| | Median [95 %-KI] | 12,6 [1,7; 13,3] | 6,9 [3,4; 15,0] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | 0,910 [0,4450; 1,8602] p = 0,7957 | |
| Weiblich | n (%) | 20 (100) | 33 (100) |
| | # Beatmung (%) | 17 (85) | 18 (55) |
| | Median [95 %-KI] | 8,1 [4,6; 15,7] | 37,3 [9,6; 45,3] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | **0,413 [0,2076; 0,8204] p = 0,0116** | |
| **Alter bei der 1. Dosis** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,0974 | | | |
| < 180 Tage | n (%) | 15 (100) | 40 (100) |
| | # Beatmung (%) | 13 (87) | 25 (63) |
| | Median [95 %-KI] | 8,1 [5,0; 12,0] | 31,6 [8,4; 40,4] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | **0,339 [,1594; 0,7200] p = 0,0049** | |
| ≥180 Tage | n (%) | 20 (100) | 19 (100) |
| | # Beatmung (%) | 17 (85) | 13 (68) |

| | | **BSC N = 41** | **Nusinersen N = 80** |
|---|---|---|---|
| | Median [95 %-KI] | 12,6 [4,6; 18,1] | 6,0 [3,4; 9,7] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | 1,060 [0,5113; 2,1966] p = 0,8760 | |
| **Anzahl der Patienten ohne Beatmung** | | | |
| **Anzahl der Patienten in der Analyse[1]** | | **35** | **59** |
| **Geographische Region** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,9297 (RR), 0,7275 (OR), 0,0823 (ARR) | | | |
| Nordamerika | n (%) | 16 (100) | 24 (100) |
| | # ohne Beatmung (%) | 0 (0) | 1 (4) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,03 [-0,092; 0,154] p = 0,6258 | |
| Europa | n (%) | 17 (100) | 23 (100) |
| | # ohne Beatmung (%) | 1 (6) | 5 (22) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,16 [-0,044; 0,361] p = 0,1245 | |
| Asien-Pazifik-Raum | n (%) | 2 (100) | 12 (100) |
| | # ohne Beatmung | 0 (0) | 9 (75) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,56 [0,078; 1,050] p = 0,0228** | |
| **Geschlecht** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,7532 (RR), 0,6512 (OR), 0,0834 (ARR) | | | |
| Männlich | n (%) | 15 (100) | 26 (100) |
| | # ohne Beatmung (%) | 0 (0) | 3 (12) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,10 [-0,054; 0,251] p = 0,2067 | |
| Weiblich | n (%) | 20 (100) | 33 (100) |
| | # ohne Beatmung (%) | 1 (5) | 12 (36) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,31 [0,124; 0,504] p = 0,0012** | |
| **ES: HINE-Responder (Subskala 2)** | | | |
| **Anzahl der Patienten in ES[2]** | | **37** | **73** |
| **Krankheitsdauer** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,7709 (RR); 0,4612 (OR); 0,0004 (ARR) | | | |
| ≤ 12 Wochen | n (%) | 16 (100) | 32 (100) |
| | # Responder (%) | 0 (0) | 24 (75) |

| | | **BSC N = 41** | **Nusinersen N = 80** |
|---|---|---|---|
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,71 [0,544; 0,882] p < 0,0001** | |
| > 12 Wochen | n (%) | 21 (100) | 41 (100) |
| | # Responder (%) | 0 (0) | 13 (32) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,30 [0,144; 0,453] p = 0,0001** | |
| **Geschlecht** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,6552 (RR); 0,4976 (OR); 0,0335 (ARR) | | | |
| Männlich | n (%) | 15 (100) | 33 (100) |
| | # Responder (%) | 0 (0) | 12 (36) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,34 [0,153; 0,520] p = 0,0003** | |
| Weiblich | n (%) | 22 (100) | 40 (100) |
| | # Responder (%) | 0 (0) | 25 (63) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,60 [0,440; 0,760] p < 0,0001** | |
| **Alter bei der 1. Dosis** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 09734 (RR); 0,8245 (OR); 0,1221 (ARR) | | | |
| < 180 Tage | n (%) | 15 (100) | 44 (100) |
| | # Responder (%) | 0 (0) | 26 (59) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,56 [0,391; 0,725] p < 0,0001** | |
| ≥ 180 Tage | n (%) | 22 (100) | 29 (100) |
| | # Responder (%) | 0 (0) | 11 (38) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,36 [0,178; 0,545] p = 0,0001** | |
| **ITT: HINE-Responder (Subskala 2)** | | | |
| **Krankheitsdauer** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,0050 (ARR) | | | |
| ≤ 12 Wochen | n (%) | 18 (100) | 34 (100) |
| | # Responder (%) | 0 (0) | 24 (71) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,67 [0,506; 0,842] p < 0,0001** | |

| | | **BSC N = 41** | **Nusinersen N = 80** |
|---|---|---|---|
| > 12 Wochen | n (%) | 23 (100) | 46 (100) |
| | # Responder (%) | 0 (0) | 17 (37) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,35 [0,202; 0,501] p < 0,0001** | |
| **Geschlecht** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,0326 (ARR) | | | |
| Männlich | n (%) | 17 (100) | 37 (100) |
| | # Responder (%) | 0 (0) | 14 (38) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,35 [0,182; 0,526] p < 0,0001** | |
| Weiblich | n (%) | 24 (100) | 43 (100) |
| | # Responder (%) | 0 (0) | 27 (63) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,61 [0,452; 0,758] p < 0,0001** | |
| **ES: CHOP INTEND-Responder** | | | |
| **Anzahl der Patienten in ES[2]** | | **37** | **73** |
| **Alter bei Symptombeginn** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,5132 (RR); 0,2821 (OR); 0,0426 (ARR) | | | |
| ≤ 12 Wochen | n (%) | 29 (100) | 65 (100) |
| | # Responder (%) | 1 (3) | 49 (75) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,72 [0,595; 0,843] p < 0,0001** | |
| > 12 Wochen | n (%) | 8 (100) | 8 (100) |
| | # Responder (%) | 0 (0) | 3 (38) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,33 [-0,019; 0,685] P = 0,0634 | |
| **Krankheitsdauer** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,6101 (RR); 0,2824 (OR); 0,0102 (ARR) | | | |
| ≤ 12 Wochen | n (%) | 16 (100) | 32 (100) |
| | # Responder (%) | 0 (0) | 28 (88) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,83 [0,692; 0,976] p < 0,0001** | |
| > 12 Wochen | n (%) | 21 (100) | 41 (100) |
| | # Responder (%) | 1 (5) | 24 (59) |

| | | **BSC N = 41** | **Nusinersen N = 80** |
|---|---|---|---|
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,54 [0,362; 0,714] p < 0,0001** | |
| **Alter bei der 1. Dosis** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,6944 (RR); 0,4602 (OR); 0,0857 (ARR) | | | |
| < 180 Tage | n (%) | 15 (100) | 44 (100) |
| | # Responder (%) | 0 (0) | 35 (80) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,76 [0,611; 0,9604] p < 0,0001** | |
| ≥ 180 Tage | n (%) | 22 (100) | 29 (100) |
| | # Responder (%) | 1 (5) | 17 (59) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,54 [0,102 [0,341; 0,740] p < 0,0001** | |
| **ITT: CHOP INTEND-Responder** | | | |
| **Alter bei Symptombeginn** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,0343 (ARR) | | | |
| ≤ 12 Wochen | n (%) | 32 (100) | 72 (100) |
| | # Responder (%) | 1 (3) | 55 (76) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,73 [0,617; 0,848] p < 0,0001** | |
| > 12 Wochen | n (%) | 9 (100) | 8 (100) |
| | # Responder (%) | 0 (0) | 3 (38) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,34 [-0,007; 0,685] p = 0,0549 | |
| **Krankheitsdauer** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,0092 (ARR) | | | |
| ≤ 12 Wochen | n (%) | 18 (100) | 34 (100) |
| | # Responder (%) | 0 (0) | 30 (88) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,85 [0,713; 0,977] p < 0,0001** | |
| > 12 Wochen | n (%) | 23 (100) | 46 (100) |
| | # Responder (%) | 1 (4) | 28 (61) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,57 [0,401; 0,729] p < 0,0001** | |

| | | **BSC N = 41** | **Nusinersen N = 80** |
|---|---|---|---|
| **Alter bei der 1. Dosis** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,1151 (ARR) | | | |
| < 180 Tage | n (%) | 16 (100) | 49 (100) |
| | # Responder (%) | 0 (0) | 39 (80) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,76 [0,622; 0,899] p < 0,0001** | |
| ≥ 180 Tage | n (%) | 25 (100) | 31 (100) |
| | # Responder (%) | 1 (4) | 19 (61) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,57 [0,385; 0,761] p < 0,0001** | |
| **Therapieabbrüche aufgrund von UEs** | | | |
| **Alter bei Symptombeginn** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,0495 (RR); 0,0520 (OR); 0,0606 (ARR) | | | |
| ≤ 12 Wochen | n (%) | 32 (100) | 72 (100) |
| | # Therapieabbrüche (%) | 14 (44) | 10 (14) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | **0,32 [0,158; 0,637] p = 0,0012** | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | **0,21 [0,079; 0,545] p = 0,0014** | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **-0,30 [-0,488; -0,109] p = 0,0020** | |
| > 12 Wochen | n (%) | 9 (100) | 8 (100) |
| | # Therapieabbrüche (%) | 2 (22) | 3 (38) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 1,69 [0,371; 7,675] p = 0,4984 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 2,10 [0,251; 17,594] p = 0,4939 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,15 [-0,279; 0,584] p = 0,4879 | |
| **Alter bei der 1. Dosis** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,0961 (RR); 0,0972 (OR); 0,1141 (ARR) | | | |
| < 180 Tage | n (%) | 16 (100) | 49 (100) |
| | # Therapieabbrüche (%) | 8 (50) | 6 (12) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | **0,24 [0,100; 0,600] p = 0,0021** | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | **0,14 [0,038; 0,512] p = 0,0030** | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **-0,38 [-0,639; -0,116] p = 0,0047** | |

| | | **BSC N = 41** | **Nusinersen N = 80** |
|---|---|---|---|
| ≥ 180 Tage | n (%) | 25 (100) | 31 (100) |
| | # Therapieabbrüche (%) | 8 (32) | 7 (23) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 0,71 [0,297; 1,679] p = 0,4305 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 0,62 [0,189; 2,036] p = 0,4306 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | -0,09 [-0,329; 0,141] p = 0,4316 | |

[1] Beinhaltet alle Patienten, die keine Beatmung zu Baseline erhielten.
[2] Von den 110 Patienten im ES, verstarben 29 Patienten [13 Patienten (18 %) in der Nusinersen-Gruppe und 16 Patienten (43 %) unter BSC]. Drei Patienten schieden aus der Studie aus anderen Gründen aus [2 Patienten (3 %) der Nusinersen-Gruppe und 1 Patient (3 %) unter BSC]. Diese wurden nicht in der Analyse berücksichtigt.
BSC = Best Supportive Care, N = Gesamtanzahl der Patienten in der ITT-Population, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion, n = Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe, KI = Konfidenzintervall, HR = Hazard Ratio, n/a = not applicable, HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, ES = Efficacy Set, CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, UE = Unerwünschte Ereignisse
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Für das Merkmal „**Alter bei Symptombeginn**“ zeigte sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei den Endpunkten „Überlebensrate“, „Zeit bis zum Tod“, „CHOP INTEND-Responder (ES und ITT)“ und „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“.
Ein signifikantes Ergebnis zugunsten von Nusinersen war bei allen Endpunkten für die Subgruppe ≤ 12 Wochen bei Symptombeginn nachweisbar. Das Fehlen einer statistischen Signifikanz in der Gruppe > 12 Wochen bei Symptombeginn kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

Für das Merkmal „**Krankheitsdauer**“ zeigte sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei den Endpunkten „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“, „Zeit bis zur Beatmung“, „HINE-Responder (Subskala 2) (ES und ITT)“ und „CHOP INTEND-Responder (ES und ITT)“.
Für die Endpunkte „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ und „Zeit bis zur Beatmung“ zeigte sich jeweils ein signifikantes Ergebnis zugunsten von Nusinersen für die Subgruppen ≤ 12 Wochen Krankheitsdauer. Das Fehlen einer statistischen Signifikanz in der Gruppe > 12 Wochen Krankheitsdauer kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden. Bei den Endpunkten „HINE-Responder“ und „CHOP INTEND-Responder (ES und ITT)“ zeigten beide Subgruppen einen gleichgerichteten, statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Nusinersen.

Für das Merkmal „**Geographische Region**“ zeigte sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei den Endpunkten „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“, „Zeit bis zur Beatmung“ und „Anzahl der Patienten ohne Beatmung“.
Für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ ergab sich in keiner der Subgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Endpunkte „Zeit bis zur Beatmung“ und „Anzahl der Patienten ohne Beatmung“ ergab sich ein signifikantes Ergebnis zugunsten von Nusinersen für die Subgruppen der Patienten

aus dem Asien-Pazifik-Raum. Das Fehlen einer statistischen Signifikanz bei Nordamerikanern und Europäern kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

Für das Merkmal „**Geschlecht**“ zeigte sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei den Endpunkten „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“, „Zeit bis zur Beatmung“, „Anzahl der Patienten ohne Beatmung“ und „HINE-Responder (Subskala 2) (ES und ITT)“.
Ein signifikantes Ergebnis zugunsten von Nusinersen war bei den Endpunkten „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“, „Zeit bis zur Beatmung“ und „Anzahl der Patienten ohne Beatmung“ für weibliche Patienten nachweisbar. Das Fehlen einer statistischen Signifikanz für männliche Patienten kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden. Hingegen zeigte sich beim Endpunkt „HINE-Responder (Subskala 2)“ sowohl bei männlichen als auch weiblichen Patienten ein gleichgerichteter, signifikanter Effekt zugunsten von Nusinersen.

Für das Merkmal „**Alter bei der 1. Dosis**“ zeigte sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei den Endpunkten „Überlebensrate“, „Zeit bis zum Tod“, „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“, „Zeit bis zur Beatmung“, „HINE-Responder (Subskala 2) (ES)“ „CHOP INTEND-Responder (ES und ITT)“, und „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“.
Ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Nusinersen wiesen diejenigen Patienten mit einem Alter < 180 Tage bei der 1. Dosis auf. Das Fehlen einer statistischen Signifikanz in der Gruppe der Patienten mit einem Alter ≥ 180 Tage bei der 1. Dosis kann nicht als das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden. Bei den Endpunkten „HINE-Responder (Subskala 2) (ES)“ und „CHOP INTEND-Responder (ES und ITT)“ zeigten sowohl Patienten mit einem Alter < 180 Tage bei der 1. Dosis als Patienten ≥ 180 Tage bei der 1. Dosis einen gleichgerichteten, signifikanten Effekt zugunsten von Nusinersen.

Eine abschließende Bewertung der dargestellten Effektmodifikationen ist aufgrund kleiner Stichproben in verschiedenen Subgruppen, einem Ungleichgewicht zwischen den Subgruppen und der steigenden Anzahl statistischer Tests nicht möglich. All diese Faktoren erhöhen die Wahrscheinlichkeit für Zufallsbefunde (falschpositive Resultate). Subgruppenanalysen sollten ohnehin mit Vorsicht interpretiert werden, da sie nur Anhaltspunkte liefern [10].

**Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen anhand der Studie ENDEAR**

In der Auswertung zeigt sich sowohl in der ES-, als auch in der ITT-Population ein Vorteil für Nusinersen im Vergleich zu BSC. Der Zusatznutzen von Nusinersen basiert auf signifikanten Ergebnissen aus der Dimension „Mortalität“ mit den Endpunkten „Überlebensrate“ und „Zeit bis zum Tod“. In der Dimension „Morbidität“ zeigten sich signifikante Ergebnisse zugunsten Nusinersen bei den Endpunkten „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“, „Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung“, „Zeit bis zur Beatmung“, „Anzahl der Patienten ohne Beatmung“, „HINE-Responder (Subskala 2)“, „CHOP INTEND-Responder“,

„Veränderung des HINE (Subskala 1)“ sowie „Veränderung des HINE (Subskala 3)“. In der Dimension „Sicherheit“ konnten signifikante Ergebnisse für die Endpunkte „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ und „SUEs“ gezeigt werden.

Für Nusinersen ergibt sich in der Zusammenfassung der Ergebnisse [erheblicher Zusatznutzen in den Dimensionen Mortalität und Morbidität; beträchtlicher Zusatznutzen in der Dimension Sicherheit] daher **ein erheblicher Zusatznutzen** für Patienten mit infantiler SMA. Damit zeigt sich eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens von Nusinersen gegenüber BSC.

### 4.1.2 CHERISH (CS4)-Studie

**Methodik der CHERISH-Studie**

Im Rahmen der CHERISH-Studie wurde die Gleichheit (Nullhypothese) von 12 mg Nusinersen und BSC und Scheinbehandlung und BSC (im Folgenden BSC-Gruppe genannt) untersucht, anhand der auch Überlegenheit abgeleitet werden kann. Die Studie bestand aus einer 28-tägigen Screeningphase und einer anschließenden 9-monatigen Behandlungs- bzw. 6-monatigen Follow-up-Phase. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 in die Behandlungsarme Nusinersen oder BSC randomisiert. Die Verabreichung der 12-mg-Dosis von Nusinersen oder Scheinintervention erfolgte an den Studientagen 1, 29 und 85, gefolgt von einer Erhaltungsdosis an Studientag 274. Nusinersen wurde intrathekal mittels LP verabreicht. Der BSC-Gruppe wurde eine Scheinintervention verabreicht. Diese beinhaltete einen Nadelstich, aber keine LP am unteren Rücken. Die Verweildauer im Behandlungsraum sowie die Wundversorgung waren identisch mit dem Vorgehen in der Nusinersen-Gruppe. Die Follow-up-Phase begann nach der letzten Verabreichung von Nusinersen oder BSC an Tag 274 bis Tag 456 ± 7 Tage. Die gesamte Studiendauer pro Studienteilnehmer betrug 15 Monate. Die Studie wurde an 24 Zentren in 10 Ländern durchgeführt.

Die vorgelegte Analyse zeigt die Ergebnisse von 42 Patienten in der BSC-Gruppe und 84 Patienten in der Nusinersen-Gruppe. Die Ergebnisse werden für die vier patientenrelevanten Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit dargestellt.

**Mortalität**

Die Dimension Mortalität wird über die Erfassung von Todesfällen abgebildet. Zudem wurde die Zeit bis zum Tod erhoben.

**Morbidität**

Die Beurteilung der Morbidität erfolgt insgesamt über sieben Endpunkte:

1. Anzahl der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded (HFMSE),
2. Veränderung des HFMSE im Vergleich zu Baseline,
3. Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß World Health Organization (WHO),
4. Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient gemäß WHO,
5. Anzahl der Patienten, die frei stehen können,
6. Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können,

7. Veränderung des Revised Upper Limb Module (RULM)-Test im Vergleich zu Baseline.

**Lebensqualität**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird zudem anhand des Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) beurteilt. Die Belastung der Eltern/des Erziehungsberechtigten wird anhand der Veränderung des Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease (ACEND) im Vergleich zu Baseline evaluiert.

**Sicherheit**

Eine Dokumentation der Sicherheit erfolgt über die Endpunkte „Häufigkeit von Hospitalisierungen“, „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse“, „UEs“, „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ sowie „SUEs“.

**Sensitivitätsanalysen**

Die Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Veränderung des HFMSE [Alternative Analysemethode mit Mixed Effects Model with Repeated Measures (MMRM)]“, „Veränderung des HFMSE [Alternative Patientenpopulation: nur Patienten mit einer Bewertung zu 15 Monaten]“ und „Veränderung des HFMSE [Alternative Patientenpopulation: last observation carried forward (LOCF)]“ waren im statistischen Analyseplan der Studie CHERISH a priori spezifiziert.

**Subgruppenanalysen**

Die Ergebnisse der Studie wurden hinsichtlich klinischer und demographischer Effektmodifikatoren untersucht. Um eine Effektmodifikation der drei Faktoren „Alter bei Screening (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)“, „Krankheitsdauer (Zeit von Symptombeginn bis Screening; < 25 Monate, ≥ 25 Monate bis < 44 Monate, ≥ 44 Monate)“ und „Geographische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum)“ beurteilen zu können, wurden a priori spezifizierte Subgruppenanalysen durchgeführt. Zudem wurden der Effektmodifikator „Geschlecht“ in post hoc spezifizierten Subgruppenanalysen untersucht.

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studien- und auf Endpunktebene entsprechend der Methodik des IQWiG und der VerfO des G-BA beschrieben [3; 6]. Dazu wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte systematisch bewertet. Details zum Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA entspricht die randomisierte Studie CHERISH der Evidenzstufe Ib. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie als „niedrig“ eingestuft. Sie ist damit

für eine valide Beurteilung des Zusatznutzens geeignet. Für die erhobenen patientenrelevanten Endpunkte ist eine relevante Verzerrung ebenfalls unwahrscheinlich.

Die eingeschlossene randomisierte kontrollierte Studie wurde anhand der Kriterien des CONSORT-Statements (2010) methodisch charakterisiert. Die Kriterien zur Beurteilung wurden entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-D umfassend dargestellt.

**Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse erfolgt in Tabelle 4-3.

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie CHERISH

| **Dimension**<br><br>**Endpunkt** | **BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84)**<br><br>**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert (Nusinersen vs. BSC)** | **Ergebnis** | **Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/ Schadens** |
|---|---|---|---|
| **Mortalität** | | | |
| Todesfälle | Es ist kein Patient innerhalb der Studie verstorben. | | - |
| Zeit bis zum Tod | Es ist kein Patient innerhalb der Studie verstorben. | | - |
| **Morbidität: Motorik** | | | |
| Anzahl der HFMSE-Responder | Monat 6<br>34,0 vs. 47,6 (% Responder)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 1,40 [0,867; 2,272] p = 0,1681<br>OR: 1,77 [0,815; 3,838] p = 0,1489<br>ARR: 0,14 [-0,043; 0,316] p = 0,1363<br><br>Monat 9<br>28,6 vs. 59,5<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 2,08 [1,251; 3,468] p = 0,0048<br>OR: 3,68 [1,654; 8,172] p = 0,0014<br>ARR: 0,31 [0,137; 0,482] p = 0,0004<br><br>Monat 12<br>24,0 vs. 51,1<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 2,13 [1,192; 3,821] p = 0,0107<br>OR: 3,32 [1,438; 7,672] p = 0,0050<br>ARR: 0,27 [0,102; 0,442] p = 0,0017 | **Signifikante, klinisch relevante Verbesserung der motorischen Fähigkeiten nach 9-, 12- und 15-monatiger Nusinersen-Behandlung.** | **Erheblicher Zusatznutzen** |

| **Dimension**<br><br>**Endpunkt** | **BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84)**<br><br>**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert (Nusinersen vs. BSC)** | | **Ergebnis** | **Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/ Schadens** |
|---|---|---|---|---|
| | Monat 15<br>26,3 vs. 56,8<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 2,17 [1,231; 3,808] p = 0,0073<br>OR: 3,70 [1,582; 8,645] p = 0,0025<br>ARR: 0,31 [0,127; 0,483] p = 0,0008 | | | |
| Veränderung des HFMSE-Scores | Monat 6<br>41 (98) vs. 84 (100) [N (%)]<br>1,83 (3,263) vs. 2,23 (3,345) [MW (SD)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>LS MW Differenz = 0,37 [-0,890; 1,625] p = 0,5639<br><br>Monat 9<br>42 (100) vs.84 (100)<br>0,50 (4,157) vs. 3,23 (4,034)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>LS MW Differenz = 2,70 [1,149; 4,242] p = 0,0008<br><br>Monat 12<br>41 (98) vs. 77 (92)<br>0,44 (4,770) vs. 3,45 (4,447)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>LS MW Differenz = 2,74 [1,019; 4,461] p = 0,0020<br><br>Monat 15<br>34 (81) vs. 66 (79)<br>-0,76 (4,697) vs. 3,97 (4,855)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>LS MW Differenz = 4,42 [2,456; 6,377] p < 0,0001 | | **Signifikante Verbesserung der motorischen Fähigkeiten nach 9-, 12-, und 15-monatiger Nusinersen-Behandlung.** | **Wird unterstützend dargestellt.** |
| Anzahl der Patienten mit neuem motorischen | **ES[1]**<br>Monat 6<br>42 vs. 84 (N) | **ITT**<br>Monat 6<br>4 (10) vs. 11 (13) | Effekt in ES- und ITT-Population zugunsten von Nusinersen, jedoch nicht signifikant. | - |

| **Dimension**<br><br>**Endpunkt** | **BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84)**<br><br>**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert (Nusinersen vs. BSC)** | | **Ergebnis** | **Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/ Schadens** |
|---|---|---|---|---|
| Meilenstein gemäß WHO | 4 (10) vs. 11 (13) [n (%)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 1,38 [0,466; 4,060] p = 0,5643<br>OR: 1,43 [0,427; 4,799] p = 0,5611<br>ARR: 0,04 [-0,079; 0,150] p = 0,5406<br><br>Monat 9<br>42 vs. 84<br>3 (7) vs. 11 (13)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 1,83 [0,540; 6,220] p = 0,3308<br>OR: 1,96 [0,516; 7,440] p = 0,3234<br>ARR: 0,06 [-0,047; 0,166] p = 0,2718<br><br>Monat 12<br>42 vs. 81<br>4 (10) vs. 13 (16)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 1,69 [0,586; 4,849] p = 0,3331<br>OR: 1,82 [0,553; 5,963] p = 0,3252<br>ARR: 0,07 [-0,054; 0,185] p = 0,2843<br><br>Monat 15<br>34 vs. 66<br>2 (6) vs. 13 (20)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 3,35 [0,801; 13,993] p = 0,0977<br>OR: 3,92 [0,831; 18,528] p = 0,0842<br>ARR: 0,14 [0,014; 0,262] p = 0,0294 | *Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 1,38 [0,466; 4,060] p = 0,5643<br>OR: 1,43 [0,427; 4,799] p = 0,5611<br>ARR: 0,04 [-0,079; 0,150] p = 0,5406<br><br>Monat 9<br>3 (7) vs. 11 (13)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 1,83 [0,540; 6,220] p = 0,3308<br>OR: 1,96 [0,516; 7,440] p = 0,3234<br>ARR: 0,06 [-0,047; 0,166] p = 0,2718<br><br>Monat 12<br>4 (10) vs. 13 (15)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 1,63 [0,564; 4,679] p = 0,3683<br>OR: 1,74 [0,530; 5,706] p = 0,3611<br>ARR: 0,06 [-0,058; 0,177] p = 0,3218<br><br>Monat 15<br>2 (5) vs. 13 (15)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 3,25 [0,769; 13,743] p = 0,1091<br>OR: 3,66 [0,786; 17,053] p = 0,0982<br>ARR: 0,11 [0,006; 0,208] p = 0,0369 | | |

| **Dimension**<br><br>**Endpunkt** | **BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84)**<br><br>**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert (Nusinersen vs. BSC)** | | **Ergebnis** | **Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/ Schadens** |
|---|---|---|---|---|
| Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient gemäß WHO | **ES[1]**<br>Monat 6<br>0,07 (0,558) vs. 0,14 (0,385) [MW (SD)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = 0,16 [-0,212; 0,529] p = 0,4022<br><br>Monat 9<br>-0,07 (0,558) vs. 0,15 (0,478)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = 0,45 [0,071; 0,820] p = 0,0196<br><br>Monat 12<br>-0,07 (0,513) vs. 0,21 (0,541)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = 0,53 [0,149; 0,907] p = 0,0063<br><br>Monat 15<br>-0,21 (0,538) vs. 0,21 (0,512)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = 0,80 [0,372; 1,229] p = 0,0002 | **ITT**<br>Monat 6<br>0,10 (0,545 vs. 0,15 (0,391)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = 0,11 [-0,272; 0,486] p = 0,5787<br><br>Monat 9<br>-0,07 (0,565) vs. 0,16 (0,489)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = 0,46 [0,075; 0,837] p = 0,0190<br><br>Monat 12<br>-0,08 (0,526) vs. 0,22 (0,553)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = 0,54 [0,154; 0,931] p = 0,0062<br><br>Monat 15<br>-0,21 (0,538) vs. 0,23 (0,493)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = 0,86 [0,424; 1,288] p = 0,0001 | **Sowohl in ES, als auch in ITT signifikant mehr neue motorische Meilensteine pro Patient nach 9-, 12-, und 15-monatiger Nusinersen-Behandlung.** | **Geringer Zusatznutzen** |
| Anzahl der Patienten, die frei stehen können | **ES[1]**<br>Monat 6<br>42 vs. 84 [N]<br>1 (2) vs. 2 (2) [n (%)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 1,00 [0,093; 10,716] p = 1,000<br>OR: 1,00 [0,088; 11,354] p = 1,000<br>ARR: 0,00 [-0,056; 0,056] p = 1,000<br><br>Monat 9<br>42 vs. 84 | **ITT**<br>Monat 6<br>1 (2) vs. 2 (2)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 1,00 [0,093; 10,716] p = 1,0000<br>OR: 1,00 [0,088; 11,354] p = 1,0000<br>ARR: 0,00 [-0,056; 0,056] p = 1,0000<br><br>Monat 9<br>1 (2) vs. 2 (2)<br>*Nusinersen vs. BSC* | Kein signifikanter Behandlungsunterschied in ES oder ITT. | - |

| **Dimension**<br><br>**Endpunkt** | **BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84)**<br><br>**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert (Nusinersen vs. BSC)** | | **Ergebnis** | **Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/ Schadens** |
|---|---|---|---|---|
| | 1 (2) vs. 2 (2)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 1,00 [0,093; 10,716] p = 1,000<br>OR: 1,00 [0,088; 11,354] p = 1,000<br>ARR: 0,00 [-0,056; 0,056] p = 1,000<br><br>Monat 12<br>42 vs. 81<br>1 (2) vs. 1 (1)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 0,52 [0,033; 8,084] p = 0,6393<br>OR: 0,51 [0,031; 8,405] p = 0,6395<br>ARR: -0,01 [-0,063; 0,041] p = 0,6657<br><br>Monat 15<br>34 vs. 66<br>1 (3) vs. 1 (2)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 0,52 [0,033; 7,984] p = 0,6353<br>OR: 0,51 [0,031; 8,376] p = 0,6355<br>ARR: -0,01 [-0,078; 0,050] p = 0,6622 | RR: 1,00 [0,093; 10,716] p = 1,0000<br>OR: 1,00 [0,088; 11,354] p = 1,0000<br>ARR: 0,00 [-0,056; 0,056] p = 1,0000<br><br>Monat 12<br>1 (2) vs. 1 (1)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 0,50 [0,032; 7,797] p = 0,6209<br>OR: 0,49 [0,030; 8,098] p = 0,6212<br>ARR: -0,01 [-0,064; 0,040] p = 0,6512<br><br>Monat 15<br>1 (3) vs. 1 (2)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 0,50 [0,032; 7,797] p = 0,6209<br>OR: 0,49 [0,030; 8,098] p = 0,6212<br>ARR: -0,01 [-0,064; 0,040] p = 0,6512 | | |
| Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können | **ES[1]**<br>Monat 6<br>42 vs. 84<br>2 (5) vs. 1 (1)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 0,25 [0,023; 2,679] p = 0,2520<br>OR: 0,24 [0,021; 2,737] p = 0,2510<br>ARR: -0,04 [-0,104; 0,033] p = 0,3065 | **ITT**<br>Monat 6<br>2 (5) vs. 1 (1)<br>Nusinersen vs. BSC<br>RR: 0,25 [0,023; 2,679] p = 0,2520<br>OR: 0,24 [0,021; 2,737] p = 0,2510<br>ARR: -0,04 [-0,104; 0,033] p = 0,3065<br><br>Monat 9<br>1 (2) vs. 0 (0) | Kein signifikanter Behandlungsunterschied in ES oder ITT. | - |

| **Dimension**<br><br>**Endpunkt** | **BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84)**<br><br>**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert (Nusinersen vs. BSC)** | | **Ergebnis** | **Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/ Schadens** |
|---|---|---|---|---|
| | Monat 9<br>42 vs. 84<br>1 (2) vs. 0 (0)<br>RR: 0,17 [0,007; 4,053] p = 0,2725<br>OR: 0,16 [0,007; 4,106] p = 0,2710<br>ARR: -0,03 [-0,086; 0,028] p = 0,3204<br><br>Monat 12<br>42 vs. 81<br>1 (2) vs. 2 (2)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 1,04 [0,097; 11,109] p = 0,9760<br>OR: 1,04 [0,091; 11,789] p = 0,9760<br>ARR: 0,00 [-0,056; 0,058] p = 0,9759<br><br>Monat 15<br>34 vs. 66<br>0 (0) vs. 1 (2)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 1,57 [0,066; 37,475] p = 0,7815<br>OR: 1,58 [0,063; 39,828] p = 0,7811<br>ARR: 0,01 [-0,045; 0,061] p = 0,7641 | Nusinersen vs. BSC<br>RR: 0,17 [0,007; 4,053] p = 0,2725<br>OR: 0,16 [0,007; 4,106] p = 0,2710<br>ARR: -0,03 [-0,086; 0,028] p = 0,3204<br><br>Monat 12<br>1 (2) vs. 2 (2)<br>Nusinersen vs. BSC<br>RR: 1,00 [0,093; 10,716] p = 1,0000<br>OR: 1,00 [0,088; 11,354] p = 1,0000<br>ARR: 0,00 [-0,056; 0,056] p = 1,0000<br><br>Monat 15<br>1 (2) vs. 1 (1)<br>Nusinersen vs. BSC<br>RR: 0,50 [0,032; 7,797] p = 0,6209<br>OR: 0,49 [0,030; 8,098] p = 0,6212<br>ARR: -0,01 [-0,064; 0,040] p = 0,6512 | | |
| Veränderung des RULM-Scores | Monat 6<br>41 vs. 83 [N]<br>0,78 (2,734) vs. 2,25 (3,084) [MW (SD)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = 0,50 [0,115; 0,873] p = 0,0106<br><br>Monat 9<br>42 vs. 83<br>1,14 (3,097) vs. 3,04 (3,607)<br>*Nusinersen vs. BSC* | | **Signifikante Verbesserung der Armfunktion unter Nusinersen.** | **Geringer Zusatznutzen** |

| **Dimension**<br><br>**Endpunkt** | **BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84)**<br><br>**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert (Nusinersen vs. BSC)** | **Ergebnis** | **Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/ Schadens** |
|---|---|---|---|
| | Hedges' g = 0,55 [0,171; 0,926] p = 0,0044<br><br>Monat 12<br>41 vs. 76<br>1,02 (3,134) vs. 3,71 (4,052)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = 0,71 [0,322; 1,104] p = 0,0003<br><br>Monat 15<br>34 vs. 65<br>1,91 (2,906) vs. 4,38 (4,866)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = 0,57 [0,151; 0,996] p = 0,0078 | | |
| **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** | | | |
| Veränderung des ACEND-Scores | 15 Monate[2]<br>Bewegung<br>Hedges' g = 0,64 [0,211; 1,060] p = 0,0033<br>Fortbewegung<br>Hedges' g = 0,48 [0,061; 0,902] p = 0,0248 | **Signifikante Verbesserung der Belastung der Eltern/Erziehungsberechtigten in den Bereichen Bewegung und Fortbewegung unter Nusinersen.** | **Geringer Zusatznutzen** |
| Veränderung des PedsQL-Scores | Es zeigten sich signifikante Ergebnisse bei den Fragebögen der Kinder in den Bereichen Schule/Kindergarten und im sozialen Bereich, jedoch mit einer geringen Rücklaufquote an Fragebögen < 70 %. | | - |

| **Dimension**<br><br>**Endpunkt** | **BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84)**<br><br>**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert (Nusinersen vs. BSC)** | **Ergebnis** | **Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/ Schadens** |
|---|---|---|---|
| **Sicherheit: Nebenwirkungen** | | | |
| Häufigkeit von Hospitalisierungen | 0,313 [0,165; 0,592] vs. 0,109 [0,056; 0,210] (adjustierte Jahresrate [95 %-KI])<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Rate Ratio = 0,348 [0,139; 0,870] p = 0,0239 | **Signifikanter Unterschied in der Rate der Hospitalisierungen zwischen Nusinersen und BSC.** | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| Häufigkeit von schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen | 0,274 [0,127; 0,591] vs. 0,109 [0,053; 0,222]<br>(adjustierte Jahresrate [95 %-KI])<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Rate Ratio = 0,398 [0,139; 1,138) p = 0,0857 | Effekt zugunsten von Nusinersen, jedoch nicht signifikant. | - |
| UEs | 42 (100) vs. 78 (93) [n (%)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 0,93 [0,872; 1,001] p = 0,0547<br>OR: 0,14 [0,008; 2,584] p = 0,1873<br>ARR: -0,06 [-0,130; 0,000] p = 0,0504 | Effekt zugunsten von Nusinersen, jedoch nicht signifikant. | - |
| Therapieabbrüche aufgrund von UEs | Kein Patient brach die Therapie aufgrund eines UEs ab. | | - |
| SUEs | 12 (29) vs. 14 (17) [n (%)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 0,58 [0,297; 1,147] p = 0,1183<br>OR: 0,50 [0,207; 1,208] p = 0,1234<br>ARR: -0,12 [-0,277; 0,039] p = 0,1402 | Effekt zugunsten von Nusinersen, jedoch nicht signifikant. | - |

| **Dimension**<br><br>**Endpunkt** | **BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84)**<br><br>**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert (Nusinersen vs. BSC)** | **Ergebnis** | **Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/ Schadens** |
|---|---|---|---|

In ITT-Analyse wurden die fehelnden Daten imputiert.

[1] Das ES ist eine Teilpopulation, die die Bewertung in Monat 15 aufweist und einen Zeitunterschied von mindestens 463 Tagen (456 plus 7-Tage-Fenster) zwischen dem Datum der ersten Dosis und dem Datenschnitt hat. Für Patienten, die verstarben oder die Studie abgebrochen haben, galt ein Zeitunterschied von mindestens 449 Tagen (456 minus 7-Tage-Fenster).

[2] Es sind hier nur die beiden signifikanten Domänen dargestellt. Die weiteren Daten befinden sich in Abschnitt 4.3.1.3.2.27

BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT/erhobenen Population, KI = Konfidenzintervall, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion, (LS) MW = (least squares) Mittelwert, SD = Standard Deviation, WHO = World Health Organization, RULM = Revised Upper Limb Module, ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

Statistische Verfahren beinhalten für binäre Variablen das OR, das RR und die ARR. Die Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit von Hospitalisierungen“ basieren auf einer negativen Binomial-Regression. Endpunkte, die die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses bewerten, wurden anhand einer stratifizierten Cox-Regression beurteilt. Kontinuierliche Variablen beruhen auf strukturierten Kovarianzanalysen.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Die signifikanten Ergebnisse der Studie CHERISH aus Tabelle 4-3 werden im Folgenden beschrieben.

**Morbidität**

***Motorische Fähigkeiten und Funktionen***

Der validierte HFMSE erlaubt die Beurteilung der motorischen Funktion und des motorischen Fortschritts bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn [12; 13]. Mercuri et al. (2016) berichteten über eine Änderung im HFMSE von ± 2 Punkten bei 75 % der Patienten [14]. Eine Verbesserung von ≥ 3 Punkte im Vergleich zu Baseline ist klinisch relevant.
Für HFMSE-Responder liegt eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor. Es besteht ein erheblicher Zusatznutzen.
Für den Vergleich von Baseline zu Monat 9, 12 und 15 war die Anzahl der Responder, die eine klinisch relevante Verbesserung des HFMSE erreichten, unter Nusinersen signifikant 2,08-mal, 2,13-mal, und 2,17-mal höher als unter BSC (Monat 9: RR = 2,08; 95 %-KI [1,251; 3,468]; p = 0,0048; Monat 12: RR = 2,13; 95 %-KI [1,192; 3,821]; p = 0,0107; Monat 15: RR = 2,17; 95 %-KI [1,231; 3,808]; p = 0,0073).
Die Veränderung des HFMSE-Scores von Baseline unterstützt die Daten der Responseanalyse. Der Behandlungsunterschied in Bezug auf die motorischen Fähigkeiten von Baseline zu Monat 9, 12 und 15 war statistisch signifikant verbessert zugunsten von Nusinersen (Monat 9: least squares Mittelwert (LS MW) Differenz = 2,70; 95 %-KI [1,149; 4,242]; p = 0,0008; Monat 12: LS MW Differenz = 2,74; 95 %-KI [1,019; 4,461]; p = 0,0020; Monat 15: LS MW Differenz = 4,42; 95 %-KI [2,456; 6,377]; p < 0,0001).

Die Kriterien der WHO wurden zur Beurteilung der Entwicklung von motorischen Meilensteinen bei Kindern von der Geburt bis zum Alter von 5 Jahren entwickelt. Motorische Meilensteine sind „Freies Sitzen“, „Krabbeln auf Händen und Knien“, „Stehen mit Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“, „Freies Stehen“ sowie „Freies Gehen“ [15; 16].
Für „Häufigkeit motorischer Meilensteine pro Patienten“ liegt eine bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor. Es besteht ein geringer Zusatznutzen.
Der Behandlungsunterschied in Bezug auf die motorischen Fähigkeiten von Baseline zu Monat 9, 12 und 15 in der ES-Population war statistisch signifikant verbessert zugunsten von Nusinersen (Monat 9: Hedges’ g = 0,45; 95 %-KI [0,071; 0,820]; p = 0,0196; Monat 12: Hedges’ g = 0,53; 95 %-KI [0,149; 0,907]; p = 0,0063; Monat 15: Hedges’ g = 0,80; 95 %-KI [0,372; 1,229]; p = 0,0002). Es ergaben sich keine abweichenden Ergebnisse in der ITT-Population (Monat 9: Hedges’ g = 0,46; 95 %-KI [0,075; 0,837]; p = 0,0190; Monat 12: Hedges’ g = 0,54; 95 %-KI [0,154; 0,931]; p = 0,0062; Monat 15: Hedges’ g = 0,86; 95 %-KI [0,424; 1,288]; p = 0,0001).

Das ES ist eine Teilpopulation, die die Bewertung in Monat 15 aufweist und einen Zeitunterschied von mindestens 463 Tagen (456 plus 7-Tage-Fenster) zwischen dem Datum der ersten Dosis und dem Datenschnitt hat. Für Patienten, die verstarben oder die Studie

abgebrochen haben, galt ein Zeitunterschied von mindestens 449 Tagen (456 minus 7-Tage-Fenster).

Beim RULM-Test handelt es sich um ein validiertes Testverfahren zur Beurteilung der Armfunktion (z. B. ein Glass zum Mund zu heben oder den Deckel eines Gefäßes zu entfernen) bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn.
Für die Veränderung des RULM-Scores liegt eine bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor. Es besteht ein geringer Zusatznutzen.
Die Behandlung mit Nusinersen führte zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des RULM-Scores im Vergleich zu BSC und die Armfunktion der Patienten wurde demnach verbessert. Der Behandlungsunterschied in von Baseline zu Monat 6, 9, 12 und 15 war statistisch signifikant besser unter Nusinersen (Monat 6: Hedges' g = 0,50; 95 %-KI [0,115; 0,873]; p = 0,0106; Monat 9: Hedges' g = 0,55; 95 %-KI [0,171; 0,926]; p = 0,0044; Monat 12: Hedges' g = 0,71; 95 %-KI [0,322; 1,104]; p = 0,0003; Monat 15: Hedges' g = 0,57; 95 %-KI [0,151; 0,996] p = 0,0078).

**Lebensqualität**

Um die Auswirkungen schwerer neuromuskulärer Erkrankungen von Kindern (einschließlich Kindern mit SMA) auf die Eltern/Erziehungsberechtigten zu quantifizieren, kann der ACEND herangezogen werden [17]. Es werden die Domänen Essen/Körperpflege/Ankleiden, Sitzen/Spielen, Bewegung, Fortbewegung, Zeit, Gefühle und Finanzielles erhoben.
Für die Veränderung des ACEND-Scores liegt eine bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor. Es besteht ein geringer Zusatznutzen.
Die Belastung der Eltern/Erziehungsberechtigten war statistisch signifikant niedriger bei Patienten mit Nusinersen-Behandlung vs. BSC (Monat 15 – Bewegung: Hedges' g = 0,64; 95 %-KI [0,211; 1,060]; p = 0,0033; Fortbewegung: Hedges' g = 0,48; 95 %-KI [0,061; 0,902]; p = 0,0248).

**Sicherheit**

***Häufigkeit von Hospitalisierungen***

Für die Häufigkeit von Hospitalisierungen liegt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor. Es besteht ein beträchtlicher Zusatznutzen.
In der Analyse zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen Nusinersen und BSC eine statistisch signifikant geringere Rate an Hospitalisierungen unter Nusinersen (Rate Ratio = 0,348; 95 %-KI [0,139; 0,870]; p = 0,0239).

**Sensitivitätsanalysen**

Es ergaben sich für den Endpunkt „Veränderung des HFMSE“ keine abweichenden Ergebnisse. Die Daten sind als robust einzustufen.

### Subgruppenanalysen

Es wurden Effektmodifikationen der vier Subgruppenmerkmale „Alter bei Screening (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)“, Krankheitsdauer (< 25 Monate, ≥ 25 Monate bis < 44 Monate, ≥ 44 Monate) „Geographische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum)“ und „Geschlecht“ bewertet. Ein aus Interaktionstests resultierender p-Wert < 0,2 wird als Hinweis und ein p-Wert < 0,05 als Beleg unterschiedlicher Effekte eingestuft. Liegt mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vor, wird der Gesamtschätzer auf Studienebene berichtet.

Es werden in

Tabelle 4-4 nur die Subgruppenmerkmale zusammenfassend dargestellt, die mindestens einen Hinweis auf Effektmodifikation zeigten (Interaktionstest p < 0,2). Eine Darstellung aller Subgruppenergebnisse findet sich unter Abschnitt 4.3.1.3.2.

Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Subgruppenergebnisse der Studie CHERISH mit einem Hinweis auf Effektmodifikation

| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
|---|---|---|---|
| **HFMSE-Responder Monat 9: Alter bei Screening** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,1302 (ARR) | | | |
| < 6 Jahre | n (%) | 36 (100) | 70 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 36 (100) | 70 (100) |
| | Responder (%) | 30,6 | 67,1 |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,37 [0,179; 0,552] p = 0,0001** | |
| ≥ 6 Jahre | n | 6 (100) | 14 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 6 (100) | 14 (100) |
| | Responder (%) | 16,7 | 21,4 |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,05 [-0,320; 0,415] p = 0,7996 | |
| **HFMSE-Responder Monat 12: Alter bei Screening** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,0,1856 (ARR) | | | |
| < 6 Jahre | n (%) | 36 (100) | 70 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 35 (97) | 68 (97) |
| | Responder (%) | 25,2 | 58,2 |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,33 [0,147; 0,514] p = 0,0004** | |
| ≥ 6 Jahre | n (%) | 6 (100) | 14 (100) |

| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
|---|---|---|---|
| | # Patienten mit Bewertung | 35 (97) | 9 (64) |
| | Responder (%) | 16,7 | 20,6 |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,04 [-0,350; 0,429] p = 0,8414 | |
| **HFMSE-Responder Monat 15: Alter bei Screening** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,1461 (ARR) | | | |
| < 6 Jahre | n (%) | 36 (100) | 70 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 30 (83) | 59 (84) |
| | Responder (%) | 27,7 | 65,3 |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,38 [0,184; 0,568] p = 0,0001** | |
| ≥ 6 Jahre | n (%) | 6 (100) | 14 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 4 (67) | 7 (50) |
| | Responder (%) | 18,8 | 22,5 |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,04 [-0,379; 0,452] p = 0,8626 | |
| **HFMSE-Responder Monat 6: Krankheitsdauer** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,1460 (OR); 0,0928 (ARR) | | | |
| < 25 Monate | n (%) | 18 (100) | 24 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 17 (94) | 24 (100) |
| | Responder (%) | 29,4 | 70,8 |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | **5,84 [1,490; 22,862] p = 0,0113** | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,41 [0,131; 0,696] p = 0,0041** | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | n (%) | 13 (100) | 30 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 13 (100) | 30 (100) |
| | Responder (%) | 46,2 | 50,0 |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 1,17 [0,317; 4,299] p = 0,8168 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,04 [-0,286; 0,363] p = 0,8164 | |
| ≥ 44 Monate | n (%) | 11 (100) | 30 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 11 (100) | 30 (100) |
| | Responder (%) | 27,3 | 26,7 |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |

| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
|---|---|---|---|
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 0,967 [0,205; 4,588] p = 0,9690 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | -0,01 [-0,313; 0,301] p = 0,9691 | |
| **HFMSE-Responder Monat 9: Krankheitsdauer** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,0311 (RR); 0,0046 (OR); < 0,0001 (ARR) | | | |
| < 25 Monate | n (%) | 18 (100) | 24 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 18 (100) | 24 (100) |
| | Responder (%) | 16,7 | 95,8 |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | **5,75 [2,040; 16,209] p = 0,0009** | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | **115,0 [10,915; 1211,637] p < 0,0001** | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,79 [0,602; 0,981] p < 0,0001** | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | n (%) | 13 (100) | 30 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 13 (100) | 30 (100) |
| | Responder (%) | 53,8 | 63,3 |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 1,18 [0,664; 2,084] p = 0,5783 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 1,48 [0,396; 5,538] p = 0,5599 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,09 [-0,226; 0,416] p = 0,5627 | |
| ≥ 44 Monate | n (%) | 11 (100) | 30 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 11 (100) | 30 (100) |
| | Responder (%) | 18,2 | 26,7 |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 1,47 [0,366; 5,8571] p = 0,5884 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 1,64 [0,289; 9,255] p = 0,5775 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,08 [-0,193; 0,362] p = 0,5489 | |
| **HFMSE-Responder Monat 12: Krankheitsdauer** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,1150 (RR); 0,0215 (OR); 0,0009 (ARR) | | | |
| < 25 Monate | n (%) | 18 (100) | 24 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 18 (100) | 24 (100) |
| | Responder (%) | 16,7 | 83,3 |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | **5,00 [1,753; 14,265] p = 0,0026** | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | **25,00 [4,850; 128,856] p = 0,0001** | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,67 [0,439; 0,894] p < 0,0001** | |

| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
|---|---|---|---|
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | n (%) | 13 (100) | 30 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 12 (92) | 29 (97) |
| | Responder (%) | 39,5 | 56,9 |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 1,44 [0,678; 3,061] p = 0,3417 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 2,02 [0,526; 7,749] p = 0,3062 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,17 [-0,150; 0,497] p = 0,2937 | |
| ≥ 44 Monate | n (%) | 11 (100) | 30 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 11 (100) | 24 (80) |
| | Responder (%) | 18,2 | 19,8 |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 1,07 [0,241; 4,786] p = 0,9253 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 1,10 [0,175; 6,869] p = 0,9210 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,02 [-0,261; 0,294] p = 0,9071 | |
| **HFMSE-Responder Monat 15: Krankheitsdauer** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,0462 (RR); 0,0075 (OR); 0,0004 (ARR) | | | |
| < 25 Monate | n (%) | 18 (100) | 24 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 17 (94) | 20 (100) |
| | Responder (%) | 17,1 | 89,9 |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | **5,27 [1,859; 14,922] p = 0,0018** | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | **44,37 [6,595; 298,477] p < 0,0001** | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,73 [0,509; 0,946] p < 0,0001** | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | n (%) | 13 (100) | 30 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 9 (69) | 26 (87) |
| | Responder (%) | 52,8 | 59,6 |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 1,14 [0,577; 2,257] p = 0,7047 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 1,32 [0,303; 5,754] p = 0,7111 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,07 [-0,289; 0,426] p = 0,7082 | |
| ≥ 44 Monate | n (%) | 11 (100) | 30 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 8 (73) | 20 (67) |
| | Responder (%) | 26,5 | 29,1 |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |

| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
|---|---|---|---|
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 1,15 [0,290; 4,590] p = 0,8395 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 1,19 [0,182; 7,738] p = 0,8572 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,03 [-0,333; 0,386] p = 0,8852 | |
| **HFMSE-Responder Monat 6: Geographische Region** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,0731 (RR); 0,0728 (ARR) | | | |
| Nordamerika | n (%) | 23 (100) | 47 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 23 (100) | 47 (100) |
| | Responder (%) | 26,1 | 42,6 |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 1,63 [0,760; 3,502] p = 0,2093 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,16 [-0,064; 0,393] p = 0,1577 | |
| Europa | n (%) | 14 (100) | 28 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 13 (93) | 28 (100) |
| | Responder (%) | 23,7 | 50,0 |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 2,13 [0,742; 6,108] p = 0,1603 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,26 [-0,034; 0,559] p = 0,0824 | |
| Asien-Pazifik-Raum | n (%) | 5 (100) | 9 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 5 (100) | 9 (100) |
| | Responder (%) | 100,0 | 66,7 |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 0,71 [0,424; 1,187] p = 0,1906 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | -0,27 [-0,636; 0,103] p = 0,1569 | |
| **HFMSE-Responder Monat 9: Geographische Region** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,0379 (RR); 0,1390 (ARR) | | | |
| Nordamerika | n (%) | 23 (100) | 47 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 23 (100) | 47 (100) |
| | Responder (%) | 21,7 | 59,6 |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | **2,74 [1,219; 6,163] p = 0,0148** | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,38 [0,159; 0,598] p = 0,0007** | |
| Europa | n (%) | 14 (100) | 28 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 14 (100) | 28 (100) |
| | Responder (%) | 21,4 | 57,1 |

| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
|---|---|---|---|
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 2,67 [0,930; 7,644] p = 0,0679 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,36 [0,075; 0,640] p = 0,0132** | |
| Asien-Pazifik-Raum | n (%) | 5 (100) | 9 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 53 (100) | 9 (100) |
| | Responder (%) | 80,0 | 66,7 |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 0,83 [0,441; 1,575] p = 0,5747 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | -0,13 [-0,600; 0,333] p = 0,5755 | |
| **HFMSE-Responder Monat 12: Geographische Region** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,0120 (RR); 0,0464 (ARR) | | | |
| Nordamerika | n (%) | 23 (100) | 47 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 22 (96) | 45 (96) |
| | Responder (%) | 13,3 | 48,5 |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | **3,65 [1,221; 10,940] p = 0,0205** | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,35 [0,151; 0,554] p = 0,0006** | |
| Europa | n (%) | 14 (100) | 28 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 14 (100) | 27 (96) |
| | Responder (%) | 14,3 | 50,1 |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 3,51 [0,923; 13,334] p = 0,0655 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,36 [0,097; 0,619] p = 0,0071** | |
| Asien-Pazifik-Raum | n (%) | 5 (100) | 9 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 5 (100) | 9 (100) |
| | Responder (%) | 100,0 | 75,8 |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 0,79 [0,008; 8,424] p = 0,4531 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | -0,18 [-0,580; 0,211] p = 0,3601 | |
| **ES: Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient Monat 6: Krankheitsdauer** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,0616 | | | |
| < 25 Monate | n (%) | 18 (100) | 24 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 18 | 24 |
| | MW (SD) | -0,11 (0,323) | 0,21 (0,415) |

| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
|---|---|---|---|
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,32 [0,081; 0,558] p = 0,0100 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **0,84 [0,200; 1,477] p = 0,0100** | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | n (%) | 13 (100) | 30 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 13 | 30 |
| | MW (SD) | 0,31 (0,630) | 0,17 (0,461) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | -0,14 [-0,487; 0,205] p = 0,4156 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | -0,27 [-0,925; 0,382] p = 0,4156 | |
| ≥ 44 Monate | n (%) | 11 (100) | 30 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 11 | 30 |
| | MW (SD) | 0,09 (0,701) | 0,07 (0,254) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | -0,02 [-0,321; 0,273] p = 0,8698 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | -0,06 [-0,749; 0,633] p = 0,8698 | |
| **ES: Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient Monat 9: Krankheitsdauer** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,0690 | | | |
| < 25 Monate | n (%) | 18 (100) | 24 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 18 | 24 |
| | MW (SD) | -0,17 (0,383) | 0,21 (0,588) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,38 [0,053; 0,697] p = 0,0237 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **0,73 [0,097; 1,361] p = 0,0237** | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | n (%) | 13 (100) | 30 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 13 | 30 |
| | MW (SD) | 0,31 (0,630) | 0,23 (0,568) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | -0,07 [-0,468; 0,319] p = 0,7049 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | -0,13 [-0,777; 0,526] p = 0,7049 | |
| ≥ 44 Monate | n (%) | 11 (100) | 30 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 11 | 30 |
| | MW (SD) | -0,36 (0,505) | 0,03 (0,183) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,40 [0,183; 0,611] p = 0,0006 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **1,32 [0,565; 2,066] p = 0,0006** | |
| **ES: Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient Monat 12: Krankheitsdauer** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,0396 | | | |
| < 25 Monate | n (%) | 18 (100) | 24 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 18 | 24 |
| | MW (SD) | -0,22 (0,428) | 0,38 (0,711) |

| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
|---|---|---|---|
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,60 [0,215; 0,980] p = 0,0030 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **0,98 [0,331; 1,626] p = 0,0030** | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | n (%) | 13 (100) | 30 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 13 | 30 |
| | MW (SD) | 0,23 (0,439) | 0,23 (0,568) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,00 [-0,355; 0,360] p = 0,9885 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,00 [-0,646; 0,656] p = 0,9885 | |
| ≥ 44 Monate | n (%) | 11 (100) | 27 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 11 | 27 |
| | MW (SD) | -0,18 (0,603) | 0,04 (0,192) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,22 [-0,040; 0,478] p = 0,0955 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,61 [-0,107; 1,323] p = 0,0955 | |
| **ES: Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient Monat 15: Krankheitsdauer** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,0341 | | | |
| < 25 Monate | n (%) | 17 (100) | 20 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 17 | 20 |
| | MW (SD) | -0,29 (0,470) | 0,45 (0,605) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,74 [0,378; 1,111] p = 0,0002 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **1,36 [0,632; 2,072] p = 0,0002** | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | n (%) | 9 (100) | 26 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 9 | 26 |
| | MW (SD) | 0,11 (0,601) | 0,19 (0,567) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,08 [-0,327; 0,534] p = 0,7176 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,14 [-0,619; 0,899] p = 0,7176 | |
| ≥ 44 Monate | n (%) | 8 (100) | 20 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 8 | 20 |
| | MW (SD) | -0,38 (0,518) | 0,00 (0,000) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,38 [0,144; 0,606] p = 0,0026 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **1,40 [0,438; 2,288] p = 0,0026** | |
| **ITT: Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient Monat 6: Krankheitsdauer** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,1285 | | | |
| < 25 Monate | n | 18 | 24 |
| | # Patienten in Analyse | 16 | 23 |
| | MW (SD) | -0,06 (0,250) | 0,22 (0,422) |

| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
|---|---|---|---|
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,29 [-0,03; 0,60] p = 0,0730 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **0,77 [0,106; 1,430] p = 0,0229** | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | n | 13 | 30 |
| | # Patienten in Analyse | 13 | 29 |
| | MW (SD) | 0,31 (0,630) | 0,17 (0,468) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | -0,10 [-0,44; 0,24] p = 0,5652 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | -0,26 [-0,914; 0,399] p = 0,4422 | |
| ≥ 44 Monate | n | 11 | 30 |
| | # Patienten in Analyse | 11 | 29 |
| | MW (SD) | 0,09 (0,701) | 0,07 (0,258) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,118 [-0,26; 0,21] p = 0,8491 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | -0,05 [-0,746; 0,642] p = 0,8841 | |
| **ITT: Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient Monat 9: Krankheitsdauer** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,0711 | | | |
| < 25 Monate | n | 18 | 24 |
| | # Patienten in Analyse | 17 | 23 |
| | MW (SD) | -0,18 (0,393) | 0,22 (0,600) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,158 [0,06; 0,68] p = 0,0213 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **0,75 [0,100; 1,398] p = 0,0238** | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | n | 13 | 30 |
| | # Patienten in Analyse | 13 | 28 |
| | MW (SD) | 0,31 (0,630) | 0,25 (0,585) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,172 [-0,37; 0,31] p = 0,8589 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | -0,10 [-0,754; 0,563] p = 0,7759 | |
| ≥ 44 Monate | n | 11 | 30 |
| | # Patienten in Analyse | 11 | 29 |
| | MW (SD) | -0,36 (0,505) | 0,03 (0,186) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,118 [0,16; 0,63] p = 0,0009 | |

| | | **BSC**<br>**N = 42** | **Nusinersen**<br>**N = 84** |
|---|---|---|---|
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **1,31 [0,549; 2,056] p = 0,0007** | |

| | | BSC<br>N = 42 | Nusinersen<br>N = 84 |
|---|---|---|---|
| **ITT: Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient Monat 12: Krankheitsdauer** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,0246 | | | |
| < 25 Monate | n | 18 | 24 |
| | # Patienten in Analyse | 18 | 24 |
| | MW (SD) | -0,22 (0,428) | 0,38 (0,711) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,156 [0,28; 0,90] p = 0,0002 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **0,98 [0,331; 1,626] p = 0,0030** | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | n | 13 | 30 |
| | # Patienten in Analyse | 11 | 29 |
| | MW (SD) | 0,27 (0,467) | 0,24 (0,577) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,174 [-0,31; 0,39] p = 0,8121 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | -0,06 [-0,751; 0,638] p = 0,8730 | |
| ≥ 44 Monate | n | 11 | 30 |
| | # Patienten in Analyse | 11 | 24 |
| | MW (SD) | -0,18 (0,603) | 0,04 (0,204) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,122 [-0,02; 0,47] p = 0,0669 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,60 [-0,133; 1,323] p = 0,1095 | |
| **ITT: Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient Monat 15: Krankheitsdauer** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,0215 | | | |
| < 25 Monate | n | 18 | 24 |
| | # Patienten in Analyse | 17 | 20 |
| | MW (SD) | -0,29 (0,470) | 0,45 (0,605) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,162 [0,40; 1,04] p < 0,0001 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **1,36 [0,632; 2,072] p = 0,0002** | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | n | 13 | 30 |
| | # Patienten in Analyse | 9 | 25 |
| | MW (SD) | 0,11 (0,601) | 0,24 (0,523) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,180 [-0,24; 0,48] p = 0,5006 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,24 [-0,529; 0,999] p = 0,5461 | |

| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
|---|---|---|---|
| ≥ 44 Monate | n | 11 | 30 |
| | # Patienten in Analyse | 8 | 20 |
| | MW (SD) | -0,38 (0,518) | 0,00 (0,000) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,140 [0,09; 0,64] p = 0,0095 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **1,40 [0,483; 2,288] p = 0,0026** | |
| **Veränderung des RULM-Scores Monat 9: Alter bei Screening** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,1449 | | | |
| < 6 Jahre | n (%) | 36 (100) | 70 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 36 | 69 |
| | LS MW[1] (SE) | 1,24 (0,490) | 3,86 (0,354) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 2,62 [1,425; 3,824] p < 0,0001 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **0,69 [0,277; 1,104] p = 0,0011** | |
| ≥ 6 Jahre | n (%) | 6 (100) | 14 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 6 | 14 |
| | LS MW[1] (SE) | -0,52 (1,095) | -0,28 (0,716) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,25 [-2,512; 3,011] p = 0,8513 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,08 [-0,876; 1,037] p = 0,8692 | |
| **Veränderung des RULM-Scores Monat 6: Krankheitsdauer** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,1220 | | | |
| < 25 Monate | n (%) | 18 (100) | 24 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 17 | 23 |
| | LS MW[1] (SE) | 1,25 (0,712) | 4,48 (0,632) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 3,23 [1,318; 5,139] p = 0,0015 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **0,89 [0,225; 1,540] p = 0,0085** | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | n (%) | 13 (100) | 30 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 13 | 30 |
| | LS MW[1] (SE) | 1,14 (0,582) | 1,97 (0,383) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,84 [-0,574; 2,245] p = 0,2382 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,40 [-0,256; 1,058] p = 0,2313 | |

| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
|---|---|---|---|
| ≥ 44 Monate | n (%) | 11 (100) | 30 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 11 | 30 |
| | LS MW[1] (SE) | -0,40 (0,635) | 0,85 (0,385) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 1,24 [-0,260; 2,748] p = 0,1022 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,56 [-0,143; 1,261] p = 0,1187 | |
| **Veränderung des RULM-Scores Monat 9: Krankheitsdauer** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: < 0,0001 | | | |
| < 25 Monate | n (%) | 18 (100) | 24 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 18 | 23 |
| | LS MW[1] (SE) | 1,27 (0,792) | 6,80 (0,712) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 5,53 [3,381; 7,670] p < 0,0001 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **1,41 [0,708; 2,090] p < 0,0001** | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | n (%) | 13 (100) | 30 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 13 | 30 |
| | LS MW[1] (SE) | 1,33 (0,529) | 2,46 (0,348) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 1,13 [-0,152; 2,410] p = 0,0824 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,59 [-0,080; 1,246] p = 0,0846 | |
| ≥ 44 Monate | n (%) | 11 (100) | 30 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 11 | 30 |
| | LS MW[1] (SE) | 0,47 (0,766) | 0,86 (0,464) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,40 [-1,417; 2,211] p = 0,6600 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,11 [-0,586; 0,796] p = 0,7657 | |
| **Veränderung des RULM-Scores Monat 12: Krankheitsdauer** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,0021 | | | |
| < 25 Monate | n (%) | 18 (100) | 24 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 18 | 23 |
| | LS MW[1] (SE) | 2,04 (0,786) | 7,77 (0,710) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 5,73 [3,593; 7,862] p < 0,0001 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **1,43 [0,726; 2,111] p < 0,0001** | |

| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
|---|---|---|---|
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | n (%) | 13 (100) | 30 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 12 | 29 |
| | LS MW[1] (SE) | 1,36 (0,714) | 2,76 (0,472) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 1,40 [-0,330; 3,133] p = 0,1097 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,66 [-0,033; 1,344] p = 0,0620 | |
| ≥ 44 Monate | n (%) | 11 (100) | 30 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 11 | 24 |
| | LS MW[1] (SE) | -0,90 (0,796) | 0,92 (0,520) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 1,82 [-0,109; 3,746] p = 0,0636 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **0,76 [0,015; 1,488] p = 0,0456** | |
| **Veränderung des RULM-Scores Monat 15: Krankheitsdauer** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,0407 | | | |
| < 25 Monate | n (%) | 18 (100) | 24 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 17 | 19 |
| | LS MW[1] (SE) | 1,65 (0,741) | 8,77 (0,678) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 7,13 [5,123; 9,128] p < 0,0001 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **2,01 [1,187; 2,804] p < 0,0001** | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | n (%) | 13 (100) | 30 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 9 | 26 |
| | LS MW[1] (SE) | 0,98 (0,925) | 2,99 (0,622) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 2,01 [-0,251; 4,264] p = 0,0799 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,44 [-0,333; 1,197] p = 0,2686 | |
| ≥ 44 Monate | n (%) | 11 (100) | 30 (100) |
| | LS MW[1] (SE) | -4,10 (1,841) | 1,08 (1,133) |
| | # Patienten in Analyse | 8 | 20 |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 5,18 [0,806; 9,561] p = 0,0216 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | -0,10 [-0,918; 0,723] p = 0,8161 | |

| | | BSC N = 42 | Nusinersen N = 84 |
|---|---|---|---|
| **Veränderung des RULM-Scores Monat 6: Geschlecht** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,1003 | | | |
| Männlich | n (%) | 21 (100) | 38 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 21 | 38 |
| | LS MW[1] (SE) | 0,20 (0,574) | 2,76 (0,426) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 2,55 [1,116; 3,986] p = 0,0008 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **0,70 [0,153; 1,250] p = 0,0122** | |
| Weiblich | n (%) | 21 (100) | 46 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 20 | 45 |
| | LS MW[1] (SE) | 1,04 (0,544) | 1,97 (0,370) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,94 [-0,380; 2,250] p = 0,1602 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,28 [-0,253; 0,804] p = 0,3073 | |
| **Veränderung des RULM-Scores Monat 9: Geschlecht** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,0446 | | | |
| Männlich | n (%) | 21 (100) | 38 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 0,60 (0,734) | 3,99 (0,545) |
| | LS MW[1] (SE) | 21 | 38 |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 3,39 [1,554; 5,224] p = 0,0005 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **0,82 [0,267; 1,375] p = 0,0037** | |
| Weiblich | n (%) | 21 (100) | 46 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 21 | 45 |
| | LS MW[1] (SE) | 1,27 (0,551) | 2,50 (0,379) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 1,22 [-0,110; 2,559] p = 0,0715 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,28 [-0,246; 0,794] p = 0,3018 | |
| **Veränderung des RULM-Scores Monat 12: Geschlecht** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,1367 | | | |
| Männlich | n (%) | 21 (100) | 38 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 20 | 38 |
| | LS MW[1] (SE) | 0,62 (0,733) | 4,35 (0,544) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |

| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
|---|---|---|---|
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 3,73 [1,892; 5,559] p = 0,0002 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **0,93 [0,361; 1,498] p = 0,0013** | |
| Weiblich | n (%) | 21 (100) | 46 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 1,15 (0,696) | 3,10 (0,486) |
| | LS MW[1] (SE) | 21 | 38 |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 1,96 [0,260; 3,651] p = 0,0245 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,49 [-0,050; 1,031] p = 0,0751 | |
| **Veränderung des RULM-Scores Monat 15: Geschlecht** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,0221 | | | |
| Männlich | n (%) | 21 (100) | 38 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 16 | 31 |
| | LS MW[1] (SE) | 0,07 (0,867) | 5,24 (0,632) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 5,17 [3,007; 7,326] p < 0,0001 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **0,83 [0,202; 1,456] p = 0,0096** | |
| Weiblich | n (%) | 21 (100) | 46 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 18 | 34 |
| | LS MW[1] (SE) | 1,30 (0,806) | 3,22 (0,589) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 1,92 [-0,071; 3,905] p = 0,0585 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,34 [-0237; 0,913] p = 0,2493 | |
| **Veränderung des ACEND-Scores: Alter bei Screening** | | | |
| **Monat 15: Domäne 3 – Bewegung** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,0365 | | | |
| < 6 Jahre | n | 30 | 58 |
| | MW (SD) | -6,47 (9,769) | 4,14 (14,242) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 2,794 [5,08; 16,18] p = 0,0003 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **0,82 [0,362; 1,277] p = 0,0004** | |
| ≥ 6 Jahre | n | 4 | 7 |
| | MW (SD) | -4,50 (14,083) | -12,57 (12,095) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 6,334 [-17,36; 10,12] p = 0,5781 | |

| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
|---|---|---|---|
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | -0,63 [-1,876; 0,647] p = 0,3404 | |
| **Veränderung des ACEND-Scores: Krankheitsdauer** | | | |
| **Monat 15: Domäne 3 – Bewegung** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,0192 | | | |
| < 25 Monate | n | 17 | 19 |
| | MW (SD) | -6,82 (8,805) | 11,79 (18,546) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 16,38 [5,92; 26,85] p = 0,0031 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **1,26 [0,532; 1,970] p = 0,0006** | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | n | 9 | 26 |
| | MW (SD) | -5,11 (10,553) | -0,92 (10,469) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 4,71 [-3,20; 12,61] p = 0,2337 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,40 [-0,368; 1,160] p = 0,3094 | |
| ≥ 44 Monate | n | 8 | 20 |
| | MW (SD) | -6,25 (13,242) | -2,40 (12,202) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 3,93 [-5,52; 13,39] p = 0,3998 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,31 [-0,519; 1,129] p = 0,4678 | |
| **Monat 15: Domäne 4 – Fortbewegung** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,0336 | | | |
| < 25 Monate | n | 17 | 19 |
| | MW (SD) | -5,55 (23,331) | 13,23 (20,208) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 21,31 [6,74; 35,88] p = 0,054 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **0,86 [0,173; 1,544] p = 0,0141** | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | n | 9 | 26 |
| | MW (SD) | 4,13 (17,677) | 0,95 (16,458) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | -1,63 [-14,37; 11,10] p = 0,7958 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | -0,19 [-0,947; 0,571] p = 0,6276 | |
| ≥ 44 Monate | n | 8 | 20 |
| | MW (SD) | -10,36 (15,114) | 2,71 (17,079) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |

| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
|---|---|---|---|
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 11,76 [-0,63; 24,15] p = 0,0620 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,79 [-0,66; 1,629] p = 0,0706 | |
| **Veränderung des ACEND-Scores: Geschlecht** | | | |
| **Monat 15: Domäne 4 – Fortbewegung** | | | |
| p-Wert des Interaktionstests: 0,0964 | | | |
| Männlich | n | 16 | 31 |
| | MW (SD) | -5,00 (21,343) | 8,94 (17,900) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 17,14 [5,75; 28,53] p = 0,0041 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **0,73 [0,104; 1,347] p = 0,0222** | |
| Weiblich | n | 18 | 34 |
| | MW (SD) | -3,33 (20,161) | 1,57 (18,249) |
| | *Nusinersen vs. BSC* | | |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 4,61 [-5,38; 14,60] p = 0,3593 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,26 [-0,316; 0,831] p = 0,3784 | |

Das ES ist eine Teilpopulation, die die Bewertung in Monat 15 aufweist und einen Zeitunterschied von mindestens 463 Tagen (456 plus 7-Tage-Fenster) zwischen dem Datum der ersten Dosis und dem Datenschnitt hat. Für Patienten, die verstarben oder die Studie abgebrochen haben, galt ein Zeitunterschied von mindestens 449 Tagen (456 minus 7-Tage-Fenster).

BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der Safety-Population, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, n = Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe, (LS) MW = (least squares) Mittelwert, SD = Standard Deviation, KI = Konfidenzintervall, RULM = Revised Upper Limb Module, SE = Standard Error, ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Für das Merkmal „**Alter bei Screening**" zeigte sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei „HFMSE-Responder", „Veränderung des RULM-Scores" und „Veränderung des ACEND-Scores" (

Tabelle 4-4).

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Nusinersen konnte bei Kindern im Alter < 6 Jahren bei Screening bei allen drei Endpunkten beobachtet werden. Das Fehlen einer statistischen Signifikanz für die Subgruppe mit einem Alter ≥ 6 Jahren kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

Für das Merkmal „**Krankheitsdauer**" zeigte sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei „HFMSE-Responder" „Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro

Patient“ (ES und ITT), „Veränderung des RULM-Scores“ und „Veränderung des ACEND-Scores“ (

Tabelle 4-4).

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Nusinersen konnte bei Kindern mit Erkrankungsbeginn < 25 Monate bei jedem der vier Endpunkte beobachtet werden. Auch bei Kindern, die nach dem 44. Monat erkrankten, konnte ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Nusinersen bei den Endpunkten „Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient zum Zeitpunkt 9 (ES und ITT) und 15 Monate“ (ES und ITT) und „Veränderung des RULM-Scores zum Zeitpunkt 12 Monate“ gezeigt werden. Das Fehlen einer statistischen Signifikanz für die Subgruppe mit einem Krankheitsbeginn ≥ 25 Monate bis < 44 Monate kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

Für das Merkmal „**Geographische Region**“ zeigte sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei dem Endpunkt „HFMSE-Responder“ (

Tabelle 4-4).

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Nusinersen konnte bei Patienten aus Nordamerika und Europa zum Zeitpunkt 9 und 12 Monate beobachtet werden. Das Fehlen einer statistischen Signifikanz für Patienten aus dem Asien-Pazifik-Raum oder den Zeitpunkt 6 Monate kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

Für das Merkmal „**Geschlecht**“ zeigte sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei „Veränderung des RULM-Scores“ und „Veränderung des ACEND-Scores“ (

Tabelle 4-4).

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Nusinersen konnte bei männlichen Patienten bei beiden Endpunkten beobachtet werden. Das Fehlen einer statistischen Signifikanz für weibliche Patienten kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

Eine abschließende Bewertung der dargestellten Effektmodifikationen ist aufgrund kleiner Stichproben in verschiedenen Subgruppen, einem Ungleichgewicht zwischen den Subgruppen und der steigenden Anzahl statistischer Tests nicht möglich. All diese Faktoren erhöhen die Wahrscheinlichkeit für Zufallsbefunde (falschpositive Resultate). Subgruppenanalysen sollten ohnehin mit Vorsicht interpretiert werden, da sie nur Anhaltspunkte liefern [10].

**Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen anhand der Studie CHERISH**

In der Auswertung zeigt sich sowohl in der ES-, als auch in der ITT-Population ein Vorteil für

Nusinersen im Vergleich zu BSC bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn. Der Zusatznutzen von Nusinersen basiert auf signifikanten Ergebnissen aus der Dimension „Morbidität“, „Lebensqualität“ und „Sicherheit“ mit den Endpunkten „Anzahl der HFMSE-Responder“, „Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient gemäß WHO“, „Veränderung des RULM-Scores“, „Veränderung des ACEND-Scores“ sowie „Häufigkeit von Hospitalisierungen“.

Für Nusinersen ergibt sich in der Zusammenfassung der Ergebnisse [erheblicher Zusatznutzen in der Dimension Morbidität; beträchtlicher Zusatznutzen in der Dimension Sicherheit] gegenüber BSC daher ein **erheblicher Zusatznutzen** für Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn. Damit zeigt sich eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens.

**Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen für Patienten mit 5q-assoziierter SMA**

In der Auswertung zeigen sich sowohl in der ES-, als auch in der ITT-Population statistisch signifikante Vorteile für Nusinersen bei Patienten mit infantiler SMA und Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn. Der Zusatznutzen von Nusinersen basiert auf signifikanten Ergebnissen in den Dimensionen „Mortalität“, „Morbidität“ „Lebensqualität“ und „Sicherheit“. Für Nusinersen ergibt sich in der Zusammenfassung der Ergebnisse daher ein **erheblicher Zusatznutzen** für Patienten mit 5q-assoziierter SMA. Damit zeigt sich eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens.

### 4.1.3 NURTURE (CS5)-Studie

**Methodik der NURTURE-Studie**

Im Rahmen der NURTURE-Studie wird die Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Nusinersen in einer altersadjustierten Dosierung (ab einem Alter von 24 Monaten entspricht dies einer 12-mg-Dosis) untersucht. Es werden Patienten mit einem Alter von ≤ 6 Wochen bei der 1. Dosis in die Studie eingeschlossen. Die SMA-Erkrankung wird anhand eines genetischen Tests vor Symptombeginn festgestellt und somit die Wirksamkeit von Nusinersen hinsichtlich der Verhinderung oder Verzögerung von respiratorischen Eingriffen oder des Todes bei Säuglingen untersucht.

Die Studie besteht aus einer 21-tägigen Screeningphase und einer anschließenden 26-monatigen Behandlungs- und 3-monatigen Follow-up-Phase. Die altersadjustierte Dosis von Nusinersen wird an den Studientagen 1, 15 ± 1 Tag, 29 ± 1 Tag, 64, 183, 302, 421, 540, 659, und 778 ± 7 mittels LP verabreicht. Die Follow-up-Phase beginnt nach der letzten Nusinersen-Gabe und dauert bis Tag 778 ± 7 Tage. Die gesamte Studiendauer pro Studienteilnehmer beträgt 2,5 Jahre. Die Studie wird an 20 Zentren in 10 Ländern durchgeführt.

Die vorgelegte Analyse beinhaltet die Bewertung von 20 Patienten. Für jeden Patienten werden die patientenrelevanten Dimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit erfasst.

**Mortalität**

Die Dimension Mortalität wird über die Überlebensrate abgebildet.

**Morbidität**

Die Beurteilung der Morbidität erfolgt insgesamt über drei Endpunktkategorien (6 Endpunkte):

A. Kombinierter Endpunkt Tod oder Beatmung

   1. Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung,

B. SMA-Symptome

   2. Diagnose einer manifesten SMA,

C. Motorik

   3. Anzahl der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung in der HINE Subskala 2,
   4. HINE Subskala 2 im Vergleich zu Baseline,
   5. Veränderung des CHOP INTEND zu Baseline,

6. Patienten, die einen motorischen Meilenstein gemäß WHO Kriterien erreichen,

**Sicherheit**

Eine Dokumentation der Sicherheit erfolgt über die Endpunkte UEs, Therapieabbrüche aufgrund von UEs sowie SUEs.

**Sensitivitätsanalysen**

Es sind a priori keine Sensitivitätsanalysen spezifiziert.

**Subgruppenanalysen**

Es sind a priori keine Subgruppenanalysen spezifiziert.

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studien- und auf Endpunktebene entsprechend der Methodik des IQWiG und der VerfO des G-BA beschrieben [3; 6]. Dazu wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte systematisch in Anhang 4-F bewertet.

Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der VerfO des G-BA entspricht die randomisierte Studie NURTURE der Evidenzstufe Ic. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie als „hoch“ eingestuft, da es sich um eine einarmige offene Studie handelt.

Die eingeschlossene einarmige Studie wurde anhand der Kriterien des Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Designs (TREND) methodisch in Anhang 4-E charakterisiert.

**Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse für den Zusatznutzen von Nusinersen bei präsymptomatischen SMA-Patienten erfolgt in Tabelle 4-5.

Tabelle 4-5: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie NURTURE

| **Dimension**<br><br>**Endpunkt** | **Ergebnis**<br><br>**N = 20** |
|---|---|
| **Mortalität** | |
| Überlebensrate | Es verstarb kein Patient. |
| **Morbidität: kombinierte Endpunkte** | |
| Zeit bis zum Tod oder zur Beatmung ≥ 6 Stunden/Tag durchgehend für ≥ 7 Tage oder Tracheotomie | Ein Patient benötigte eine Beatmung ≥ 6 Stunden/Tag durchgehend für ≥ 7 Tage oder Tracheotomie. |
| Zeit bis zum Tod oder zur Beatmung ≥ 6 Stunden/Tag für ≥ 1 Tag | Ein Patient benötigte eine Beatmung von ≥ 6 Stunden/Tag für ≥ 1 Tag. |
| **Morbidität: SMA-Erkrankung** | |
| Anteil der Patienten mit klinisch manifester SMA | Der Anteil an Patienten, die klinisch manifeste SMA-Symptome aufwiesen, betrug im Alter von 13 Monaten (n = 9 erreichten bisher 13 Monate im Studienverlauf) 44 % (4/9 Patienten). |

| **Dimension**<br><br>**Endpunkt** | **Ergebnis**<br><br>**N = 20** |
|---|---|
| **Morbidität: Motorik** | |
| Anzahl der HINE-Responder (Subskala 2)[1] | An Tag 64 betrug der Anteil der Responder 72 %. Bei allen weiteren Studienzeitpunkten Tag 183, 302, 365 und 421 zeigten alle Patienten (100 %) eine klinisch relevante Verbesserung des HINE. |
| Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2)[1] | An Tag 64 betrug die Veränderung im Vergleich zu Baseline bei 18 Patienten im Mittel drei Punkte. Beim Studienbesuch an Tag 421 wurde eine mittlere Veränderung von 18,2 Punkten beobachtet. Bei der Auswertung aller 18 Patienten zu ihrem jeweils letzten Studienbesuch war eine mittlere Veränderung um 14,6 Punkte gemessen worden. |
| Patienten, die einen motorischen Meilenstein gemäß WHO erreichen | Bis Tag 183 erreichten die Patienten stetig motorische Meilensteine. An Tag 302 hatte die Mehrheit der Patienten die Meilensteine freies Sitzen (82 %) erreicht und standen mit Unterstützung (64 %). An Tag 365 konnten alle Patienten, die eine Bewertung an Tag 365 hatten (n = 9), ohne Unterstützung sitzen sowie krabbeln auf Händen und Knien (56 %), Stehen mit Unterstützung (67 %) und Gehen mit Unterstützung (56 %). Am Tag 421 erreichten die Patienten mit einer Tag 421-Bewertung (n = 5) Gehen mit Unterstützung (20 %). Kein Patient erreichte freies Gehen. Beim letzten Studienbesuch (n = 5) standen 59 % der Patienten mit Unterstützung, 29 % konnten gehen mit Unterstützungen, 18 % erreichten freies Stehen und 12 % freies Gehen. |
| Veränderung motorischer Meilensteine gemäß WHO | Keiner der Patienten, die einen motorischen Meilenstein erreichten, verloren diesen in den darauffolgenden Studienbesuchen wieder. Zu Baseline und Tag 64 erreichte kein Patient erwartungsgemäß einen Meilenstein. In den folgenden Bewertungen erreichten die Patienten im Mittel 0,6 (Tag 183), 1,6 (Tag 302), 2,3 (Tag 365), 2,2 (Tag 421) und 1,4 (Letzter Studienbesuch) Meilensteine. |
| Veränderung des CHOP INTEND-Scores[1] | Von Baseline bis zum Studienbesuch an Tag 421 (n = 5) wurde eine mittlere Veränderung von 4,2 Punkten bei 5 von 18 Patienten gemessen. Zu jedem Studienbesuch konnte eine Verbesserung der Fähigkeiten im Vergleich zu Baseline verzeichnet werden. |

| **Dimension**<br><br>**Endpunkt** | **Ergebnis**<br><br>**N = 20** |
|---|---|
| **Sicherheit: Nebenwirkungen** | |
| UEs | Die häufigsten UEs traten in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ auf [13 Patienten (65 %)]. Des Weiteren traten UEs in den SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ [9 Patienten (45 %)], „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ [8 Patienten (40 %)], „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ [6 Patienten (30 %)] und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ [6 Patienten (30 %)] auf. |
| Therapieabbrüche aufgrund von UEs | Es traten keine UEs, die zu einem Therapieabbruch führten, auf. |
| SUEs | Bei 6 von 20 Patienten (30 %) trat ein SUE auf. Es trat kein SUE mit tödlichem Ausgang auf. Aufgetretene SUEs umfassten Bronchitis, Verschlucken, Pneumonie, Harnwegsinfektion, Gedeihstörungen, Fieber, abdominale Distension, Atemnot, Dehydratation und Rhinovirus-Infektion. Alle SUEs führten zu einem Krankenhausaufenthalt. |

[1] Ausgewertet wurde die als ES bezeichnete Population. Diese umfasst die Teilpopulation, die die Bewertungen an Tag 64 hatten oder verstorbene Patienten oder Patienten, die die Behandlung abbrachen. Für die Interimsanalyse mussten die Patienten zusätzlich die Bewertungen des HINE und CHOP INTEND an Tag 64 aufweisen.

N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit einer Bewertung am jeweiligen Studientag, SMA = Spinale Muskelatrophie, HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, WHO = World Health Organization, CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, UE = unerwünschtes Ereignis, SOC = System Organ Class, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

Quelle: Studienbericht [18]

Präsymptomatische Patienten mit zwei oder drei *SMN2*-Kopien entwickeln im Laufe ihres Lebens mit großer Wahrscheinlichkeit eine infantile SMA. Im Folgenden wird demnach ein Vergleich der Ergebnisse der Patienten mit infantiler SMA der ENDEAR-Studie gezogen.

Stellt man präsymptomatische Patienten (NURTURE-Studie) gegenüber Patienten mit symptomatischer infantiler SMA (ENDEAR-Studie), zeigt sich eine Verlängerung der Überlebensdauer, eine Verlängerung der Überlebensdauer oder der Zeit bis zu einer dauerhaften Beatmung sowie ein verbessertes Erreichen motorischer Meilensteine.

Im Rahmen der NURTURE-Studie (blaue Kurve) verstarb kein Patient (Abbildung 4-1). Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Behandlungsarme (pink: Nusinersen-Gruppe; grün: BSC-Gruppe) innerhalb der ENDEAR-Studie verlaufen nur zu Baseline zusammen, bis sie sich deutlich separieren. Es zeigt sich eine höhere Wahrscheinlichkeit nicht zu versterben unter Nusinersen. Das Risiko zu versterben war um 66 % statistisch signifikant unter Nusinersen-Behandlung verringert (HR = 0,367; 95 %-KI [0,1765; 0,7640]; p = 0,0074). Eine frühzeitige präsymptomatische Behandlung der Patienten führt demnach zu einer Verlängerung der Überlebensdauer.

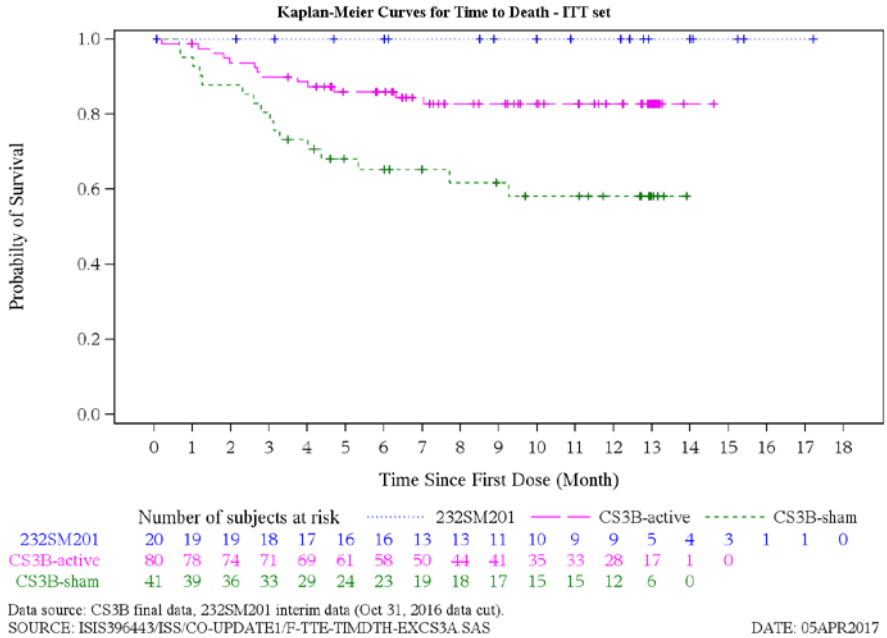



Abbildung 4-1: Auswirkungen einer frühzeitigen Therapie auf die Zeit bis zum Tod
NURTURE (232SM201): Patientenkollektiv für die Zwischenauswertung der Wirksamkeit vom 31. Oktober 2016; ENDEAR (CS3B): Patientenkollektiv der finalen Auswertung

Im Rahmen der NURTURE-Studie (blaue Kurve) verstarb kein Patient oder musste dauerhaft beatmet werden (Abbildung 4-2). Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Behandlungsarme (pink: Nusinersen-Gruppe; grün: BSC-Gruppe) der ENDEAR-Studie verlaufen bis Monat 3 zusammen, bis sie sich deutlich separieren. Es zeigt sich eine höhere Wahrscheinlichkeit nicht zu versterben oder dauerhaft beatmet werden zu müssen unter Nusinersen. Das Risiko war um

53 % statistisch signifikant unter Nusinersen-Behandlung verringert (HR = 0,467; 95 % KI [0,2797; 0,7806]; p = 0,0037). Eine frühzeitige präsymptomatische Behandlung der Patienten zeigt sich daher ebenfalls als wirkungsvoll in Bezug auf die Verhinderung bzw. Verzögerung des Todes oder der dauerhaften Beatmung.

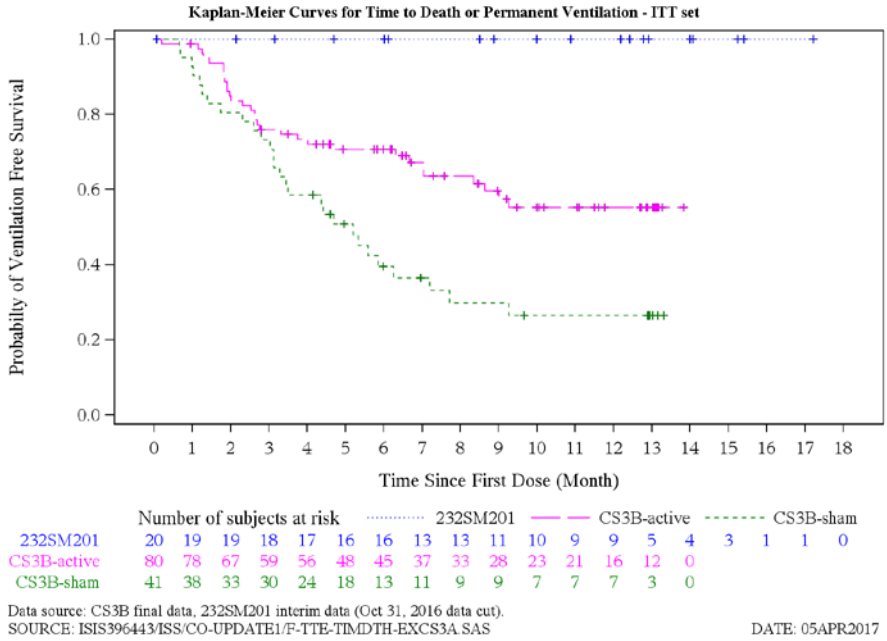



Abbildung 4-2: Auswirkungen einer frühzeitigen Therapie auf die Zeit bis zum Tod oder dauerhaften Beatmung

NURTURE (232SM201): Patientenkollektiv für die Zwischenauswertung der Wirksamkeit vom 31. Oktober 2016; ENDEAR (CS3B): Patientenkollektiv der finalen Auswertung

Anmerkung: Es bestanden Unterschiede in der Operationalisierung der Endpunkte

Jegliches Erreichen eines motorischen Meilensteins z. B. Drehen oder Sitzen ist patientenrelevant. De Sanctis (2016) zeigten in einer retrospektiven multizentrischen Studie bei 33 Patienten mit infantiler SMA, dass selbst beim Einsatz der derzeitigen BSC, Entwicklungsmeilensteine selten oder auch nur teilweise erreicht werden [19]. Alle Patienten hatten einen Wert von 0 auf einer Skala von 0 bis 4 in den Items Drehen, Krabbeln, Stehen oder Gehen. Lediglich in den Items Kopfkontrolle, Treten und Greifen wurde ein Wert von 1 erreicht.

Abbildung 4-3 zeigt, dass der Behandlungsunterschied in Bezug auf die motorische Funktion anhand des CHOP INTEND in der ENDEAR-Studie (pink: Nusinersen-Gruppe; grün: BSC-Gruppe) von Baseline zu Tag 183, 302 oder 394 statistisch signifikant verbessert zugunsten von Nusinersen war (Differenz der MW = 25,09; 95 %-KI [20,884; 29,299]; p < 0,0001). Die mittlere Gesamtpunktzahl bei präsymptomatischen Patienten in der NURTURE-Studie war zu Baseline höher (ca. 50 Punkte) und mit der von gesunden Säuglingen ohne SMA vergleichbar.

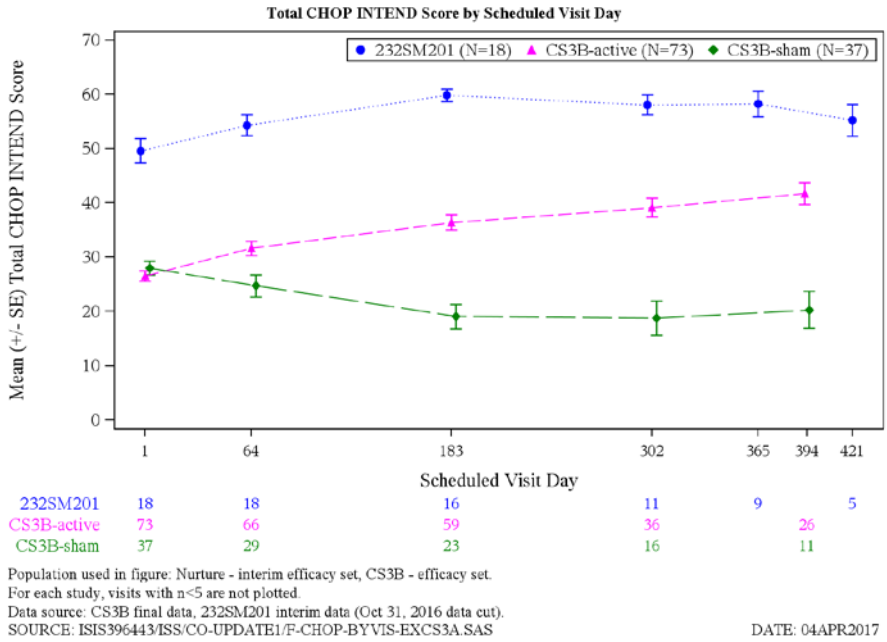



Abbildung 4-3: Auswirkungen einer frühzeitigen Therapie auf die motorische Entwicklung (CHOP INTEND)

NURTURE (232SM201): Patientenkollektiv der ES-Population für die Zwischenauswertung der Wirksamkeit vom 31. Oktober 2016; ENDEAR (CS3B): Patientenkollektiv der ES-Population für die finale Auswertung
Bei allen Studien sind Besuche mit n < 5 nicht abgebildet.

### Schlussfolgerungen zur NURTURE-Studie

In der Auswertung zeigt sich ein Vorteil von einer frühzeitigen Nusinersen-Behandlung von präsymptomatischen Patienten im Vergleich zu Patienten mit infantiler SMA und bereits aufgetretenen Symptomen in Bezug auf eine Verlängerung der Überlebensdauer, eine Verlängerung der Überlebensdauer oder der Zeit bis zu einer dauerhaften Beatmung sowie ein verbessertes Erreichen motorischer Meilensteine. Die vorgelegten Daten der NURTURE-Studie unterstützen den **erheblichen Zusatznutzen von Nusinersen**.

## 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).

*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.*

Spinraza® (Nusinersen) ist als Therapie bei Patienten mit 5q-assoziierter SMA zugelassen [1].

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Nusinersen für oben genannte Indikation anhand der patientenrelevanten Endpunkte der Studien ENDEAR und CHERISH (Tabelle 4-6 und Tabelle 4-7).

Die beiden für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studien ENDEAR und CHERISH waren randomisierte, doppelblinde, multinationale, multizentrische, scheininterventions-kontrollierte Phase-III-Studien mit einer Studiendauer von 14 bzw. 15 Monaten pro Studienteilnehmer.

Tabelle 4-6: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der Studie ENDEAR

| **Endpunkt** | | **Auswertungsmethode** |
|---|---|---|
| **Mortalität** | | |
| Tod | | Überlebensrate<br>Zeit bis zum Ereignis |
| **Morbidität** | | |
| Tod oder dauerhafte Beatmung[1] | | Zeit bis zum Ereignis |
| Beatmung | Dauerhafte Beatmung[1] | Zeit bis zum Ereignis |
| | Patienten ohne dauerhafte Beatmung[1] | Anzahl |
| | Stunden an Beatmung[1] | Dauer (Veränderung zu Baseline) |
| | Beatmung unabhängig von der Beatmungsdauer | Zeit bis zum Ereignis |
| | Beatmungspflichtigkeit (Patient ohne Beatmung [unabhängig von der Beatmungsdauer]) | Anzahl |
| Motorik | HINE (Subskala 1 und 3) | Veränderung zu Baseline |
| | HINE (Subskala 2) | Responderanalyse<br>Veränderung zu Baseline |
| | CHOP INTEND | Responderanalyse<br>Veränderung zu Baseline |
| **Sicherheit** | | |
| Hospitalisierungen | | Häufigkeit |
| Schwerwiegende respiratorische Ereignisse | | Häufigkeit |
| UEs | | Anzahl |
| Therapieabbrüche aufgrund von UEs | | Anzahl |
| SUEs | | Anzahl |

[1] Definiert als Beatmung von ≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder bei Notwendigkeit einer Tracheotomie

HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disease, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-7: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der Studie CHERISH

| **Endpunkt** | | **Auswertungsmethode** |
|---|---|---|
| **Mortalität** | | |
| Tod | | Anzahl Todesfälle<br>Zeit bis zum Ereignis |
| **Morbidität** | | |
| Motorik | HFMSE | Responderanalyse<br>Veränderung zu Baseline |
| | Patienten mit neuen motorischen Meilensteinen gemäß WHO | Anzahl |
| | Neue motorische Meilensteine pro Patient gemäß WHO | Häufigkeit |
| | Patienten, die frei stehen können gemäß WHO | Anzahl |
| | Patienten, die mit Unterstützung gehen können gemäß WHO | Anzahl |
| | RULM | Veränderung zu Baseline |
| Eltern* | ACEND | Veränderung zu Baseline |
| **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** | | |
| PedsQL Version 3.0 und 4.0 | | Veränderung zu Baseline |
| **Sicherheit** | | |
| Krankheitsbedingte Hospitalisierung | | Häufigkeit |
| Schwerwiegende respiratorische Ereignisse | | Häufigkeit |
| UEs | | Anzahl |
| Therapieabbrüche aufgrund von UEs | | Anzahl |
| SUEs | | Anzahl |

* oder Erziehungsberechtigte
HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, WHO = World Health Organization, RULM = Revised Upper Limb Module, ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventor, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

### 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 erfolgen, während ein Kongressabstract 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.*

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

Tabelle 4-8: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien

| | **Einschlusskriterien** | **Details** |
|---|---|---|
| E1 | Patientenpopulation | Patienten mit SMA |
| E1a | Patientenpopulation für Abschnitt 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen | Patienten mit präsymptomatischer SMA |
| E2 | Intervention | Nusinersen 12 mg<br>Begründung: 12 mg ist die zugelassene Dosierung gemäß Fachinformation. |
| E3 | Vergleichstherapie | Keine Einschränkung |
| E4 | Patientenrelevante Endpunkte | Ergebnisse zu mindestens einem der folgenden Endpunkte:<br>- Mortalität<br>- Morbidität<br>- Gesundheitsbezogene Lebensqualität<br>- Nebenwirkungen |
| E5 | Studientyp | RCT<br>Für Abschnitt 4.3.2.3 gilt: alle klinischen Studien |
| E6 | Studiendauer | keine Einschränkung |
| | **Ausschlusskriterien** | **Details** |
| A1 | Patientenpopulation | Keine Diagnose von SMA<br>Tierexperimentelle Studien<br>Gesunde Probanden |
| A2 | Studientypen | Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen |

| | | |
|---|---|---|
| A3 | Publikationstyp | Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen<br>Weder Vollpublikation noch Studienbericht oder auswertbarer Studienregistereintrag verfügbar, sondern nur Abstract, Conference Abstract o. ä.<br>Narrative Reviews, Surveys, Notes, Letters, Editorials<br>Publikationen in einer anderen als der englischen oder deutschen Sprache |
| A = Ausschlusskriterien, E = Einschlusskriterien | | |

Nur randomisierte, kontrollierte klinische Studien mit der Anwendung von Nusinersen in der Dosierung 12 mg werden in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Sie beinhalten mindestens einen der in Tabelle 4-6 und Tabelle 4-7 genannten patientenrelevanten Endpunkte. Die Liste der Endpunkte entspricht den Hinweisen des G-BA aus dem Beratungsgespräch vom 26.01.2017 [20].

### 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 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 nach RCTs für den Wirkstoff Nusinersen zu der oben genannten Fragestellung wurde am 08.05.2017 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane Library durchgeführt.

In jeder Datenbank wurde nach Nusinersen und den entsprechenden Synonymen gesucht. Aufgrund der übersichtlichen Anzahl an Treffern wurden keine Blöcke nach Indikation und Studientyp in der Suchstrategie verknüpft und auch keine Filter verwendet. Die Identifikation geeigneter Publikationen wurde mittels Review durch zwei Gutachter anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-8) sichergestellt. Dieselbe Suche wurde für Abschnitt 4.3.2.3 – weitere Untersuchungen mit einem zusätzlichen Einschlusskriterium – erneut begutachtet.

Die jeweiligen Suchstrategien für die Suche nach Literatur zu oben genannter Fragestellung sind in Anhang 4-A dokumentiert.

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

Eine Suche in Studienregistern 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 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 clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern 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 nach RCTs zu oben genannter Fragestellung wurde entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU ClinicalTrials Register, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und über das ICTRP Search Portal durchgeführt. Eine vollständige Suche in allen Registern wurde am 08.05.2017 anhand separater Suchstrategien durchgeführt. Im Rahmen dieser Suchen wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Dieselbe Suche wurde für Abschnitt 4.3.2.3 – weitere Untersuchungen mit einem zusätzlichen Einschlusskriterium – erneut begutachtet. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

#### 4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechercheschritte. 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 Literaturverwaltungssoftware (Endnote X8) um mögliche Duplikate bereinigt. In einem weiteren Schritt wurden verbliebene Duplikate manuell aussortiert.

Die Selektion der Treffer erfolgte anhand des Titels und – sofern vorhanden – des Abstracts und anhand der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Kriterien.

### 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):

<u>A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene</u>

– 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

<u>B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene</u>

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als

„niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

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

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

Die Verzerrungsaspekte der eingeschlossenen Studien und der einzelnen patientenrelevanten Endpunkte wurden auf Basis der Vorgaben der VerfO des G-BA (siehe Anhang 4-F) bewertet.

Es wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde jeweils in die Kategorien „niedrig“ und „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Wenn eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen werden konnte, wurde das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials einer Studie als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde ebenfalls in die Kategorien „niedrig“ und „hoch“ eingestuft. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss von der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung dient der Diskussion der Studienergebnisse und Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise.

### 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)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] 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.*

Es wurden zwei Studien identifiziert, die in die Bewertung eingeschlossen werden konnten. Hierbei handelt es sich um die Studien ENDEAR und CHERISH.

Das Design und die Methodik dieser Studien werden in Abschnitt 4.3.1 und den dazugehörigen Anhängen dargestellt. Die Beschreibung erfolgt anhand des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14) sowie des CONSORT-Flow-Charts. Die Informationen dafür wurden den Studienprotokollen und den statistischen Analyseplänen entnommen [21-24].

#### 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.*

---

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] 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.
[3] 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.

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Nusinersen bei Patienten mit SMA werden die beiden Zulassungsstudien ENDEAR und CHERISH herangezogen.

### Patientencharakteristika der Studie ENDEAR

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie ENDEAR werden folgende Patientencharakteristika zu Baseline im Dossier dargestellt:

Tabelle 4-9: ENDEAR – Patientencharakteristika zu Baseline

| Kategorie | Charakteristika |
|---|---|
| **Demographie** | Alter, Alter bei der 1. Dosis, Geschlecht |
| **Krankheitsvorgeschichte** | Schwangerschaftsdauer, Geburtsgewicht |
| **Geographische Region** | Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik-Raum |
| **Ethnie** | Asiaten, Schwarze, Kaukasier, Mehrere, Andere, Nicht berichtet |
| **Krankheitsspezifische Charakteristika** | Alter bei Symptombeginn, Erkrankungsdauer, Alter bei Diagnosestellung, *SMN2*-Kopienzahl, Vorliegen bestimmter Krankheitsmerkmale (z. B. Verzögerungen der motorischen Entwicklung oder Schluckbeschwerden, etc.) |
| SMN2 = Survival of Motor Neuron 2 | |

### Patientenrelevante Endpunkte der Studie ENDEAR

Tabelle 4-10: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der Studie ENDEAR

| Endpunkt | | Auswertungsmethode |
|---|---|---|
| **Mortalität** | | |
| Tod | | Überlebensrate<br>Zeit bis zum Ereignis |
| **Morbidität** | | |
| Tod oder dauerhafte Beatmung[1] | | Zeit bis zum Ereignis |
| Beatmung | Dauerhafte Beatmung[1] | Zeit bis zum Ereignis |
| | Patienten ohne dauerhafte Beatmung[1] | Anzahl |
| | Stunden an Beatmung[1] | Dauer (Veränderung zu Baseline) |
| | Beatmung unabhängig von der Beatmungsdauer[2] | Zeit bis zum Ereignis |

| Endpunkt | | Auswertungsmethode |
|---|---|---|
| | Beatmungspflichtigkeit (Patient ohne Beatmung [unabhängig von der Beatmungsdauer]) | Anzahl |
| Motorik | HINE (Subskala 1 und 3) | Veränderung zu Baseline |
| | HINE (Subskala 2) | Responderanalyse<br>Veränderung zu Baseline |
| | CHOP INTEND | Responderanalyse<br>Veränderung zu Baseline |
| **Sicherheit** | | |
| Hospitalisierungen | | Häufigkeit |
| Schwerwiegende respiratorische Ereignisse | | Häufigkeit |
| UEs | | Anzahl |
| Therapieabbrüche aufgrund von UEs | | Anzahl |
| SUEs | | Anzahl |

[1] Definiert als Beatmung von ≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder bei Notwendigkeit einer Tracheotomie

HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disease, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

## Mortalität

### Überlebensrate

Im vorliegenden Dossier wird die Mortalität im Rahmen der Erfassung von tödlichen UEs bzw. der Überlebensrate und der Zeit bis zum Tod über den gesamten Studienzeitraum erfasst.

Patientenrelevanz: Die Mortalität ist ein in der VerfO definierter patientenrelevanter Endpunkt [3]. 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 [3].

## Morbidität

### Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung, Zeit bis zur dauerhaften Beatmung, Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung, Anzahl der Stunden mit Beatmung

Bei Patienten mit infantiler SMA ist die pulmonale Erkrankung, die sekundär zur neuromuskulären Schwäche auftritt, die Hauptursache für eine erhöhte Morbidität und Mortalität [4]. Eine geschwächte Atemmuskulatur ist eine häufige Konsequenz der SMA. Ein Ungleichgewicht zwischen Muskelermüdung und Belastung führt zu respiratorischen Versagen [25]. Muskelschwäche und resultierende Schluckstörungen führen zu Problemen bei der Beseitigung von Atemwegsekreten und können somit zu einer Aspirationspneumonie führen, welche häufig die Todesursache bei dieser Patientenpopulation darstellt [25]. Darüber hinaus entwickeln Patienten mit SMA häufig rezidivierende respiratorische Infektionen, die die Muskelschwäche verstärken können [4]. Eine akute Infektion führt zu einer erhöhten Belastung der Atmung, erhöhter Muskelschwäche und ineffektiver Sekretbeseitigung. Letztendlich kommt es hierbei zu einer Dekompensation der Atmung und der Notwendigkeit einer unterstützenden Beatmung [4].

*Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung oder Zeit bis zur dauerhaften Beatmung*

Die Zeit bis zur dauerhaften Beatmung von ≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder bei Notwendigkeit einer Tracheotomie wurde durch ein zentrales, unabhängiges Entscheidungskomitee (EAC) über den gesamten Studienzeitraum bestimmt.

Patientenrelevanz: Die Notwendigkeit einer Beatmung wurde in der ENDEAR-Studie über den gesamten Studienzeitraum durch das EAC beurteilt und im Rahmen des Beratungsgesprächs vom G-BA als patientenrelevant eingestuft [20]. Die Zeit bis zum Tod wurde ebenfalls über den gesamten Studienzeitraum erfasst und wird vom G-BA als patientenrelevant angesehen [3]. Entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens vorliegt [3]. Da die Zeit bis zur dauerhaften Beatmung und die Zeit bis zum Tod als Einzelkomponenten patientenrelevant sind, ist auch der kombinierte Endpunkt der Zeit bis zum Tod oder dauerhaften Beatmung als patientenrelevant zu betrachten.

*Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung*

Laut Gregoretti et al. (2013) überleben nur 1,3 % der Kinder mit infantiler SMA länger als 24 Monate ohne respiratorische Unterstützung [26]. Zwischen verschiedenen Studien variiert das mediane Todesalter von 5,8 bis 7,4 Monaten [26-28]. Eine dauerhafte Beatmung würde in diesem Zusammenhang das frühzeitige Versterben verhindern. Demnach stellt der Endpunkt „Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung“ einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

*Anzahl der Stunden mit Beatmung*

Eine prospektive Beobachtungsstudie bei 54 Patienten mit infantiler SMA zeigte eine höhere Morbidität und Mortalität bei Patienten mit zwei Survival of Motor Neuron (*SMN)2*-Genkopien gegenüber denen mit drei *SMN2*-Genkopien. Das mittlere Alter bei Erreichen des

kombinierten Endpunktes „Beatmung für mindestens 16 Stunden pro Tag oder Tod“ betrug für Patienten mit zwei *SMN2*-Genkopien 10,5 Monate, während das 25. Perzentil für Patienten mit drei *SMN2*-Genkopien 22 Monate betrug. Für diese Patientengruppe konnte das mittlere Alter aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen nicht berechnet werden [29]. Zudem stellt ein Konsortium aus 26 Wissenschaftlern und Patientenvertretern fest, dass eine erhöhte Überlebensrate von einer dauerhaften Beatmung von mindestens 16 Stunden pro Tag für mindestens 14 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder bei Notwendigkeit einer Tracheotomie abhängt [30].

Patientenrelevanz: Somit ist die Reduktion der Beatmungsdauer ein patientenrelevanter Endpunkt.

**Zeit bis zur Beatmung, Anzahl der Patienten ohne Beatmung (unabhängig von der Dauer der Beatmung)**

Die Notwendigkeit einer Beatmung wurde in der ENDEAR-Studie über den gesamten Studienzeitraum durch das EAC beurteilt und im Rahmen des Beratungsgesprächs als patientenrelevant seitens des G-BA genannt [20].

Patientenrelevanz: Laut Gregoretti et al. (2013) überleben nur 1,3 % der Kinder mit infantiler SMA länger als 24 Monate ohne respiratorische Unterstützung [26]. Zwischen verschiedenen Studien variiert das mediane Todesalter von 5,8 bis 7,4 Monaten [26-28]. Demnach stellen die Endpunkte „Zeit bis zur Beatmung“ und „Anzahl der Patienten ohne Beatmung“ einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Zudem wurde die Beatmungspflichtigkeit im Rahmen des Beratungsgesprächs mit dem G-BA als patientenrelevanter Endpunkt genannt [20].

**Anteil der HINE-Responder und Veränderung des HINE zu Baseline**

Der Hammersmith Infant Neonatal Neurological Examination (HINE)-Score wurde entwickelt, um die motorische Funktionsfähigkeit und das Erreichen von motorischen Meilensteinen bei Säuglingen und Kindern im Alter zwischen 2 und 24 Monaten zu erheben und kann in klinischen Studien bei Kindern mit infantiler SMA eingesetzt werden [31; 32]. Der HINE besteht aus drei Abschnitten: (1) einer neurologischen Untersuchung (Haltung, Hirnnervenfunktion, Reflexe, Tonus, Bewegungen), (2) Beurteilung der motorischen Entwicklung (Kopfkontrolle, Sitzen, bewusstes Greifen, Rollen, Krabbeln und Gehen) und (3) Beurteilung des Verhaltens (Bewusstsein, soziale Orientierung und emotionaler Zustand) [32]. In der Studie erfolgte die Beurteilung der motorischen Entwicklung anhand der Subskala 2. Der Gesamtscore der Subskala 2 beträgt 26. Je höher der Score, desto höher ist die motorische Funktionsfähigkeit.

Eine Erhebung der motorischen Meilensteine anhand der HINE Subskala 2 fand an den Studientagen Screening (entspricht Baseline), Tag 183, 302 und 394 statt. Im Falle dieser Studie wurden die Baselinewerte während der Screening-Phase erhoben. Responderanalysen waren folgendermaßen definiert: der Patient zeigte (i) eine Verbesserung um $\geq 2$ Punkte in der Kategorie „Fähigkeit zu treten“ oder erreichte in dieser Kategorie den Höchstwert (Zehen

berühren), oder der Patient zeigte eine Verbesserung um einen Punkt in der Kategorie Kopfkontrolle, Drehen, Sitzen, Krabbeln, Stehen oder Gehen. Zudem musste erfüllt sein, dass (ii) der Patient in mehr Items (Ausnahme: bewusstes Greifen) eine Verbesserung [definiert in (i)] als eine Verschlechterung zeigte. Für die Kategorie „Fähigkeit zu treten“ galt hierbei analog zu (i), dass eine Abnahme um mindestens 2 Punkte oder auf den Wert 0 erfolgen musste, damit dies als Verschlechterung galt.

Patientenrelevanz: Eine Validierung des HINE erfolgte durch die natürliche Verlaufsstudie von De Sanctis et al. im Jahr 2016 [19]. Hierbei zeigten die Autoren in einer retrospektiven multizentrischen Studie bei 33 Patienten mit infantiler SMA, dass selbst beim Einsatz des derzeitigen BSC Entwicklungsmeilensteine nur selten oder wenn dann nur teilweise erreicht werden. Alle Patienten hatten einen Wert von 0 auf einer Skala von 0 bis 4 in den Items Drehen, Krabbeln, Stehen oder Gehen. Lediglich in den Items Kopfkontrolle, Treten und Greifen wurde bei einem Teil der Patienten ein Wert von eins erreicht. Die Unfähigkeit, Bewegungen gegen die Schwerkraft wie freies Sitzen durchzuführen, ist ein Kennzeichen von infantiler SMA. Somit wäre jegliches Erreichen eines motorischen Meilensteins, z. B. Drehen oder Sitzen, ein patientenrelevanter Endpunkt.

**Anteil der CHOP INTEND-Responder und Veränderung des CHOP INTEND zu Baseline**

Der CHOP INTEND beinhaltet die Beurteilung der motorischen Funktion bei Patienten mit infantiler SMA anhand von 16 verschiedenen Items. Es wird einerseits durch Beobachtung (aktive Bewegungen) und andererseits im Rahmen provozierter Bewegungen (ausgelöste Reflexbewegungen) die Kraft der Nackenmuskulatur, des Körperstammes sowie der proximalen und distalen Extremitäten beurteilt. Die erzielten Funktionen werden mit einem Wert von 0 (nicht funktional), 1 (gering funktional), 2 (teilweise funktional), 3 (fast vollständig funktional) und 4 (voll funktional) für jedes der 16 Items bewertet [33].

Der Test wurde von einem Expertengremium entworfen. Der CHOP INTEND wurde als Teil einer multizentrischen natürlichen Verlaufsstudie 2011 validiert und spiegelt die Schwere der Erkrankung (Anzahl der *SMN2*-Kopien und Bedarf an Beatmung) wider. Der CHOP INTEND und das Alter oder die Beatmungspflichtigkeit korrelierten hierbei bei Patienten mit infantiler SMA signifikant. Hierbei erzielten Patienten, die eine Beatmung benötigten, einen signifikant niedrigeren Score als Patienten, die keine Beatmung benötigten [8]. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte als klinisch relevant angesehen. Eine Erhöhung von $\geq 4$ Punkten im Gesamtscore befindet sich außerhalb des Bereichs der Testvariabilität [29; 33]. Eine Erhebung des CHOP INTEND in der Studie fand an den Studientagen Screening (entspricht Baseline), Tag 183, 302 und 394 statt.

Patientenrelevanz: Der CHOP INTEND wurde speziell für Patienten mit infantiler SMA entwickelt und hat sich in dieser Population als ein verlässliches, sicheres und klinisch relevantes Messinstrument erwiesen und wurde im Rahmen des Beratungsgesprächs mit dem G-BA als patientenrelevant angesehen [20; 29].

**Sicherheit**

**Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse**

Schwere respiratorische Ereignisse wie beispielsweise Atemnot, Atemstillstand oder Aspirationspneumonie wurden gemäß der System Organ Class (SOC) für respiratorische, thorakale und mediastinale Erkrankungen, Infektionen und parasitäre Erkrankungen und Untersuchungen über den gesamten Studienzeitraum erhoben. Die hierbei erfassten Ereignisse stellen unerwünschte Ereignisse dar und werden vom G-BA als patientenrelevant eingestuft [20].

Patientenrelevanz: Die hierbei erfassten Ereignisse stellen unerwünschte Ereignisse dar und werden vom G-BA als patientenrelevant eingestuft [20].

**Häufigkeit von Hospitalisierungen**

Es wurde die Häufigkeit von Hospitalisierungen für eine Überwachung zur allgemeinen Beobachtung, aufgrund von Symptomen nach Dosierung/Scheinintervention unter BSC, von SUEs oder von zusätzlichen Untersuchungen (z. B. geplanter Eingriff) über den gesamten Studienzeitraum erfasst.

Patientenrelevanz: Eine Hospitalisierung wurde im Rahmen des Beratungsgesprächs mit dem G-BA als patientenrelevant eingestuft [20]. Die Operationalisierung des Endpunktes wurde in allen Studienzentren gleichermaßen umgesetzt und es ist daher nicht von regionalen Effekten auszugehen. Zudem zeigten die durchgeführten Subgruppenanalysen für das Merkmal „Geographische Region“ in der vorliegenden Nutzenbewertung keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation.

**UEs, Therapieabbrüche aufgrund von UEs und SUEs**

Jedes unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich abnormaler Laborbefunde), jedes Symptom oder jede Krankheit wurde als UE definiert, unabhängig von einem möglichen Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Alle erfassten UEs wurden nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (Version 16.1) kodiert und zusätzlich nach SOCs differenziert.

Zudem wurden Patienten mit UEs, die zu einem Therapieabbruch führten und SUEs erfasst.

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 [3].

### Patientencharakteristika der Studie CHERISH

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie CHERISH werden folgende Patientencharakteristika zu Baseline im Dossier dargestellt:

Tabelle 4-11: CHERISH – Patientencharakteristika zu Baseline

| Kategorie | Charakteristika |
|---|---|
| **Demographie** | Alter, Geschlecht |
| **Geographische Region** | Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik-Raum |
| **Ethnie** | Hispano oder Latino, Nicht Hispano oder Latino |
| **Rasse** | Asiaten, Schwarze, Kaukasier, Mehrere |
| **Krankheitsspezifische Charakteristika** | Alter bei Symptombeginn, Erkrankungsdauer in Bezug auf Erkrankungsbeginn, Alter bei SMA-Diagnose, Erkrankungsdauer in Bezug auf Diagnosestellung, Anzahl der Patienten mit motorischen Meilensteinen, Anzahl der Patienten mit Rollstuhl, Anzahl der Patienten mit Physiotherapie, Anzahl der *SMN2*-Kopien |
| SMA = Spinale Muskelatrophie, *SMN2* = Survival of Motor Neuron 2 | |

### Patientenrelevante Endpunkte der Studie CHERISH

Tabelle 4-12: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der Studie CHERISH

| Endpunkt | | Auswertungsmethode |
|---|---|---|
| **Mortalität** | | |
| Tod | | Anzahl Todesfälle<br>Zeit bis zum Ereignis |
| **Morbidität** | | |
| Motorik | HFMSE | Responderanalyse<br>Veränderung zu Baseline |
| | Patienten mit neuen motorischen Meilensteinen gemäß WHO | Anzahl |
| | Neue motorische Meilensteine pro Patient gemäß WHO | Häufigkeit |
| | Patienten, die frei stehen können gemäß WHO | Anzahl |
| | Patienten, die mit Unterstützung gehen können gemäß WHO | Anzahl |
| | RULM | Veränderung zu Baseline |

| Endpunkt | | Auswertungsmethode |
|---|---|---|
| Eltern* | ACEND | Veränderung zu Baseline |
| **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** | | |
| PedsQL Version 3.0 und 4.0 | | Veränderung zu Baseline |
| **Sicherheit** | | |
| Krankheitsbedingte Hospitalisierung | | Häufigkeit |
| Schwerwiegende respiratorische Ereignisse | | Häufigkeit |
| UEs | | Anzahl |
| Therapieabbrüche aufgrund von UEs | | Anzahl |
| SUEs | | Anzahl |
| * oder Erziehungsberechtigte<br>HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, WHO = World Health Organization, RULM = Revised Upper Limb Module, ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventor, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis | | |

## Mortalität

### Todesfälle

Im vorliegenden Dossier wird die Mortalität im Rahmen der Erfassung von tödlichen UEs und der Zeit bis zum Tod über den gesamten Studienzeitraum erfasst.

Patientenrelevanz: Die Mortalität ist ein in der G-BA-VerfO definierter patientenrelevanter Endpunkt [3]. Entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens vorliegt [3].

## Morbidität

### Anteil der HFMSE-Responder und Veränderung des HFMSE zu Baseline

Der HFMSE besteht aus der Hammersmith Functional Motor Scale (HFMS) und 13 zusätzlichen Items. Der modifizierte HFMSE erlaubt die Beurteilung der motorischen Funktion und des motorischen Fortschritts anhand von 33 Items bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn [12]. Jedes Item wird auf einer 3-Punkte-Skala – 0 (ist nicht in der Lage), 1 (ist mit Hilfestellung in der Lage) und 2 (ist ohne Hilfe in der Lage) – bewertet [14;

34]. Der HFMSE ist ein etablierter, zuverlässiger und validierter Endpunkt in klinischen Studien und besitzt eine gute Test-Retest Reliabilität von 0,99 bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn [12; 13; 35-37]. Eine Verbesserung $\geq 3$ Punkte im Vergleich zu Baseline ist klinisch relevant und wurde zu den Zeitpunkten 6, 9, 12 und 15 Monate erhoben [38].

Patientenrelevanz: Der G-BA stellte im Rahmen des Beratungsgesprächs fest, dass der HFMSE bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn zur Messung der motorischen Funktionen geeignet ist [20].

**Anzahl der Patienten, die einen neuen motorischen Meilenstein erreicht haben, und Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient**

Die Kriterien der WHO wurden zur Beurteilung der Entwicklung von motorischen Meilensteinen bei Kindern von der Geburt bis zum Alter von 5 Jahren entwickelt. Es werden die motorischen Meilensteine „Freies Sitzen“, „Krabbeln auf Händen und Knien“, „Stehen mit Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“, „Freies Stehen“ und „Freies Gehen“ in altersgerechten Zeitfenstern erhoben. Das Erreichen dieser Meilensteine wurde zu den Zeitpunkten 6, 9, 12 und 15 Monate erhoben.

Patientenrelevanz: Die körperliche Funktionalität wie beispielsweise unabhängiges Sitzen, Stehen oder Gehen wurde vom G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs als patientenrelevant aufgeführt [20]. Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung werden daher die Endpunkte „Anzahl der Patienten, die einen neuen motorischen Meilenstein erreicht haben“ und „Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient“ als patientenrelevant betrachtet.

**Anzahl der Patienten, die freies Stehen erreicht haben, und Anzahl der Patienten, die das Gehen mit Unterstützung erreicht haben**

Freies Stehen ist gemäß den Kriterien nach Wijnhoven et al. 2004 so definiert, dass das Kind in aufrechter Position auf beiden Füßen (nicht auf den Zehen) mit geradem Rücken steht. Die Beine tragen 100 % des Gewichts des Kindes. Es besteht kein Kontakt mit einer Person oder einem Gegenstand. Dies wird für mindestens 10 Sekunden aufrechterhalten [16]. Das Erreichen dieses Meilensteins wurde zu den Zeitpunkten 6, 9, 12 und 15 Monate erhoben.

Patientenrelevanz: Selbstständiges Stehen wurden im Rahmen des Beratungsgesprächs mit dem G-BA als patientenrelevant eingestuft [20].

Gehen mit Unterstützung definiert sich so, dass das Kind sich mit geradem Rücken in aufrechter Position befindet. Das Kind macht Seitwärts- oder Vorwärtsschritte, während es sich an einem fest stehenden Gegenstand (z. B. Möbel) mit einer Hand oder beiden Händen festhält. Ein Bein bewegt sich nach vorne, während das andere einen Teil des Körpergewichts trägt. Das Kind macht auf diese Weise mindestens fünf Schritte [16]. Das Erreichen dieses Meilensteins wurde zu den Zeitpunkten 6, 9, 12 und 15 Monate erhoben.

Patientenrelevanz: In der vorliegenden Studie konnten lediglich 27 % der Kinder mit späterem SMA-Krankheitsbeginn zu Baseline frei stehen und 0 % konnten frei gehen, obwohl Kinder in vergleichbarem Alter bei normaler Entwicklung diese Meilensteine bereits erreicht haben sollten. Somit liegt die Folgerung nahe, dass das Erreichen des motorischen Meilensteins „Gehen mit Unterstützung“ einen erheblichen Fortschritt für die Patienten darstellt und ist daher ein patientenrelevanter Endpunkt.

**Veränderung des RULM zu Baseline**

Der RULM wurde entwickelt, um die Bewegungsleistung der oberen Gliedmaßen bei nicht gehfähigen Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn zu untersuchen. Die Skala zielt darauf ab, die Leistung der Schulter-, Ellenbogen-, Handgelenk- und Handfunktion zu messen. Die Aktivitäten zur Messung der Bewegungsleistung (Muskelstärke, Reifeentwicklung, Kontrakturen, posturale Einschränkungen) beziehen sich auf die funktionalen Tätigkeiten des alltäglichen Lebens. Diese umfassen z. B. Aktivitäten wie ein Glas zum Mund zu heben, eine Münze zu nehmen und sie in ein Gefäß zu legen oder den Deckel eines Gefäßes zu entfernen. Jedes der 20 Items wird auf einer 3-Punkte-Skala bewertet. Hierbei gilt 2 = normal (erreicht Ziel ohne jegliche Unterstützung), 1 = andere Variante, aber erreicht Ziel ohne Hilfe von einer anderen Person und 0 = nicht in der Lage, das Ziel ohne Hilfe zu erreichen. Ausnahmen sind Item A und I. Item A beurteilt das Heben der Hände und Arme so hoch es dem Patienten möglich ist und wird auf einer 6-Punkte-Skala bewertet. Item I ist das Öffnen einer Frischhaltedose und wird anhand einer 2-Punkte-Skala bewertet. Die Gesamtpunktzahl von 0 – 37 ergibt sich aus der Addition der Punkte von 19 Items, Item A dient nur der Klassifikation der Funktionalität und geht nicht in die Gesamtpunktezahl mit ein. Der RULM weist eine hohe Reliabilität und Validität bei SMA-Patienten auf [39]. Der RULM-Test wurde bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn entwickelt und validiert [39]. Der RULM wurde innerhalb der CHERISH-Studie zu den Zeitpunkten Baseline, 6, 9, 12 und 15 Monate erhoben. Das Erreichen dieses Meilensteins wurde zu den Zeitpunkten 6, 9, 12 und 15 Monate erhoben.

Patientenrelevanz: Das Upper Limb Module (ULM)-Test [40] wurde vom G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs als geeignet angesehen, die Armfunktion zu untersuchen [20]. Da die neun Fragen des ULM-Tests Bestandteil des RULM-Tests sind und dieser für nicht gehfähige Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn entwickelt wurde, ist der RULM-Test eine Weiterentwicklung und damit ebenfalls als patientenrelevant anzusehen.

**Veränderung des ACEND**

Der ACEND wurde entwickelt, um die Auswirkungen schwerer neuromuskulärer Erkrankungen bei Kindern – einschließlich Kindern mit SMA – auf die Eltern bzw. betreuende Person zu quantifizieren [17]. Dieses Bewertungsinstrument enthält sieben Domänen – Essen/Körperpflege/Ankleiden, Sitzen/Spielen, Bewegung, Fortbewegung, Zeit, Gefühle und Finanzielles. Der ACEND wurde innerhalb der CHERISH-Studie zu den Zeitpunkten 6 und 15 Monate erhoben.

Patientenrelevanz: Die Beeinflussung der Eltern bzw. betreuenden Person durch die SMA-Erkrankung des Kindes sind durch die hohe Belastung aufgrund einer intensiven Pflege als patientenrelevant anzusehen. Ca. 90 % der pflegenden Angehörigen leiden an Rückenschmerzen [41]. Zudem erachtet der G-BA in anderen Verfahren wie beispielsweise bei zystischer Fibrose Eltern/Erziehungsberechtigte-Fragebögen als patientenrelevant [42].

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

**Veränderung des PedsQL**

Für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde das Generic Core Scales-Paket des PedsQL 4.0 und das Neuromuscular Module 3.0 verwendet [43]. Der PedsQL 3.0 (Neuromuscular Module) wurde unter anderem für Kinder mit neuromuskulären Erkrankungen im Alter von 2 bis 18 Jahren – insbesondere SMA – entwickelt [44]. Der PedsQL ist ein verlässliches und valides Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [44; 45].
Der PedsQL 4.0 bewertet die letzten vier Wochen und umfasst 23 Items in den folgenden Bereichen: (1) Körperlicher Bereich (8 Items), (2) Emotionaler Bereich (5 Items), (3) Sozialer Bereich (5 Items) und (4) Schule/Kindergarten (5 Items). Diese werden anhand einer 5-Punkte-Likert-Skala mit 0 = nie ein Problem, 1 = fast nie ein Problem, 2 = manchmal ein Problem, 3 = häufig ein Problem, 4 = fast immer ein Problem bewertet. Die Items werden entgegengesetzt bewertet und linear auf einer 0 – 100-Skala transformiert – hierbei entspricht 0 = 100, 1 = 75, 2 = 50, 3 = 25, 4 = 0. Der Gesamtscore ergibt sich aus der Summe der Items geteilt durch die Anzahl der beantworteten Items. Je höher der Gesamtscore ist, desto besser ist die Lebensqualität. Der PedsQL 4.0 und 3.0 liegt in mehreren Versionen vor. In der Studie wurde ein Fragebogen für Kleinkinder (2 – 4 Jahre, ausschließlich Elternfragebogen PedsQL 3.0), jüngere Kinder (5 – 7 Jahre), ältere Kinder (8 – 12 Jahren) und Jugendliche (13 – 18 Jahre) verwendet. Für alle Altersklassen mit Ausnahme der Altersgruppe von 2 – 4 Jahren stehen sowohl Fragebögen für das Kind als auch für die Eltern zur Verfügung.

Der PedsQL wird als valide für die SMA Population angesehen [44]. Der PedsQL wurde von der American Spinal Muscular Atrophy Randomized Trials (AmSMART)-Gruppe für den Einsatz bei SMA-Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren validiert [44]. Die Test-Retest-Reliabilität beträgt 0,88 für selbstberichtete Scores und 0,90 für elternberichtete Scores. Das Instrument wurde extern validiert und ist veränderungssensitiv.

Der PedsQL 3.0 (neuromuskuläre Modul) beinhaltet 25 Items und ergänzt die allgemeinen Skalen das PedsQL 4.0. Das Modul wurde speziell für die Beurteilung der Patientenwahrnehmung von krankheitsrelevanten Tätigkeiten entwickelt. Die Skala umfasst drei Subskalen: (1) neuromuskuläre Erkrankung des Kindes (17 Items zu Krankheitsfortschritt und assoziierten Symptomen), (2) Kommunikation (3 Items zur Kommunikationsfähigkeit der Patienten mit Ärzten und anderen bzgl. ihrer Erkrankung) und (3) Möglichkeiten der Familie (5 Items zu finanzieller und sozialer Unterstützung). Das Instrument besteht für Kinder von 5 – 18 Jahren aus einem Selbstbericht und einem ergänzenden Fragebogen für die Eltern. Für Kinder von 2 – 4 Jahren ist ausschließlich ein Elternfragebogen vorhanden. Das Format, die

Aufteilung der Likert-Skala und die Bewertungsmethode entspricht dem des allgemeinen PedsQL, so dass auch hier ein höherer Gesamtscore auf eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität hinweist [44; 45]. Der PedsQL 4.0 und 3.0 wurde zu den Zeitpunkten 6, 9, 12 und 15 Monate erhoben.

Patientenrelevanz: Der PedsQL wurde in anderen frühen Nutzenbewertungen zur Muskeldystrophie des Typs Duchenne ebenfalls als patientenrelevant betrachtet [46].

**Sicherheit**

**Häufigkeit von Hospitalisierungen**

Die Häufigkeit von UEs wurde durch ein verblindetes Komitee erfasst, um jene Ereignisse zu definieren, die als krankheitsbezogen angesehen werden. Es wurde hierbei erfasst, ob ein Ereignis schwerwiegend war. Als per se schwerwiegend gelten Ereignisse, wenn sie einen stationären Krankenhausaufenthalt erfordern oder der Krankenhausaufenthalt verlängert wird.

Patientenrelevanz: Eine Hospitalisierung wurde im Rahmen des Beratungsgesprächs mit dem G-BA als patientenrelevant eingestuft [20]. Die Operationalisierung des Endpunktes wurde in allen Studienzentren gleichermaßen umgesetzt und es ist daher nicht von regionalen Effekten auszugehen. Zudem zeigten die durchgeführten Subgruppenanalysen für das Merkmal „Geographische Region“ in der vorliegenden Nutzenbewertung keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation.

**Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse**

Schwere respiratorische Ereignisse wie beispielsweise Pneumonie und Atemnot wurden gemäß der SOC für respiratorische, thorakale und mediastinale Erkrankungen, Infektionen und parasitäre Erkrankungen und Untersuchungen über den gesamten Studienzeitraum erhoben. Die hierbei erfassten Ereignisse stellen unerwünschte Ereignisse dar und werden vom G-BA als patientenrelevant eingestuft [20].

Patientenrelevanz: Die hierbei erfassten Ereignisse stellen UEs dar und wurden vom G-BA als patientenrelevant eingestuft [20].

**UEs, Therapieabbrüche aufgrund von UEs und SUEs**

Jedes unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich abnormaler Laborbefunde), jedes Symptom oder jede Krankheit wurde als UE definiert, unabhängig von einem möglichen Zusammenhang mit der Studienmedikation. UEs haben einen unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand des Patienten und sind somit als patientenrelevant zu betrachten.

Alle erfassten UEs wurden nach MedDRA (Version 16.1) kodiert und zusätzlich nach SOCs differenziert.

Zudem wurden Patienten mit UEs, die zu einem Therapieabbruch führten und SUEs erfasst.

Patientenrelevanz: 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 [3].

#### 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[4] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt 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[5] 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 des Maßes $I^2$ und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

---

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[5] *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.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

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

Die zwei der Nutzenbewertung zugrundeliegenden Studien ENDEAR und CHERISH waren aufgrund der ungleichen Studienpopulation und patientenrelevanten Endpunkte nicht vergleichbar und werden daher nicht meta-analytisch zusammengefasst.

#### 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.*

Sensitivitätsanalysen dienen der Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren.

**A priori spezifizierte Sensitivitätsanalysen**

Folgende Sensitivitätsanalysen waren im statistischen Analyseplan der Studie ENDEAR a priori spezifiziert:

- Anteil der HINE-Responder – Subskala 2 (Alternative Definition der Patientenpopulation: nur Patienten mit einer Verbesserung)
- Anteil der HINE-Responder – Subskala 2 (Alternative Definition der Patientenpopulation: Verbesserung um mindestens zwei Punkte im Gesamtscore, ohne bewusstes Greifen)

Folgende Sensitivitätsanalysen waren im statistischen Analyseplan der Studie CHERISH a priori spezifiziert:

- Veränderung des HFMSE (Alternative Analysemethode mit MMRM)
- Veränderung des HFMSE [Alternative Patientenpopulation: nur Patienten mit einer Bewertung zu 15 Monaten]
- Veränderung des HFMSE (Alternative Patientenpopulation: LOCF)

#### 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. –ill
– 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.

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 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.*

Für die Zielpopulation werden Ergebnisse hinsichtlich klinischer und demographischer Effektmodifikatoren untersucht. Um eine Effektmodifikation der drei Faktoren der Studie ENDEAR

1. Alter bei Symptombeginn (≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen),
2. Krankheitsdauer (≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen),
3. Geographische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum),

beurteilen zu können, wurden a priori spezifizierte Subgruppenanalysen durchgeführt.

Zudem wurden folgende post hoc spezifizierte Subgruppenanalysen für alle Endpunkte durchgeführt:

4. Geschlecht,
5. Alter bei der 1. Dosis (< 180 Tage vs. ≥ 180 Tage).

Um eine Effektmodifikation in der Studie CHERISH beurteilen zu können, wurden a priori spezifizierte Subgruppenanalysen bzgl.

1. Alter des Patienten bei Screening (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre),
2. Krankheitsdauer (< 25 Monate, ≥ 25 Monate bis < 44 Monate, ≥ 44 Monate),
3. Geographische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum).

durchgeführt.

Zudem wurde die folgende post hoc spezifizierte Subgruppenanalyse für alle Endpunkte durchgeführt:

4. Geschlecht.

Für die Effektmaße OR, RR und ARR wurden im Fall von zwei Subgruppenkategorien p-Werte für die Differenz der Werte (bzw. der Logarithmen für OR und RR) auf Basis der gepoolten Varianz bestimmt. Für den Fall von drei Kategorien wurde eine entsprechende Chi-Quadrat Statistik zur Bestimmung der p-Werte herangezogen. Für kontinuierliche Endpunkte, Ereigniszeiten sowie Zähldaten wurde direkt auf die SAS Prozeduren „mixed“, „phreg“ sowie „genmod“ zur Durchführung der Interaktionstests zurückgegriffen. Vor jeder Analyse wurde subgruppenweise eine multiple Imputation mit Hilfe der SAS Prozedur MI durchgeführt.

Ein aus Interaktionstests resultierender p-Wert < 0,2 wird als Hinweis und ein p-Wert < 0,05 als Beleg unterschiedlicher Effekte eingestuft. Liegt mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vor, werden neben dem Gesamteffekt auch die Effekte der Subgruppen in der vorliegenden Nutzenbewertung berichtet. Liefert der Interaktionstest einen p-Wert ≥ 0,2 erfolgt keine spezifische Darstellung der Subgruppenergebnisse. Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen werden stets hinsichtlich ihrer Validität (statistische Power, Präspezifizierung) sowie hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf das abgeleitete Fazit diskutiert.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz 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[11].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

---

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D‘Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[12] *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.*

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms 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.

## 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)

### 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 und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Zulassungsstudie (ja/nein)** | **Sponsor (ja/nein)** | **Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)** | **Studiendauer** | **Therapiearme** |
|---|---|---|---|---|---|
| CS3B<br>ENDEAR<br>NCT02193074 | ja | nein[1] | frühzeitig abgeschlossen[2] | 14 Monate | Nusinersen, altersadjustiert (in einem Alter von 24 Monaten entspricht dies einer 12-mg-Dosis) oder Scheinintervention unter BSC |
| CS4<br>CHERISH<br>NCT02292537 | ja | nein[1] | frühzeitig abgeschlossen[2] | 15 Monate | 12 mg Nusinersen oder Scheinintervention unter BSC |
| 232SM202<br>EMBRACE<br>NCT02462759 | ja | ja | laufend | 15 Monate | 12 mg Nusinersen oder Scheinintervention unter BSC |

[1] Sponsor der Studien ENDEAR und CHERISH war Ionis Pharmaceuticals Inc. Biogen hat das Produkt einlizensiert und erhielt die Zulassung für Nusinersen.
[2] Aufgrund des Erreichens der primären Endpunkte wurden die Studien frühzeitig beendet.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 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.*

Der Stand der Information bezieht sich auf den 08.05.2017.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-13 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studienbezeichnung** | **Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie** |
|---|---|
| 232SM202<br>EMBRACE<br>NCT02462759 | Es liegen noch keine Daten für diese Studie vor. Der Studienzeitraum beläuft sich auf August 2015 bis April 2019 (Auschlussgrund A3). |

#### 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-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.]*

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

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

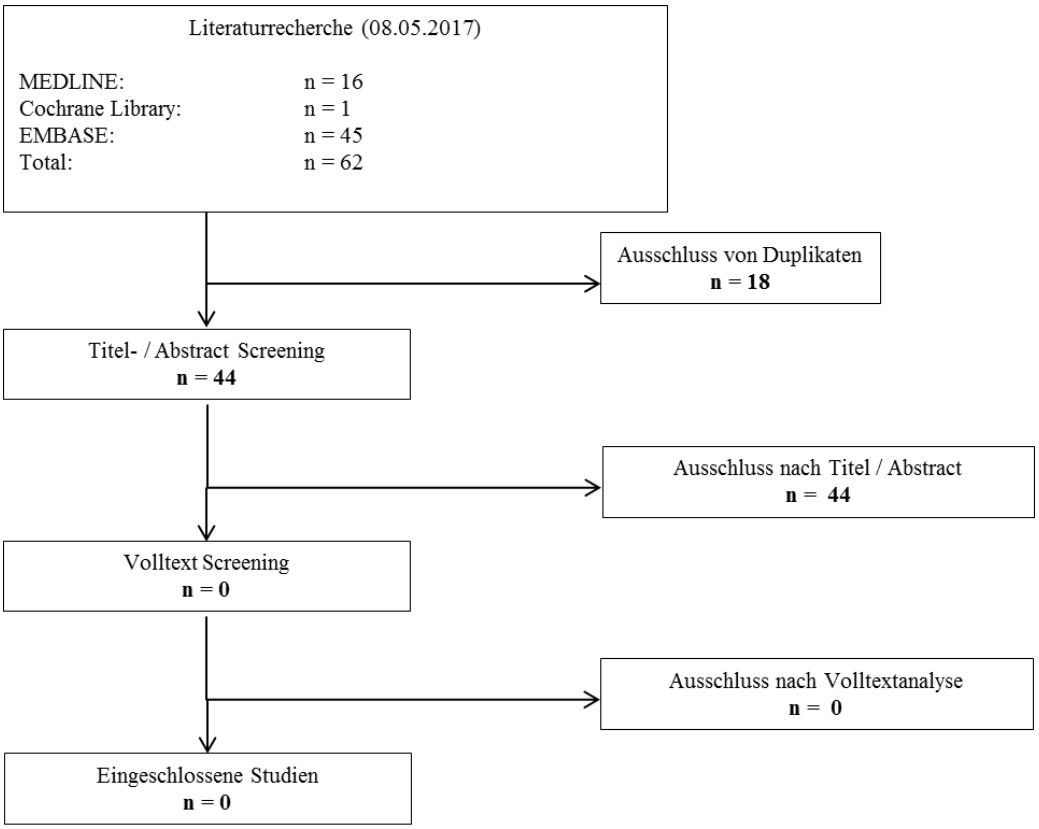



Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Insgesamt wurden 62 Treffer in den Datenbanken erzielt. Nach dem Ausschluss von 18 Duplikaten wurden 44 Publikationen anhand von Titel und Abstract bewertet. Es konnten keine Treffer für eine Volltextsichtung identifiziert werden.

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister 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 4-13) 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-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.]*

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

Tabelle 4-15: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])** | **Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)** | **Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)** | **Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)** |
|---|---|---|---|---|
| CS3B<br>ENDEAR | clinicaltrials.gov<br>[47]<br>ICTRP<br>[48; 49]<br>EUCTR<br>[50] | nein[1] | nein | frühzeitig abgeschlossen[2] |
| CS4<br>CHERISH | clinicaltrials.gov<br>[51]<br>ICTRP<br>[52; 53]<br>EUCTR<br>[54] | nein[1] | nein | frühzeitig abgeschlossen[2] |

[1] Sponsor der Studien ENDEAR und CHERISH war Ionis Pharmaceuticals Inc. Biogen hat das Produkt einlizensiert und erhielt die Zulassung für Nusinersen.

[2] Aufgrund des Erreichens der primären Endpunkte wurden die Studien frühzeitig beendet.

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-15 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.*

Der Stand der Information bezieht sich auf den 08.05.2017.

#### 4.3.1.1.4 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 und 4.3.1.1.3) 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 der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 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 Zwischenzeilen-überschriften 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 4-16: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Studienkategorie** | | | **verfügbare Quellen[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)** | **gesponserte Studie[b] (ja/nein)** | **Studie Dritter (ja/nein)** | **Studienbericht (ja/nein [Zitat])** | **Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])** | **Publikation (ja/nein [Zitat])** |
| **placebokontrolliert** | | | | | | |
| CS3B ENDEAR | ja | ja[1] | nein | ja [7; 55] | ja clinicaltrials.gov [47] ICTRP [48; 49] EUCTR [50] | nein |
| CS4 CHERISH | ja | ja[1] | nein | ja [11; 56] | ja clinicaltrials.gov [51] ICTRP [52; 53] | nein |

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Quellen[a] | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)** | **gesponserte Studie[b] (ja/nein)** | **Studie Dritter (ja/nein)** | **Studienbericht (ja/nein [Zitat])** | **Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])** | **Publikation (ja/nein [Zitat])** |
| | | | | | EUCTR [54] | |

[1] Sponsor der Studien ENDEAR und CHERISH war Ionis Pharmaceuticals Inc. Biogen hat das Produkt einlizensiert und erhielt die Zulassung für Nusinersen.

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 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

### 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. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT 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 (Zahl der randomisierten Patienten)** | **Studiendauer**<br><ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | **Ort und Zeitraum der Durchführung** | **Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CS3B<br>ENDEAR | RCT, multinational, multizentrisch, doppelblind, scheininterventions-kontrolliert, parallel | Patienten mit infantiler SMA | altersadjustierte Dosis Nusinersen (n = 80)<br>oder Scheinintervention unter BSC<br>(n= 41) | Screeningphase: 21 Tage<br>Behandlungsphase: 302 Tage (± 7 Tage)<br>Follow-up-Phase: 3 Monate, bis Tag 394 (± 7 Tage) | 31 Zentren in 13 Ländern weltweit<br><br>Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Japan, Kanada, Korea, Schweden, Spanien, Türkei, USA<br><br>Studienzeitraum:<br>geplant: 07/2014 – 07/2017<br>Die Studie ENDEAR wurde frühzeitig aufgrund von erzieltem Wirksamkeits-nachweis beendet.<br>Finaler Ergebnisbericht:<br>10. Februar 2017 | Primäre Endpunkte:<br>- Anteil der HINE-Responder (Subskala 2)<br>- Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung (≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses ODER Tracheotomie)<br><br>Sekundäre Endpunkte:<br>- Anteil der CHOP INTEND-Responder<br>- Überlebensrate<br>- Prozentualer Anteil der Patienten, die keine dauerhafte Beatmung benötigen<br>- Anteil der CMAP-Responder<br>- Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften |

| **Studie** | **Studiendesign**<br><RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | **Population**<br><relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | **Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)** | **Studiendauer**<br><ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | **Ort und Zeitraum der Durchführung** | **Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Beatmung in den Subgruppen „Patienten unterhalb der mittleren Erkrankungsdauer“ bzw. „Patienten oberhalb der mittleren Erkrankungsdauer“<br><br>Tertiäre Endpunkte:<br>- Änderung der Wachstumsparameter im Vergleich zu Baseline (Gewicht gemäß Alter/Größe, Brustumfang, Verhältnis Kopf- zu Brustumfang, Armumfang)<br>- Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse<br>- Anzahl der Stunden mit Beatmung<br>- Häufigkeit und Dauer von Hospitalisierungen<br><br>Sicherheits-/Verträglichkeits- |

| **Studie** | **Studiendesign**<br><RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | **Population**<br><relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | **Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)** | **Studiendauer**<br><ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | **Ort und Zeitraum der Durchführung** | **Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | endpunkte:<br>- UEs<br>- Vitalzeichen und Gewicht<br>- Neurologische Untersuchungen<br>- Körperliche Untersuchungen<br>- Klinische Laboruntersuchungen (klinisch-chemische Blutuntersuchungen, Differentialblutbild, Urin-Analyse)<br>- EKGs<br>- Gleichzeitig angewendete Arzneimittel<br><br>Pharmakokinetik-endpunkte:<br>- Nusinersenspiegel im Liquor<br>- Nusinersenspiegel im Plasma<br><br>Immunogenitäts-endpunkt: |

| **Studie** | **Studiendesign**<br><RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | **Population**<br><relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | **Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)** | **Studiendauer**<br><ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | **Ort und Zeitraum der Durchführung** | **Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | - Nusinersenantikörper im Plasma |
| CS4<br>CHERISH | RCT, multinational, multizentrisch, doppelblind, scheininterventionskontrolliert, parallel | Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn | 12 mg Nusinersen (n = 84)<br>oder Scheinintervention unter BSC (n = 42) | Screeningphase: 28 Tage<br>Behandlungsphase:<br>bis Tag 274 (± 7 Tage)<br>Follow-up-Phase: 6 Monate, bis Tag 456 (± 7 Tage) | 24 Zentren in 10 Ländern weltweit<br><br>Deutschland, Frankreich, Hong Kong, Italien, Japan, Kanada, Schweden, Spanien, Südkorea und USA<br><br>Die Studie CHERISH wurde frühzeitig aufgrund von erzieltem Wirksamkeitsnachweis beendet.<br>Finaler Ergebnisbericht:<br>09. Juni 2017<br><br>Studienzeitraum:<br>11/2014 – 06/2017 | Erhebungen im Vergleich zum Zeitpunkt 15 Monaten.<br>Primärer Endpunkt:<br>- Änderung in der motorischen Funktion im Vergleich zu Baseline mittels HFMSE<br>Sekundäre Endpunkte:<br>- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung ≥ 3 Punkte im Vergleich zu Baseline im HFMSE<br>- Anteil der Patienten, die einen neuen motorischen Meilenstein erreicht haben<br>- Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient<br>- Änderung im RULM im Vergleich zu Baseline<br>- Anteil der Patienten, die freies Stehen erreicht |

| **Studie** | **Studiendesign**<br><RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | **Population**<br><relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | **Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)** | **Studiendauer**<br><ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | **Ort und Zeitraum der Durchführung** | **Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | haben<br>- Anteil der Patienten, die das Gehen mit Unterstützung erreicht haben<br>Tertiäre Endpunkte:<br>- Änderung der SMN-Proteinkonzentration im Liquor im Vergleich zu Baseline<br>- Veränderung des klinischen Gesamteindrucks anhand CGI (Bewertung durch den Prüfarzt und den Eltern/den Erziehungsberechtigten)<br>- Änderung der Lebensqualität anhand des im Vergleich zu Baseline<br>- Änderung der neuromuskulären Erkrankung aus Sicht der Eltern/des Erziehungsberechtigten anhand des ACEND im Vergleich zu Baseline<br>- Krankheitsbedingte |

| **Studie** | **Studiendesign**<br><RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | **Population**<br><relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | **Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)** | **Studiendauer**<br><ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | **Ort und Zeitraum der Durchführung** | **Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Hospitalisierungen und unerwünschte Ereignisse<br>Sicherheits-/Verträglichkeits-endpunkte:<br>- UEs<br>- Vitalzeichen und Gewicht<br>- Neurologische Untersuchungen<br>- Körperliche Untersuchungen<br>- Klinische Laboruntersuchungen (Klinisch-chemische Blutuntersuchungen, Differentialblutbild, Urin-Analyse)<br>- EKGs<br>- Gleichzeitig angewendete Arzneimittel<br>Pharmakokinetik-endpunkte:<br>- Nusinersenspiegel im Liquor<br>- Nusinersenspiegel im Plasma |

| **Studie** | **Studiendesign**<br><RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | **Population**<br><relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | **Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)** | **Studiendauer**<br><ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | **Ort und Zeitraum der Durchführung** | **Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Immunogenitäts-endpunkte:<br>- Nusinersen-antikörper im Plasma |

RCT = Randomized Controlled Trial, SMA = spinale Muskelatrophie, n = Anzahl der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe, BSC = Best Supportive Care, USA = United States of America, HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease, CMAP = Compound Muscle Action Potential, EKG = Elektrokardiogramm, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, RULM = Revised Upper Limb Module, SMN = Survival of Motor Neuron, CGI = Clinical Global Impression of Change, ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease

Quelle: Studienprotokolle [21; 23]

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Nusinersen | BSC | Behandlungscharakteristika |
|---|---|---|---|
| CS3B<br>ENDEAR | altersadjustierte Dosis (mit 24 Monaten: 12-mg-Dosis) Nusinersen an den Studientagen 1, 15, 29 und 64, 183 und 302[1] | Scheinintervention an den Studientagen 1, 15, 29 und 64, 183 und 302 | Es gab zwei Behandlungsgruppen: Nusinersen und Scheinintervention unter BSC. Patienten erhielten sechs Dosen Nusinersen oder sechs Scheininterventionen innerhalb von 10 Monaten. Der Follow-up ohne Gabe erfolgte bis Tag 394 (± 7 Tage) |
| CS4<br>CHERISH | 12-mg-Dosis Nusinersen an den Studientagen 1, 29, 85 und 274 | Scheinintervention an den Studientagen 1, 29, 85 und 274 | Es gab zwei Behandlungsgruppen: Nusinersen und Scheinintervention unter BSC. Patienten erhielten 4 Dosen Nusinersen oder vier Scheininterventionen innerhalb von 10 Monaten. Der Follow-up ohne Gabe erfolgte bis Tag 456 (± 7 Tage) |

[1] Die Fachinformation spricht beispielsweise von einer Verabreichung an den Studientagen 0, 14, 28 und 63. Dies ist mit dem Dosisschema hier identisch. Die Fachinformation beginnt die Zählung ab Tag 0, hier ab Tag 1.

BSC = Best Supportive Care

In Abstimmung mit der EMA wurden die unterschiedlichen Dosierungsschemata der beiden Studien in einer Dosierung gemäß Fachinformation vereint. Es wurde eine fixe Dosierung von 12 mg mit vier Aufsättigungsdosen an den Tagen 0, 14, 28 und 63 und Erhaltungsdosen alle vier Monate als geeignet erachtet. Die Eignung des vorgeschlagenen Dosierungsschemas wird in laufenden klinischen Studien und in der Überwachung nach Markteinführung analysiert und bewertet.

Die zugrundeliegende Biologie von SMA und der Wirkmechanismus von Nusinersen sind gleichwertig bei allen Patienten und unabhängig vom Phänotyp. Die bisher generierten Daten unterstützen nicht die Notwendigkeit einer Dosisanpassung anhand des Alters oder des CSF-Volumens. Die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve, die sog. Area under the Curve (AUC) ist bei einer fixen oder an das Alter angepassten Dosis vergleichbar. Es zeigen sich keine klinisch relevanten Unterschiede in der Exposition über verschiedene Altersgruppen hinweg. Die geringen Dosisunterschiede von ≤ 20 % zwischen einer fixen oder einer an das Alter angepassten Dosis führen zu dem Schluss, dass kein klinisch bedeutender Vorteil einer an das Alter angepassten Dosierung gegenüber einer fixen Dosierung besteht. Da das CSF-Volumen nach dem Alter von 2 Jahren relativ konstant bleibt [57], wird davon ausgegangen, dass das Dosierungsschema im Laufe der Behandlung eines Patienten nicht angepasst werden muss. Simulationen, die auf dem aktualisierten Pharmakokinetik-Modell basieren, zeigten, dass sich die CSF-AUC zwischen den Altersgruppen nicht unterscheidet. Dies führte dazu, dass eine an das Alter des Patienten angepasste Dosierung nicht mehr notwendig ist.

Nusinersen-Behandlung

Nusinersen ist zur intrathekalen Anwendung mittels LP bestimmt und wurde mithilfe einer

Spinalanästhesie-Nadel als intrathekale Bolusinjektion über 1 bis 3 Minuten an den Studientagen 1, 15, 29, 64, 183 und 302 (ENDEAR) bzw. 1, 29, 85 und 274 (CHERISH) appliziert. Zur Sicherstellung der Verblindung wurde Nusinersen in einem separaten Raum von qualifiziertem Studienpersonal, das nicht verblindet war, verabreicht. Bei der Behandlung waren weder die Eltern/Erziehungsberechtigten noch Prüfärzte, Studienkoordinatoren oder Endpunkterheber anwesend. Vor jeder Injektion der Studienmedikation wurden 4 bis 5 ml CSF für die Pharmakokinetik gesammelt. Das zu verabreichende Volumen wurde basierend auf dem Alter des Patienten am Tag der Dosierung gemäß Tabelle 4-20 berechnet.

Scheinintervention unter BSC

Patienten, die in die BSC-Gruppe randomisiert wurden, erhielten an den Studientagen 1, 15, 29, 64, 183 und 302 bzw. 1, 29, 85 und 274 eine Scheinintervention in Form eines Nadelstichs am unteren Rücken. Es erfolgte jedoch keine LP. Die Patienten verweilten ebenso lange im Untersuchungsraum wie Patienten, die eine LP erhielten und erhielten dieselbe Wundversorgung. Zur Sicherstellung der Verblindung wurde die Scheinintervention in einem separaten Raum von qualifiziertem Studienpersonal, das nicht verblindet war, verabreicht. Bei der Behandlung waren ebenfalls weder die Eltern/Erziehungsberechtigten noch Prüfärzte, Studienkoordinatoren oder Endpunkterheber anwesend.

Die Screeningphase, Behandlungsdauer und Follow-up-Periode in der Studie CHERISH und ENDEAR waren unterschiedlich. Die Screening-Periode in ENDEAR war kürzer als CHERISH, da die Patienten schneller behandelt werden sollten. Grund hierfür war die Tatsache, dass die Symptomatik von infantilen Patienten sich schneller verschlechtert. Patienten mit späterem Krankheitsbeginn zeigen hingegen einen stabileren Krankheitsverlauf.

In Tabelle 4-19 sind die Charakteristika der Studienpopulation der Studie ENDEAR dargestellt.

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ENDEAR

| | **BSC** | **Nusinersen** | **Total** |
|---|---|---|---|
| **N** | **41** | **80** | **121** |
| **Demographie** | | | |
| **Alter bei Screening in Tagen** | | | |
| n (%) | 41 (100) | 80 (100) | 121 (100) |
| < 30 Tage (jünger als 1 Monat)<br>≥ 30 Tage < 90 Tage (1 bis 3 Monate)<br>≥ 90 Tage bis < 180 Tage (3 bis 6 Monate)<br>≥ 180 Tage (6 Monate und älter) | 1 (2)<br>3 (7)<br>15 (37)<br>22 (54) | 0 (0)<br>10 (3)<br>47 (59)<br>23 (29) | 1 (< 1)<br>13 (11)<br>62 (51)<br>45 (37) |

| | BSC | Nusinersen | Total |
|---|---|---|---|
| **N** | **41** | **80** | **121** |
| MW<br>SD<br>Median<br>25.; 75. Perzentil<br>Min; Max | 164,7<br>48,54<br>190,0<br>131,00; 201,00<br>20; 211 | 147,2<br>46,85<br>151,5<br>111,50; 190,00<br>32; 210 | 153,1<br>47,95<br>166,0<br>112,00; 199,00<br>20; 211 |
| **Alter bei der 1. Dosis in Tagen** | | | |
| < 30 Tage (jünger als 1 Monat)<br>≥ 30 Tage < 90 Tage (1 bis 3 Monate)<br>≥ 90 Tage bis < 180 Tage (3 bis 6 Monate)<br>≥ 180 Tage (6 Monate und älter) | 0<br>2 (5)<br>14 (34)<br>25 (61) | 0<br>6 (8)<br>43 (54)<br>31 (39) | 0<br>8 (7)<br>57 (47)<br>56 (46) |
| MW<br>SD<br>Median<br>25.; 75. Perzentil<br>Min; Max | 180,5<br>50,92<br>205,0<br>143,00; 215,00<br>30; 262 | 163,4<br>49,57<br>164,5<br>118,00; 208,50<br>52; 242 | 169,2<br>50,48<br>175,0<br>132,00; 213,00<br>30; 262 |
| **Geschlecht** | | | |
| n (%) | 41 (100) | 80 (100) | 121 (100) |
| Männlich<br>Weiblich | 17 (41)<br>24 (59) | 37 (46)<br>43 (54) | 54 (45)<br>67 (55) |
| **Ethnie** | | | |
| n (%) | 41 (100) | 80 (100) | 121 (100) |
| Asiaten<br>Schwarze<br>Kaukasier<br>Mehrere<br>Andere<br>Nicht berichtet | 1 (2)<br>0 (0)<br>36 (88)<br>2 (5)<br>1 (2)<br>1 (2) | 5 (6)<br>3 (4)<br>68 (85)<br>1 (1)<br>3 (4)<br>0 (0) | 6 (5)<br>3 (2)<br>104 (86)<br>3 (2)<br>4 (3)<br>1 (< 1) |
| **Geographische Region** | | | |
| n (%) | 41 (100) | 80 (100) | 121 (100) |
| Nordamerika<br>Europa<br>Asien-Pazifik-Raum | 22 (54)<br>17 (41)<br>2 (5) | 38 (48)<br>30 (38)<br>12 (15) | 60 (50)<br>47 (39)<br>14 (12) |
| **Schwangerschaftsdauer (Wochen)** | | | |
| n (%) | 41 (100) | 80 (100) | 121 (100) |
| MW<br>SD<br>Median<br>25.; 75. Perzentil<br>Min; Max | 39,3<br>1,33<br>40,0<br>38,00; 40,00<br>37; 42 | 38,9<br>1,30<br>39,0<br>38,00; 40,00<br>36; 41 | 39,0<br>1,32<br>39,0<br>38,00; 40,00<br>36; 42 |

| | **BSC** | **Nusinersen** | **Total** |
|---|---|---|---|
| **N** | **41** | **80** | **121** |
| **Geburtsgewicht (kg)** | | | |
| n (%) | 41 (100) | 80 (100) | 121 (100) |
| MW<br>SD<br>Median<br>25.; 75. Perzentil<br>Min; Max | 3,480<br>0,7411<br>3,380<br>2,9500; 3,8800<br>2,13; 6,13 | 3,281<br>0,4413<br>3,273<br>2,9350; 3,5350<br>2,41; 4,74 | 3,349<br>0,5659<br>3,300<br>2,9400; 3,6290<br>2,13; 6,13 |
| **Krankheitsspezifische Charakteristika** | | | |
| **Alter bei Symptombeginn (Wochen)** | | | |
| n (%) | 41 (100) | 80 (100) | 121 (100) |
| ≤ 12 Wochen<br>> 12 Wochen | 32 (78)<br>9 (22) | 72 (90)<br>8 (10) | 104 (86)<br>17 (14) |
| MW<br>SD<br>Median<br>25.; 75. Perzentil<br>Min; Max | 9,6<br>4,66<br>8,0<br>6,00; 12,00<br>1; 20 | 7,9<br>3,95<br>6,5<br>4,50; 11,00<br>2; 18 | 8,4<br>4,27<br>8,0<br>5,00; 12,00<br>1; 20 |
| **Krankheitsdauer (Wochen)** | | | |
| n (%) | 41 (100) | 80 (100) | 121 (100) |
| ≤ 12 Wochen<br>> 12 Wochen | 18 (44)<br>23 (56) | 34 (43)<br>46 (58) | 52 (43)<br>69 (57) |
| MW<br>SD<br>Median<br>25.; 75. Perzentil<br>Min; Max | 13,920<br>5,6578<br>12,714<br>10,1429; 18,4286<br>0,00; 23,14 | 13,205<br>5,4579<br>13,143<br>8,9286; 17,7143<br>0,00; 25,86 | 13,447<br>5,5133<br>13,143<br>9,4286; 17,8571<br>0,00; 25,86 |
| **Alter bei SMA-Diagnose (Wochen)** | | | |
| n (%) | 41 (100) | 80 (100) | 121 (100) |
| MW<br>SD<br>Median<br>25.; 75. Perzentil<br>Min; Max | 17,5<br>7,47<br>20,0<br>12,00; 22,00<br>2; 30 | 12,6<br>6,63<br>11,0<br>8,00; 18,00<br>0; 29 | 14,2<br>7,28<br>12,0<br>8,00; 20,00<br>0; 30 |
| **Anzahl der *SMN2*-Kopien[1]** | | | |
| n (%) | 41 (100) | 80 (100) | 121 (100) |
| 2 Kopien<br>Nicht 2 Kopien<br>Unbekannt | 40 (98)<br>1 (2)<br>0 (0) | 80 (100)<br>0 (0)<br>0 (0) | 120 (99)<br>1 (< 1)<br>0 (0) |

| | BSC | Nusinersen | Total |
|---|---|---|---|
| **N** | **41** | **80** | **121** |
| **Anzahl der Patienten mit folgenden Beeinträchtigungen** | | | |
| n (%) | 41 (100) | 80 (100) | 121 (100) |
| Hypotonie | 41 (100) | 80 (100) | 121 (100) |
| Verzögerungen der motorischen Entwicklung | 39 (95) | 71 (89) | 110 (91) |
| Paradoxe Atmung | 27 (66) | 71 (89) | 98 (81) |
| Pneumonie oder respiratorische Symptome | 9 (22) | 28 (35) | 37 (31) |
| Schwäche der Extremitäten | 41 (100) | 79 (99) | 120 (99) |
| Schluckbeschwerden od. Probleme bei der Nahrungsaufnahme | 12 (29) | 41 (51) | 53 (44) |
| Andere | 14 (34) | 20 (25) | 34 (28) |

[1] Die *SMN2*-Genkopienzahl basiert auf dem Test des zentralen Labors. Der Patient mit 3 Kopien – basierend auf den Daten des zentralen Labors – wies bei Screening eine Kopienzahl von 2 auf. Für alle Patienten mit fehlenden zentralen Laborergebnissen ist die Kopienzahl 2 bei Screening basierend auf den Daten des lokalen Labors.

BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, Min = Minimum, Max = Maximum, SMA = Spinale Muskelatrophie, SMN = Survival of Motor Neuron

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. 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.*

**Studie ENDEAR**

Die ENDEAR-Studie war eine randomisierte, multinationale, multizentrische, doppelblinde, scheininterventionskontrollierte Phase-III-Studie (Abbildung 4-5). Untersucht wurden die Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Nusinersen in der Dosierung 12 mg – adjustiert an das Alter des Patienten – im Vergleich zu einer Scheinintervention unter BSC bei Patienten mit SMA. Das Volumen der Injektion wurde basierend auf dem Alter des Patienten am Tag der Dosierung anhand nachstehender Tabelle 4-20 ermittelt. Jeder Patient erhielt damit eine Dosis, die dem Liquor [cerebrospinal fluid (CSF)] je nach Alter entspricht.

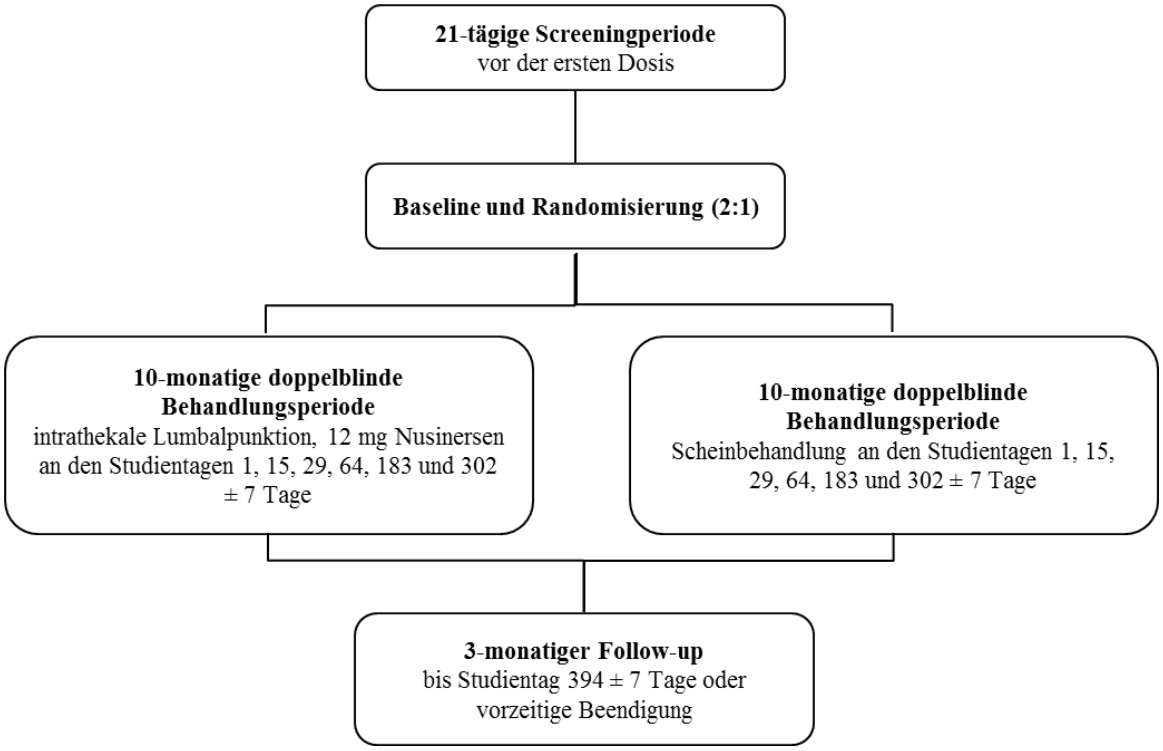



Abbildung 4-5: Studiendesign ENDEAR

Nusinersen wurde intrathekal mittels LP verabreicht. Die Scheinintervention beinhaltete einen Nadelstich und keine LP am unteren Rücken.

Tabelle 4-20: ENDEAR – Injektionsvolumen basierend auf CSF-Volumen

| Alter | Geschätztes CSF-Volumen (ml) | Injektionsvolumen (ml) | Dosis (mg) |
|---|---|---|---|
| 0 – 3 Monate (0 – 90 Tage) | 120 | 4 | 9,6 |
| 3 – 6 Monate (91 – 180 Tage) | 130 | 4,3 | 10,3 |
| 6 – 12 Monate (181 – 365 Tage) | 135 | 4,5 | 10,8 |
| 12 – 24 Monate (366 – 730 Tage) | 140 | 4,7 | 11,3 |
| > 24 Monate (> 730 Tage) | 150 | 5,0 | 12 |
| CSF = cerebrospinal fluid | | | |

Nachfolgend findet sich eine Auflistung der Einschlusskriterien der ENDEAR-Studie:

- Schriftliche Einverständniserklärung der Eltern oder des Erziehungsberechtigten,
- Genetische Dokumentation der homozygoten Deletion, der homozygoten Mutation oder der Compound-Heterozygotie von 5q SMA,

- *SMN2*-Kopienzahl = 2,
- Einsetzen der SMA-typischen Symptome im Alter von ≤ 6 Monaten (180 Tagen),
- Jungen und Mädchen im Alter von ≤ 7 Monaten (210 Tagen) zum Zeitpunkt des Screenings,
- Bei Studieneintritt adäquate Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr (mit oder ohne Gastrostomie) nach Einschätzung des Prüfarztes,
- Altersgerechtes Körpergewicht ≥ 3. Perzentil auf Basis landesspezifischer Richtlinien,
- Vorliegen entsprechender medizinischer Versorgung wie z. B. Routineimpfungen (einschließlich Grippe-, Pneumokokken- und Pneumovirus (RSV)-Prophylaxe (Palivizumab), soweit verfügbar). Die Versorgung entspricht nach Einschätzung des Prüfarztes auch weiterhin den Richtlinien, die im Konsensus-Statement für den BSC für SMA aufgeführt werden,
- Schwangerschaftsdauer zwischen 37 und 42 Wochen,
- Lebt für die Dauer der Studie innerhalb von ca. 9 Stunden (auf dem Landweg) vom teilnehmendem Studienzentrum entfernt; ein Wohnsitz von > 2 Stunden (auf dem Landweg) von einem Studienzentrum entfernt muss durch den Prüfarzt und den medizinischen Monitor der Studie genehmigt werden,
- Fähigkeit, alle Untersuchungen, Messungen und Studienbesuche vollständig zu absolvieren, sowie Vorliegen einer angemessenen psychosozialen Unterstützung für die Eltern oder den Erziehungsberechtigten/den Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes.

Folgende Ausschlusskriterien führten dazu, dass der Patient nicht an der Studie teilnehmen konnte:

- Hypoxämie (Sauerstoffsättigung wach < 96 % oder Sauerstoffsättigung schlafend < 96 % ohne Beatmung) während des Screenings,
- Anzeichen oder Symptome von SMA von Geburt an oder innerhalb der ersten Woche nach der Geburt,
- Vorliegen einer unbehandelten oder unzureichend behandelten aktiven Infektion, welche eine systemische antivirale oder antimikrobielle Therapie zu jeglichem Zeitpunkt während des Screenings erfordert,
- Erkrankung des Gehirns oder Liquors, welche eine LP, die Zirkulation der Rückenmarksflüssigkeit oder die Sicherheitsbewertungen stören würde,
- Vorliegen eines implantierten Shunts für die Drainage von Liquor oder eines implantierten Zentrales Nervensystem (ZNS)-Katheters,
- Klinisch relevante Anomalien bei hämatologischen Parametern oder Parametern der klinischen Chemie bei Screening, welche den Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes ungeeignet für den Studieneinschluss machen würden,

- Behandlung von SMA mit einem nicht zugelassenen Wirkstoff (z. B. Salbutamol/Salmeterol oral, Riluzol, Carnitin, Natriumphenylbutyrat, Valproat, Hydroxyharnstoff etc.), einem biologischen Wirkstoff oder einem Medizinprodukt innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening oder zu jedem Zeitpunkt während der Studie; jegliche Vorbehandlung mit Gentherapie, Antisense-Oligonukleotiden oder Zelltransplantation,
- Eltern oder Erziehungsberechtigte des Patienten sind nicht in der Lage, die Art, den Umfang und die möglichen Konsequenzen der Studie zu verstehen oder stimmen nicht zu, den im Protokoll definierten Ablaufplan bezüglich der Untersuchungen einzuhalten,
- Die Betreuungsperson des Patienten möchte die Richtlinien der BSC für die Pflege (einschließlich Impfungen und RSV-Prophylaxe, soweit verfügbar) sowie unterstützender Maßnahmen im Hinblick auf Nahrungszufuhr und Beatmung für die Dauer der Studie nicht einhalten,
- Anhaltender medizinischer Zustand, der die Durchführung und die Untersuchungen der Studie nach Einschätzung des Prüfarztes stören würde. Beispiele hierfür sind medizinische Behinderungen mit Ausnahme von SMA, welche die Untersuchung der Sicherheit stören würde oder die Fähigkeit des Patienten einschränken würde, sich den Untersuchungen zu unterziehen.

Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden in die Behandlungsgruppen Nusinersen oder Scheinintervention unter BSC im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten 302 ± 7 Tage:

- Nusinersen, altersadjustiert (mit 24 Monaten 12-mg-Dosis)
- Scheinintervention unter BSC

Die Studienpopulation umfasste insgesamt 121 Patienten, die weltweit in 31 Zentren in 13 Ländern (Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Japan, Kanada, Korea, Schweden, Spanien, Türkei, USA) behandelt wurden. Es wurden 41 Patienten in die BSC-Gruppe und 80 Patienten in die Nusinersen-Gruppe randomisiert.

Alle Patienten erhielten die von Bertini et al. (2005) und Wang et al. (2007) empfohlenen Behandlungsstandards (BSC) in Bezug auf Maßnahmen im respiratorischen und gastrointestinalen Bereich sowie Ernährungsstandards [4; 5].

***BSC: respiratorischer Bereich***

1. Eine Beurteilung der respiratorischen Behandlung und die Diskussion verschiedener Behandlungsoptionen sollte kurz nach der Diagnose durchgeführt werden. Hauptkomponenten der Untersuchung beinhalten die Bewertung der Effizienz des Abhustens, die Beobachtung der Atmung und die Überwachung des Gasaustauschs.

2. Das akute Management bei Atemwegserkrankungen erfordert vermehrt Techniken zum Atemwegs- und Sekretmanagement unter Verwendung von mechanischer

Insufflations-Exsufflation oder manueller Hustenhilfe, erhöhter Unterstützung der Atmung (einschließlich nicht invasiver Beatmung), Ernährungs- und Hydratationsmanagement und einen frühen Beginn einer Antibiotikatherapie.

3. Das chronische Atemwegsmanagement umfasst Methoden für die Atemwegs-Clearance, einschließlich mechanischer Insufflations-Exsufflation oder manueller Hustenhilfe und nicht invasiver Beatmung.

4. Routineimpfungen werden empfohlen.

5. Diskussion mit den Familien bzgl. der Optionen für die respiratorische Behandlung und Festlegen der Ziele für die chronische und akute respiratorische Behandlung sollten frühzeitig im Krankheitsverlauf geführt werden. Diese sollten in einem laufenden Dialog besprochen werden.

6. Die perioperative Versorgung umfasst eine gründliche präoperative Bewertung des respiratorischen Status, idealerweise durch einen Pulmologen und eine vorausschauende Begleitung durch das chirurgische Team und das postoperative Management für eine optimale Versorgung.

***BSC: gastrointestinaler Bereich und Ernährungsmanagement***

1. Ernährungsprobleme und Schluckstörungen: Bulbäre Dysfunktion besteht grundsätzlich bei Patienten mit SMA und einer schweren Muskelschwäche und kann dazu führen, dass es zu Ernährungsproblemen und Schluckstörungen kommt. Im Zusammenhang damit kann es zu einer Aspirationspneumonie kommen, die häufig zum Tod führt.

2. Gastrointestinale Dysfunktion: Zu den Problemen durch eine gastroösophageale Dysmotilität gehören Verstopfung, verzögerte Magenentleerung und ggf. lebensbedrohlicher gastroösophagealer Reflux.

3. Wachstumsstörungen und Probleme bzgl. Unterernährung/Überernährung: Ohne ein optimales Management sind Wachstumsstörungen bei nicht sitzfähigen Patienten üblich. Hingegen besteht bei sitzfähigen und gehfähigen Patienten die Gefahr einer übermäßigen Gewichtszunahme. Das empfohlene Ernährungsmanagement beinhaltet die orale Ernährung oder Sondenernährung, Hydratation und das medizinische oder chirurgische Management gastroösophagealer Refluxkrankheiten.

Im Rahmen der ENDEAR-Studie wurden nachfolgende Endpunkte erhoben:

Primäre Endpunkte:

- Anteil der HINE-Responder (Subskala 2),
- Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung (≥ 16 Stunden/Tag durchgehend

für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses ODER Tracheotomie).

Sekundäre Endpunkte:

- Anteil der CHOP INTEND-Responder,
- Überlebensrate,
- Prozentualer Anteil der Patienten, die keine dauerhafte Beatmung benötigen,
- Anteil der CMAP-Responder,
- Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung in den Subgruppen „Patienten unterhalb der mittleren Erkrankungsdauer“ bzw. „Patienten oberhalb der mittleren Erkrankungsdauer“.

Tertiäre Endpunkte:

- Änderung der Wachstumsparameter im Vergleich zu Baseline (Gewicht gemäß Alter/Größe, Brustumfang, Verhältnis Kopf- zu Brustumfang, Armumfang),
- Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse,
- Anzahl der Stunden mit Beatmung,
- Häufigkeit und Dauer von Hospitalisierungen,

Sicherheits-/Verträglichkeitsendpunkte:

- Unerwünschte Ereignisse,
- Vitalzeichen und Gewicht,
- Neurologische Untersuchungen,
- Körperliche Untersuchungen,
- Klinische Laboruntersuchungen (Klinisch-chemische Blutuntersuchungen, Differentialblutbild, Urin-Analyse),
- Elektrokardiogramm (EKG),
- Gleichzeitig angewendete Arzneimittel.

Pharmakokinetikendpunkte:

- Nusinersenspiegel im Liquor,
- Nusinersenspiegel im Plasma.

Immunogenitätsendpunkt:

- Nusinersenantikörper im Plasma.

Für die Wirksamkeitsendpunkte wurden präspezifizierte Subgruppenanalysen für die Faktoren „Alter bei Symptombeginn (≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen)“, „Krankheitsdauer (≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen)“ und „Geographische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum)“ durchgeführt. Zudem wurden post hoc Subgruppenanalysen bzgl. Alter und Geschlecht durchgeführt.

Zu Studienende erhielten 46 Patienten (38 %) alle 6 Dosen der Studienmedikation bzw. eine Scheinintervention unter BSC (Tabelle 4-21).

Tabelle 4-21: Anzahl der verabreichten Nusinersen-Dosen bzw. Scheininterventionen unter BSC in der ENDEAR-Studie

| | **BSC** | **Nusinersen** | **Total** |
|---|---|---|---|
| **Studie ENDEAR** | | | |
| **N** | **41** | **80** | **121** |
| **Verabreichte Nusinersen-Dosen bzw. Scheinintervention unter BSC** | | | |
| **# Dosen bzw. Scheininterventionen unter BSC, n (%)** | | | |
| 1 | 2 (5) | 1 (1) | 3 (2) |
| 2 | 1 (2) | 2 (3) | 3 (2) |
| 3 | 4 (10) | 4 (5) | 8 (7) |
| 4 | 15 (37) | 20 (25) | 35 (29) |
| 5 | 5 (12) | 21 (26) | 26 (21) |
| 6 | 14 (34) | 32 (40) | 46 (38) |
| MW | 4,5 | 4,9 | 4,8 |
| SD | 1,38 | 1,13 | 1,23 |
| Median | 4,0 | 5,0 | 5,0 |
| 25.; 75. Perzentil | 4,0; 6,0 | 4,0; 6,0 | 4,0; 6,0 |
| Min; Max | 1; 6 | 1; 6 | 1; 6 |
| **Verabreichte Menge (mg)** | | | |
| MW | - | 52,52 | - |
| SD | | 12,519 | |
| Median | | 53,50 | |
| 25.; 75. Perzentil | | 43,20; 63,80 | |
| Min; Max | | 10,8; 65,8 | |

N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, BSC = Best Supportive Care, n = Anzahl der Patienten in den

| | BSC | Nusinersen | Total |
|---|---|---|---|
| Dosisgruppen, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, Min = Minimum, Max = Maximum<br>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7] | | | |

**Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Population der Studie ENDEAR umfasste Patienten mit infantiler SMA. Die Patienten wurden gemäß BSC zur Linderung der Symptome und Verbesserung der Lebensqualität bestmöglich und patientenindividuell optimiert behandelt. Die damit verabreichte Therapie und die Operationalisierung der Endpunkte entsprechen dem deutschen Versorgungskontext.

Die Mehrzahl der Patienten – 50 % bzw. 39 % – wurde in Nordamerika und Europa eingeschlossen und waren zu 86 % kaukasischer Abstammung. Dies entspricht dem deutschen Versorgungskontext. Die Selektion der Patienten anhand des Zeitpunktes der einsetzenden SMA-typischen Symptome entspricht dem international anerkannten Konsens und spiegelt auch den deutschen Versorgungskontext wider [58].

Die Studienergebnisse sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

In Tabelle 4-22 sind die Charakteristika der Studienpopulation der Studie CHERISH dargestellt.

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CHERISH

| | **BSC** | **Nusinersen** | **Total** |
|---|---|---|---|
| **N** | **42** | **84** | **126** |
| **Demographie** | | | |
| **Alter in Jahren** | | | |
| n (%) | 42 (100) | 84 (100) | 126 (100) |
| 2<br>3<br>4<br>5<br>< 6<br>≥ 6 | 19 (45)<br>6 (14)<br>9 (21)<br>2 (5)<br>36 (86)<br>6 (14) | 22 (26)<br>18 (21)<br>23 (27)<br>7 (8)<br>70 (83)<br>14 (17) | 41 (33)<br>24 (19)<br>32 (25)<br>9 (7)<br>106 (84)<br>20 (16) |
| MW<br>SD<br>Median<br>25.; 75. Perzentil<br>Min; Max | 3,4<br>1,61<br>3,0<br>2,0; 4,0<br>2; 7 | 3,8<br>1,63<br>4,0<br>2,0; 4,5<br>2; 9 | 3,6<br>1,63<br>3,0<br>2,0; 4,0<br>2; 9 |
| **Geschlecht** | | | |
| n (%) | 42 (100) | 84 (100) | 126 (100) |
| Männlich<br>Weiblich | 21 (50)<br>21 (50) | 38 (45)<br>46 (55) | 59 (47)<br>67 (53) |
| **Ethnie** | | | |
| n | 42 (100) | 84 (100) | 126 (100) |
| Hispano oder Latino<br>Nicht Hispano oder Latino | 0 (0)<br>42 (100) | 4 (5)<br>80 (95) | 4 (3)<br>122 (97) |
| **Rasse** | | | |
| n (%) | 42 (100) | 84 (100) | 126 (100) |
| Asiaten<br>Schwarze<br>Kaukasier<br>Mehrere | 7 (17)<br>1 (2)<br>30 (71)<br>4 (10) | 16 (19)<br>1 (1)<br>64 (76)<br>3 (4) | 23 (18)<br>2 (2)<br>94 (75)<br>7 (6) |
| **Geographische Region** | | | |
| n (%) | 42 (100) | 84 (100) | 126 (100) |
| Nordamerika<br>Europa<br>Asien-Pazifik-Raum | 23 (55)<br>14 (33)<br>5 (12) | 47 (56)<br>28 (33)<br>9 (11) | 70 (56)<br>42 (33)<br>14 (11) |
| **Krankheitsspezifische Charakteristika** | | | |
| **Alter bei Symptombeginn (Monaten)** | | | |
| n (%) | 42 (100) | 84 (100) | 126 (100) |
| MW<br>SD<br>Median<br>25.; 75. Perzentil<br>Min; Max | 11,3<br>3,45<br>11,0<br>9,0; 13,0<br>6; 20 | 11,1<br>3,32<br>10,0<br>9,0; 13,0<br>6; 20 | 11,2<br>3,36<br>11,0<br>9,0; 13,0<br>6; 20 |

| | BSC | Nusinersen | Total |
|---|---|---|---|
| **Erkrankungsdauer in Bezug auf Erkrankungsbeginn (Monate)[1]** | | | |
| n (%) | 42 (100) | 84 (100) | 126 (100) |
| MW<br>SD<br>Median<br>25.; 75. Perzentil<br>Min; Max | 34,8<br>18,74<br>30,2<br>20,2; 45,1<br>10; 80 | 39,9<br>20,16<br>39,3<br>23,5; 51,1<br>8; 94 | 38,2<br>19,77<br>35,7<br>21,6; 49,7<br>8; 94 |
| **Alter bei SMA-Diagnose (Monate)** | | | |
| n (%) | 42 (100) | 84 (100) | 126 (100) |
| MW<br>SD<br>Median<br>25.; 75. Perzentil<br>Min; Max | 18,3<br>7,56<br>18,0<br>15,0; 20,0<br>0; 46 | 19,9<br>7,94<br>18,0<br>16,0; 22,0<br>0; 48 | 19,3<br>7,82<br>18,0<br>15,0; 22,0<br>0; 48 |
| **Erkrankungsdauer in Bezug auf Diagnosestellung (Monate)[1]** | | | |
| n (%) | 42 (100) | 84 (100) | 126 (100) |
| MW<br>SD<br>Median<br>25.; 75. Perzentil<br>Min; Max | 27,8<br>18,46<br>26,0<br>14,2; 37,2<br>2; 72 | 31,1<br>20,05<br>27,8<br>17,0; 39,6<br>2; 86 | 30,0<br>19,52<br>26,1<br>15,3; 38,7<br>2; 86 |
| **Anzahl der Patienten mit motorischen Meilensteinen** | | | |
| n (%) | 42 (100) | 84 (100) | 126 (100) |
| Selbstständiges Sitzen<br>Freies Stehen<br>Gehen mit Unterstützung<br>Selbstständiges Gehen (mind. 50 Meter) | 42 (100)<br>12 (29)<br>14 (33)<br>0 (0) | 84 (100)<br>11 (13)<br>20 (34)<br>0 (0) | 126 (100)<br>23 (18)<br>34 (27)<br>0 (0) |
| **Anzahl der Patienten mit Rollstuhl** | | | |
| n (%) | 42 (100) | 84 (100) | 126 (100) |
| Ja<br>Nein | 29 (69)<br>13 (31) | 64 (76)<br>20 (24) | 93 (74)<br>33 (26) |
| **Anzahl der Patienten mit Physiotherapie** | | | |
| n (%) | 42 (100) | 84 (100) | 126 (100) |
| Ja<br>Nein<br>Unbekannt | 38 (90)<br>4 (10)<br>0 (0) | 78 (93)<br>5 (6)<br>1 (1) | 116 (92)<br>9 (7)<br>1 (1) |
| **Anzahl der *SMN2*-Kopien** | | | |
| n (%) | 42 (100) | 84 (100) | 126 (100) |
| 2 Kopien<br>3 Kopien<br>4 Kopien<br>Unbekannt | 4 (10)<br>37 (88)<br>1 (2)<br>0 (0) | 6 (7)<br>74 (88)<br>2 (2)<br>2 (2) | 10 (8)<br>111 (88)<br>3 (2)<br>2 (2) |

[1] Differenz des Alters bei Screening und des Alters bei Erkrankungsbeginn/Diagnose

BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit

| | BSC | Nusinersen | Total |
|---|---|---|---|
| Ereignis, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, Min = Minimum, Max = Maximum, SMA = Spinale Muskelatrophie, SMN = Survival of Motor Neuron<br>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11] | | | |

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. 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.*

**Studie CHERISH**

Die CHERISH-Studie war eine randomisierte, multinationale, multizentrische, doppelblinde, scheininterventionskontrollierte Phase-III-Studie (Abbildung 4-6). Untersucht wurden die Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Nusinersen in der Dosierung 12 mg mit einem Dosierungsvolumen von 5 ml im Vergleich zu BSC bei Patienten mit SMA (Tabelle 4-23).

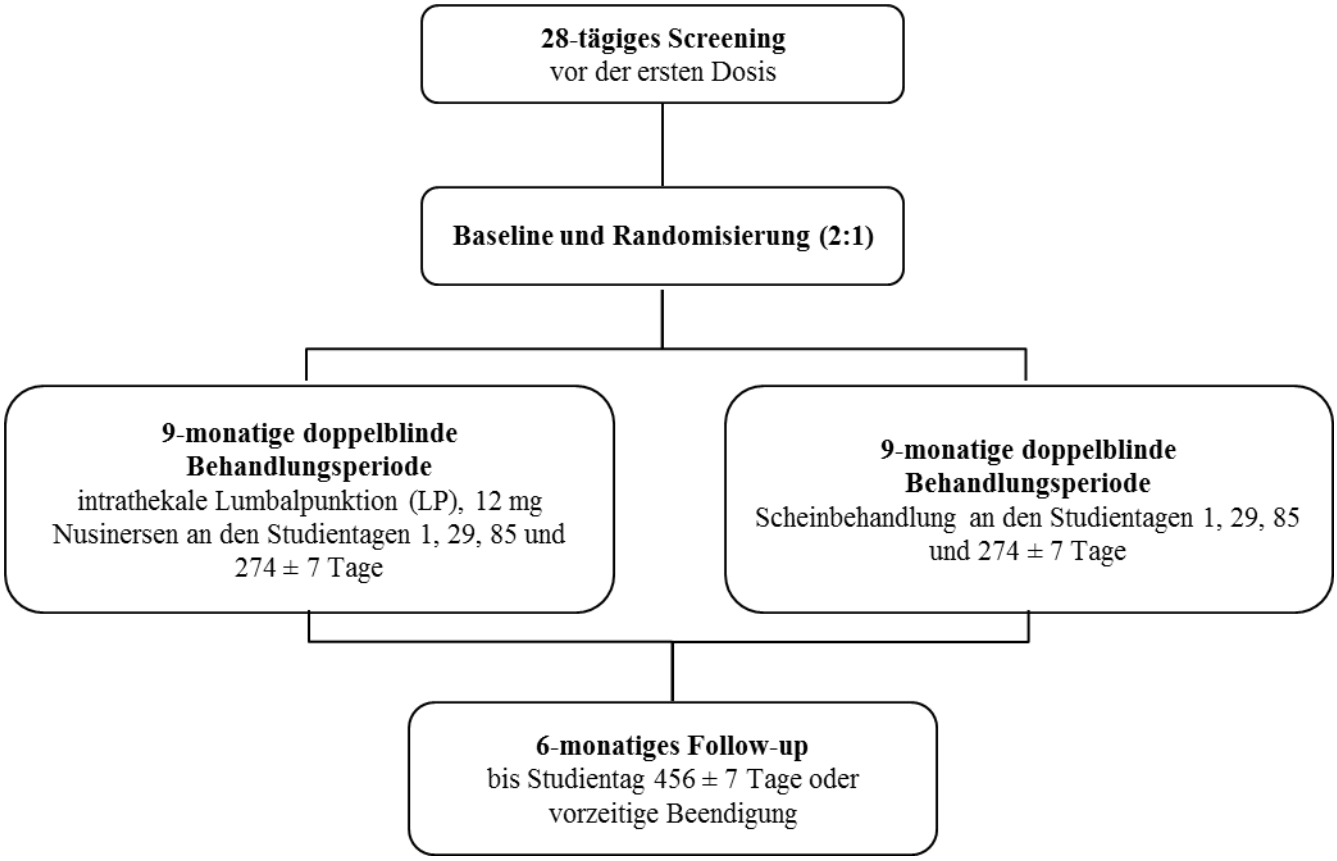



Abbildung 4-6: Studiendesign CHERISH

Tabelle 4-23: CHERISH – Injektionsvolumen

| Dosis (mg) | Konzentration (mg/ml) | Injektionsvolumen (ml) |
|---|---|---|
| 12 | 2,4 | 5,0 |

Nachfolgend findet sich eine Auflistung der Einschlusskriterien der CHERISH-Studie:

- Schriftliche Einverständniserklärung der Eltern oder des Erziehungsberechtigten sowie, falls aufgrund des Alters des Patienten und der Richtlinien des Studienzentrums notwendig, die Zustimmung des Patienten
- Genetische Dokumentation einer homozygoten Deletion oder homozygoten Mutation oder Compound-Heterozygotie von 5q SMA
- Einsetzen der klinischen Anzeichen und Symptome von SMA im Alter von > 6 Monaten
- Männliche und weibliche Patienten im Alter von 2 – 12 Jahren
- Patient muss in der Lage sein, frei zu sitzen, war aber nie in der Lage, frei zu gehen
- Motor Function Score (HFMSE) ≥ 10 und ≤ 54 bei Screening
- Fähigkeit, alle Untersuchungen, Messungen und Studienbesuche vollständig zu absolvieren, sowie Vorliegen einer angemessenen psychosozialen Unterstützung der Eltern oder des Erziehungsberechtigten/des Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes
- Geschätzte Lebenserwartung > 2 Jahre ab Screening nach Auffassung des Prüfarztes
- Erfüllt altersgemäße Vorgaben des Prüfzentrums bezüglich der Anwendung einer Anästhesie und Sedierung, falls deren Verwendung im Rahmen der Studie erforderlich ist (nach Einschätzung des Prüfarztes, des Anästhesisten oder des Pneumologen)
- Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes geschlechtsreif sind, müssen eine der folgenden Voraussetzung erfüllen:
    - Frauen: negativer Schwangerschaftstest bei Screening sowie Zustimmung für die Anwendung angemessener Verhütungsmethoden für die Dauer der Studie. Zulässige Verhütungsmethoden können Abstinenz, Barriere-Kontrazeptiva, intrauterine Verhütungsmittel oder zugelassene hormonelle Verhütungsmittel sein.
    - Männer mussten bis zum Ende der Studie abstinent bleiben

Folgende Ausschlusskriterien führten dazu, dass der Patient nicht an der Studie teilnehmen konnte:

- Bei Screening Ateminsuffizienz, definiert als medizinische Notwendigkeit einer invasiven oder nicht-invasiven Beatmung für > 6 Stunden während 24 Stunden
- Medizinische Notwendigkeit einer Magensonde, wenn der Großteil der Nahrungsaufnahme hierüber erfolgt (nach Einschätzung des Prüfarztes)
- Schwere Kontrakturen oder schwere Skoliosen, nachweisbar im Rahmen der Röntgenuntersuchung beim Screening
- Hospitalisierung aufgrund von chirurgischen Eingriffen (d. h. Skoliose-Operation, andere chirurgische Eingriff), pulmonalen Beschwerden oder Unterstützung der Nahrungszufuhr innerhalb von 2 Monaten des Screenings oder Planung desselben im Verlauf der Studie
- Vorliegen einer unbehandelten oder unzureichend behandelten aktiven Infektion, welche eine systemische antivirale oder antimikrobielle Therapie zu jeglichem Zeitpunkt während des Screenings erfordert
- Erkrankung des Gehirns oder Rückenmarks, einschließlich Tumore oder Anomalien in Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT), welche eine LP oder die Zirkulation der Rückenmarksflüssigkeit stören würde
- Vorliegen eines implantierten Shunts für die Drainage von Rückenmarksflüssigkeit oder eines implantierten ZNS-Katheters
- Vorgeschichte einer bakteriellen Meningitis
- Behandlung mit Nusinersen in einer vorangegangenen klinischen Studie
- Vorherige Verletzung (z. B. Fraktur der oberen oder unteren Extremitäten) oder chirurgischer Eingriffe, von welchen der Patient sich noch nicht vollständig erholt hat bzw. noch unstabil ist. Diese beeinflussen die Fähigkeit des Patienten, einen für die Ergebnismessung verwendeten und im Protokoll vorgeschriebenen Test durchzuführen.
- Klinisch relevante Anomalien bei hämatologischen Parametern oder der klinischen Chemie oder EKG bei Screening, welche den Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes ungeeignet für den Studieneinschluss machen würden

- Behandlung mit einem zur Behandlung von SMA nicht zugelassenen Wirkstoff (z. B. Salbutamol oder Salmeterol oral, Riluzol, Carnitin, Kreatin, Natriumphenylbutyrat etc.), einem biologischen Wirkstoff oder einem Medizinprodukt innerhalb von einem Monat vor dem Screening oder fünf Halbwertszeiten des jeweiligen Wirkstoffs, je nachdem, welche Zeitspanne größer ist. Behandlung mit Valproat oder Hydroxyharnstoff innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening. Jegliche Vorbehandlung mit Gentherapie, Antisense-Oligonukleotiden oder Zelltransplantation.

- Anhaltender medizinischer Zustand, der die Durchführung und die Untersuchungen der Studie nach Einschätzung des Prüfarztes stören würde. Beispiele hierfür sind medizinische Behinderungen (z. B. Auszehrung, Kachexie oder schwere Anämie etc.), welche die Untersuchung der Sicherheit stören würde oder die Fähigkeit des Patienten einschränken würde, sich den Untersuchungen zu unterziehen.

Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden in die Behandlungsgruppen Nusinersen oder Scheinintervention unter BSC im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten 274 ± 7 Tage:

- Nusinersen 12 mg
- Scheinintervention unter BSC

Die Studienpopulation umfasste insgesamt 126 Patienten, die weltweit in 24 Zentren in 10 Ländern (Deutschland, Frankreich, Hong Kong, Italien, Japan, Kanada, Schweden, Spanien, Südkorea und USA) behandelt wurden. Es wurden 42 Patienten in die BSC-Gruppe und 84 Patienten in die Nusinersen-Gruppe randomisiert.

Im Rahmen der CHERISH-Studie wurden nachfolgende Endpunkte erhoben:

Primärer Endpunkt:

- Änderung in der motorischen Funktion im Vergleich zu Baseline im HFMSE

Sekundäre Endpunkte:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung ≥ 3 Punkte im Vergleich zu Baseline im HFMSE

- Anteil der Patienten, die einen neuen motorischen Meilenstein gemäß WHO erreicht haben

- Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient

- Änderung im RULM im Vergleich zu Baseline

- Anteil der Patienten, die freies Stehen erreicht haben

- Anteil der Patienten, die das Gehen mit Unterstützung erreicht haben

Tertiäre Endpunkte:

- Änderung der SMN-Proteinkonzentration im Liquor im Vergleich zu Baseline
- Änderung im CGI
- Änderung im PedsQL im Vergleich zu Baseline
- Änderung im ACEND im Vergleich zu Baseline
- Krankheitsbedingte Hospitalisierungen und unerwünschte Ereignisse

Sicherheits-/Verträglichkeitsendpunkte:

- Unerwünschte Ereignisse
- Vitalzeichen und Gewicht
- Neurologische Untersuchungen
- Körperliche Untersuchungen
- Klinische Laboruntersuchungen (Klinisch-chemische Blutuntersuchungen, Differentialblutbild, Urin-Analyse)
- EKGs
- Gleichzeitig angewendete Arzneimittel

Pharmakokinetikendpunkte:

- Nusinersenspiegel im Liquor
- Nusinersenspiegel im Plasma

Immunogenitätsendpunkt:

- Nusinersenantikörper im Plasma

Für die Wirksamkeitsendpunkte wurden präspezifizierte Subgruppenanalysen für die Faktoren „Alter bei Screening (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)“, „Krankheitsdauer (< 25 Monate, ≥ 25 Monate bis < 44 Monate, ≥ 44 Monate)“ und „Geographische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum)“ durchgeführt. Zudem wurden post hoc Subgruppenanalysen bzgl. des Faktors „Geschlechts“ durchgeführt.

Zum finalen Datenschnitt vom 03. März 2017 hatten 125 Patienten (99 %) alle 4 Dosen der Studienmedikation bzw. eine Scheinintervention unter BSC erhalten (Tabelle 4-24).

Tabelle 4-24: Anzahl der verabreichten Nusinersen-Dosen bzw. Scheininterventionen unter BSC in der CHERISH-Studie

| | **BSC** | **Nusinersen** | **Total** |
|---|---|---|---|
| **Studie CHERISH** | | | |
| **N (%)** | **42 (100)** | **84 (100)** | **126 (100)** |
| **Verabreichte Nusinersen-Dosen bzw. Scheinintervention unter BSC** | | | |
| **# Dosen bzw. Scheininterventionen unter BSC, n (%)** | | | |
| 1 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 2 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 3 | 0 (0) | 1 (1) | 1 (1) |
| 4 | 42 (100) | 83 (99) | 125 (99) |
| MW | 4,0 | 4,0 | 4,0 |
| SD | 0,00 | 0,11 | 0,09 |
| Median | 4,0 | 4,0 | 4,0 |
| 25.; 75. Perzentil | 4,0; 4,0 | 4,0; 4,0 | 4,0; 4,0 |
| Min; Max | 4; 4 | 3; 4 | 3; 4 |
| **Verabreichte Menge (mg)** | | | |
| MW | - | 47,8 | - |
| SD | | 1,31 | |
| Median | | 48,0 | |
| 25.; 75. Perzentil | | 48,0; 48,0 | |
| Min; Max | | 36; 48 | |

BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in jeweiliger Dosisgruppe, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, Min = Minimum, Max = Maximum
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Population der Studie CHERISH umfasste Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn.

Die Mehrzahl der Patienten – 56 % bzw. 33 % – wurde in Nordamerika und Europa eingeschlossen und war zu 75 % kaukasischer Abstammung. Dies entspricht dem deutschen Versorgungskontext. Patienten mit dieser Form der SMA zeigen einen Krankheitsbeginn im 18. Lebensmonat, dies entspricht dem Alter der Diagnosestellung von 19,3 Monaten (SD: 7,82) der vorliegenden CHERISH-Studie.

Die Studienergebnisse sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 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 4-25: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | | |
| CS3B ENDEAR | ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| CS4 CHERISH | ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den Studien ENDEAR und CHERISH handelt es sich um multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, scheininterventionskontrollierte Parallelgruppenstudien. Die stratifizierte Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mit Hilfe eines interaktiven Voice/Web-Response-Systems (IXRS).

Als Faktoren zur Stratifizierung wurde in der Studie ENDEAR die Krankheitsdauer (Alter des Patienten bei Screening minus Alter bei Symptombeginn: ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen) verwendet. In der Studie CHERISH wurde basierend auf dem Alter bei Screening stratifiziert (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre). Es wurde eine permutierte Blockrandomisierung verwendet. Alle Patienten und das gesamte Studienpersonal waren gemäß der Gruppenzuteilung verblindet. Studienpersonal, welches direkt an der Gabe der Studienmedikation oder der Scheinintervention unter BSC beteiligt war, war nicht verblindet. Studienpersonal, welches Entscheidungen in Bezug auf die Notwendigkeit von Beatmung und der Durchführung von Wirksamkeitsbewertungen traf, war stets verblindet. Das zusätzliche Data Safety Monitoring Board (DSMB) begutachtete regelmäßig semi-verblindet die Sicherheitsdaten (z. B. wurden die Daten mit der Bezeichnung Gruppe A und B versehen). Die Studienmedikation wurde an einem sicheren, überwachten und verschlossenen Standort aufbewahrt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial beider Studien als „niedrig“ eingestuft werden.

#### 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 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | ***Mortalität*** Überlebensrate, Zeit bis zum Tod | ***Morbidität*** Dauerhafte Beatmung | ***Morbidität*** Beatmung, unabhängig von Dauer | ***Morbidität*** HINE | ***Morbidität*** CHOP INTEND |
|---|---|---|---|---|---|
| CS3B ENDEAR | ja | ja | ja | ja | ja |
| CS4 CHERISH | ja | nein | nein | nein | nein |
| | ***Morbidität*** HFMSE | ***Morbidität*** WHO Meilen-steine | ***Morbidität*** Selbstständiges Stehen | ***Morbidität*** Gehen mit Unterstützung | ***Morbidität*** RULM |
| CS3B ENDEAR | nein | nein | nein | nein | nein |
| CS4 CHERISH | ja | ja | ja | ja | ja |
| | ***Morbidität*** **ACEND** | ***HRQoL*** **PedsQL** | ***Sicherheit*** Hospitali-sierungen | ***Sicherheit*** Schwer-wiegende respiratorische Ereignisse | ***Sicherheit*** UEs |
| CS3B ENDEAR | nein | nein | ja | ja | ja |
| CS4 CHERISH | ja | ja | ja | ja | ja |
| | ***Sicherheit*** Therapie-abbrüche aufgrund von UEs | ***Sicherheit*** **SUEs** | | | |
| CS3B ENDEAR | ja | ja | | | |
| CS4 CHERISH | ja | ja | | | |

RCT = Randomized Controlled Trial, HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, WHO = World Health Organization, RULM = Revised Upper Limb Module, ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, HRQoL = Health Related Quality of Life, PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte – 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
– 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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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.

In einigen der folgenden ITT-Analysen für kontinuierliche Endpunkte (z. B. motorische Meilensteine, CHOP INTEND usw.), wurde die LOCF-Methode angewendet. Diese Methode ignoriert Non-Compliance, Protokollabweichungen, Abbrüche oder jegliche andere

Ereignisse nach Randomisierung. Es ist eine Sensitivitätsanalyse, die bei der Analyse von randomisierten, kontrollierten klinischen Studien häufig angewendet wird.

Da in der ENDEAR Studie der primäre Endpunkt der Motormilestone-Responder auf der letztmöglichen Bewertung an Tag 183, Tag 302 oder 394 basierte, wurde ein sog. Efficacy Set (ES) für die Analyse funktionaler Endpunkte definiert. Der Endpunkt hängt nur vom Datum des Studieneinschlusses ab und schließt demnach nur Patienten ein, die die Möglichkeit hatten, eine Beurteilung des primären Endpunktes aufzuweisen. Demnach wurde das ITT-Prinzip verfolgt.

In der CHERISH-Studie wurde ein ES für die Analyse der WHO-Meilensteine in ähnlicher Weise definiert. In der ITT-Analyse wurde bei Patienten, die nicht Teil des ES waren und keine Bewertung zum ersten Zeitpunkt hatten, der letzte beobachtete Wert verwendet. Angesichts der Tatsache, dass die motorische Funktion im Laufe der Zeit für Nusinersen-behandelte Patienten zunimmt und für Patienten unter Scheinintervention abnimmt, liegt ein Bias in der ITT-Analyse vor und der Behandlungseffekt kann im Gegensatz zur ES-Analyse unterschätzen werden.

Darüber hinaus ist die Sterblichkeitsrate bei Patienten mit Scheinintervention (39 %) um 23 % höher als bei Nusinersen-behandelten Patienten (16 %) (ENDEAR-Studie). Demnach stellt jede Analyse, die Werte nach dem Tod weiterführt, Behandlungseffekte falsch dar. Biogen ist daher der Auffassung, dass die Anwendung des ITT-Prinzips im Großen und Ganzen über alle Analysen in der Studie nicht angemessen ist. Analysen, die das vordefinierte ES nutzen, bieten eine robusteste Analyse im Sinne einer ITT-Analyse.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der beiden Studien ENDEAR und CHERISH getrennt dargestellt.

**Studie ENDEAR**

Die Studie ENDEAR wurde frühzeitig aufgrund von einem erzielten Wirksamkeitsnachweis beendet. Es werden in der vorliegenden Nutzenbewertung Daten des finalen Ergebnisberichts vom 10. Februar 2017 und zusätzlichen Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA vorgelegt.

Für die Endpunkte HINE-Responder (Subskala 2), Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2), CHOP INTEND-Responder, Veränderung des CHOP INTEND sowie die Veränderung des HINE-Scores (Subskala 1 und 3) werden Daten der ITT- und der Efficacy Set (ES)-Population dargestellt. Die ES-Population war per Studienprotokoll vordefiniert. Das ES wurde gewählt, um eine größtmögliche Verfügbarkeit von Daten sicherzustellen. Die ES-Population umfasst eine Teilpopulation, die die Bewertungen an Tag 183, 302 oder 394 durchlaufen hatte. Für Responderanalysen wurde die letzte verfügbare Bewertung jedes Patienten verwendet (BSC-Gruppe: N = 37, Nusinersen-Gruppe: N = 73). Für die Bestimmung der Veränderung zu Baseline wurden verstorbene Patienten und Patienten, die aus anderen Gründen aus der Studie ausgeschieden sind, nicht berücksichtigt (N = 20 vs.

N = 58). Von den 110 Patienten im ES verstarben 29 Patienten [13 Patienten (18 %) in der Nusinersen-Gruppe und 16 Patienten (43 %) unter BSC]. Drei Patienten schieden aus der Studie aus anderen Gründen aus [2 Patienten (3 %) der Nusinersen-Gruppe und 1 Patient (3 %) unter BSC]. Diese wurden nicht in der ES-Analyse berücksichtigt. Aufgrund des frühzeitigen Studienabschlusses sind 11 Patienten nicht Teil des ES, da sie nicht lange genug in der Studie waren (keine Tag-183-Bewertung).

#### 4.3.1.3.1.1 ENDEAR: Überlebensrate – RCT

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

Tabelle 4-27: ENDEAR – Operationalisierung des Endpunktes „Überlebensrate“

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| CS3B<br>ENDEAR | Todesfälle wurden anhand des Wirksamkeitsendpunktes „Zeit bis zum Tod“ erfasst. Zudem wurden sie im Rahmen der Sicherheitsbewertung anhand der Erfassung von unerwünschten Ereignissen zusätzlich berichtet. Hieraus ergab sich die berichtete Überlebensrate der Patienten.<br><br>Erhebungszeitraum: Die Erfassung von Todesfällen erfolgte während des gesamten Studienzeitraums.<br><br>Statistische Auswertung: Auf Basis der Vierfeldertafel wurden das OR, das RR und die ARR berechnet. |

*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 4-28: ENDEAR – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Überlebensrate“ 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CS3B<br>ENDEAR | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Überlebensrate“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

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

Tabelle 4-29: ENDEAR – Ergebnisse für „Überlebensrate“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **BSC** | **Nusinersen** |
|---|---|---|
| **Studie ENDEAR** | | |
| **N** | **41** | **80** |
| **Anzahl der Überlebenden** | | |
| n (%) | 25 (61) | 67 (84) |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| **Relatives Risiko** | 1,37 | |
| SE des logRR | 0,134 | |
| 95 %-KI | 1,056; 1,787 | |
| p-Wert | **0,0181** | |
| **Odds Ratio** | 3,30 | |
| SE des logOR | 0,441 | |
| 95 %-KI | 1,390; 7,826 | |
| p-Wert | **0,0068** | |
| **Absolute Risikoreduktion** | 0,23 | |
| SE der ARR | 0,087 | |
| 95 %-KI | 0,058; 0,398 | |
| p-Wert | **0,0086** | |

Alle Patienten erhielten die von Bertini et al. (2005) und Wang et al. (2007) empfohlene BSC [4; 5].

RCT = Randomized Controlled Trial, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Überlebenden, SE = Standard Error, RR = Relatives Risiko, KI = Konfidenzintervall, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Die Überlebensrate unter Nusinersen (84 % der Patienten) war signifikant um 63 % höher im Vergleich zu BSC (61 % der Patienten) mit einem RR von 1,37 (95 %-KI [1,056; 1,787]; p = 0,0181).

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.1.2 ENDEAR: Zeit bis zum Tod – RCT

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

Tabelle 4-30: ENDEAR – Operationalisierung des Endpunktes „Zeit bis zum Tod“

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| CS3B<br>ENDEAR | Die Zeit bis zum Tod wurde bestimmt.<br><br>Erhebungszeitraum: Die Erfassung von Todesfällen erfolgte während des gesamten Studienzeitraums.<br><br>Statistische Auswertung: Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategoriale Variable bestimmt. |

*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 4-31: ENDEAR – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod“ 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CS3B<br>ENDEAR | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-32: ENDEAR – Ergebnisse für „Zeit bis zum Tod“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **BSC** | **Nusinersen** |
|---|---|---|
| **Studie ENDEAR** | | |
| **N** | **41** | **80** |
| **Zeit bis zum Tod**[1] | | |
| n (%) | 16 (39) | 13 (16) |
| 10. Perzentil (Wochen) | 5,4 | 12,0 |
| 25. Perzentil (Wochen) | 14,3 | n/a |
| 50. Perzentil (Median) (Wochen)<br>95 %-KI | n/a<br>23,1; n/a | n/a<br>n/a; n/a |
| 75. Perzentil (Wochen) | n/a | n/a |
| 90. Perzentil (Wochen) | n/a | n/a |
| **Hazard Ratio (Nusinersen vs. BSC)**<br>SE des logHR<br>95 %-KI[2]<br>p-Wert[2] | 0,367<br>0,3738<br>0,1765; 0,7640<br>**0,0074** | |

Alle Patienten erhielten die von Bertini et al. (2005) und Wang et al. (2007) empfohlene BSC [4; 5].

[1] Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzer

[2] Statistische Auswertung basierend auf Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategoriale Variable.

RCT = Randomized Controlled Trial, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der verstorbenen Patienten, n/a = not applicable, KI = Konfidenzintervall, HR = Hazard Ratio

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Es zeigte sich ebenfalls eine um 63 % signifikant geringere Sterberate unter Nusinersen (HR = 0,367; 95 %-KI [0,1765; 0,7640]; p = 0,0074).

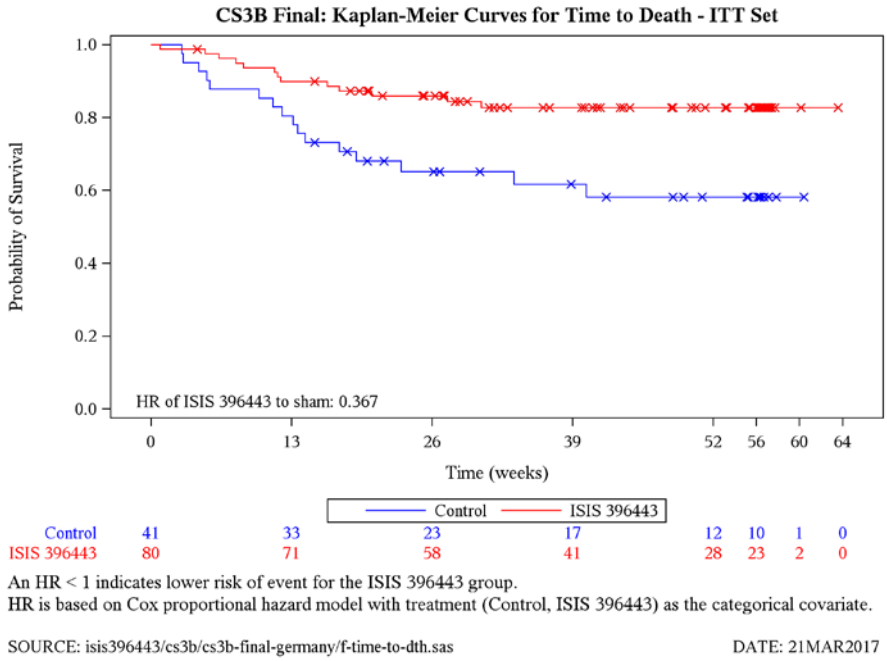



Abbildung 4-7: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod“
HR = Hazard Ratio, ISIS 396443 = Nusinersen

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Behandlungsarme verlaufen nur zu Baseline zusammen, danach separieren sie sich deutlich (Abbildung 4-7). Unter Nusinersen zeigte sich eine höhere Wahrscheinlichkeit nicht zu versterben. Das Risiko zu versterben war unter Nusinersen-Behandlung um 66 % statistisch signifikant geringer (HR = 0,367; 95 %-KI [0,1765; 0,7640]; p = 0,0074).

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.1.3 ENDEAR: Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung – RCT

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

Tabelle 4-33: ENDEAR – Operationalisierung des Endpunktes „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| CS3B<br>ENDEAR | Die Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung (≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder bei Notwendigkeit einer Tracheotomie) wurde verblindet von dem zentralen, unabhängigen Entscheidungskomitee (EAC) bestimmt.<br><br><u>Definition eines reversiblen Ereignisses:</u> Ein akutes, reversibles Ereignis war 7 Tage vor und 7 Tage nach Erreichen einer dauerhaften Beatmung (≥ 16 Stunden pro Tag) durch folgende Kriterien definiert:<br><br>• Fieber von 38,9 ° C (Messung im Ohr, rektal, axillär, auf der Haut, sublingual)<br>• Infektion:<br>  • Blut-, Sputum-, Rachen- oder CSF-Kultur positiv für Viren, Bakterien oder Pilze<br>  • Blut-, Rachen-, Sputum- oder CSF-Virus-PCR-positiv<br>  • Infektiöse Antigen-Diagnostik (z. B. strep + oder HepB Ag +) im Blut, Rachen, Sputum oder CSF<br>  • Positive mikroskopische Visualisierung (z. B. bronchoalveoläre Spülung oder Gramfärbung in Gewebebiopsie) im Blut, Rachen, Sputum oder CSF<br>• Chirurgische Eingriffe<br>  • Operation (d. h. Magensonde, orthopädische Eingriffe)<br>  • Jeder Eingriff, der eine lokale Anästhesie oder Vollnarkose erfordert<br><br>Trifft eines der oben genannten Kriterien zu und ist entsprechend dokumentiert (z B. Berichte aus der Notaufnahme, Ambulanz, stationäre Krankenhausberichte, OP-Bericht usw.) ist der Endpunkt NICHT erfüllt, solange der Patient eine Beatmung (≥ 16 Stunden pro Tag für > 21 aufeinanderfolgende Tage – beginnend 14 Tage nach dem akuten reversiblen Ereignis – benötigt. Eine 14-Tage-Periode wurde gewählt, um dem Patient Zeit zu geben sich von dem akuten reversiblen Ereignis zu erholen.<br><br><u>Erfüllen des Endpunktes gegeben:</u> Sobald der Schwellenwert von > 21 aufeinanderfolgenden Tagen erreicht wird, ist der Bedarf an einer Beatmung aufgrund der Progression der SMA-Erkrankung gegeben und der Endpunkt ist erfüllt.<br><br><u>Erhebungszeitraum:</u> Die Dauer der Beatmung während der Studie wurde über ein täglich auszufüllendes Tagebuch erhoben. Fehlende Daten wurden mit denjenigen Daten eines zeitlich nahen Tages mit der längsten Beatmung imputiert.<br><br><u>Statistische Auswertung:</u> Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategoriale Variable bestimmt. |

*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 4-34: ENDEAR – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ 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** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CS3B ENDEAR | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-35: ENDEAR – Ergebnisse für „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **BSC** | **Nusinersen** |
|---|---|---|
| **Studie ENDEAR** | | |
| **N** | **41** | **80** |
| **Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung[1]** | | |
| n (%) | 28 (68) | 31 (39) |
| 10. Perzentil (Wochen) | 5,1 | 7,9 |
| 25. Perzentil (Wochen) | 12,1 | 14,4 |
| 50. Perzentil (Median) (Wochen)<br>95 %-KI | 22,6<br>13,6; 31,3 | n/a<br>36,3; n/a |
| 75. Perzentil (Wochen) | n/a | n/a |

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| 90. Perzentil (Wochen) | n/a | n/a |
| **Hazard Ratio (Nusinersen vs. BSC)** | 0,467 | |
| SE der logHR | 0,2619 | |
| 95 %-KI[2] | 0,2797; 0,7806 | |
| p-Wert[2] | **0,0037** | |

Alle Patienten erhielten die von Bertini et al. (2005) und Wang et al. (2007) empfohlene BSC [4; 5].

[1] Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzer

[2] Statistische Auswertung basierend auf Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategoriale Variable.

RCT = Randomized Controlled Trial, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der verstorbenen Patienten oder der Patienten, die beatmet werden mussten, KI = Konfidenzintervall, n/a = not applicable, HR = Hazard Ratio

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Die mediane Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung betrug in der BSC-Gruppe 22,6 Wochen (95 %-KI [13,6; 31,3]). In der Nusinersen-Gruppe konnte aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen die mediane Zeit nicht bestimmt werden. Das Risiko, gemessen anhand des HR, zu versterben oder dauerhaft beatmet werden zu müssen, war um 53 % statistisch signifikant geringer unter Nusinersen-Behandlung im Vergleich zu BSC-Behandlung (HR = 0,467; 95 %-KI [0,2797; 0,7806] p = 0,0037).

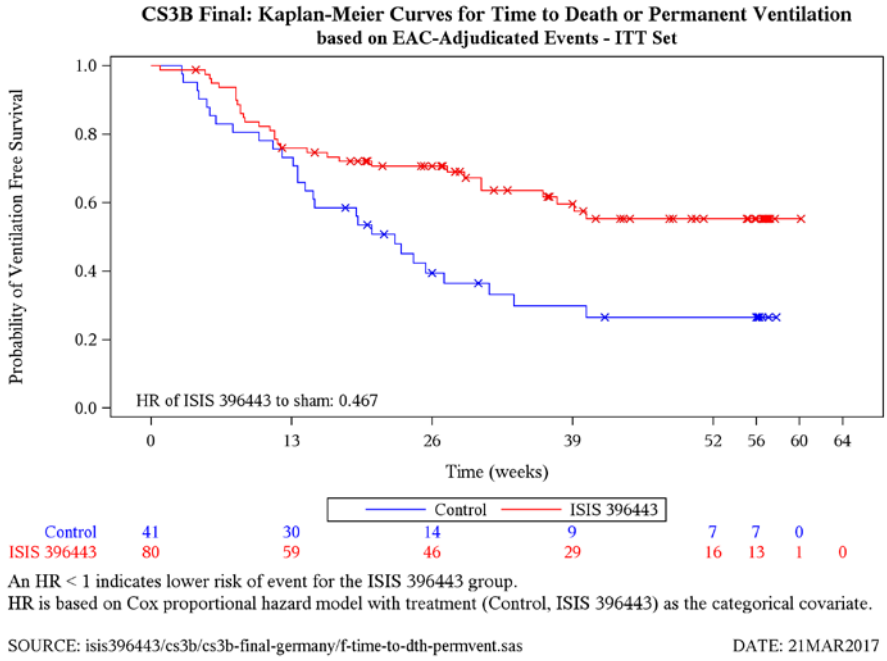



Abbildung 4-8: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“
HR = Hazard Ratio, ISIS 396443 = Nusinersen

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Behandlungsarme verlaufen bis Woche 13 zusammen, danach separieren sie sich deutlich (Abbildung 4-8). Unter Nusinersen zeigte sich eine höhere Wahrscheinlichkeit nicht dauerhaft beatmet werden zu müssen oder zu versterben. Das Risiko war unter Nusinersen-Behandlung um 53 % statistisch signifikant geringer (HR = 0,467; 95 %KI [0,2797; 0,7806]; p = 0,0037).

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.1.4 ENDEAR: Zeit bis zur dauerhaften Beatmung – RCT

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

Tabelle 4-36: ENDEAR – Operationalisierung des Endpunktes „Zeit zur dauerhaften Beatmung“

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| CS3B<br>ENDEAR | Die Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung (von ≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder bei Notwendigkeit einer Tracheotomie) wurde verblindet von dem zentralen, unabhängigen Entscheidungskomitee (EAC) bestimmt.<br><br><u>Definition eines reversiblen Ereignisses:</u> Ein akutes, reversibles Ereignis war 7 Tage vor und 7 Tage nach Erreichen einer dauerhaften Beatmung (≥ 16 Stunden pro Tag) durch folgende Kriterien definiert:<br><br>• Fieber von 38,9 ° C (Messung im Ohr, rektal, axillär, auf der Haut, sublingual)<br>• Infektion:<br>  • Blut-, Sputum-, Rachen- oder CSF-Kultur positiv für Viren, Bakterien oder Pilze<br>  • Blut-, Rachen-, Sputum- oder CSF-Virus-PCR-positiv<br>  • Infektiöse Antigen-Diagnostik (z. B. strep + oder HepB Ag +) im Blut, Rachen, Sputum oder CSF<br>  • Positive mikroskopische Visualisierung (z. B. bronchoalveoläre Spülung oder Gramfärbung in Gewebebiopsie) im Blut, Rachen, Sputum oder CSF<br>• Chirurgische Eingriffe<br>  • Operation (d. h. Magensonde, orthopädische Eingriffe)<br>  • Jeder Eingriff, der eine lokale Anästhesie oder Vollnarkose erfordert<br><br>Trifft eines der oben genannten Kriterien zu und ist entsprechend dokumentiert (z. B. Berichte aus der Notaufnahme, Ambulanz, stationäre Krankenhausberichte, OP-Bericht usw.) ist der Endpunkt NICHT erfüllt, solange der Patient eine Beatmung (≥ 16 Stunden pro Tag für > 21 aufeinanderfolgende Tage – beginnend 14 Tage nach dem akuten reversiblen Ereignis – benötigt. Eine 14-Tage-Periode wurde gewählt, um dem Patient Zeit zu geben sich von dem akuten reversiblen Ereignis zu erholen.<br><br><u>Erfüllen des Endpunktes gegeben:</u> Sobald der Schwellenwert von > 21 aufeinanderfolgenden Tagen erreicht wird, ist der Bedarf an einer Beatmung aufgrund der Progression der SMA-Erkrankung gegeben und der Endpunkt ist erfüllt.<br><br><u>Erhebungszeitraum:</u> Die Dauer der Beatmung während der Studie wurde über ein täglich auszufüllendes Tagebuch erhoben. Fehlende Daten wurden mit denjenigen Daten eines zeitlich nahen Tages mit der längsten Beatmung imputiert.<br><br><u>Statistische Auswertung:</u> Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategoriale Variable bestimmt. |

*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 4-37: ENDEAR – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ 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** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CS3B ENDEAR | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Die Entscheidung über die Notwendigkeit einer Beatmung erfolgte durch ein verblindetes Komitee. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-38: ENDEAR – Ergebnisse für „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **BSC** | **Nusinersen** |
|---|---|---|
| **Studie ENDEAR** | | |
| **N** | **41** | **80** |
| **Zeit bis zur dauerhaften Beatmung** | | |
| n (%) | 13 (32) | 18 (23) |
| 10. Perzentil (Wochen) | 13,6 | 8,7 |
| 25. Perzentil (Wochen) | 20,4 | 37,6 |
| 50. Perzentil (Median) (Wochen)<br>95 %-KI | n/a<br>22,6; n/a | n/a<br>n/a; n/a |
| 75. Perzentil (Wochen) | n/a | n/a |

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| 90. Perzentil (Wochen) | n/a | n/a |
| **Hazard Ratio (Nusinersen vs. BSC)** | 0,561 | |
| SE der logHR | 0,3656 | |
| 95 %-KI[2] | 0,2742; 1,1492 | |
| p-Wert[2] | 0,1142 | |

Alle Patienten erhielten die von Bertini et al. (2005) und Wang et al. (2007) empfohlene BSC [4; 5].

[1] Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzer

[2] Statistische Auswertung basierend auf Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategoriale Variable.

RCT = Randomized Controlled Trial, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, KI = Konfidenzintervall, n/a = not applicable, HR = Hazard Ratio

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

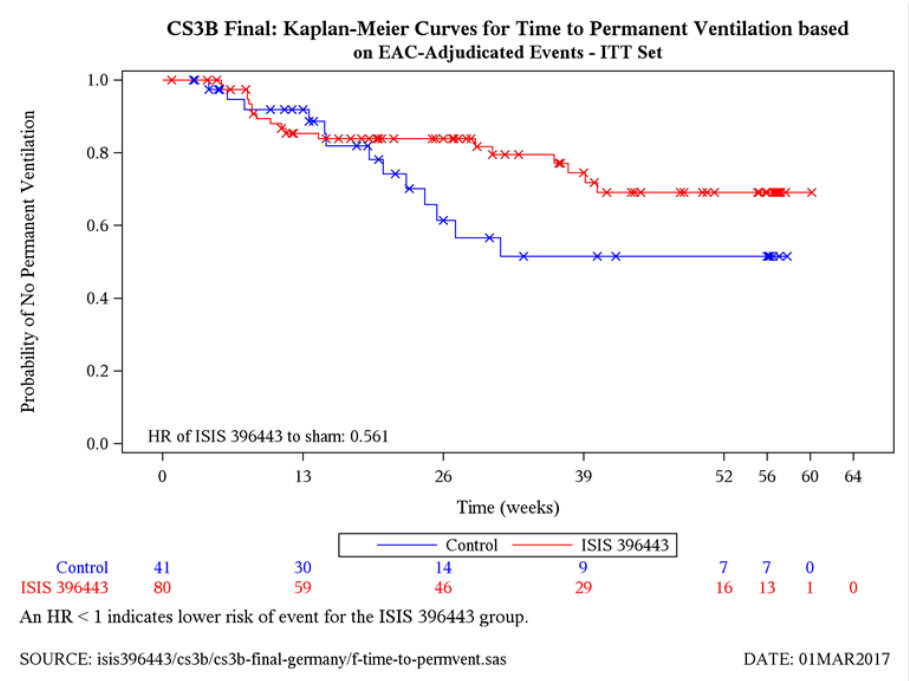



Abbildung 4-9: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“
HR = Hazard Ratio, ISIS 396443 = Nusinersen

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Behandlungsarme verlaufen bis ca. Woche 20 zusammen, danach separieren sie sich deutlich (Abbildung 4-9). Unter Nusinersen zeigte sich eine höhere Wahrscheinlichkeit nicht dauerhaft beatmet werden zu müssen. Das Risiko war unter Nusinersen-Behandlung um 44 % statistisch signifikant geringer (HR = 0,561; 95 %-KI [0,2742; 1,1492] p = 0,1142).

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.1.5 ENDEAR: Anzahl der Stunden mit Beatmung

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

Tabelle 4-39: ENDEAR – Operationalisierung des Endpunktes „Anzahl der Stunden mit Beatmung“

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| CS3B ENDEAR | Die jährliche Rate wurde mittels Division der Anzahl der Stunden jedes Patienten durch die Anzahl der Studientage berechnet und mit 365 multipliziert.<br>Erhebungszeitraum: Die Dauer der Beatmung während der Studie wurde über ein täglich auszufüllendes Tagebuch erhoben. Fehlende Daten wurden mit denjenigen Daten eines zeitlich nahen Tages mit der längsten Beatmung imputiert.<br><br>Statistische Auswertung: Die Auswertung erfolgte anhand einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) adjustiert für die Behandlung. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. |

*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 4-40: ENDEAR – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anzahl der Stunden mit Beatmung“ 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** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CS3B ENDEAR | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Die Entscheidung über die Notwendigkeit einer Beatmung erfolgte durch ein verblindetes Komitee. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anzahl der Stunden mit Beatmung“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl der Stunden mit Beatmung“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-41: ENDEAR – Ergebnisse zu „Anzahl der Stunden mit Beatmung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **BSC** | **Nusinersen** |
|---|---|---|
| **Studie ENDEAR** | | |
| **N** | **41** | **80** |
| **Anzahl der Stunden mit Beatmung (Std.)** | | |
| n (%) | 41 (100) | 80 (100) |
| MW | 0,37 | 0,30 |
| SD | 0,294 | 0,299 |
| SE | 0,046 | 0,033 |
| Median | 0,34 | 0,27 |
| Min; Max | 0,0; 0,9 | 0,0; 1,0 |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| Differenz der MW | -0,07 | |
| SE der Differenz | 0,057 | |
| 95 %-KI | -0,179; 0,047 | |
| p-Wert | 0,2474 | |
| Hedges’ g | -0,22 | |
| 95 %-KI Hedges’ g | -0,600; 0,155 | |
| p-Wert Hedges’ g | 0,2474 | |

Alle Patienten erhielten die von Bertini et al. (2005) und Wang et al. (2007) empfohlene BSC [4; 5].
RCT = Randomized Controlled Trial, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in Analyse, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, Min = Minimum, Max = Maximum, KI = Konfidenzintervall
Statistische Auswertung basierend auf einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) adjustiert für die Behandlung.
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.1.6 ENDEAR: Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung – RCT

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

Tabelle 4-42: ENDEAR – Operationalisierung des Endpunktes „Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung“

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| CS3B<br>ENDEAR | Die „Anzahl der Patienten, die keine dauerhafte Beatmung benötigten“ wurde anhand des Wirksamkeitsendpunktes „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ erhoben. Das verblindete, zentrale, unabhängige Entscheidungskomitee (EAC) beurteilte die Zeit bis zu einer dauerhaften Beatmung von ≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder bei Notwendigkeit einer Tracheotomie.<br><br><u>Definition eines reversiblen Ereignisses:</u> Ein akutes, reversibles Ereignis war 7 Tage vor und 7 Tage nach Erreichen einer dauerhaften Beatmung (≥ 16 Stunden pro Tag) durch folgende Kriterien definiert:<br><br>• Fieber von 38,9 ° C (Messung im Ohr, rektal, axillär, auf der Haut, sublingual)<br>• Infektion:<br>  • Blut-, Sputum-, Rachen- oder CSF-Kultur positiv für Viren, Bakterien oder Pilze<br>  • Blut-, Rachen-, Sputum- oder CSF-Virus-PCR-positiv<br>  • Infektiöse Antigen-Diagnostik (z. B. strep + oder HepB Ag +) im Blut, Rachen, Sputum oder CSF<br>  • Positive mikroskopische Visualisierung (z. B. bronchoalveoläre Spülung oder Gramfärbung in Gewebebiopsie) im Blut, Rachen, Sputum oder CSF<br>• Chirurgische Eingriffe<br>  • Operation (d. h. Magensonde, orthopädische Eingriffe)<br>  • Jeder Eingriff, der eine lokale Anästhesie oder Vollnarkose erfordert<br><br>Trifft eines der oben genannten Kriterien zu und ist entsprechend dokumentiert (z. B. Berichte aus der Notaufnahme, Ambulanz, stationäre Krankenhausberichte, OP-Bericht usw.) ist der Endpunkt NICHT erfüllt, solange der Patient eine Beatmung (≥ 16 Stunden pro Tag für > 21 aufeinanderfolgende Tage – beginnend 14 Tage nach dem akuten reversiblen Ereignis – benötigt. Eine 14-Tage-Periode wurde gewählt, um dem Patient Zeit zu geben sich von dem akuten reversiblen Ereignis zu erholen.<br><br><u>Erfüllen des Endpunktes gegeben:</u> Sobald der Schwellenwert von > 21 aufeinanderfolgenden Tagen erreicht wird, ist der Bedarf an einer Beatmung aufgrund der Progression der SMA-Erkrankung gegeben. Diese Patienten werden als „Non-Responder“ gewertet. Patienten, die nach oben genannten Kriterien nicht beatmet werden mussten gelten als „Responder“.<br><br><u>Erhebungszeitraum:</u> Die Dauer der Beatmung während der Studie wurde über ein täglich auszufüllendes Tagebuch erhoben. Fehlende Daten wurden mit denjenigen Daten eines zeitlich nahen Tages mit der längsten Beatmung imputiert.<br><br><u>Statistische Auswertung:</u> Auf Basis der Vierfeldertafel wurden das OR, das RR und die ARR berechnet. |

*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 4-43: ENDEAR – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung“ 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** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CS3B ENDEAR | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Die Entscheidung über die Notwendigkeit einer Beatmung erfolgte durch ein verblindetes Komitee. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-44: ENDEAR – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **BSC** | **Nusinersen** |
|---|---|---|
| **Studie ENDEAR** | | |
| **N** | **41** | **80** |
| **Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung** | | |
| keine Beatmung, n (%) | 13 (32) | 49 (61) |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| **Relatives Risiko** | 1,93 | |
| SE des logRR | 0,246 | |
| 95 %-KI | 1,193; 3,128 | |
| p-Wert | **0,0074** | |
| **Odds Ratio** | 3,40 | |
| SE des logOR | 0,407 | |
| 95 %-KI | 1,535; 7,553 | |
| p-Wert | **0,0026** | |
| **Absolute Risikoreduktion** | 0,30 | |
| SE der ARR | 0,091 | |
| 95 %-KI | 0,117; 0,473 | |
| p-Wert | **0,0011** | |

Alle Patienten erhielten die von Bertini et al. (2005) und Wang et al. (2007) empfohlene BSC [4; 5].

RCT = Randomized Controlled Trial, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten ohne Beatmung, SE = Standard Error, RR = Relatives Risiko, KI = Konfidenzintervall, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Für den Vergleich von Baseline zu Tag 183, 302 oder 394 besaßen Patienten der Nusinersen-Gruppe ein um 93 % signifikant geringeres Risiko dauerhaft beatmet werden zu müssen im Vergleich zur BSC-Gruppe (61 % vs. 32 %; RR = 1,93; 95 %-KI [1,193; 3,128]; p = 0,0074)

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.1.7 ENDEAR: Zeit bis zur Beatmung (unabhängig von der Beatmungsdauer) – RCT

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

Tabelle 4-45: ENDEAR – Operationalisierung des Endpunktes „Zeit zur Beatmung unabhängig von der Beatmungsdauer“

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| CS3B ENDEAR | Es gehen alle Patienten, unabhängig von der Dauer der Beatmung, in die Bewertung ein.<br><br>Erhebungszeitraum: Die Dauer der Beatmung während der Studie wurde über ein täglich auszufüllendes Tagebuch erhoben. Fehlende Daten wurden mit denjenigen Daten eines zeitlich nahen Tages mit der längsten Beatmung imputiert.<br><br>Statistische Auswertung: Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategoriale Variable bestimmt. |

*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 4-46: ENDEAR – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zur Beatmung (unabhängig von der Beatmungsdauer)“ 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CS3B ENDEAR | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Zeit bis zur Beatmung (unabhängig von der Beatmungsdauer)“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Beatmung unabhängig von der Beatmungsdauer“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-47: ENDEAR – Ergebnisse für „Zeit bis zur Beatmung (unabhängig von der Beatmungsdauer)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **BSC** | **Nusinersen** |
|---|---|---|
| **Studie ENDEAR** | | |
| **Anzahl der Patienten in der Analyse*** | **35 (100)** | **59 (100)** |
| **Zeit bis zur Beatmung (unabhängig von der Beatmungsdauer)[1]** | | |
| n (%) | 30 (86) | 38 (64) |
| 10. Perzentil (Wochen) | 1,7 | 1,1 |
| 25. Perzentil (Wochen) | 5,0 | 4,1 |
| 50. Perzentil (Median) (Wochen)<br>95 %-KI | 9,1<br>6,4; 12,9 | 15,0<br>6,9; 37,3 |
| 75. Perzentil (Wochen) | 15,7 | 44,1 |
| 90. Perzentil (Wochen) | 27,3 | NA |
| **Hazard Ratio (Nusinersen vs. BSC)**<br>SE der logHR<br>95 %-KI[2]<br>p-Wert[2] | 0,584<br>0,2503<br>0,3578; 0,9544<br>**0,0318** | |

* Beinhaltet alle Patienten, die keine Beatmung zu Baseline erhielten.

Alle Patienten erhielten die von Bertini et al. (2005) und Wang et al. (2007) empfohlene BSC [4; 5].

[1] Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzer

[2] Statistische Auswertung basierend auf Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategoriale Variable.

RCT = Randomized Controlled Trial, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, n/a = not applicable, KI = Konfidenzintervall, SE = Standard Error, HR = Hazard Ratio

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Es zeigte sich unter Nusinersen ein um 42 % signifikant geringeres Risiko beatmet werden zu müssen (HR = 0,584; 95 %-KI [0,3578; 0,9544]; p = 0,0318).

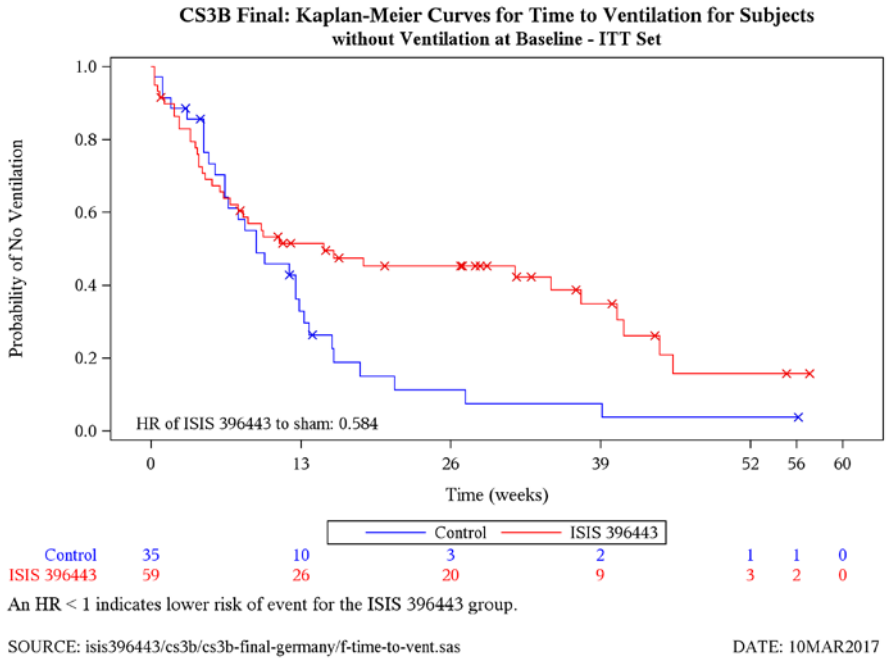



Abbildung 4-10: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Beatmung (unabhängig von der Beatmungsdauer)“

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Behandlungsarme verlaufen bis ca. Woche 13 zusammen, danach separieren sie sich deutlich (Abbildung 4-10). Unter Nusinersen zeigte sich eine höhere Wahrscheinlichkeit nicht beatmet werden zu müssen. Das Risiko war unter Nusinersen-Behandlung um 58 % statistisch signifikant geringer (HR = 0,584; 95 %-KI [0,3578; 0,9544]; p = 0,0318).

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.1.8 ENDEAR: Anzahl der Patienten ohne Beatmung (unabhängig von der Beatmungsdauer) – RCT

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

Tabelle 4-48: ENDEAR – Operationalisierung des Endpunktes „Anzahl der Patienten ohne Beatmung (unabhängig von der Beatmungsdauer)“

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| CS3B ENDEAR | Es gehen alle Patienten, unabhängig von der Dauer der Beatmung, in die Bewertung ein. Daraus resultierend werden die Patienten als „Responder“ gewertet, die nie beatmet werden mussten.<br><br>Erhebungszeitraum: Die Notwendigkeit einer Beatmung während der Studie wurde über ein täglich auszufüllendes Tagebuch erhoben. Fehlende Daten wurden mit denjenigen Daten eines zeitlich nahen Tages mit der längsten Beatmung imputiert.<br><br>Statistische Auswertung: Auf Basis der Vierfeldertafel wurden das OR, das RR und die ARR berechnet. |

*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 4-49: ENDEAR – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anzahl der Patienten ohne Beatmung (unabhängig von der Beatmungsdauer)“ 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CS3B ENDEAR | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das

Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anzahl der Patienten ohne Beatmung (unabhängig von der Beatmungsdauer)“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten ohne Beatmung (unabhängig von der Beatmungsdauer)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-50: ENDEAR – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten ohne Beatmung (unabhängig von der Beatmungsdauer)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **BSC** | **Nusinersen** |
|---|---|---|
| **Studie ENDEAR** | | |
| **N** | **41** | **80** |
| **Anzahl der Patienten in der Analyse*** | **35 (100)** | **59 (100)** |
| **Anzahl der Patienten ohne Beatmung** | | |
| keine Beatmung, n (%) | 1 (3) | 15 (25) |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| **Relatives Risiko** | 8,90 | |
| SE des logRR | 1,011 | |
| 95 %-KI | 1,228; 64,485 | |
| p-Wert | **0,0305** | |
| **Odds Ratio** | 11,59 | |
| SE des logOR | 1,058 | |
| 95 %-KI | 1,458; 92,143 | |
| p-Wert | **0,0205** | |
| **Absolute Risikoreduktion** | 0,23 | |
| SE der ARR | 0,063 | |
| 95 %-KI | 0,102; 0,350 | |
| p-Wert | **0,0004** | |

* Beinhaltet alle Patienten, die keine Beatmung zu Baseline erhielten.

Alle Patienten erhielten die von Bertini et al. (2005) und Wang et al. (2007) empfohlene BSC [4; 5].

RCT = Randomized Controlled Trial, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten ohne Beatmung, SE = Standard Error, RR = Relatives Risiko, KI = Konfidenzintervall, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Patienten der Nusinersen-Gruppe besaßen ein 8,9-mal signifikant geringeres Risiko beatmet werden zu müssen im Vergleich zur BSC-Gruppe (3 % vs. 25 %; RR = 8,90, 95 %-KI [1,228; 64,485]; p = 0,0305)

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.1.9 ENDEAR: HINE-Responder (Subskala 2) – RCT

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

Tabelle 4-51: ENDEAR – Operationalisierung des Endpunktes „HINE-Responder (Subskala 2)“

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| CS3B ENDEAR | Der Hammersmith Infant Neonatal Neurological Examination (HINE)-Score wurde entwickelt, um die motorische Funktionsfähigkeit und das Erreichen von motorischen Meilensteinen bei Säuglingen und Kindern im Alter zwischen 2 und 24 Monaten zu erheben und kann in klinischen Studien bei Kindern mit infantiler SMA eingesetzt werden [31; 32].<br><br><u>Domänen:</u> Der HINE besteht aus drei Abschnitten: (1) einer neurologischen Untersuchung (Haltung, Hirnnervenfunktion, Reflexe, Tonus, Bewegungen), (2) Beurteilung der motorischen Entwicklung (Kopfkontrolle, Sitzen, bewusstes Greifen, Rollen, Krabbeln und Gehen) und (3) Beurteilung des Verhaltens (Bewusstsein, soziale Orientierung und emotionaler Zustand).<br><br>Erhobene motorische Meilensteine des HINE – Subskala 2 |

| **Motorischer Meilenstein** | **Verbesserung** → | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Bewusstes Greifen** | Kein Greifen | Verwendet die ganze Hand | Benutzt Zeigefinger und Daumen, aber kein vollständiges Greifen | Pinzettengriff | |
| **Fähigkeit zu treten (in Supination)** | Kein Treten | Horizontales Treten, die Beine werden nicht gehoben | Treten nach oben (vertikal) | Berührung der Beine | Berührung der Zehen |
| **Kopf-kontrolle** | Keine aufrechte Position | Kopf wackelt | Dauerhaft aufrechte Position | Kopfkontrolle | |
| **Drehen** | Kein Drehen | Drehen zur Seite | Vom Bauch auf den Rücken | Vom Rücken auf den Bauch | |
| **Sitzen** | Kein Sitzen | Sitzen mit Unterstützung an den Hüften | Sitzen mit zu Hilfe nehmen der Arme | Stabiles Sitzen | Dreht sich (Rotation) |
| **Krabbeln** | Kopf wird nicht angehoben | Auf den Ellenbogen | Auf den ausgestreckten Armen | Krabbelt flach auf dem Bauch | Auf Händen und Knien |
| **Stehen** | Kann das eigene Gewicht nicht halten | Kann das eigene Gewicht halten | Stehen mit Hilfe | Stehen ohne Hilfe | |
| **Gehen** | Kein Gehen | Federnd gehen | Herumgehen (mit Festhalten) | Unabhängiges Gehen | |
| Quelle: adaptiert nach Haataja, 1999 [31] | | | | | |

Detaillierte Beschreibung der motorischen Meilensteine

| **Motorische Meilensteine** | **Detaillierte Beschreibung*** |
|---|---|
| Freies Sitzen | Das Kind sitzt mindestens 10 Sekunden aufrecht mit erhobenem Kopf. Das Kind verwendet weder Arme noch Hände, um den Körper ins Gleichgewicht zu bringen oder seine Position zu unterstützen. |
| Krabbeln auf Händen und Knien | Das Kind bewegt sich auf Händen und Knien abwechselnd vorwärts oder rückwärts. Der Bauch berührt nicht den Boden. Er/sie führt kontinuierliche und aufeinanderfolgende Bewegungen aus (mindestens drei nacheinander). |
| Stehen mit Unterstützung | Das Kind steht in aufrechter Position auf beiden Füßen und hält sich dabei an einem fest stehenden Gegenstand (z. B. Möbel) mit beiden Händen fest, ohne sich abzustützen. Der Körper berührt nicht den fest stehenden Gegenstand und die Beine tragen den Hauptteil des Körpergewichts. Das Kind steht mit dieser Unterstützung mindestens 10 Sekunden lang. |
| Gehen mit Unterstützung | Das Kind befindet sich mit geradem Rücken in aufrechter Position. Das Kind macht Seitwärts- oder Vorwärtsschritte, während es sich an einem fest stehenden Gegenstand (z. B. Möbel) mit einer Hand oder beiden Händen festhält. Ein Bein bewegt sich nach vorne, während das andere einen Teil des Körpergewichts trägt. Das Kind macht auf diese Weise mindestens fünf Schritte. |
| Freies Stehen | Das Kind steht in aufrechter Position auf beiden Füßen (nicht auf den Zehen) mit geradem Rücken. Die Beine tragen 100 % des Gewichts des Kindes. Es besteht kein Kontakt mit einer Person oder einem Gegenstand. Freies Stehen für mindestens 10 Sekunden. |
| Freies Gehen | Das Kind macht selbstständig mindestens fünf Schritte in aufrechter Position mit geradem Rücken. Ein Bein bewegt sich nach vorne, während das andere einen Teil des Körpergewichts trägt. Es besteht kein Kontakt mit einer Person oder einem Gegenstand. |

* Gemäß den Leistungskriterien der Multicentre Growth Reference Study Group (MGRSG, Multizentrische Wachstumsstudie zur Ermittlung von Referenzwerten)

Quelle: Wijnhoven et al. 2004 [16]

Scoring: Der Gesamtscore der Subskala 2 beträgt 26.

Aussagekraft: Je höher der Score, desto ausgeprägter ist die motorische Funktionsfähigkeit.

Erhebungszeitraum: Eine Erhebung der motorischen Meilensteine anhand der HINE Subskala 2 fand an den Studientagen Screening (entspricht Baseline), Tag 183, 302 und 394 statt.

Responsekriterium (klinische Relevanz): Ein Responder war wie folgt definiert:

i. Der Patient zeigte eine Verbesserung um mindestens 2 Punkte in der Kategorie „Fähigkeit zu treten“ oder erreichte in dieser Kategorie den Höchstwert (Zehen berühren) oder der Patient zeigte eine Verbesserung um einen Punkt in der Kategorie Kopfkontrolle, Drehen, Sitzen, Krabbeln, Stehen oder Gehen UND

ii. Der Patient zeigte in mehr Items (Ausnahme: bewusstes Greifen) eine Verbesserung [definiert in (i)] als eine Verschlechterung. Für die Kategorie „Fähigkeit zu treten“ galt hierbei

| | |
|---|---|
| | analog zu (i), dass eine Abnahme um mindestens zwei Punkte oder auf den Wert 0 erfolgen musste, damit dies als Verschlechterung gilt.<br>Statistische Auswertung: Auf Basis der Vierfeldertafel wurden das OR, das RR und die ARR berechnet. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde entsprechend der methodischen Empfehlungen des IQWiG eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen angewendet. |

*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 4-52: ENDEAR – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „HINE-Responder (Subskala 2)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Verzerrungspotenzial auf Studienebene** | **Verblindung Endpunktherheber** | **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** | **Verzerrungspotenzial Endpunkt** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CS3B ENDEAR | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „HINE-Responder (Subskala 2)“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „HINE-Responder (Subskala 2)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-53: ENDEAR – Ergebnisse zu „HINE-Responder (Subskala 2) – ES-Population“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **BSC** | **Nusinersen** |
|---|---|---|
| **Studie ENDEAR** | | |
| **N** | **41** | **80** |
| **Anzahl der Patienten in ES*** | **37** | **73** |
| **Anzahl der HINE-Responder** | | |
| Responder, n (%) | 0 (0) | 37 (51) |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| **Relatives Risiko** | 38,51 | |
| SE des logRR | 1,410 | |
| 95 %-KI | 2,431; 610,135 | |
| p-Wert | **0,0096** | |
| **Odds Ratio** | 77,05 | |
| SE des logOR | 1,442 | |
| 95 %-KI | 4,560; 1302,074 | |
| p-Wert | **0,0026** | |
| **Absolute Risikoreduktion** | 0,49 | |
| SE der ARR | 0,061 | |
| 95 %-KI | 0,374; 0,613 | |
| p-Wert | **< 0,0001** | |

*Die Ergebnisse basieren auf allen verfügbaren Daten der ES-Population [Patienten mit einer Verbesserung gemäß definierten Responsekriterium zum Zeitpunkt Monat 6 (Tag 183), Monat 10 (Tag 302) oder Monat 13 (Tag 394)]. Die letzte verfügbare Bewertung wurde verwendet. Der primäre Endpunkt „Responserate motorischer Meilensteine“ basiert auf den letztmöglich verfügbaren Bewertungen an Tag 183, Tag 302 oder Tag 394 und definiert das ES (Teilmenge der ITT mit mindestens einer Tag-183-Bewertung). Aufgrund des frühzeitigen Studienabschlusses sind 11 Patienten nicht Teil des ES, da sie nicht lange genug in der Studie waren (keine Tag-183-Bewertung). Aufgrund dessen ist die Verwendung des ITT-Sets nicht mit der Definition des Endpunkts vereinbar.

Alle Patienten erhielten die von Bertini et al. (2005) und Wang et al. (2007) empfohlene BSC [4; 5].

RCT = Randomized Controlled Trial, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ES-Population, HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, n = Anzahl der Responder, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, Min = Minimum, Max = Maximum, KI = Konfidenzintervall, SE =Standard Error, ES = Efficacy Set

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Für den Vergleich von Baseline zu Tag 183, 302 oder 394 zeigte Nusinersen eine signifikant um 39-mal höhere Responserate, eine klinisch relevante Verbesserung des HINE zu erreichen, als BSC (RR = 38,51; 95 %-KI [2,431; 610,135]; p = 0,0096).

Tabelle 4-54: ENDEAR – Ergebnisse zu „HINE-Responder (Subskala 2) – ITT-Population“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **BSC** | **Nusinersen** |
|---|---|---|
| **Studie ENDEAR** | | |
| **N** | **41** | **80** |
| **Anzahl der HINE-Responder** | | |
| Responder, n (%) | 0 (0) | 41 (51) |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| **Relatives Risiko** | 43,04 | |
| SE des logRR | 1,410 | |
| 95 %-KI | 2,715; 682,321 | |
| p-Wert | **0,0076** | |
| **Odds Ratio** | 87,20 | |
| SE des logOR | 1,440 | |
| 95 %-KI | 5,186; 1466,333 | |
| p-Wert | **0,0019** | |
| **Absolute Risikoreduktion** | 0,50 | |
| SE der ARR | 0,058 | |
| 95 %-KI | 0,387; 0,614 | |
| p-Wert | **< 0,0001** | |

Die Analyse umfasst alle Patienten des ITT-Sets (N = 121): 110 Patienten des ES plus 11 Patienten, die aufgrund von Tod oder frühzeitiger Beendigung nicht Teil des ES sind. Im Median waren die 11 Patienten 140 Tage (105-148) in der Studie.

Alle Patienten erhielten die von Bertini et al. (2005) und Wang et al. (2007) empfohlene BSC [4; 5].

RCT = Randomized Controlled Trial, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, n = Anzahl der Responder, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, Min = Minimum, Max = Maximum, KI = Konfidenzintervall, SE =Standard Error

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Es ergeben sich keine abweichenden Ergebnisse in der ITT-Population. Für den Vergleich von Baseline zu Tag 183, 302 oder 394 zeigte Nusinersen eine signifikant um 43-mal höhere Responserate, eine klinisch relevante Verbesserung des HINE zu erreichen, als BSC (RR = 43,04; 95 %-KI [2,715; 682,321]; p = 0,0076).

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

**Sensitivitätsanalysen auf Einzelstudienebene**

Folgende Sensitivitätsanalysen waren im statistischen Analyseplan der Studie ENDEAR a priori spezifiziert:

- Anteil der HINE-Responder – Subskala 2 (Alternative Definition der Patientenpopulation: nur Patienten mit einer Verbesserung)

Die Auswertung anhand der Patientenpopulation, die nur Patienten mit Verbesserung beinhaltet, ergaben sich vergleichbare Ergebnisse mit einem RR von 37,49 (95 %-KI [2,365; 594,167] p = 0,0102). Die Daten sind als robust anzusehen.

- Anteil der HINE-Responder – Subskala 2 (Alternative Definition der Patientenpopulation: Verbesserung um mindestens zwei Punkte im Gesamtscore ohne bewusstes Greifen)

Die Auswertung anhand der Patientenpopulation, die nur Patienten mit ≥ 2 Punkte-Verbesserung beinhaltet, ergaben sich vergleichbare Ergebnisse mit einen RR von 33,38 (95 %-KI [2,101; 530,294] p = 0,0129). Die Daten sind als robust anzusehen.

Detaillierte Angaben zu den Sensitivitätsanalysen finden sich in Modul 5.

### 4.3.1.3.1.10 ENDEAR: Veränderung des HINE (Subskala 2) – RCT

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

Tabelle 4-55: ENDEAR – Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2)“

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| CS3B ENDEAR | Der HINE-Score wurde entwickelt, um die motorische Funktionsfähigkeit und das Erreichen von motorischen Meilensteinen bei Säuglingen und Kindern im Alter zwischen 2 und 24 Monaten zu erheben und kann in klinischen Studien bei Kindern mit infantiler SMA eingesetzt werden [31; 32].<br><br><u>Domänen:</u> Der HINE besteht aus drei Abschnitten: (1) einer neurologischen Untersuchung (Haltung, Hirnnervenfunktion, Reflexe, Tonus, Bewegungen), (2) Beurteilung der motorischen Entwicklung (Kopfkontrolle, Sitzen, bewusstes Greifen, Rollen, Krabbeln und Gehen) und (3) Beurteilung des Verhaltens (Bewusstsein, soziale Orientierung und emotionaler Zustand).<br><br>Erhobene motorische Meilensteine des HINE – Subskala 2 |

| **Motorischer Meilenstein** | **Verbesserung** → | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Bewusstes Greifen** | Kein Greifen | Verwendet die ganze Hand | Benutzt Zeigefinger und Daumen, aber kein vollständiges Greifen | Pinzettengriff | |
| **Fähigkeit zu treten (in Supination)** | Kein Treten | Horizontales Treten, die Beine werden nicht gehoben | Treten nach oben (vertikal) | Berührung der Beine | Berührung der Zehen |
| **Kopf-kontrolle** | Keine aufrechte Position | Kopf wackelt | Dauerhaft aufrechte Position | Kopfkontrolle | |
| **Drehen** | Kein Drehen | Drehen zur Seite | Vom Bauch auf den Rücken | Vom Rücken auf den Bauch | |
| **Sitzen** | Kein Sitzen | Sitzen mit Unterstützung an den Hüften | Sitzen mit zu Hilfe nehmen der Arme | Stabiles Sitzen | Dreht sich (Rotation) |
| **Krabbeln** | Kopf wird nicht angehoben | Auf den Ellenbogen | Auf den ausgestreckten Armen | Krabbelt flach auf dem Bauch | Auf Händen und Knien |
| **Stehen** | Kann das eigene Gewicht nicht halten | Kann das eigene Gewicht halten | Stehen mit Hilfe | Stehen ohne Hilfe | |
| **Gehen** | Kein Gehen | Federnd gehen | Herumgehen (mit Festhalten) | Unabhängiges Gehen | |

Quelle: adaptiert nach Haataja, 1999 [31]

Detaillierte Beschreibung der motorischen Meilensteine

| **Motorische Meilensteine** | **Detaillierte Beschreibung*** |
|---|---|
| Freies Sitzen | Das Kind sitzt mindestens 10 Sekunden aufrecht mit erhobenem Kopf. Das Kind verwendet weder Arme noch Hände, um den Körper ins Gleichgewicht zu bringen oder seine Position zu unterstützen. |
| Krabbeln auf Händen und Knien | Das Kind bewegt sich auf Händen und Knien abwechselnd vorwärts oder rückwärts. Der Bauch berührt nicht den Boden. Er/sie führt kontinuierliche und aufeinanderfolgende Bewegungen aus (mindestens drei nacheinander). |
| Stehen mit Unterstützung | Das Kind steht in aufrechter Position auf beiden Füßen und hält sich dabei an einem fest stehenden Gegenstand (z. B. Möbel) mit beiden Händen fest, ohne sich abzustützen. Der Körper berührt nicht den fest stehenden Gegenstand und die Beine tragen den Hauptteil des Körpergewichts. Das Kind steht mit dieser Unterstützung mindestens 10 Sekunden lang. |
| Gehen mit Unterstützung | Das Kind befindet sich mit geradem Rücken in aufrechter Position. Das Kind macht Seitwärts- oder Vorwärtsschritte, während es sich an einem fest stehenden Gegenstand (z. B. Möbel) mit einer Hand oder beiden Händen festhält. Ein Bein bewegt sich nach vorne, während das andere einen Teil des Körpergewichts trägt. Das Kind macht auf diese Weise mindestens fünf Schritte. |
| Freies Stehen | Das Kind steht in aufrechter Position auf beiden Füßen (nicht auf den Zehen) mit geradem Rücken. Die Beine tragen 100 % des Gewichts des Kindes. Es besteht kein Kontakt mit einer Person oder einem Gegenstand. Freies Stehen für mindestens 10 Sekunden. |
| Freies Gehen | Das Kind macht selbstständig mindestens fünf Schritte in aufrechter Position mit geradem Rücken. Ein Bein bewegt sich nach vorne, während das andere einen Teil des Körpergewichts trägt. Es besteht kein Kontakt mit einer Person oder einem Gegenstand. |
| * Gemäß den Leistungskriterien der Multicentre Growth Reference Study Group (MGRSG, Multizentrische Wachstumsstudie zur Ermittlung von Referenzwerten)<br><br>Quelle: Wijnhoven et al. 2004 [16] | |

Scoring: In der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte die Beurteilung der motorischen Entwicklung (Subskala 2). Der Gesamtscore der Subskala 2 beträgt 26.

Aussagekraft: Je höher der Score, desto ausgeprägter ist die motorische Funktionsfähigkeit.

Erhebungszeitraum: Eine Erhebung der motorischen Meilensteine anhand der HINE Subskala 2 fand an den Studientagen Screening (entspricht Baseline), Tag 183, 302 und 394 statt.

Statistische Auswertung: Die Auswertung erfolgte anhand einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) adjustiert für die Behandlung. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

*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 4-56: ENDEAR – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2)“ 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** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CS3B ENDEAR | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2)“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-57: ENDEAR – Ergebnisse zu „Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2) – ES-Population“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **BSC** | **Nusinersen** |
|---|---|---|
| **Studie ENDEAR** | | |
| **N** | **41** | **80** |
| **Anzahl der Patienten in ES** | **37** | **73** |
| **Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2) von Baseline zu Tag 183, 302 oder 394** | | |
| n | 20 | 58 |
| MW | -0,20 | 4,38 |
| SD | 1,436 | 4,348 |
| SE | 0,321 | 0,571 |
| Median | 0,00 | 3,00 |
| Min; Max | -4,0; 2,0 | -2,0; 19,0 |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| Differenz der MW | 4,58 | |
| SE der Differenz | 0,994 | |
| 95 %-KI | 2,599; 6,559 | |
| p-Wert | < 0,0001 | |
| Hedges’ g | 1,19 | |
| 95 %-KI Hedges’ g | 0,649; 1,734 | |
| p-Wert Hedges’ g | **< 0,0001** | |

Alle Patienten erhielten die von Bertini et al. (2005) und Wang et al. (2007) empfohlene BSC [4; 5].

* Von den 110 Patienten im ES verstarben 29 Patienten [13 Patienten (18 %) in der Nusinersen-Gruppe und 16 Patienten (43 %) unter BSC]. Drei Patienten schieden aus der Studie aus anderen Gründen aus [2 Patienten (3 %) der Nusinersen-Gruppe und 1 Patient (3 %) unter BSC]. Diese wurden nicht in der Analyse berücksichtigt. Der primäre Endpunkt „Responserate motorischer Meilensteine“ basiert auf den letztmöglich verfügbaren Bewertungen an Tag 183, Tag 302 oder Tag 394 und definiert das ES (Teilmenge der ITT mit mindestens einer Tag-183-Bewertung). Aufgrund des frühzeitigen Studienabschlusses sind 11 Patienten nicht Teil des ES, da sie nicht lange genug in der Studie waren (keine Tag-183-Bewertung). Aufgrund dessen ist die Verwendung des ITT-Sets nicht mit der Definition des Endpunkts vereinbar.

RCT = Randomized Controlled Trial, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, ES = Efficacy Set, HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, Min = Minimum, Max = Maximum, KI = Konfidenzintervall

Statistische Auswertung basierend auf einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) adjustiert für die Behandlung.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Der Behandlungsunterschied in Bezug auf die motorischen Fähigkeiten von Baseline zu Tag 183, 302 oder 394 war statistisch signifikant verbessert zugunsten von Nusinersen (Hedges’ g = 1,19; 95 %-KI [0,649; 1,734]; p < 0,0001).

Tabelle 4-58: ENDEAR – Ergebnisse zu „Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2) – ITT-Population“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **BSC** | **Nusinersen** |
|---|---|---|
| **Studie ENDEAR** | | |
| **N** | **41** | **80** |
| **Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2) von Baseline zu Tag 183, 302 oder 394** | | |
| n | 41 | 80 |
| MW | -0,17 | 3,43 |
| SD | 1,263 | 4,124 |
| SE | 0,197 | 0,461 |
| Median | 0,00 | 2,00 |
| Min; Max | -4,0; 2,0 | -2,0; 19,0 |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| Differenz der MW | 3,60 | |
| SE der Differenz | 0,661 | |
| 95 %-KI | 2,288; 4,904 | |
| p-Wert | < 0,0001 | |
| Hedges’ g | 1,05 | |
| 95 %-KI Hedges’ g | 0,644; 1,443 | |
| p-Wert Hedges’ g | **< 0,0001** | |

Die Analyse umfasst alle Patienten des ITT-Sets (N = 121): 110 Patienten des ES plus 11 Patienten, die aufgrund von Tod oder frühzeitiger Beendigung nicht Teil des ES sind. Im Median waren die 11 Patienten 140 Tage (105-148) in der Studie.

Für Patienten, die keine Bewertung am Tag 183 und später aufwiesen, wurde die letzte verfügbare Bewertung verwendet.

Alle Patienten erhielten die von Bertini et al. (2005) und Wang et al. (2007) empfohlene BSC [4; 5].

RCT = Randomized Controlled Trial, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, = Hammersmith Infant Neurological Examination, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, Min = Minimum, Max = Maximum, KI = Konfidenzintervall

Statistische Auswertung basierend auf einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) adjustiert für die Behandlung.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Es ergeben sich keine abweichenden Ergebnisse in der ITT-Population. Der Behandlungsunterschied in Bezug auf die motorischen Fähigkeiten von Baseline zu Tag 183, 302 oder 394 war statistisch signifikant verbessert zugunsten von Nusinersen (Hedges’ g = 1,05; 95 %-KI [0,644; 1,443]; p < 0,0001).

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.1.11 ENDEAR: CHOP INTEND-Responder – RCT

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

Tabelle 4-59: ENDEAR – Operationalisierung des Endpunktes „CHOP INTEND-Responder“

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| CS3B<br>ENDEAR | Motorische Fähigkeiten wurden mittels des für die infantile SMA validierten CHOP INTEND-Scores ermittelt [8]. In der vorliegenden Studie wurde eine validierte Version des Bogens in den relevanten Sprachen verwendet.<br><br>Domänen: Alle Items können entweder mit spontaner Bewegung oder aktiver Bewegung bewertet werden, je nach kognitiver Ebene und Alter des Säuglings. Der CHOP INTEND beinhaltet 16 Items. Diese umfassen (1) spontane Bewegung (obere Extremität), (2) spontane Bewegung (untere Extremität), (3) Handgriff, (4) Kopf in der Mittellinie, (5) Hüftadduktoren, (6) Drehen von den Beinen ausgelöst, (7) Drehen von den Armen ausgelöst, (8) Schulter- und Ellbogenflexion und horizontale Abduktion, (9) Flexion von Schulter und Ellbogen, (10) Knieextension, (11) Flexion der Hüfte und Dorsalflexion des Fußes, (12) Kopfkontrolle, (13) Ellbogenflexion, (14) Halsflexion, (15) Kopf-/Nackenextension, (16) Lateralflexion der Wirbelsäule. Es wird somit die Kraft der Nackenmuskulatur, des Körperstammes sowie der proximalen und distalen Extremitäten beurteilt.<br>Scoring: Die erzielten Funktionen werden mit einem Wert von 0 (nicht funktional), 1 (gering funktional), 2 (teilweise funktional), 3 (fast vollständig funktional) und 4 (voll funktional) für jedes der 16 Items bewertet [33].<br>Aussagekraft: Je höher der Gesamtscore, desto ausgeprägter sind die motorischen Fähigkeiten.<br><br>Responsekriterium (klinische Relevanz): In Responderanalysen wurden alle Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte eingeschlossen.<br><br>Erhebungszeitraum: Eine Erhebung des CHOP INTEND fand an den Studientagen Screening (entspricht Baseline), Tag 183, 302 und 394 statt.<br><br>Statistische Auswertung: Auf Basis der Vierfeldertafel wurden das OR, das RR und die ARR berechnet. |

*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 4-60: ENDEAR – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „CHOP INTEND-Responder“ 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** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CS3B ENDEAR | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „CHOP INTEND-Responder“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „CHOP INTEND-Responder“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-61: ENDEAR – Ergebnisse zu „CHOP INTEND-Responder – ES-Population“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **BSC** | **Nusinersen** |
|---|---|---|
| **Studie ENDEAR** | | |
| **N** | **41** | **80** |
| **Anzahl der Patienten in ES*** | **37** | **73** |
| **Anzahl der CHOP INTEND-Responder** | | |
| Responder, n (%) | 1 (3) | 52 (71) |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| **Relatives Risiko** | 26,36 | |
| SE des logRR | 0,989 | |
| 95 %-KI | 3,792; 183,183 | |
| p-Wert | **0,0009** | |
| **Odds Ratio** | 89,14 | |
| SE des logOR | 1,046 | |

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| 95 %-KI | 11,469; 692,870 | |
| p-Wert | **< 0,0001** | |
| **Absolute Risikoreduktion** | 0,69 | |
| SE der ARR | 0,059 | |
| 95 %-KI | 0,569; 0,802 | |
| p-Wert | **< 0,0001** | |

* Die Ergebnisse basieren auf allen verfügbaren Daten der ES-Population [Patienten mit einer Verbesserung gemäß definierten Responsekriterium zum Zeitpunkt Monat 6 (Tag 183), Monat 10 (Tag 302) oder Monat 13 (Tag 394)]. Die letzte verfügbare Bewertung wurde verwendet. Die Auswertung des Endpunktes basiert auf den letztmöglich verfügbaren Bewertungen an Tag 183, Tag 302 oder Tag 394 und definiert das ES (Teilmenge der ITT mit mindestens einer Tag-183-Bewertung). Aufgrund des frühzeitigen Studienabschlusses sind 11 Patienten nicht Teil des ES, da sie nicht lange genug in der Studie waren (keine Tag-183-Bewertung). Aufgrund dessen ist die Verwendung des ITT-Sets nicht mit der Definition des Endpunkts vereinbar.

Alle Patienten erhielten die von Bertini et al. (2005) und Wang et al. (2007) empfohlene BSC [4; 5].

RCT = Randomized Controlled Trial, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, ES = Efficacy Set, CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease, n = Anzahl der Responder, SE = Standard Error, RR = Relatives Risiko, KI = Konfidenzintervall, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Es ergeben sich keine abweichenden Ergebnisse in der ES-Population. Für den Vergleich von Baseline zu Tag 183, 302 oder 394 zeigte Nusinersen eine signifikant um 26-mal höhere Responserate, eine klinisch relevante Verbesserung des CHOP INTEND zu erreichen, als BSC (RR = 26,36; 95 %-KI [3,792; 183,183]; p = 0,0009).

Tabelle 4-62: ENDEAR – Ergebnisse zu „CHOP INTEND-Responder – ITT-Population“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| **Studie ENDEAR** | | |
| **N** | **41** | **80** |
| **Anzahl der CHOP INTEND-Responder** | | |
| Responder, n (%) | 1 (2) | 58 (73) |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| **Relatives Risiko** | 29,73 | |
| SE des logRR | 0,990 | |
| 95 %-KI | 4,269; 206,976 | |
| p-Wert | **0,0006** | |
| **Odds Ratio** | 105,45 | |
| SE des logOR | 1,043 | |
| 95 %-KI | 13,656; 814,341 | |
| p-Wert | **< 0,0001** | |

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| **Absolute Risikoreduktion** | 0,70 | |
| SE der ARR | 0,055 | |
| 95 %-KI | 0,592; 0,809 | |
| p-Wert | **< 0,0001** | |

Die Analyse umfasst alle Patienten des ITT-Sets (N = 121): 110 Patienten des ES plus 11 Patienten, die aufgrund von Tod oder frühzeitiger Beendigung nicht Teil des ES sind. Im Median waren die 11 Patienten 140 Tage (105-148) in der Studie.

Alle Patienten erhielten die von Bertini et al. (2005) und Wang et al. (2007) empfohlene BSC [4; 5].

RCT = Randomized Controlled Trial, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease, n = Anzahl der Responder, SE = Standard Error, RR = Relatives Risiko, KI = Konfidenzintervall, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Es ergeben sich keine abweichenden Ergebnisse in der ITT-Population. Für den Vergleich von Baseline zu Tag 183, 302 oder 394 zeigte Nusinersen eine signifikant um 30-mal höhere Responserate, eine klinisch relevante Verbesserung des CHOP INTEND zu erreichen, als BSC (RR = 29,73; 95 %-KI [4,269; 206,976]; p = 0,0006).

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.1.12 ENDEAR: Veränderung des CHOP INTEND – RCT

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

Tabelle 4-63: ENDEAR – Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung des CHOP INTEND-Scores“

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| CS3B ENDEAR | Motorische Fähigkeiten wurden mittels des für die infantile SMA validierten CHOP INTEND-Scores ermittelt [8]. In der vorliegenden Studie wurde eine validierte Version des Bogens in den relevanten Sprachen verwendet.<br><br>Domänen: Alle Items können entweder mit spontaner Bewegung oder aktiver Bewegung bewertet werden, je nach kognitiver Ebene und Alter des Säuglings. Der CHOP INTEND beinhaltet 16 Items. Diese umfassen (1) spontane Bewegung (obere Extremität), (2) spontane Bewegung (untere Extremität), (3) Handgriff, (4) Kopf in der Mittellinie, (5) Hüftadduktoren, (6) Drehen von den Beinen ausgelöst, (7) Drehen von den Armen ausgelöst, (8) Schulter- und Ellbogenflexion und horizontale Abduktion, (9) Flexion von Schulter und Ellbogen, (10) Knieextension, (11) Flexion der Hüfte und Dorsalflexion des Fußes, (12) Kopfkontrolle, (13) Ellbogenflexion, (14) Halsflexion, (15) Kopf-/Nackenextension, (16) Lateralflexion der Wirbelsäule. Es wird somit die Kraft der Nackenmuskulatur, des Körperstammes sowie der proximalen und distalen Extremitäten beurteilt.<br>Scoring: Die erzielten Funktionen werden mit einem Wert von 0 (nicht funktional), 1 (gering funktional), 2 (teilweise funktional), 3 (fast vollständig funktional) und 4 (voll funktional) für jedes der 16 Items bewertet [33].<br>Aussagekraft: Je höher der Gesamtscore, desto ausgeprägter sind die motorischen Fähigkeiten.<br><br>Erhebungszeitraum: Eine Erhebung des CHOP INTEND fand an den Studientagen Screening (entspricht Baseline), Tag 183, 302 und 394 statt.<br><br>Statistische Auswertung: Die Auswertung erfolgte anhand einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) adjustiert für die Behandlung. Das Effektmaß Hedges’ g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. |

*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 4-64: ENDEAR – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung des CHOP INTEND-Scores“ 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** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CS3B ENDEAR | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung des CHOP INTEND-Scores“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des CHOP INTEND-Scores“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-65: ENDEAR – Ergebnisse zu „Veränderung des CHOP INTEND-Scores – ES-Population“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **BSC** | **Nusinersen** |
|---|---|---|
| **Studie ENDEAR** | | |
| **N** | **41** | **80** |
| **Anzahl der Patienten in ES** | **37** | **7320** |
| **Veränderung des CHOP INTEND-Scores von Baseline zu Tag 183, 302, 394** | | |
| n | 20 | 58 |
| MW | -12,85 | 12,24 |
| SD | 8,882 | 7,887 |
| SE | 1,986 | 1,036 |
| Median | -15,00 | 12,00 |
| Min; Max | -25,0; 11,0 | -6,5; 33,0 |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| Differenz der MW | 25,09 | |
| SE der Differenz | 2,113 | |
| 95 %-KI | 20,884; 29,299 | |
| p-Wert | < 0,0001 | |

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| Hedges' g | 3,08 | |
| 95 %-KI Hedges' g | 2,369; 3,779 | |
| p-Wert Hedges' g | **< 0,0001** | |

Alle Patienten erhielten die von Bertini et al. (2005) und Wang et al. (2007) empfohlene BSC [4; 5].

* Von den 110 Patienten im ES verstarben 29 Patienten [13 Patienten (18 %) in der Nusinersen-Gruppe und 16 Patienten (43 %) unter BSC]. Drei Patienten schieden aus der Studie aus anderen Gründen aus [2 Patienten (3 %) der Nusinersen-Gruppe und 1 Patient (3 %) unter BSC]. Diese wurden nicht in der Analyse berücksichtigt.

CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease, RCT = Randomized Controlled Trial, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, ES = Efficacy Set, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, Min = Minimum, Max = Maximum, KI = Konfidenzintervall

Statistische Auswertung basierend auf einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) adjustiert für die Behandlung.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Der Behandlungsunterschied in Bezug auf die motorische Funktion von Baseline zu Tag 183, 302 oder 394 war statistisch signifikant verbessert zugunsten von Nusinersen (Hedges' g = 3,08; 95 %-KI [2,369; 3,779]; p < 0,0001).

Tabelle 4-66: ENDEAR – Ergebnisse zu „Veränderung des CHOP INTEND-Scores – ITT-Population" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| **Studie ENDEAR** | | |
| **N** | **41** | **80** |
| **Veränderung des CHOP INTEND-Scores von Baseline zu Tag 183, 302, 394** | | |
| n | 41 | 80 |
| MW | -9,20 | 9,46 |
| SD | 8,727 | 8,408 |
| SE | 1,363 | 0,940 |
| Median | -9,00 | 9,50 |
| Min; Max | -25,0; 11,0 | -7,0; 33,0 |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| Differenz der MW | 18,66 | |
| SE der Differenz | 1,636 | |
| 95 %-KI | 15,419; 21,897 | |
| p-Wert | < 0,0001 | |
| Hedges' g | 2,19 | |
| 95 %-KI Hedges' g | 1,720; 2,656 | |
| p-Wert Hedges' g | **< 0,0001** | |

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| Alle Patienten erhielten die von Bertini et al. (2005) und Wang et al. (2007) empfohlene BSC [4; 5].<br>Die Analyse umfasst alle Patienten des ITT-Sets (N = 121): 110 Patienten des ES plus 11 Patienten, die aufgrund von Tod oder frühzeitiger Beendigung nicht Teil des ES sind. Im Median waren die 11 Patienten 140 Tage (105-148) in der Studie.<br>Für Patienten, die keine Bewertung am Tag 183 und später aufwiesen, wurde die letzte verfügbare Bewertung verwendet.<br>CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease,<br>RCT = Randomized Controlled Trial, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, Min = Minimum, Max = Maximum, KI = Konfidenzintervall<br>Statistische Auswertung basierend auf einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) adjustiert für die Behandlung.<br>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7] | | |

Es ergeben sich keine abweichenden Ergebnisse in der ITT-Population. Der Behandlungsunterschied in Bezug auf die motorische Funktion von Baseline zu Tag 183, 302 oder 394 war statistisch signifikant verbessert zugunsten von Nusinersen (Hedges' g = 2,19; 95 %-KI [1,720; 2,656]; p < 0,0001).

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.1.13 ENDEAR: Veränderung des HINE (Subskala 1 und 3) – RCT

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

Tabelle 4-67: ENDEAR – Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung des HINE-Scores (Subskala 1 und 3)“

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| CS3B ENDEAR | Die Subskalen 1 und 3 wurden im Rahmen der Sicherheitsbewertung erfasst.<br><br>Domänen: Der HINE besteht aus drei Subskalen: (1) einer neurologischen Untersuchung (Haltung, Hirnnervenfunktion, Reflexe, Tonus, Bewegungen), (2) Beurteilung der motorischen Entwicklung (Kopfkontrolle, Sitzen, bewusstes Greifen, Rollen, Krabbeln und Gehen) und (3) Beurteilung des Verhaltens (Bewusstsein, soziale Orientierung und emotionaler Zustand).<br><br>Scoring: Der Gesamtscore der Subskala 1 erstreckt sich von einem Minimum von 0 bis zu einem Maximum von 78. In einem Alter von 3 bis 6 Monaten sollten gesunde Kinder einen medianen Score von ≥ 67 bzw. 70 aufweisen [32]. In einem Alter von 9 oder 12 Monaten wird ein Score ≥ 73 als bestmöglicher Score betrachtet.<br><br>Aussagekraft: Je höher der Score, desto ausgeprägter ist die motorische Funktionsfähigkeit.<br><br>Erhebungszeitraum: Eine Erhebung des HINE fand an den Studientagen Screening (entspricht Baseline), Tag 183, 302 und 394 statt.<br><br>Statistische Auswertung: Die Auswertung erfolgte anhand einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) adjustiert für die Behandlung. Das Effektmaß Hedges’ g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. |

*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 4-68: ENDEAR – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung des HINE-Scores (Subskala 1 und 3)“ 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** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CS3B ENDEAR | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung des HINE-Scores (Subskala 1 und 3)“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des HINE-Scores (Subskala 1 und 3)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-69: ENDEAR – Ergebnisse zu „Veränderung des HINE-Scores (Subskala 1 und 3) – ES-Population“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **BSC** | **Nusinersen** |
|---|---|---|
| **Studie ENDEAR** | | |
| **N** | **41** | **80** |
| **Anzahl der Patienten in ES*** | **37** | **73** |
| **Veränderung des HINE-Scores (Subskala 1) von Baseline zu Tag 183, 302 oder 394** | | |
| n | 20 | 58 |
| MW | -8,60 | 5,24 |
| SD | 7,589 | 8,456 |
| SE | 1,697 | 1,110 |
| Median | -6,00 | 5,00 |
| Min; Max | -24,5; 3,5 | -13,0; 32,5 |

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| Differenz der MW | 13,84 | |
| SE der Differenz | 2,139 | |
| 95 %-KI | 9,582; 18,101 | |
| p-Wert | < 0,0001 | |
| Hedges' g | 1,68 | |
| 95 %-KI Hedges' g | 1,100; 2,248 | |
| p-Wert Hedges' g | **< 0,0001** | |
| **Veränderung des HINE-Scores (Subskala 3) von Baseline zu Tag 183, 302 oder 394** | | |
| n | 20 | 58 |
| MW | -2,30 | -0,37 |
| SD | 2,993 | 2,027 |
| SE | 0,669 | 0,266 |
| Median | -1,00 | 0,00 |
| Min; Max | -9,0; 1,0 | -5,0; 7,0 |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| Differenz der MW | 1,93 | |
| SE der Differenz | 0,598 | |
| 95 %-KI | 0,738; 3,121 | |
| p-Wert | 0,0019 | |
| Hedges' g | 0,84 | |
| 95 %-KI Hedges' g | 0,308; 1,359 | |
| p-Wert Hedges' g | **0,0019** | |

Alle Patienten erhielten die von Bertini et al. (2005) und Wang et al. (2007) empfohlene BSC [4; 5].

* Von den 110 Patienten im ES, verstarben 29 Patienten [13 Patienten (18 %) in der Nusinersen-Gruppe und 16 Patienten (43 %) unter BSC]. Drei Patienten schieden aus der Studie aus anderen Gründen aus [2 Patienten (3 %) der Nusinersen-Gruppe und 1 Patient (3 %) unter BSC]. Diese wurden nicht in der Analyse berücksichtigt. Die Auswertung des Endpunktes basiert auf den letztmöglich verfügbaren Bewertungen an Tag 183, Tag 302 oder Tag 394 und definiert das ES (Teilmenge der ITT mit mindestens einer Tag-183-Bewertung). Aufgrund des frühzeitigen Studienabschlusses sind 11 Patienten nicht Teil des ES, da sie nicht lange genug in der Studie waren (keine Tag-183-Bewertung). Aufgrund dessen ist die Verwendung des ITT-Sets nicht mit der Definition des Endpunkts vereinbar.

RCT = Randomized Controlled Trial, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, ES = Efficacy Set, HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, Min = Minimum, Max = Maximum, KI = Konfidenzintervall

Statistische Auswertung basierend auf einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) adjustiert für die Behandlung.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Für die Veränderung des HINE (Subskala 1) war der Behandlungsunterschied in Bezug auf die neurologische Funktion von Baseline zu Tag 183, 302 oder 394 statistisch signifikant verbessert zugunsten von Nusinersen (Hedges' g = 1,68; 95 %-KI [1,100; 2,248]; p < 0,0001).

Für die Veränderung des HINE (Subskala 3) war der Behandlungsunterschied in Bezug auf die soziale Orientierung und den emotionalen Zustand von Baseline zu Tag 183, 302 oder 394

statistisch signifikant verbessert zugunsten von Nusinersen (Hedges' g = 0,84; 95 %-KI [0,308; 1,359]; p = 0,0019).

Tabelle 4-70: ENDEAR – Ergebnisse zu „Veränderung des HINE-Scores (Subskala 1 und 3) – ITT-Population" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **BSC** | **Nusinersen** |
|---|---|---|
| **Studie ENDEAR** | | |
| **N** | **41** | **80** |
| **Veränderung des HINE-Scores (Subskala 1) von Baseline zu Tag 183, 302 oder 394** | | |
| n | 41 | 80 |
| MW | -5,17 | 4,39 |
| SD | 6,832 | 7,616 |
| SE | 1,067 | 0,851 |
| Median | -4,00 | 4,00 |
| Min; Max | -24,5; 5,0 | -13,0; 32,5 |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| Differenz der MW | 9,56 | |
| SE der Differenz | 1,414 | |
| 95 %-KI | 6,763; 12,364 | |
| p-Wert | < 0,0001 | |
| Hedges' g | 1,30 | |
| 95 %-KI Hedges' g | 0,886; 1,708 | |
| p-Wert Hedges' g | **< 0,0001** | |
| **Veränderung des HINE-Scores (Subskala 3) von Baseline zu Tag 183, 302 oder 394** | | |
| n | 41 | 80 |
| MW | -1,66 | -0,12 |
| SD | 2,642 | 2,061 |
| SE | 0,413 | 0,230 |
| Median | 0,00 | 0,00 |
| Min; Max | -9,0; 3,0 | -5,0; 7,0 |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| Differenz der MW | 1,54 | |
| SE der Differenz | 0,437 | |
| 95 %-KI | 0,675; 2,404 | |
| p-Wert | 0,0006 | |
| Hedges' g | 0,68 | |
| 95 %-KI Hedges' g | 0,290; 1,062 | |
| p-Wert Hedges' g | **0,0006** | |

Alle Patienten erhielten die von Bertini et al. (2005) und Wang et al. (2007) empfohlene BSC [4; 5].

RCT = Randomized Controlled Trial, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, Min = Minimum, Max = Maximum, KI = Konfidenzintervall

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| Statistische Auswertung basierend auf einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) adjustiert für die Behandlung.<br>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7] | | |

Es ergeben sich keine abweichenden Ergebnisse in der ITT-Population. Für die Veränderung des HINE (Subskala 1) war der Behandlungsunterschied in Bezug auf die neurologische Funktion von Baseline zu Tag 183, 302 oder 394 statistisch signifikant verbessert zugunsten von Nusinersen (Hedges' g = 1,30; 95 %-KI [0,886; 1,708]; p < 0,0001).

Für die Veränderung des HINE (Subskala 3) war der Behandlungsunterschied in Bezug auf die soziale Orientierung und den emotionalen Zustand von Baseline zu Tag 183, 302 oder 394 statistisch signifikant verbessert zugunsten von Nusinersen (Hedges' g = 0,68; 95 %-KI [0,290; 1,062]; p = 0,0006).

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.1.14 ENDEAR: Häufigkeit von Hospitalisierungen – RCT

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

Tabelle 4-71: ENDEAR – Operationalisierung des Endpunktes „Häufigkeit von Hospitalisierungen“

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| CS3B ENDEAR | Es wurde die Häufigkeit von Hospitalisierungen für eine Überwachung zur allgemeinen Beobachtung, aufgrund von Symptomen nach Dosierung/Scheinintervention unter BSC, von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder von zusätzlichen Untersuchungen (z. B. geplanter Eingriff) erfasst.<br><br>„Überwachung zur allgemeinen Beobachtung“ schloss Behandlungen ein, die nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation/Scheinintervention unter BSC stehen oder aufgrund von UEs/SUEs erfolgten. „Dosierung/Scheinintervention unter BSC“ schloss Behandlungen aus Sicherheitsgründen ein (nicht aus bestimmten Gründen wie z. B. UE oder SUE) ein. „SUE“ schloss Behandlungen aufgrund eines SUEs ein. „Zusätzliche Untersuchungen“ schloss geplante Behandlungen ein wie z. B. Legen einer Magensonde aus präventiven Gründen und nicht aufgrund eines UEs.<br><br>Erhebungszeitraum: Das Auftreten von Hospitalisierungen wurde über die gesamte Studiendauer erfasst.<br><br>Statistische Auswertung: Die Auswertung erfolgte anhand einer negativen Binomial-Regression adjustiert für Alter bei Symptombeginn und Krankheitsdauer bei Screening. |

*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 4-72: ENDEAR – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Häufigkeit von Hospitalisierungen“ 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** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CS3B ENDEAR | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder

sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Häufigkeit von Hospitalisierungen“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit von Hospitalisierungen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-73: ENDEAR – Ergebnisse zu „Häufigkeit von Hospitalisierungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **BSC** | **Nusinersen** |
|---|---|---|
| **Studie ENDEAR** | | |
| **N** | **41** | **80** |
| **Häufigkeit von Hospitalisierungen** | | |
| MW | 2,9 | 3,3 |
| SD | 2,29 | 2,75 |
| SE | 0,36 | 0,31 |
| Median | 2,0 | 2,0 |
| Min; Max | 0; 11 | 0; 12 |
| **Gesamtzahl an Ereignissen** | 119 | 264 |
| **Patientenjahre** | 25,4 | 58,0 |
| **Nicht adjustierte jährliche Rate**[1] | 4,687 | 4,549 |
| **Adjustierte jährliche Rate**[2]<br>95 %-KI | 5,245 [4,007; 6,865] | 4,782 [3,992; 5,730] |
| **Rate Ratio (Nusinersen/BSC)** | 0,912 | |
| 95 %-KI | 0,661; 1,259 | |
| SE der Rate Ratio | 0,164 | |
| p-Wert[2] | 0,5747 | |

Alle Patienten erhielten die von Bertini et al. (2005) und Wang et al. (2007) empfohlene BSC [4; 5].

[1] Gesamtanzahl an Hospitalisierungen geteilt durch die Patientenjahre

[2] Basierend auf einer negativen Binomial-Regression adjustiert für Alter bei Symptombeginn und Krankheitsdauer bei Screening.

RCT = Randomized Controlled Trial, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, Min = Minimum, Max = Maximum, KI = Konfidenzintervall

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.1.15 ENDEAR: Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-74: ENDEAR – Operationalisierung des Endpunktes „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse“

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| CS3B ENDEAR | Alle unerwünschten Ereignisse, die in die Systemorganklasse (SOC) der „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ als primäre SOC oder sekundäre SOC und als schwerwiegend eingestuft wurden, wurden als Ereignisse gewertet. Seltene Ereignisse in den SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Untersuchungen“ (falls vorhanden) könnten anhand dieses Vorgehens nicht berücksichtigt werden. Um diese Ereignisse zu identifizieren, wurde eine detaillierte Bewertung der UEs durchgeführt.<br>Erhebungszeitraum: Die Erfassung von schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen erfolgte während des gesamten Studienzeitraums.<br><br>Statistische Auswertung: Basierend auf einer negativen Binomial-Regression adjustiert für Alter bei Symptombeginn und Krankheitsdauer bei Screening. |

*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 4-75: ENDEAR – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse“ 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** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CS3B ENDEAR | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen

Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-76: ENDEAR – Ergebnisse zu „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **BSC** | **Nusinersen** |
|---|---|---|
| **Studie ENDEAR** | | |
| **N** | **41** | **80** |
| **Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse** | | |
| n (%) | 41 (100) | 80 (100) |
| **Anzahl schwerwiegender respiratorischer Ereignisse pro Patient** | | |
| MW | 2,9 | 3,0 |
| SD | 2,93 | 3,28 |
| SE | 0,46 | 0,37 |
| Median | 2,0 | 2,0 |
| Min; Max | 0; 12 | 0; 14 |
| **Gesamtzahl an Ereignissen** | 117 | 238 |
| **Patientenjahre** | 25,4 | 58,0 |
| **Nicht adjustierte jährliche Rate**[1] | 4,608 | 4,101 |
| **Adjustierte jährliche Rate**[2] | 5,430 | 4,406 |
| 95 %-KI | 3,797; 7,767 | 3,432; 5,656 |
| **Rate Ratio (Nusinersen/BSC)** | 0,811 | |
| 95 %-KI | 0,525; 1,254 | |
| SE der Rate Ratio | 0,222 | |
| p-Wert | 0,3463 | |

Alle Patienten erhielten die von Bertini et al. (2005) und Wang et al. (2007) empfohlene BSC [4; 5].

[1] Gesamtanzahl an Ereignissen geteilt durch die Patientenjahre

[2] Basierend auf einer negativen Binomial-Regression adjustiert für Alter bei Symptombeginn und Krankheitsdauer bei Screening.

RCT = Randomized Controlled Trial, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, Min = Minimum, Max = Maximum, KI = Konfidenzintervall, SE =Standard Error

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-77: ENDEAR – Ergebnisse zu „Schwerwiegender respiratorischer Ereignisse gemäß preferred term“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **BSC** | | **Nusinersen** | |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | Ereignisse (%) | n (%) | Ereignisse (%) |
| **Studie ENDEAR** | | | | |
| **N** | **41** | | **80** | |
| **Schwerwiegender respiratorischer Ereignisse gemäß preferred term** | | | | |
| Anzahl der Patienten mit schwerwiegendem Ereignis | 39 (95) | 150 (100) | 61 (76) | 299 (100) |
| Anzahl der Patienten mit schwerwiegendem respiratorischem Ereignis | 35 (85) | 117 (78) | 58 (73) | 238 (80) |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | 30 (73) | 81 (54) | 48 (60) | 146 (49) |
| Atemnot | 8 (20) | 13 (9) | 21 (26) | 28 (9) |
| Respiratorisches Versagen | 16 (39) | 21 (14) | 20 (25) | 22 (7) |
| Atelektase | 4 (10) | 4 (3) | 14 (18) | 26 (9) |
| Akutes respiratorisches Versagen | 9 (22) | 11 (7) | 11 (14) | 29 (10) |
| Aspirationspneumonie | 5 (12) | 5 (3) | 8 (10) | 10 (3) |
| Atemstillstand | 4 (10) | 4 (3) | 5 (6) | 7 (2) |
| Dyspnoe | 2 (5) | 2 (1) | 4 (5) | 4 (1) |
| Hypoxie | 1 (2) | 1 (< 1) | 4 (5) | 4 (1) |
| Aspiration | 1 (2) | 1 (< 1) | 3 (4) | 3 (1) |
| Apnoe | 2 (5) | 8 (5) | 2 (3) | 2 (< 1) |
| Atemwegserkrankungen | 0 (0) | 0 (0) | 2 (3) | 2 (< 1) |
| Akutes Atemnotsyndrom | 1 (2) | 1 (< 1) | 1 (1) | 1 (< 1) |
| Retention des Bronchialsekrets | 5 (12) | 6 (4) | 1 (1) | 2 (< 1) |
| Chronisch respiratorisches Versagen | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1) | 1 (< 1) |
| Hyperkapnie | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1) | 1 (< 1) |
| Hypoventilation | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1) | 1 (< 1) |
| Erhöhte bronchiale Sekretion | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1) | 1 (< 1) |
| Lungenfunktionsstörung | 1 (2) | 1 (< 1) | 1 (1) | 1 (< 1) |
| Obstruktiven Atemwegserkrankungen | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1) | 1 (< 1) |
| Lebensbedrohliches Ereignis | 2 (5) | 2 (1) | 0 (0) | 0 (0) |
| Kongestion der Atemwege | 1 (2) | 1 (< 1) | 0 (0) | 0 (0) |
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | 17 (41) | 26 (17) | 41 (51) | 85 (28) |
| Pneumonie | 5 (12) | 6 (4) | 19 (24) | 25 (8) |
| virale Pneumonie | 2 (5) | 2 (1) | 6 (8) | 6 (2) |

| | **BSC** | | **Nusinersen** | |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | Ereignisse (%) | n (%) | Ereignisse (%) |
| Infektionen der Atemwege | 1 (2) | 2 (1) | 6 (8) | 8 (3) |
| Bronchiolitis | 1 (2) | 1 (< 1) | 4 (5) | 4 (1) |
| Bronchitis | 0 (0) | 0 (0) | 4 (5) | 4 (1) |
| Infektionen der unteren Atemwege | 0 (0) | 0 (0) | 4 (5) | 6 (2) |
| Bronchiolitis mit Respiratory Syncytial Virus (RSV) | 3 (7) | 3 (2) | 4 (5) | 4 (1) |
| Infektionen der oberen Atemwege | 0 (0) | 0 (0) | 4 (5) | 4 (1) |
| virale Bronchitis | 0 (0) | 0 (0) | 3 (4) | 4 (1) |
| bakterielle Pneumonie | 2 (5) | 2 (1) | 3 (4) | 3 (1) |
| virale Infektionen der oberen Atemwege | 6 (15) | 6 (4) | 3 (4) | 6 (2) |
| virale Infektionen der unteren Atemwege | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1) | 1 (< 1) |
| Lungeninfektion | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1) | 2 (< 1) |
| Nasopharyngitis | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1) | 1 (< 1) |
| Pneumonie (Influenza) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1) | 1 (< 1) |
| Pneumonie (Moraxella) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1) | 2 (<1) |
| Pneumonie (Parainfluenza) | 1 (2) | 1 (< 1) | 1 (1) | 1 (< 1) |
| Pneumonie (Pneumokokken) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1) | 1 (< 1) |
| Pneumonie (RSV) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1) | 1 (< 1) |
| virale Atemwegsinfektion | 1 (2) | 2 (1) | 1 (1) | 1 (< 1) |
| Pneumonie (Pseudomonas) | 1 (2) | 1 (<1) | 0 (0) | 0 (0) |
| **Herzerkrankungen** | 6 (15) | 7 (5) | 6 (8) | 6 (2) |
| Herz- und Atemstillstand | 5 (12) | 6 (4) | 5 (6) | 5 (2) |
| Zyanose | 1 (2) | 1 (< 1) | 1 (1) | 1 (< 1) |
| **Erkrankungen des Nervensystems** | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1) | 1 (< 1) |
| Hypoxische-ischämische Enzephalopathie | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1) | 1 (< 1) |
| **Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen** | 1 (2) | 3 (2) | 0 (0) | 0 (0) |
| Tracheale Hämorrhagie | 1 (2) | 2 (1) | 0 (0) | 0 (0) |
| Tracheale Obstruktion | 1 (2) | 1 (< 1) | 0 (0) | 0 (0) |

Jeder Patient wurde nur einmal innerhalb jeder SOC und preferred term gezählt.

Die preferred terms sind nach Auftreten in der Nusinersen-Gruppe absteigend aufgelistet.

Alle Patienten erhielten die von Bertini et al. (2005) und Wang et al. (2007) empfohlene BSC [4; 5].

RCT = Randomized Controlled Trial, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, RSV = Respiratory Syncytial Virus

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

SOC – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Die Patienten der BSC-Gruppe erlitten beispielsweise ein respiratorisches Versagen [16 Patienten (39 %)], akutes respiratorisches Versagen [9 Patienten (22 %)] oder Atemnot [8 Patienten (20 %)]. Unter Nusinersen-Behandlung erlitten 21 Patienten (26 %) Atemnot, 20 Patienten (25 %) Atemversagen und 14 Patienten (18 %) Atelektase (fehlende oder um eine unvollständige Belüftung der Lunge).

SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Die Patienten der BSC-Gruppe erlitten beispielsweise eine virale Infektion der oberen Atemwege [6 Patienten (12 %)], eine Pneumonie [5 Patienten (12 %)] oder eine virale Pneumonie [2 Patienten (5 %)]. Unter Nusinersen-Behandlung erlitten 19 Patienten (24 %) eine Pneumonie, 6 Patienten (8 %) eine virale Pneumonie und 6 Patienten (8 %) eine Infektion der Atemwege.

SOC – Herzerkrankungen

Die Patienten der BSC-Gruppe erlitten einen Herz- und Atemstillstand [5 Patienten (12 %)] oder eine Zyanose [1 Patienten (2 %)]. Unter Nusinersen-Behandlung erlitten 5 Patienten (6 %) einen Herz- und Atemstillstand oder 1 Patienten (1 %) eine Zyanose.

SOC – Erkrankungen des Nervensystems

Kein Patient der BSC-Gruppe erlitt ein Ereignis in dieser SOC. Unter Nusinersen-Behandlung erlitt 1 Patient (1 %) eine hypoxische-ischämische Enzephalopathie.

SOC – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Die Patienten der BSC-Gruppe erlitten eine tracheale Hämorrhagie [1 Patienten (2 %)] oder eine tracheale Obstruktion [1 Patienten (2 %)]. Unter Nusinersen-Behandlung erlitt kein Patient ein Ereignis in dieser SOC.

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.1.16 ENDEAR: Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-78: ENDEAR – Operationalisierung des Endpunktes „UEs“

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| CS3B<br>ENDEAR | Für die Auswertung der Verträglichkeit von Nusinersen wurde die Safety Population herangezogen. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis/Scheinintervention unter BSC erhalten haben. Als unerwünschtes Ereignis (UE) galt jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, welches während der klinischen Studie auftrat oder sich verschlechterte. Es musste nicht zwingend ein kausaler Zusammenhang zur Studienmedikation bestehen. Ein UE konnte demzufolge jegliches unangenehme und ungewollte körperliche Anzeichen, Symptom oder auch ein Laborparameter sein, welches während der Studie auftrat oder sich verschlechterte, unabhängig davon, ob dies mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht werden konnte.<br>Die Erfassung von UEs erfolgte gemäß den folgenden Annahmen:<br>• Das 1. UE trat vor der ersten Dosis auf, das 2. UE trat bei oder nach der 1. Dosis auf und der Schweregrad stieg: nur das 2. UE wurde gezählt.<br>• Das 1. UE trat vor der ersten Dosis auf, das 2. UE trat bei oder nach der 1. Dosis auf und der Schweregrad sank: keines der UEs wurde gezählt.<br>• Beide UEs traten bei oder nach der 1. Dosis auf: war die Schwere des 2. UEs höher als die Schwere des 1. UEs, so zählten beide UEs. Verringerte sich die Schwere, wurde nur das 1. UE gewertet.<br><br>Alle erfassten UEs wurden ebenfalls nach Systemorganklasse gemäß MedDRA (Version 16.1) kodiert.<br><br><u>Erhebungszeitraum:</u> Die Erfassung der Anzahl und des Anteils von UEs erfolgte während des gesamten Studienzeitraums.<br><br><u>Statistische Auswertung:</u> Auf Basis der Vierfeldertafel wurden das OR, das RR und die ARR berechnet. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde entsprechend der methodischen Empfehlungen des IQWiG eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen angewendet. |

*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 4-79: ENDEAR – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „UEs“ 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** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CS3B ENDEAR | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „UEs“ ist somit „niedrig“.

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

Tabelle 4-80: ENDEAR – Ergebnisse für „UEs“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **BSC** | **Nusinersen** |
|---|---|---|
| **Studie ENDEAR** | | |
| **N** | **41** | **80** |
| **Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE** | | |
| n (%) | 40 (98) | 77 (96) |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| **Relatives Risiko** | 0,99 | |
| SE des logRR | 0,033 | |
| 95 %-KI | 0,925; 1,053 | |
| p-Wert | 0,6829 | |
| **Odds Ratio** | 0,64 | |
| SE des logOR | 1,171 | |
| 95 %-KI | 0,065; 6,369 | |
| p-Wert | 0,7048 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | -0,01 | |
| SE der ARR | 0,032 | |

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| 95 %-KI | -0,076; 0,050 | |
| p-Wert | 0,6831 | |
| **Anzahl der Patienten mit milden UEs** | | |
| n (%) | 1 (2) | 7 (9) |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| **Relatives Risiko** | 3,59 | |
| SE des logRR | 1,052 | |
| 95 %-KI | 0,457; 28,181 | |
| p-Wert | 0,2245 | |
| **Odds Ratio** | 3,84 | |
| SE des logOR | 1,087 | |
| 95 %-KI | 0,456; 32,291 | |
| p-Wert | 0,2162 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | 0,06 | |
| SE der ARR | 0,040 | |
| 95 %-KI | -0,015; 0,141 | |
| p-Wert | 0,1122 | |
| **Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs** | | |
| n (%) | 39 (95) | 70 (88) |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| **Relatives Risiko** | 0,92 | |
| SE des logRR | 0,055 | |
| 95 %-KI | 0,826; 1,025 | |
| p-Wert | 0,1296 | |
| **Odds Ratio** | 0,36 | |
| SE des logOR | 0,800 | |
| 95 %-KI | 0,074; 1,722 | |
| p-Wert | 0,2003 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | -0,08 | |
| SE der ARR | 0,050 | |
| 95 %-KI | -0,174; 0,022 | |
| p-Wert | 0,1273 | |
| **Anzahl der Patienten mit schweren UEs** | | |
| n (%) | 33 (80) | 45 (56) |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| **Relatives Risiko** | 0,70 | |
| SE des logRR | 0,125 | |
| 95 %-KI | 0,547; 0,893 | |
| p-Wert | **0,0042** | |

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| **Odds Ratio** | 0,31 | |
| SE des logOR | 0,454 | |
| 95 %-KI | 0,128; 0,759 | |
| p-Wert | **0,0102** | |
| **Absolute Risikoreduktion** | -0,24 | |
| SE der ARR | 0,083 | |
| 95 %-KI | -0,405; -0,079 | |
| p-Wert | **0,0035** | |

Alle Patienten erhielten die von Bertini et al. (2005) und Wang et al. (2007) empfohlene BSC [4; 5].

Definition der Schwere von UEs:

Mild: Keine Einschränkung der üblichen Aktivitäten

Moderat: Gewisse Einschränkung der üblichen Aktivitäten

Schwer: Unfähigkeit üblichen Aktivitäten nachzugehen

Wenn ein Patient mehr als einmal ein UE berichtete, wurde der höchste Schweregrad für dieses UE berichtet. Die Patienten werden nur einmal in jeder Kategorie gezählt.

UE = unerwünschtes Ereignis, RCT = Randomized Controlled Trial, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der Safety-Population, n = Anzahl der Patienten mit UE, SE = Standard Error, RR = Relatives Risiko, KI = Konfidenzintervall, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Da eine Unterscheidung zwischen moderaten und schweren UEs nicht eindeutig getroffen werden kann, wird diese Darstellungsart gewählt.

Es trat ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Nusinersen bei schweren UEs auf (RR = 0,70; 95 %-KI [0,547; 0,893]; p = 0,0042). Patienten der Nusinersen-Gruppe hatten ein um 30 % geringeres Risiko ein schweres UE zu erleiden.

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Im Folgenden werden UEs gemäß Systemorganklasse dargestellt.

Tabelle 4-81: ENDEAR – Ergebnisse für „UEs gemäß Systemorganklassen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **BSC** | **Nusinersen** |
|---|---|---|
| **Studie ENDEAR** | | |
| **N** | **41** | **80** |
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen, n (%)** | 31 (76) | 65 (81) |
| **Relatives Risiko** | 1,07 | |
| SE des logRR | 0,104 | |
| 95 %-KI | 0,877; 1,317 | |
| p-Wert | 0,4878 | |
| **Odds Ratio** | 1,40 | |
| SE des logOR | 0,463 | |
| 95 %-KI | 0,564; 3,463 | |
| p-Wert | 0,4694 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | 0,06 | |
| SE der ARR | 0,080 | |
| 95 %-KI | -0,100; 0,213 | |
| p-Wert | 0,4809 | |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, n (%)** | 36 (88) | 61 (76) |
| **Relatives Risiko** | 0,87 | |
| SE des logRR | 0,085 | |
| 95 %-KI | 0,735; 1,026 | |
| p-Wert | 0,0982 | |
| **Odds Ratio** | 0,45 | |
| SE des logOR | 0,545 | |
| 95 %-KI | 0,153; 1,297 | |
| p-Wert | 0,1382 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | -0,12 | |
| SE der ARR | 0,070 | |
| 95 %-KI | -0,252; 0,021 | |
| p-Wert | 0,0980 | |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, n (%)** | 26 (63) | 53 (66) |
| **Relatives Risiko** | 1,04 | |
| SE des logRR | 0,143 | |
| 95 %-KI | 0,789; 1,383 | |
| p-Wert | 0,7596 | |
| **Odds Ratio** | 1,13 | |
| SE des logOR | 0,401 | |
| 95 %-KI | 0,516; 2,487 | |
| p-Wert | 0,7565 | |

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| **Absolute Risikoreduktion** | 0,03 | |
| SE der ARR | 0,092 | |
| 95 %-KI | -0,152; 0,209 | |
| p-Wert | 0,7578 | |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, n (%)** | 28 (68) | 51 (64) |
| **Relatives Risiko** | 0,93 | |
| SE des logRR | 0,136 | |
| 95 %-KI | 0,715; 1,218 | |
| p-Wert | 0,6121 | |
| **Odds Ratio** | 0,82 | |
| SE des logOR | 0,408 | |
| 95 %-KI | 0,367; 1,818 | |
| p-Wert | 0,6196 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | -0,05 | |
| SE der ARR | 0,090 | |
| 95 %-KI | -0,223; 0,132 | |
| p-Wert | 0,6153 | |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, n (%)** | 15 (37) | 23 (29) |
| **Relatives Risiko** | 0,79 | |
| SE des logRR | 0,271 | |
| 95 %-KI | 0,462; 1,336 | |
| p-Wert | 0,3732 | |
| **Odds Ratio** | 0,70 | |
| SE des logOR | 0,408 | |
| 95 %-KI | 0,315; 1,555 | |
| p-Wert | 0,3804 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | -0,08 | |
| SE der ARR | 0,091 | |
| 95 %-KI | -0,256; 0,099 | |
| p-Wert | 0,3874 | |
| **Untersuchungen, n (%)** | 14 (34) | 21 (26) |
| **Relatives Risiko** | 0,77 | |
| SE des logRR | 0,287 | |
| 95 %-KI | 0,438; 1,348 | |
| p-Wert | 0,3589 | |
| **Odds Ratio** | 0,69 | |
| SE des logOR | 0,416 | |
| 95 %-KI | 0,304; 1,551 | |
| p-Wert | 0,3657 | |

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| **Absolute Risikoreduktion**<br>SE der ARR<br>95 %-KI<br>p-Wert | -0,08<br>0,089<br>-0,253; 0,095<br>0,3745 | |
| **Verletzung, Vergiftung, und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, n (%)** | 10 (24) | 19 (24) |
| **Relatives Risiko**<br>SE des logRR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 0,97<br>0,340<br>0,500; 1,897<br>0,9377 | |
| **Odds Ratio**<br>SE des logOR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 0,97<br>0,449<br>0,401; 2,326<br>0,9378 | |
| **Absolute Risikoreduktion**<br>SE der ARR<br>95 %-KI<br>p-Wert | -0,01<br>0,082<br>-0,168; 0,155<br>0,9379 | |
| **Herzerkrankungen, n (%)** | 13 (32) | 18 (23) |
| **Relatives Risiko**<br>SE des logRR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 0,71<br>0,309<br>0,387; 1,301<br>0,2672 | |
| **Odds Ratio**<br>SE des logOR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 0,63<br>0,429<br>0,270; 1,451<br>0,2741 | |
| **Absolute Risikoreduktion**<br>SE der ARR<br>95 %-KI<br>p-Wert | -0,09<br>0,086<br>-0,261; 0,077<br>0,2865 | |
| **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, n (%)** | 13 (32) | 14 (18) |
| **Relatives Risiko**<br>SE des logRR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 0,55<br>0,334<br>0,287; 1,062<br>0,0750 | |
| **Odds Ratio**<br>SE des logOR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 0,46<br>0,446<br>0,190; 1,096<br>0,0793 | |

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| **Absolute Risikoreduktion** | -0,14 | |
| SE der ARR | 0,084 | |
| 95 %-KI | -0,307; 0,023 | |
| p-Wert | 0,0915 | |
| **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, n (%)** | 5 (12) | 11 (14) |
| **Relatives Risiko** | 1,13 | |
| SE des logRR | 0,504 | |
| 95 %-KI | 0,420; 3,028 | |
| p-Wert | 0,8118 | |
| **Odds Ratio** | 1,15 | |
| SE des logOR | 0,577 | |
| 95 %-KI | 0,370; 3,558 | |
| p-Wert | 0,8112 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | 0,02 | |
| SE der ARR | 0,064 | |
| 95 %-KI | -0,110; 0,141 | |
| p-Wert | 0,8080 | |
| **Erkrankungen des Nervensystems, n (%)** | 2 (5) | 9 (11) |
| **Relatives Risiko** | 2,31 | |
| SE des logRR | 0,758 | |
| 95 %-KI | 0,522; 10,184 | |
| p-Wert | 0,2701 | |
| **Odds Ratio** | 2,47 | |
| SE des logOR | 0,807 | |
| 95 %-KI | 0,509; 12,015 | |
| p-Wert | 0,2620 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | 0,06 | |
| SE der ARR | 0,049 | |
| 95 %-KI | -0,032; 0,159 | |
| p-Wert | 0,1915 | |
| **Psychiatrische Erkrankungen, n (%)** | 5 (12) | 9 (11) |
| **Relatives Risiko** | 0,92 | |
| SE des logRR | 0,524 | |
| 95 %-KI | 0,331; 2,575 | |
| p-Wert | 0,8776 | |
| **Odds Ratio** | 0,91 | |
| SE des logOR | 0,594 | |
| 95 %-KI | 0,285; 2,924 | |
| p-Wert | 0,8778 | |

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| **Absolute Risikoreduktion** | -0,01 | |
| SE der ARR | 0,062 | |
| 95 %-KI | -0,131; 0,112 | |
| p-Wert | 0,8791 | |
| **Erkrankungen des Immunsystems, n (%)** | 4 (10) | 7 (9) |
| **Relatives Risiko** | 0,90 | |
| SE des logRR | 0,597 | |
| 95 %-KI | 0,279; 2,888 | |
| p-Wert | 0,8553 | |
| **Odds Ratio** | 0,89 | |
| SE des logOR | 0,658 | |
| 95 %-KI | 0,244; 3,224 | |
| p-Wert | 0,8555 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | -0,01 | |
| SE der ARR | 0,056 | |
| 95 %-KI | -0,120; 0,100 | |
| p-Wert | 0,8576 | |
| **Gefäßerkrankungen, n (%)** | 1 (2) | 5 (6) |
| **Relatives Risiko** | 2,56 | |
| SE des logRR | 1,078 | |
| 95 %-KI | 0,310; 21,216 | |
| p-Wert | 0,3829 | |
| **Odds Ratio** | 2,67 | |
| SE des logOR | 1,113 | |
| 95 %-KI | 0,301; 23,615 | |
| p-Wert | 0,3781 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | 0,04 | |
| SE der ARR | 0,036 | |
| 95 %-KI | -0,033; 0,109 | |
| p-Wert | 0,2929 | |
| **Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen, n (%)** | 4 (10) | 4 (5) |
| **Relatives Risiko** | 0,51 | |
| SE des logRR | 0,681 | |
| 95 %-KI | 0,135; 1,945 | |
| p-Wert | 0,3260 | |
| **Odds Ratio** | 0,49 | |
| SE des logOR | 0,735 | |
| 95 %-KI | 0,115; 2,056 | |
| p-Wert | 0,3274 | |

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| **Absolute Risikoreduktion** | -0,05 | |
| SE der ARR | 0,052 | |
| 95 %-KI | -0,150; 0,055 | |
| p-Wert | 0,3637 | |
| **Augenerkrankungen, n (%)** | 3 (7) | 4 (5) |
| **Relatives Risiko** | 0,68 | |
| SE des logRR | 0,739 | |
| 95 %-KI | 0,160; 2,910 | |
| p-Wert | 0,6065 | |
| **Odds Ratio** | 0,67 | |
| SE des logOR | 0,789 | |
| 95 %-KI | 0,142; 3,131 | |
| p-Wert | 0,6074 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | -0,02 | |
| SE der ARR | 0,047 | |
| 95 %-KI | -0,116; 0,070 | |
| p-Wert | 0,6250 | |
| **Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, n (%)** | 0 (0) | 4 (5) |
| **Relatives Risiko** | 4,67 | |
| SE des logRR | 1,479 | |
| 95 %-KI | 0,257; 84,633 | |
| p-Wert | 0,2975 | |
| **Odds Ratio** | 4,88 | |
| SE des logOR | 1,503 | |
| 95 %-KI | 0,257; 92,917 | |
| p-Wert | 0,2915 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | 0,04 | |
| SE der ARR | 0,030 | |
| 95 %-KI | -0,016; 0,103 | |
| p-Wert | 0,1518 | |
| **Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, n (%)** | 1 (2) | 2 (3) |
| **Relatives Risiko** | 1,03 | |
| SE des logRR | 1,210 | |
| 95 %-KI | 0,096; 10,973 | |
| p-Wert | 0,9837 | |
| **Odds Ratio** | 1,03 | |
| SE des logOR | 1,240 | |
| 95 %-KI | 0,090; 11,656 | |
| p-Wert | 0,9837 | |

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| **Absolute Risikoreduktion**<br>SE der ARR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 0,00<br>0,030<br>-0,058; 0,059<br>0,9836 | |
| **Erkrankungen der Nieren und Harnwege, n (%)** | 1 (2) | 2 (3) |
| **Relatives Risiko**<br>SE des logRR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 1,03<br>1,210<br>0,096; 10,973<br>0,9837 | |
| **Odds Ratio**<br>SE des logOR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 1,03<br>1,240<br>0,090; 11,656<br>0,9837 | |
| **Absolute Risikoreduktion**<br>SE der ARR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 0,00<br>0,030<br>-0,058; 0,059<br>0,9836 | |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, n (%)** | 3 (7) | 1 (1) |
| **Relatives Risiko**<br>SE des logRR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 0,17<br>1,139<br>0,018; 1,591<br>0,1207 | |
| **Odds Ratio**<br>SE des logOR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 0,16<br>1,171<br>0,016; 1,593<br>0,1182 | |
| **Absolute Risikoreduktion**<br>SE der ARR<br>95 %-KI<br>p-Wert | -0,06<br>0,043<br>-0,144; 0,023<br>0,1537 | |
| **Leber- und Gallenerkrankungen, n (%)** | 0 (0) | 1 (1) |
| **Relatives Risiko**<br>SE des logRR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 1,56<br>1,622<br>0,065; 37,363<br>0,7853 | |
| **Odds Ratio**<br>SE des logOR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 1,57<br>1,644<br>0,062; 39,295<br>0,7850 | |

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| **Absolute Risikoreduktion** | 0,01 | |
| SE der ARR | 0,022 | |
| 95 %-KI | -0,037; 0,051 | |
| p-Wert | 0,7684 | |
| **Chirurgische und medizinische Eingriffe, n (%)** | 0 (0) | 1 (1) |
| **Relatives Risiko** | 1,56 | |
| SE des logRR | 1,622 | |
| 95 %-KI | 0,065; 37,363 | |
| p-Wert | 0,7853 | |
| **Odds Ratio** | 1,57 | |
| SE des logOR | 1,644 | |
| 95 %-KI | 0,062; 39,295 | |
| p-Wert | 0,7850 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | 0,01 | |
| SE der ARR | 0,022 | |
| 95 %-KI | -0,037; 0,051 | |
| p-Wert | 0,7684 | |

Alle Patienten erhielten die von Bertini et al. (2005) und Wang et al. (2007) empfohlene BSC [4; 5].

Jeder Patient wurde nur einmal in jeder Kategorie gezählt.

UE = unerwünschtes Ereignis, RCT = Randomized Controlled Trial, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit UE der jeweiligen SOC, SE = Standard Error, RR = Relatives Risiko, KI = Konfidenzintervall, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Es trat in keiner SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf.

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.1.17 ENDEAR: Therapieabbrüche aufgrund von UEs – RCT

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

Tabelle 4-82: ENDEAR – Operationalisierung des Endpunktes „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| CS3B<br>ENDEAR | Für die Auswertung der Verträglichkeit von Nusinersen wurde die Safety Population herangezogen. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis/Scheinintervention unter BSC erhalten haben. Bei „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ handelt es sich um alle Behandlungsabbrüche, die aufgrund eines UEs (Definition siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.15) erfolgten.<br><br>Eine Behandlung musste aus folgenden Gründen abgebrochen werden:<br>• Die Eltern/der Erziehungsberechtigte des Patienten zogen die Einwilligung zurück<br>• Der Patient erlitt ein UE, das ein dauerhaftes Absetzen der Studienmedikation erforderlich machte<br><br>Ein Ausschluss des Patienten von der Studie erfolgte aufgrund nachfolgender Gründe:<br>• Die Eltern/der Erziehungsberechtigte des Patienten zogen die Einwilligung zurück<br>• Die Eltern/der Erziehungsberechtigte des Patienten konnten oder wollten sich nicht an die Vorgaben des Studienprotokolls halten<br>• Der Patient erlitt ein UE, das es erforderlich machte die Behandlungszuteilung aufzudecken (Entblindung)<br>• Nach Einschätzung des Prüfarztes war es aus medizinischen Gründen notwendig<br>• Nach Einschätzung des Prüfarztes oder des Sponsors war es aufgrund mangelnder Compliance notwendig<br>• Gemäß der Entscheidung des Prüfarztes oder des Sponsors<br><br><u>Erhebungszeitraum:</u> Die Erfassung der Anzahl und des Anteils von UEs, welche zu einem Therapieabbruch führten, erfolgte während des gesamten Studienzeitraums.<br><br><u>Statistische Auswertung:</u> Auf Basis der Vierfeldertafel wurden das OR, das RR und die ARR berechnet. |

*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 4-83: ENDEAR – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ 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** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CS3B ENDEAR | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-84: ENDEAR – Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **BSC** | **Nusinersen** |
|---|---|---|
| **Studie ENDEAR** | | |
| **N** | **41** | **80** |
| **Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE, welches zu Therapieabbruch führte** | | |
| n (%) | 16 (39) | 13 (16) |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| **Relatives Risiko** | 0,42 | |
| SE des logRR | 0,320 | |
| 95 %-KI | 0,222; 0,780 | |
| p-Wert | **0,0062** | |
| **Odds Ratio** | 0,30 | |
| SE des logOR | 0,441 | |
| 95 %-KI | 0,128; 0,719 | |
| p-Wert | **0,0068** | |

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| **Absolute Risikoreduktion** | -0,23 | |
| SE der ARR | 0,087 | |
| 95 %-KI | -0,398; -0,058 | |
| p-Wert | **0,0086** | |

Alle Patienten erhielten die von Bertini et al. (2005) und Wang et al. (2007) empfohlene BSC [4; 5].

UE = unerwünschtes Ereignis, RCT = Randomized Controlled Trial, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der Safety-Population, n = Anzahl der Patienten mit UE, das zu Therapieabbruch führte, SE = Standard Error, RR = Relatives Risiko, KI = Konfidenzintervall, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Insgesamt konnte bei 16 % der Patienten unter Nusinersen und 39 % der Patienten unter BSC ein Therapieabbruch aufgrund eines UEs beobachtet werden (RR = 0,42; 95 %-KI [0,222; 0,780]; p = 0,0062). Das Risiko unter Nusinersen war um 58 % geringer. Alle UEs, die zu einem Therapieabbruch führten, waren tödliche UEs.

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.1.18 ENDEAR: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-85: ENDEAR – Operationalisierung des Endpunktes „SUEs“

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| CS3B<br>ENDEAR | Für die Auswertung der Verträglichkeit von Nusinersen wurde die Safety Population herangezogen. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis/Scheinintervention unter BSC erhalten haben. SUEs sind unerwünschte medizinische Ereignisse, die dosisunabhängig:<br>• den Tod eines Patienten zur Folge haben<br>• ein lebensbedrohendes unerwünschtes Ereignis darstellen – das schließt keine Ereignisse ein, die bei einem schwereren Verlauf tödlich enden können<br>• einen Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts erforderlich machen<br>• eine bleibende oder bedeutsame Behinderung oder Invalidität zur Folge haben<br>• eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich ziehen<br>• ein bedeutendes medizinisches Ereignis darstellen, welches weder zum Tod führt, noch lebensbedrohlich ist oder eine Hospitalisierung erfordert, aber den Patienten gefährdet oder eine medizinische Behandlung nach sich zieht, um einen der oben genannten Punkte zu verhindern. Jegliche mutmaßliche Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation, wird als bedeutendes medizinisches Ereignis angesehen.<br><br><u>Erhebungszeitraum:</u> Die Erfassung der Anzahl und des Anteils von SUEs erfolgte während des gesamten Studienzeitraums.<br><br><u>Statistische Auswertung:</u> Auf Basis der Vierfeldertafel wurden das OR, das RR und die ARR berechnet. |

*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 4-86: ENDEAR – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „SUEs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunktherheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CS3B<br>ENDEAR | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „SUEs“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

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

Tabelle 4-87: ENDEAR – Ergebnisse für „SUEs“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **BSC** | **Nusinersen** |
|---|---|---|
| **Studie ENDEAR** | | |
| **N** | **41** | **80** |
| **Anzahl der Patienten mit ≥ 1 SUE** | | |
| n (%) | 39 (95) | 61 (76) |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| **Relatives Risiko** | 0,80 | |
| SE des logRR | 0,072 | |
| 95 %-KI | 0,696; 0,923 | |
| p-Wert | 0,0020 | |
| **Odds Ratio** | 0,16 | |
| SE des logOR | 0,771 | |
| 95 %-KI | 0,036; 0,746 | |
| p-Wert | 0,0193 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | -0,19 | |
| SE der ARR | 0,058 | |
| 95 %-KI | -0,303; -0,075 | |
| p-Wert | 0,0012 | |

Alle Patienten erhielten die von Bertini et al. (2005) und Wang et al. (2007) empfohlene BSC [4; 5].

SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, RCT = Randomized Controlled Trial, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der Safety-Population, n = Anzahl der Patienten mit SUE, SE = Standard Error, RR = Relatives Risiko, KI = Konfidenzintervall, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Insgesamt erlitten 76 % der Patienten der Nusinersen-Gruppe im Vergleich zu 95 % der Patienten unter BSC ein SUE (RR = 0,80; 95 %-KI [0,696; 0,923]; p = 0,0020). Das Risiko war um 20 % statistisch signifikant geringer unter Nusinersen.

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

**Studie CHERISH**

Die CHERISH-Studie wurde frühzeitig aufgrund von einem erzielten Wirksamkeitsnachweis beendet. Es werden in der vorliegenden Nutzenbewertung Daten des finalen Ergebnisberichts vom 09. Juni 2017 und zusätzlichen Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA vorgelegt.

Für die Endpunkte „Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO“, „Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient“, „Anzahl der Patienten, die frei stehen können“ und „ Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können“ werden Daten der ITT- und der ES-Population dargestellt. Das ES ist eine Teilpopulation, die die Bewertung in Monat 15 aufweist und einen Zeitunterschied von mindestens 463 Tagen (456 plus 7-Tage-Fenster) zwischen dem Datum der ersten Dosis und dem Datenschnitt hat. Für Patienten, die verstarben oder die Studie abgebrochen haben, galt ein Zeitunterschied von mindestens 449 Tagen (456 minus 7-Tage-Fenster).

### 4.3.1.3.1.19 CHERISH: Todesfälle – RCT

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

Tabelle 4-88: CHERISH – Operationalisierung des Endpunktes „Todesfälle“

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| CS4 CHERISH | Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsbewertung anhand der Erfassung von unerwünschten Ereignissen berichtet.<br><br>Erhebungszeitraum: Die Erfassung von Todesfällen erfolgte während des gesamten Studienzeitraums.<br><br>Statistische Auswertung: Auf Basis der Vierfeldertafel wurden das OR, das RR und die ARR berechnet. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde entsprechend der methodischen Empfehlungen des IQWiG eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen angewendet. |

*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 4-89: CHERISH – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Todesfälle“ 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** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| C4 CHERISH | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Todesfälle“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

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

Tabelle 4-90: CHERISH – Ergebnisse für „Todesfälle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **BSC** | **Nusinersen** |
|---|---|---|
| **Studie CHERISH** | | |
| **N** | **42** | **84** |
| **Anzahl der Todesfälle** | | |
| n (%) | 0 (0) | 0 (0) |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| **Relatives Risiko**<br>SE des logRR<br>95 %-KI<br>p-Wert | NBB | |
| **Odds Ratio**<br>SE des logOR<br>95 %-KI<br>p-Wert | NBB | |
| **Absolute Risikoreduktion**<br>SE der ARR<br>95 %-KI<br>p-Wert | NBB | |

| | **BSC** | **Nusinersen** |
|---|---|---|
| RCT = Randomized Controlled Trial, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der verstorbenen Patienten, SE = Standard Error, RR = Relatives Risiko, KI = Konfidenzintervall, NBB = nicht berechenbar, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion<br>Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.<br>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11] | | |

Es verstarb kein Patient in beiden Behandlungsarmen.

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.1.20 CHERISH: Zeit bis zum Tod – RCT

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

Tabelle 4-91: CHERISH – Operationalisierung des Endpunktes „Zeit bis zum Tod“

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| CS4<br>CHERISH | Die Zeit bis zum Tod wurde im Rahmen der Sicherheitsauswertung bestimmt.<br><br>Erhebungszeitraum: Die Erfassung von Todesfällen erfolgte während des gesamten Studienzeitraums.<br><br>Statistische Auswertung: Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategoriale Variable berechnet. |

*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 4-92: CHERISH – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod“ 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| C4<br>CHERISH | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Da das Auftreten von Todesfällen im Rahmen der Sicherheitsauswertung erfolgte, wurde auch die Zeit bis zum Tod erfasst. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-93: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis zum Tod“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **BSC** | **Nusinersen** |
|---|---|---|
| **Studie ENDEAR** | | |
| **N** | **42** | **84** |
| **Zeit bis zum Tod**[1] | | |
| n (%) | 0 (0) | 0 (0) |
| 10. Perzentil (Wochen) | NBB | NBB |
| 25. Perzentil (Wochen) | NBB | NBB |
| 50. Perzentil (Median) (Wochen)<br>95 %-KI | NBB | NBB |
| 75. Perzentil (Wochen) | NBB | NBB |
| 90. Perzentil (Wochen) | NBB | NBB |
| **Hazard Ratio (Nusinersen vs. BSC)**<br>SE des logHR<br>95 %-KI[2]<br>p-Wert[2] | NBB | |

[1] Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzer

[2] Statistische Auswertung basierend auf Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategoriale Variable.

RCT = Randomized Controlled Trial, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der verstorbenen Patienten, NBB = nicht berechenbar, KI = Konfidenzintervall, SE = Standard Error, HR = Hazard Ratio

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es traten keine Todesfälle auf.

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.1.21 CHERISH: HFMSE-Responder – RCT

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

Tabelle 4-94: CHERISH – Operationalisierung des Endpunktes „HFMSE-Responder“

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| CS4 CHERISH | Der HFMSE besteht aus der HFMS und 13 zusätzlichen Items.<br><br>Domänen: Der modifizierte HFMSE erlaubt die Beurteilung der motorischen Funktion und des motorischen Fortschritts anhand von 33 Items bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn [12]. Die 33 Items umfassen (1) Sitzen auf Sockel/Stuhl, (2) Langsitz, (3) Eine Hand zum Kopf im Sitzen, (4) Zwei Hände zum Kopf im Sitzen, (5) Von Rückenlage in Seitenlage, (6) Von Bauchlage in Rückenlage, Rolle über rechts, (7) Von Bauchlage in Rückenlage, Drehung nach links, (8) Von Rückenlage in Bauchlage, Drehung nach rechts, (9) Von Rückenlage in Bauchlage, Drehung nach links, (10) Vom Sitzen ins Liegen, (11) Aufstützen auf Unterarmen, (12) Hebt Kopf aus Bauchlage, (13) Aufstützen auf ausgestreckten Armen, (14) Vom Liegen ins Sitzen, (15) Vierfüßlerstand, (16) Krabbeln, (17) Hebt Kopf aus Rückenlage, (18) Stehen mit Unterstützung, (19) Freies Stehen, (20) Gehen, (21) Hüftflexion rechts in Rückenlage, (22) Hüftflexion links in Rückenlage, (23) Vom Kniestand in halben Kniestand rechts, (24) Vom Kniestand in halben Kniestand links, (25) Vom Kniestand in den Stand mit linkem Bein zuerst (über halben Kniestand), (26) Vom Kniestand in den Stand mit rechtem Bein zuerst (über halben Kniestand links), (27) Vom Stand in sitzende Position auf dem Fußboden, (28) Hockstand, (29) Springt 30 cm nach vorne, (30) 4 Stufen steigen mit Handlauf, (31) 4 Stufen hinuntergehen mit Handlauf, (32) Steigt 4 Stufen ohne Armunterstützung hoch, (33) Geht 4 Stufen ohne Armunterstützung hinunter.<br><br>Scoring: Jedes Item wird auf einer 3-Punke-Skala – 0 (ist nicht in der Lage), 1 (ist mit Hilfestellung in der Lage) und 2 (ist ohne Hilfe in der Lage) – bewertet. Der Gesamtscore beträgt 0 – 66 Punkte [14; 34].<br><br>Aussagekraft: Je höher der Score, desto ausgeprägter sind die motorischen Fähigkeiten.<br><br>Responsekriterium (klinische Relevanz): Eine Verbesserung ≥ 3 Punkte im Vergleich zu Baseline ist als klinisch relevant anzusehen [38].<br><br>Erhebungszeitraum: Eine Erhebung der motorischen Funktion anhand der HFMSE fand zu Screening (entspricht Baseline, 2 Beurteilungen an zwei unterschiedlichen Tagen) und an Tag 169 (Monat 6), 274 (Monat 9), 365 (Monat 12) und 456 (Monat 15) statt.<br><br>Statistische Auswertung: Auf Basis der Vierfeldertafel wurden das OR, das RR und die ARR berechnet. Fehlende Daten wurden imputiert. |

*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 4-95: CHERISH – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „HFMSE-Responder“ 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** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| C4 CHERISH | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „HFMSE-Responder“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „HFMSE-Responder“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-96: CHERISH – Ergebnisse zu „HFMSE-Responder“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **BSC** | **Nusinersen** |
|---|---|---|
| **Studie CHERISH** | | |
| **N** | **42** | **84** |
| **Anzahl der HFMSE-Responder von Baseline zu Monat 6** | | |
| Anzahl der Patienten mit Monat 6-Bewertung | 41 (98) | 84 (100) |
| Responder, (%) | 34,0 | 47,6 |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| **Relatives Risiko** | 1,40 | |
| SE des logRR | 0,246 | |
| 95 %-KI | 0,867; 2,272 | |
| p-Wert | 0,1681 | |
| **Odds Ratio** | 1,77 | |
| SE des logOR | 0,395 | |
| 95 %-KI | 0,815; 3,838 | |
| p-Wert | 0,1489 | |

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| **Absolute Risikoreduktion**<br>SE der ARR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 0,14<br>0,092<br>-0,043; 0,316<br>0,1363 | |
| **Anzahl der HFMSE-Responder von Baseline zu Monat 9** | | |
| Anzahl der Patienten mit Monat 9-Bewertung | 42 (100) | 84 (100) |
| Responder, (%) | 28,6 | 59,5 |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| **Relatives Risiko**<br>SE des logRR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 2,08<br>0,260<br>1,251; 3,468<br>**0,0048** | |
| **Odds Ratio**<br>SE des logOR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 3,68<br>0,408<br>1,654; 8,172<br>**0,0014** | |
| **Absolute Risikoreduktion**<br>SE der ARR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 0,31<br>0,088<br>0,137; 0,482<br>**0,0004** | |
| **Anzahl der HFMSE-Responder von Baseline zu Monat 12** | | |
| Anzahl der Patienten mit Monat 12-Bewertung | 41 (98) | 77 (92) |
| Responder, (%) | 24,0 | 51,1 |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| **Relatives Risiko**<br>SE des logRR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 2,13<br>0,297<br>1,192; 3,821<br>**0,0107** | |
| **Odds Ratio**<br>SE des logOR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 3,32<br>0,427<br>1,438; 7,672<br>**0,0050** | |
| **Absolute Risikoreduktion**<br>SE der ARR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 0,27<br>0,087<br>0,102; 0,442<br>**0,0017** | |
| **Anzahl der HFMSE-Responder von Baseline zu Monat 15** | | |
| Anzahl der Patienten mit Monat 15-Bewertung | 34 (81) | 66 (79) |

| | **BSC** | **Nusinersen** |
|---|---|---|
| Responder, (%) | 26,3 | 56,8 |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| **Relatives Risiko** | 2,17 | |
| SE des logRR | 0,288 | |
| 95 %-KI | 1,231; 3,808 | |
| p-Wert | **0,0073** | |
| **Odds Ratio** | 3,70 | |
| SE des logOR | 0,433 | |
| 95 %-KI | 1,582; 8,645 | |
| p-Wert | **0,0025** | |
| **Absolute Risikoreduktion** | 0,31 | |
| SE der ARR | 0,091 | |
| 95 %-KI | 0,127; 0,483 | |
| p-Wert | **0,0008** | |

Wenn ein Patient aufgrund von Therapieversagen oder Tod die Behandlung beendete, wurde er als Non-Responder berücksichtigt. Bei einer Verbesserung um ≥ 3 Punkte wird der Patient als Responder gewertet. Erreichte der Patient lediglich eine Verbesserung < 3 Punkte galt er als Non-Responder.

HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, RCT = Randomized Controlled Trial, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, SE = Standard Error, RR = Relatives Risiko, KI = Konfidenzintervall, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel. Fehlende Daten wurden imputiert.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Für den Vergleich von Baseline zu Monat 9, 12 und 15 war die Anzahl der Responder, die eine klinisch relevante Verbesserung des HFMSE erreichten, unter Nusinersen signifikant 2,08-mal, 2,13-mal, und 2,17-mal höher als unter BSC (Monat 9: RR = 2,08; 95 %-KI [1,251; 3,468]; p = 0,0048; Monat 12: RR = 2,13; 95 %-KI [1,192; 3,821]; p = 0,0107; Monat 15: RR = 2,17; 95 %-KI [1,231; 3,808]; p = 0,0073).

Eine ES-Analyse war hier per Protokoll nicht geplant und wird demnach nicht dargestellt.

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.1.22 CHERISH: Veränderung des HFMSE – RCT

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

Tabelle 4-97: CHERISH – Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung des HFMSE-Scores“

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| CS4<br>CHERISH | Der HFMSE besteht aus der HFMS und 13 zusätzlichen Items.<br><br><u>Domänen:</u> Der modifizierte HFMSE erlaubt die Beurteilung der motorischen Funktion und des motorischen Fortschritts anhand von 33 Items bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn [12]. Die 33 Items umfassen (1) Sitzen auf Sockel/Stuhl, (2) Langsitz, (3) Eine Hand zum Kopf im Sitzen, (4) Zwei Hände zum Kopf im Sitzen, (5) Von Rückenlage in Seitenlage, (6) Bauchlage in Rückenlage, Rolle über rechts, (7) Von Bauchlage in Rückenlage, Drehung nach links, (8) Von Rückenlage in Bauchlage, Drehung nach rechts, (9) Von Rückenlage in Bauchlage, Drehung nach links, (10) Vom Sitzen ins Liegen, (11) Aufstützen auf Unterarmen, (12) Hebt Kopf aus Bauchlage, (13) Aufstützen auf ausgestreckten Armen, (14) Vom Liegen ins Sitzen, (15) Vierfüßlerstand, (16) Krabbeln, (17) Hebt Kopf aus Rückenlage, (18) Stehen mit Unterstützung, (19) Freies Stehen, (20) Gehen, (21) Hüftflexion rechts in Rückenlage, (22) Hüftflexion links in Rückenlage, (23) Vom Kniestand in halben Kniestand rechts, (24) Vom Kniestand in halben Kniestand links, (25) Vom Kniestand in den Stand mit linkem Bein zuerst (über halben Kniestand), (26) Vom Kniestand in den Stand mit rechtem Bein zuerst (über halben Kniestand links), (27) Vom Stand in sitzende Position auf dem Fußboden, (28) Hockstand, (29) Springt 30 cm nach vorne, (30) 4 Stufen steigen mit Handlauf, (31) 4 Stufen hinuntergehen mit Handlauf, (32) Steigt 4 Stufen ohne Armunterstützung hoch, (33) Geht 4 Stufen ohne Armunterstützung hinunter.<br><br><u>Scoring:</u> Jedes Item wird auf einer 3-Punke-Skala – 0 (ist nicht in der Lage), 1 (ist mit Hilfestellung in der Lage) und 2 (ist ohne Hilfe in der Lage) – bewertet. Der Gesamtscore beträgt 0 – 66 Punkte [14; 34].<br><br><u>Aussagekraft:</u> Je höher der Score, desto ausgeprägter sind die motorischen Fähigkeiten.<br><br><u>Erhebungszeitraum:</u> Eine Erhebung der motorischen Funktion anhand der HFMSE fand zu Screening (entspricht Baseline, 2 Beurteilungen an zwei unterschiedlichen Tagen) und an Tag 169 (Monat 6), 274 (Monat 9), 365 (Monat 12) und 456 (Monat 15) statt.<br><br><u>Statistische Auswertung:</u> Die statistische Auswertung basiert auf einer ANCOVA adjustiert für Baseline. Die Schätzer werden aus der Anpassung des ANCOVA-Modells für jeden der imputierten Datensätze bestimmt. |

*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 4-98: CHERISH – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung des HFMSE-Scores“ 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** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| C4 CHERISH | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung des HFMSE-Scores“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des HFMSE-Scores“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-99: CHERISH – Ergebnisse zu „Veränderung des HFMSE-Scores“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **BSC** | **Nusinersen** |
|---|---|---|
| **Studie CHERISH** | | |
| **N** | **42** | **84** |
| **Veränderung des HFMSE-Scores von Baseline zu Monat 6** | | |
| Anzahl der Patienten mit Monat 6-Bewertung | 41 (98) | 84 (100) |
| MW | 1,83 | 2,23 |
| SD | 3,263 | 3,345 |
| SE | 0,510 | 0,365 |
| Median | 1,00 | 2,00 |
| Min; Max | -3,0; 9,0 | -6,0; 11,0 |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| Hedges’ g | 0,12 | |
| 95 %-KI Hedges’ g | -0,254; 0,493 | |
| p-Wert Hedges’ g | 0,5313 | |
| LS MW[1] | 1,85 | 2,22 |
| SE[1] | 0,517 | 0,364 |

| | **BSC** | **Nusinersen** |
|---|---|---|
| Differenz der LS MW[1]<br>SE der Differenz[1]<br>95 %-KI[1]<br>p-Wert[1] | 0,37<br>0,635<br>-0,890; 1,625<br>0,5639 | |
| **Veränderung des HFMSE-Scores von Baseline zu Monat 9** | | |
| Anzahl der Patienten mit Monat 9-Bewertung | 42 (100) | 84 (100) |
| MW<br>SD<br>SE<br>Median<br>Min; Max | 0,50<br>4,157<br>0,641<br>0,00<br>-10,0; 10,0 | 3,23<br>4,034<br>0,440<br>3,00<br>-5,0; 14,0 |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| Hedges' g<br>95 %-KI Hedges' g<br>p-Wert Hedges' g | 0,67<br>0,288; 1,047<br>**0,0006** | |
| LS MW[1]<br>SE[1] | 0,52<br>0,636 | 3,22<br>0,448 |
| Differenz der LS MW[1]<br>SE der Differenz[1]<br>95 %-KI[1]<br>p-Wert[1] | 2,70<br>0,781<br>1,149; 4,242<br>**0,0008** | |
| **Veränderung des HFMSE-Scores von Baseline zu Monat 12** | | |
| Anzahl der Patienten mit Monat 12-Bewertung | 41 (98) | 77 (92) |
| MW<br>SD<br>SE<br>Median<br>Min; Max | 0,44<br>4,770<br>0,745<br>0,00<br>-8,0; 17,0 | 3,45<br>4,447<br>0,507<br>3,00<br>-6,0; 16,0 |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| Hedges' g<br>95 %-KI Hedges' g<br>p-Wert Hedges' g | 0,66<br>0,271; 1,048<br>**0,0009** | |
| LS MW[1]<br>SE[1] | 0,48<br>0,704 | 3,22<br>0,503 |
| Differenz der LS MW[1]<br>SE der Differenz[1]<br>95 %-KI[1]<br>p-Wert[1] | 2,74<br>0,869<br>1,019; 4,461<br>**0,0020** | |

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| **Veränderung des HFMSE-Scores von Baseline zu Monat 15** | | |
| Anzahl der Patienten mit Monat 15-Bewertung | 34 (81) | 66 (79) |
| MW | -0,76 | 3,97 |
| SD | 4,697 | 4,855 |
| SE | 0,806 | 0,598 |
| Median | 0,00 | 3,50 |
| Min; Max | -10,0; 7,0 | -7,0; 15,0 |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| Hedges' g | 0,99 | |
| 95 %-KI Hedges' g | 0,547; 1,420 | |
| p-Wert Hedges' g | **< 0,0001** | |
| LS MW[1] | -0,65 | 3,77 |
| SE[1] | 0,820 | 0,545 |
| Differenz der LS MW[1] | 4,42 | |
| SE der Differenz[1] | 0,989 | |
| 95 %-KI[1] | 2,456; 6,377 | |
| p-Wert[1] | **< 0,0001** | |

[1] ANCOVA adjustiert für Baseline. Die Schätzer werden aus der Anpassung des ANCOVA-Modells für jeden der imputierten Datensätze bestimmt.

HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, RCT = Randomized Controlled Trial, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, (LS) MW = (least squares) Mittelwert, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, Min = Minimum, Max = Maximum, KI = Konfidenzintervall

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Die Veränderung des HFMSE-Scores von Baseline unterstützt die Daten der Responseanalyse. Der Behandlungsunterschied in Bezug auf die motorischen Fähigkeiten von Baseline zu Monat 9, 12 und 15 war statistisch signifikant verbessert zugunsten von Nusinersen (MW Differenz = 4,58; 95 %-KI [2,599; 6,559]; p < 0,0001).

Eine ES-Analyse war hier per Protokoll nicht geplant und wird demnach nicht dargestellt.

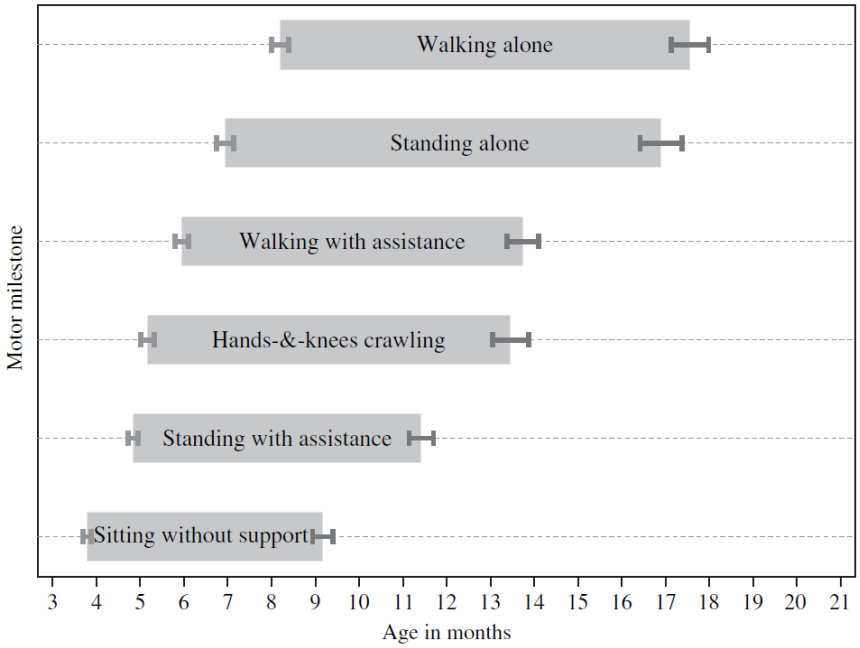
*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

### 4.3.1.3.1.23 CHERISH: Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO – RCT

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

Tabelle 4-100: CHERISH – Operationalisierung des Endpunktes „Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO“

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| CS4<br>CHERISH | Die Kriterien der WHO wurden zur Beurteilung der Entwicklung von motorischen Meilensteinen bei Kindern von der Geburt bis zum Alter von 5 Jahren entwickelt. Es werden die motorischen Meilensteine „Freies Sitzen“, „Krabbeln auf Händen und Knien“, „Stehen mit Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“, „Freies Stehen“ und „Freies Gehen“ in altersgerechten Zeitfenstern erhoben.<br><br>Zeitfenster der motorischen Entwicklung bei gesunden Kindern<br>  <br><br>Quelle: [15]<br><br>Ergänzend hierzu lässt sich die nachfolgende Tabelle von Wijnhoven aus dem Jahre 2004 heranziehen, in der die Kriterien für die Meilensteine „Freies Sitzen“, „Krabbeln auf Händen und Knien“, „Stehen mit Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“, „Freies Stehen“ sowie „Freies Gehen“ detaillierter festgelegt sind:<br><br>Detaillierte Beschreibung der motorischen Meilensteine: |

| **Motorische Meilensteine** | **Detaillierte Beschreibung*** |
|---|---|
| Freies Sitzen | Das Kind sitzt mindestens 10 Sekunden aufrecht mit erhobenem Kopf. Das Kind verwendet weder Arme noch Hände, um den Körper ins Gleichgewicht zu bringen oder seine Position zu unterstützen. |
| Krabbeln auf Händen und Knien | Das Kind bewegt sich auf Händen und Knien abwechselnd vorwärts oder rückwärts. Der Bauch berührt nicht den Boden. |

| | |
|---|---|
| | Er/sie führt kontinuierliche und aufeinanderfolgende Bewegungen aus (mindestens drei nacheinander). |
| Stehen mit Unterstützung | Das Kind steht in aufrechter Position auf beiden Füßen und hält sich dabei an einem fest stehenden Gegenstand (z. B. Möbel) mit beiden Händen fest, ohne sich abzustützen. Der Körper berührt nicht den fest stehenden Gegenstand und die Beine tragen den Hauptteil des Körpergewichts. Das Kind steht mit dieser Unterstützung mindestens 10 Sekunden lang. |
| Gehen mit Unterstützung | Das Kind befindet sich mit geradem Rücken in aufrechter Position. Das Kind macht Seitwärts- oder Vorwärtsschritte, während es sich an einem fest stehenden Gegenstand (z. B. Möbel) mit einer Hand oder beiden Händen festhält. Ein Bein bewegt sich nach vorne, während das andere einen Teil des Körpergewichts trägt. Das Kind macht auf diese Weise mindestens fünf Schritte. |
| Freies Stehen | Das Kind steht in aufrechter Position auf beiden Füßen (nicht auf den Zehen) mit geradem Rücken. Die Beine tragen 100 % des Gewichts des Kindes. Es besteht kein Kontakt mit einer Person oder einem Gegenstand. Freies Stehen für mindestens 10 Sekunden. |
| Freies Gehen | Das Kind macht selbstständig mindestens fünf Schritte in aufrechter Position mit geradem Rücken. Ein Bein bewegt sich nach vorne, während das andere einen Teil des Körpergewichts trägt. Es besteht kein Kontakt mit einer Person oder einem Gegenstand. |
| * Gemäß den Leistungskriterien der Multicentre Growth Reference Study Group (MGRSG, Multizentrische Wachstumsstudie zur Ermittlung von Referenzwerten)<br><br>Quelle: Wijnhoven et al. 2004 [16] | |

Erhebungszeitraum: Es wurde die Anzahl der Patienten mit neuem Meilenstein zu Screening (entspricht Baseline, 2 Beurteilungen an zwei unterschiedlichen Tagen) und an Tag 169 (Monat 6), 274 (Monat 9), 365 (Monat 12) und 456 (Monat 15) erhoben.

Statistische Auswertung: Die Auswertung erfolgte anhand logistischer Regression adjustiert für das Alter der Patienten bei Screening und der Anzahl an motorischen Meilensteinen zu Baseline.

*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 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO“ 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** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| C4 CHERISH | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-102: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO – ES-Population“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **BSC** | **Nusinersen** |
|---|---|---|
| **Studie CHERISH** | | |
| **N** | **42** | **84** |
| **Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein in Monat 6** | | |
| Anzahl der Patienten in ES, n (%) | 42 (100) | 84 (100) |
| Responder, n (%) | 4 (10) | 11 (13) |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| **Relatives Risiko** | 1,38 | |
| SE des logRR | 0,552 | |
| 95 %-KI | 0,466; 4,060 | |
| p-Wert | 0,5643 | |
| **Odds Ratio** | 1,43 | |
| SE des logOR | 0,617 | |
| 95 %-KI | 0,427; 4,799 | |
| p-Wert | 0,5611 | |

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| **Absolute Risikoreduktion**<br>SE der ARR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 0,04<br>0,58<br>-0,079; 0,150<br>0,5406 | |
| **Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein in Monat 9** | | |
| Anzahl der Patienten in ES, n (%) | 42 (100) | 84 (100) |
| Responder, n (%) | 3 (7) | 11 (13) |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| **Relatives Risiko**<br>SE des logRR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 1,83<br>0,623<br>0,540; 6,220<br>0,3308 | |
| **Odds Ratio**<br>SE des logOR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 1,96<br>0,681<br>0,516; 7,440<br>0,3234 | |
| **Absolute Risikoreduktion**<br>SE der ARR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 0,06<br>0,054<br>-0,047; 0,166<br>0,2718 | |
| **Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein in Monat 12** | | |
| Anzahl der Patienten in ES, n (%) | 42 (100) | 81 (100) |
| Responder, n (%) | 4 (10) | 13 (16) |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| **Relatives Risiko**<br>SE des logRR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 1,69<br>0,539<br>0,586; 4,849<br>0,3331 | |
| **Odds Ratio**<br>SE des logOR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 1,82<br>0,607<br>0,553; 5,963<br>0,3252 | |
| **Absolute Risikoreduktion**<br>SE der ARR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 0,07<br>0,061<br>-0,054; 0,185<br>0,2843 | |
| **Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein in Monat 15** | | |
| Anzahl der Patienten in ES, n (%) | 34 (100) | 66 (100) |
| Responder, n (%) | 2 (6) | 13 (20) |

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| **Relatives Risiko** | 3,35 | |
| SE des logRR | 0,730 | |
| 95 %-KI | 0,801; 13,993 | |
| p-Wert | 0,0977 | |
| **Odds Ratio** | 3,92 | |
| SE des logOR | 0,792 | |
| 95 %-KI | 0,831; 18,528 | |
| p-Wert | 0,0842 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | 0,14 | |
| SE der ARR | 0,063 | |
| 95 %-KI | 0,014; 0,262 | |
| p-Wert | **0,0294** | |

Responder Definition: Patienten, die zum entsprechenden Messzeitpunkt die Studie abgebrochen hatten (Therapieversagen oder Tod) wurden, unabhängig von imputierten Werten, als Non-Responder gewertet. Alle verbleibenden Patienten wurden als Responder gewertet, wenn alle zu Baseline erreichten Meilensteine zum entsprechenden Messzeitpunkt noch immer erhalten blieben sowie mindestens ein neuer Meilenstein erreicht wurde.

WHO = World Health Organization, RCT = Randomized Controlled Trial, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der Population, ES = Efficacy Set, n = Anzahl der Responder/Patienten in ES, SE = Standard Error, RR = Relatives Risiko, KI = Konfidenzintervall, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigte sich kein Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-103: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO – ITT-Population“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| **Studie CHERISH** | | |
| **N** | **42** | **84** |
| **Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein in Monat 6** | | |
| Responder, n (%) | 4 (10) | 11 (13) |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| **Relatives Risiko** | 1,38 | |
| SE des logRR | 0,552 | |
| 95 %-KI | 0,466; 4,060 | |
| p-Wert | 0,5643 | |
| **Odds Ratio** | 1,43 | |
| SE des logOR | 0,617 | |
| 95 %-KI | 0,427; 4,799 | |
| p-Wert | 0,5611 | |

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| **Absolute Risikoreduktion**<br>SE der ARR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 0,04<br>0,58<br>-0,079; 0,150<br>0,5406 | |
| **Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein in Monat 9** | | |
| Responder, n (%) | 3 (7) | 11 (13) |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| **Relatives Risiko**<br>SE des logRR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 1,83<br>0,623<br>0,540; 6,220<br>0,3308 | |
| **Odds Ratio**<br>SE des logOR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 1,96<br>0,681<br>0,516; 7,440<br>0,3234 | |
| **Absolute Risikoreduktion**<br>SE der ARR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 0,06<br>0,054<br>-0,047; 0,166<br>0,2718 | |
| **Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein in Monat 12** | | |
| Responder, n (%) | 4 (10) | 13 (15) |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| **Relatives Risiko**<br>SE des logRR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 1,63<br>0,540<br>0,564; 4,679<br>0,3683 | |
| **Odds Ratio**<br>SE des logOR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 1,74<br>0,606<br>0,530; 5,706<br>0,3611 | |
| **Absolute Risikoreduktion**<br>SE der ARR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 0,06<br>0,060<br>-0,058; 0,177<br>0,3218 | |
| **Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein in Monat 15** | | |
| Responder, n (%) | 2 (5) | 13 (15) |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| **Relatives Risiko**<br>SE des logRR<br>95 %-KI | 3,25<br>0,736<br>0,769; 13,743 | |

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| p-Wert | 0,1091 | |
| **Odds Ratio** | 3,66 | |
| SE des logOR | 0,785 | |
| 95 %-KI | 0,786; 17,053 | |
| p-Wert | 0,0982 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | 0,11 | |
| SE der ARR | 0,051 | |
| 95 %-KI | 0,006; 0,208 | |
| p-Wert | **0,0369** | |

Responder Definition: Patienten, die zum entsprechenden Messzeitpunkt die Studie abgebrochen hatten (Therapieversagen oder Tod) wurden, unabhängig von imputierten Werten, als Non-Responder gewertet. Alle verbleibenden Patienten wurden als Responder gewertet, wenn alle zu Baseline erreichten Meilensteine zum entsprechenden Messzeitpunkt noch immer erhalten blieben sowie mindestens ein neuer Meilenstein erreicht wurde.

Zu Baseline wurde der nächstgelegene, nicht fehlende Meilenstein vor oder bei der 1. Dosis gewählt. Wenn der Meilenstein weiterhin fehlte, wurde der fehlende Wert als der Median der nicht fehlenden Werte der Stratifizierungskategorien: Alter bei Screening < 6 Jahre oder ≥ 6 Jahre imputiert. Beträgt der Median zu Baseline 0,5, wurde 1 verwendet. Ist ein entsprechender Besuch von Besuchen mit fehlenden Werten umgeben, wurde das schlechteste Ergebnis der umgebenden Besuche imputiert. Tritt der fehlende Wert beim letzten Besuch auf, wurde der fehlende Wert anhand des niedrigsten Wertes imputiert, welcher bei allen Patienten mit fehlenden Werten der gleichen Stratifizierungskategorie auftrat.

WHO = World Health Organization, RCT = Randomized Controlled Trial, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der Population, n = Anzahl der Responder, SE = Standard Error, RR = Relatives Risiko, KI = Konfidenzintervall, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es ergeben sich keine abweichenden Ergebnisse in der ITT-Population. Es zeigte sich kein Behandlungsunterschied.

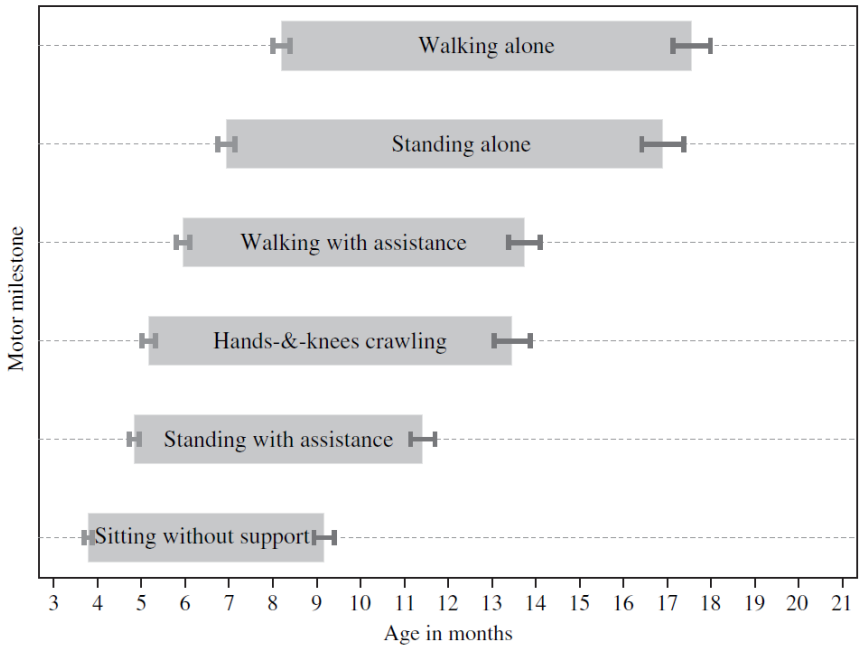
*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

### 4.3.1.3.1.24 CHERISH: Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient – RCT

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

Tabelle 4-104: CHERISH – Operationalisierung des Endpunktes „Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient“

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| CS4 CHERISH | Die Kriterien der WHO wurden zur Beurteilung der Entwicklung von motorischen Meilensteinen bei Kindern von der Geburt bis zum Alter von 5 Jahren entwickelt. Es werden die motorischen Meilensteine „Freies Sitzen“, „Krabbeln auf Händen und Knien“, „Stehen mit Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“, „Freies Stehen“ und „Freies Gehen“ in altersgerechten Zeitfenstern erhoben.<br><br>Zeitfenster der motorischen Entwicklung bei gesunden Kindern<br>  <br><br>Quelle: [15]<br><br>Ergänzend hierzu lässt sich die nachfolgende Tabelle von Wijnhoven aus dem Jahre 2004 heranziehen, in der die Kriterien für die Meilensteine „Freies Sitzen“, „Krabbeln auf Händen und Knien“, „Stehen mit Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“, „Freies Stehen“ sowie „Freies Gehen“ detaillierter festgelegt sind:<br><br>Detaillierte Beschreibung der motorischen Meilensteine: |

| **Motorische Meilensteine** | **Detaillierte Beschreibung*** |
|---|---|
| Freies Sitzen | Das Kind sitzt mindestens 10 Sekunden aufrecht mit erhobenem Kopf. Das Kind verwendet weder Arme noch Hände, um den Körper ins Gleichgewicht zu bringen oder seine Position zu unterstützen. |
| Krabbeln auf Händen und Knien | Das Kind bewegt sich auf Händen und Knien abwechselnd vorwärts oder rückwärts. Der Bauch berührt nicht den Boden. Er/sie führt kontinuierliche und aufeinanderfolgende Bewegungen |

| | |
|---|---|
| | aus (mindestens drei nacheinander). |
| Stehen mit Unterstützung | Das Kind steht in aufrechter Position auf beiden Füßen und hält sich dabei an einem fest stehenden Gegenstand (z. B. Möbel) mit beiden Händen fest, ohne sich abzustützen. Der Körper berührt nicht den fest stehenden Gegenstand und die Beine tragen den Hauptteil des Körpergewichts. Das Kind steht mit dieser Unterstützung mindestens 10 Sekunden lang. |
| Gehen mit Unterstützung | Das Kind befindet sich mit geradem Rücken in aufrechter Position. Das Kind macht Seitwärts- oder Vorwärtsschritte, während es sich an einem fest stehenden Gegenstand (z. B. Möbel) mit einer Hand oder beiden Händen festhält. Ein Bein bewegt sich nach vorne, während das andere einen Teil des Körpergewichts trägt. Das Kind macht auf diese Weise mindestens fünf Schritte. |
| Freies Stehen | Das Kind steht in aufrechter Position auf beiden Füßen (nicht auf den Zehen) mit geradem Rücken. Die Beine tragen 100 % des Gewichts des Kindes. Es besteht kein Kontakt mit einer Person oder einem Gegenstand. Freies Stehen für mindestens 10 Sekunden. |
| Freies Gehen | Das Kind macht selbstständig mindestens fünf Schritte in aufrechter Position mit geradem Rücken. Ein Bein bewegt sich nach vorne, während das andere einen Teil des Körpergewichts trägt. Es besteht kein Kontakt mit einer Person oder einem Gegenstand. |
| * Gemäß den Leistungskriterien der Multicentre Growth Reference Study Group (MGRSG, Multizentrische Wachstumsstudie zur Ermittlung von Referenzwerten)<br><br>Quelle: Wijnhoven et al. 2004 [16] | |

Erhebungszeitraum: Es wurde die Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine zu Screening (entspricht Baseline, 2 Beurteilungen an zwei unterschiedlichen Tagen) und an Tag 169 (Monat 6), 274 (Monat 9), 365 (Monat 12) und 456 (Monat 15) erhoben.

Statistische Auswertung: Kovarianzanalyse mit dem fixen Effekt „Behandlung“ und dem Alter bei Screening und Baselinewert als Kovariaten.

*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 4-105: CHERISH – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient“ 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** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CS4 CHERISH | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-106: CHERISH – Ergebnisse zu „Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient – ES-Population“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **BSC** | **Nusinersen** |
|---|---|---|
| **Studie CHERISH** | | |
| **N** | **42** | **84** |
| **Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient in Monat 6** | | |
| Anzahl der Patienten in ES, n (%) | 42 (100) | 84 (100) |
| MW | 0,07 | 0,14 |
| SD | 0,558 | 0,385 |
| Median | 0,086 | 0,042 |
| 25.; 75. Perzentil | 0,00 | 0,00 |
| Min; Max | -1,0; 2,0 | 0,0; 2,0 |
| **Mittelwertsdifferenz Nusinersen – BSC** | | |
| Differenz der MW | 0,07 | |
| SE der Differenz | 0,085 | |
| 95 %-KI | -0,097; 0,240 | |
| p-Wert | 0,4022 | |
| Hedges’ g | 0,16 | |

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| 95 %-KI Hedges' g | -0,212; 0,529 | |
| p-Wert Hedges' g | 0,4022 | |
| **Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient in Monat 9** | | |
| Anzahl der Patienten in ES, n (%) | 42 (100) | 84 (100) |
| MW | -0,07 | 0,15 |
| SD | 0,558 | 0,478 |
| Median | 0,086 | 0,052 |
| 25.; 75. Perzentil | 0,00 | 0,00 |
| Min; Max | -1,0; 2,0 | -1,0; 2,0 |
| **Mittelwertsdifferenz Nusinersen – BSC** | | |
| Differenz der MW | 0,23 | |
| SE der Differenz | 0,096 | |
| 95 %-KI | 0,037; 0,416 | |
| p-Wert | 0,0196 | |
| Hedges' g | 0,45 | |
| 95 %-KI Hedges' g | 0,071; 0,820 | |
| p-Wert Hedges' g | **0,0196** | |
| **Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient in Monat 12** | | |
| Anzahl der Patienten in ES, n (%) | 42 (100) | 81 (100) |
| MW | -0,07 | 0,21 |
| SD | 0,513 | 0,541 |
| Median | 0,079 | 0,060 |
| 25.; 75. Perzentil | 0,00 | 0,00 |
| Min; Max | -1,0; 1,0 | 0,0; 3,0 |
| **Mittelwertsdifferenz Nusinersen – BSC** | | |
| Differenz der MW | 0,28 | |
| SE der Differenz | 0,101 | |
| 95 %-KI | 0,081; 0,481 | |
| p-Wert | 0,0063 | |
| Hedges' g | 0,53 | |
| 95 %-KI Hedges' g | 0,149; 0,907 | |
| p-Wert Hedges' g | **0,0063** | |
| **Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient in Monat 15** | | |
| Anzahl der Patienten in ES, n (%) | 34 (100) | 66 (100) |
| MW | -0,21 | 0,21 |
| SD | 0,538 | 0,512 |
| Median | 0,092 | 0,063 |
| 25.; 75. Perzentil | 0,00 | 0,00 |
| Min; Max | -1,0; 1,0 | -1,0; 2,0 |
| **Mittelwertsdifferenz Nusinersen – BSC** | | |
| Differenz der MW | 0,42 | |
| SE der Differenz | 0,110 | |

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| 95 %-KI | 0,200; 0,636 | |
| p-Wert | 0,0002 | |
| Hedges' g | 0,80 | |
| 95 %-KI Hedges' g | 0,372; 1,229 | |
| p-Wert Hedges' g | **0,0002** | |

RCT = Randomized Controlled Trial, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, ES = Efficacy Set, n = Anzahl der Patienten in ES, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, Min = Minimum, Max = Maximum, KI = Konfidenzintervall

Statistische Auswertung basierend auf Kovarianzanalyse mit dem fixen Effekt „Behandlung" und dem Alter bei Screening und Baselinewert als Kovariaten.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Für die „Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient" zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen Nusinersen und BSC ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Nusinersen zu den Zeitpunkten 9, 12 und 15 Monate (Monat 9: Hedges' g = 0,45; 95 %-KI [0,071; 0,820]; p = 0,0196; Monat 12: Hedges' g = 0,53; 95 %-KI [0,149; 0,907]; p = 0,0063; Monat 15: Hedges' g = 0,80; 95 %-KI [0,372; 1,229]; p = 0,0002).

Tabelle 4-107: CHERISH – Ergebnisse zu „Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient – ITT-Population" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| **Studie CHERISH** | | |
| **N** | **42** | **84** |
| **Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient in Monat 6** | | |
| n | 40 | 81 |
| MW | 0,10 | 0,15 |
| SD | 0,545 | 0,391 |
| Median | 0,086 | 0,043 |
| 25.; 75. Perzentil | 0,00 | 0,00 |
| Min; Max | -1,0; 2,0 | 0,0; 2,0 |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| Hedges' g | 0,11 | |
| 95 %-KI Hedges' g | -0,272; 0,486 | |
| p-Wert Hedges' g | 0,5787 | |
| LS MW[1] | 0,09 | 0,15 |
| SE[1] | 0,074 | 0,052 |
| Differenz der LS MW[1] | 0,06 | |
| SE der Differenz[1] | 0,091 | |
| 95 %-KI[1] | -0,12; 0,24 | |
| p-Wert[1] | 0,5087 | |

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| **Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient in Monat 9** | | |
| n | 41 | 80 |
| MW | -0,07 | 0,16 |
| SD | 0,565 | 0,489 |
| Median | 0,088 | 0,055 |
| 25.; 75. Perzentil | 0,00 | 0,00 |
| Min; Max | -1,0; 2,0 | -1,0; 2,0 |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| Hedges' g | 0,46 | |
| 95 %-KI Hedges' g | 0,075; 0,837 | |
| p-Wert Hedges' g | **0,0190** | |
| LS MW[1] | -0,08 | 0,16 |
| SE[1] | 0,074 | 0,052 |
| Differenz der LS MW[1] | 0,23 | |
| SE der Differenz[1] | 0,090 | |
| 95 %-KI[1] | 0,050; 0,41 | |
| p-Wert[1] | 0,0106 | |
| **Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient in Monat 12** | | |
| n | 40 | 77 |
| MW | -0,08 | 0,22 |
| SD | 0,526 | 0,553 |
| Median | 0,083 | 0,063 |
| 25.; 75. Perzentil | 0,00 | 0,00 |
| Min; Max | -1,0; 1,0 | 0,0; 3,0 |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| Hedges' g | 0,54 | |
| 95 %-KI Hedges' g | 0,154; 0,931 | |
| p-Wert Hedges' g | **0,0062** | |
| LS MW[1] | -0,07 | 0,22 |
| SE[1] | 0,074 | 0,053 |
| Differenz der LS MW[1] | 0,29 | |
| SE der Differenz[1] | 0,091 | |
| 95 %-KI[1] | 0,12; 0,47 | |
| p-Wert[1] | **0,0014** | |
| **Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient in Monat 15** | | |
| n | 34 | 65 |
| MW | -0,21 | 0,23 |
| SD | 0,538 | 0,493 |
| Median | 0,092 | 0,061 |
| 25.; 75. Perzentil | 0,00 | 0,00 |

| | **BSC** | **Nusinersen** |
|---|---|---|
| Min; Max | -1,0; 1,0 | 0,0; 2,0 |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| Hedges' g | 0,86 | |
| 95 %-KI Hedges' g | 0,424; 1,288 | |
| p-Wert Hedges' g | **0,0001** | |
| LS MW[1] | -0,16 | 0,23 |
| SE[1] | 0,078 | 0,057 |
| Differenz der LS MW[1] | 0,39 | |
| SE der Differenz[1] | 0,097 | |
| 95 %-KI[1] | 0,20; 0,58 | |
| p-Wert[1] | < 0,0001 | |

RCT = Randomized Controlled Trial, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Bewertung, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, Min = Minimum, Max = Maximum, KI = Konfidenzintervall

[1] Statistische Auswertung basierend auf MMRM-Modell adjustiert für Baseline. Eine AR (1) Kovarianzstruktur wurde verwendet und die Freiheitsgrade wurden anhand der Kenward Roger Methode bestimmt.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es ergeben sich keine abweichenden Ergebnisse in der ITT-Population. Für die „Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient" zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen Nusinersen und BSC ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Nusinersen zu den Zeitpunkten 9, 12 und 15 Monate (Monat 9: Hedges' g = 0,46; 95 %-KI [0,075; 0,837]; p = 0,0190; Monat 12: Hedges' g = 0,54; 95 %-KI [0,154; 0,931]; p = 0,0062; Monat 15: Hedges' g = 0,86; 95 %-KI [0,424; 1,288]; p < 0,0001).

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.1.25 CHERISH: Anzahl der Patienten, die frei stehen können – RCT

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

Tabelle 4-108: CHERISH – Operationalisierung des Endpunktes „Anzahl der Patienten, die frei stehen können“

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| CS4 CHERISH | Freies Stehen war definiert dadurch, dass das Kind in aufrechter Position auf beiden Füßen (nicht auf den Zehen) mit geradem Rücken stand. Die Beine trugen 100 % des Gewichts des Kindes. Es bestand kein Kontakt mit einer Person oder einem Gegenstand. Freies Stehen wurde für mindestens 10 Sekunden aufrechterhalten.<br><br>Erhebungszeitraum: Es wurde die Anzahl an Patienten, die frei stehen können (Responder), zu Screening (entspricht Baseline, 2 Beurteilungen an zwei unterschiedlichen Tagen) und an Tag 169 (Monat 6), 274 (Monat 9), 365 (Monat 12) und 456 (Monat 15) erhoben.<br><br>Statistische Auswertung: Die Auswertung erfolgte anhand der Vierfeldertafel. |

*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 4-109: CHERISH – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anzahl der Patienten, die frei stehen können“ 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** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| C4 CHERISH | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anzahl der Patienten, die frei stehen können“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten, die frei stehen können" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-110: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten, die frei stehen können – ES-Population" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **BSC** | **Nusinersen** |
|---|---|---|
| **Studie CHERISH** | | |
| **N** | **42** | **84** |
| **Anzahl der Patienten, die frei stehen können von Baseline zu Monat 6** | | |
| Anzahl der Patienten in ES, n (%) | 42 (100) | 84 (100) |
| Responder, n (%) | 1 (2) | 2 (2) |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| **Relatives Risiko**<br>SE des logRR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 1,00<br>1,210<br>0,093; 10,716<br>1,0000 | |
| **Odds Ratio**<br>SE des logOR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 1,00<br>1,240<br>0,088; 11,354<br>1,000 | |
| **Absolute Risikoreduktion**<br>SE der ARR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 0,00<br>0,029<br>-0,056; 0,056<br>1,0000 | |
| **Anzahl der Patienten, die frei stehen können von Baseline zu Monat 9** | | |
| Anzahl der Patienten in ES, n (%) | 42 (100) | 84 (100) |
| Responder, n (%) | 1 (2) | 2 (2) |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| **Relatives Risiko**<br>SE des logRR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 1,00<br>1,210<br>0,093; 10,716<br>1,0000 | |
| **Odds Ratio**<br>SE des logOR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 1,00<br>1,240<br>0,088; 11,354<br>1,0000 | |
| **Absolute Risikoreduktion**<br>SE der ARR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 0,00<br>0,029<br>-0,056; 0,056<br>1,0000 | |

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| **Anzahl der Patienten, die frei stehen können von Baseline zu Monat 12** | | |
| Anzahl der Patienten in ES, n (%) | 42 (100) | 81 (100) |
| Responder, n (%) | 1 (2) | 1 (1) |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| **Relatives Risiko** | 0,52 | |
| SE des logRR | 1,401 | |
| 95 %-KI | 0,033; 8,084 | |
| p-Wert | 0,6393 | |
| **Odds Ratio** | 0,51 | |
| SE des logOR | 1,427 | |
| 95 %-KI | 0,031; 8,405 | |
| p-Wert | 0,6395 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | -0,01 | |
| SE der ARR | 0,027 | |
| 95 %-KI | -0,063; 0,041 | |
| p-Wert | 0,6657 | |
| **Anzahl der Patienten, die frei stehen können von Baseline zu Monat 15** | | |
| Anzahl der Patienten in ES, n (%) | 34 (100) | 66 (100) |
| Responder, n (%) | 1 (3) | 1 (2) |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| **Relatives Risiko** | 0,52 | |
| SE des logRR | 1,398 | |
| 95 %-KI | 0,033; 7,984 | |
| p-Wert | 0,6353 | |
| **Odds Ratio** | 0,51 | |
| SE des logOR | 1,430 | |
| 95 %-KI | 0,031; 8,376 | |
| p-Wert | 0,6355 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | -0,01 | |
| SE der ARR | 0,033 | |
| 95 %-KI | -0,078; 0,050 | |
| p-Wert | 0,6622 | |

RCT = Randomized Controlled Trial, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der Population, ES = Efficacy Set, n = Anzahl der Responder/Patienten in ES, SE = Standard Error, RR = Relatives Risiko, KI = Konfidenzintervall, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigte sich kein Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-111: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten, die frei stehen können – ITT-Population“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **BSC** | **Nusinersen** |
|---|---|---|
| **Studie CHERISH** | | |
| **N** | **42** | **84** |
| **Anzahl der Patienten, die frei stehen können von Baseline zu Monat 6** | | |
| Responder, n (%) | 1 (2) | 2 (2) |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| **Relatives Risiko**<br>SE des logRR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 1,00<br>1,210<br>0,093; 10,716<br>1,0000 | |
| **Odds Ratio**<br>SE des logOR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 1,00<br>1,240<br>0,088; 11,354<br>1,0000 | |
| **Absolute Risikoreduktion**<br>SE der ARR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 0,00<br>0,029<br>-0,056; 0,056<br>1,0000 | |
| **Anzahl der Patienten, die frei stehen können von Baseline zu Monat 9** | | |
| Responder, n (%) | 1 (2) | 2 (2) |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| **Relatives Risiko**<br>SE des logRR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 1,00<br>1,210<br>0,093; 10,716<br>1,0000 | |
| **Odds Ratio**<br>SE des logOR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 1,00<br>1,240<br>0,088; 11,354<br>1,0000 | |
| **Absolute Risikoreduktion**<br>SE der ARR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 0,00<br>0,029<br>-0,056; 0,056<br>1,0000 | |

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| **Anzahl der Patienten, die frei stehen können von Baseline zu Monat 12** | | |
| Responder, n (%) | 1 (2) | 1 (1) |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| **Relatives Risiko** | 0,50 | |
| SE des logRR | 1,402 | |
| 95 %-KI | 0,032; 7,797 | |
| p-Wert | 0,6209 | |
| **Odds Ratio** | 0,49 | |
| SE des logOR | 1,427 | |
| 95 %-KI | 0,030; 8,098 | |
| p-Wert | 0,6212 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | -0,01 | |
| SE der ARR | 0,026 | |
| 95 %-KI | -0,064; 0,040 | |
| p-Wert | 0,6512 | |
| **Anzahl der Patienten, die frei stehen können von Baseline zu Monat 15** | | |
| Responder, n (%) | 1 (2) | 1 (1) |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| **Relatives Risiko** | 0,50 | |
| SE des logRR | 1,402 | |
| 95 %-KI | 0,032; 7,797 | |
| p-Wert | 0,6209 | |
| **Odds Ratio** | 0,49 | |
| SE des logOR | 1,427 | |
| 95 %-KI | 0,030; 8,098 | |
| p-Wert | 0,6212 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | -0,01 | |
| SE der ARR | 0,026 | |
| 95 %-KI | -0,064; 0,040 | |
| p-Wert | 0,6512 | |

RCT = Randomized Controlled Trial, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Responder, SE = Standard Error, RR = Relatives Risiko, KI = Konfidenzintervall, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es ergeben sich keine abweichenden Ergebnisse in der ITT-Population. Es zeigte sich kein Behandlungsunterschied.

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.1.26 CHERISH: Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können – RCT

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

Tabelle 4-112: CHERISH – Operationalisierung des Endpunktes „Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können“

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| CS4 CHERISH | Gehen mit Unterstützung war dadurch definiert, dass das Kind sich mit geradem Rücken in aufrechter Position befand. Das Kind machte Seitwärts- oder Vorwärtsschritte, während es sich an einem fest stehenden Gegenstand (z. B. Möbel) mit einer Hand oder beiden Händen festhielt. Ein Bein bewegte sich nach vorne, während das andere einen Teil des Körpergewichts trug. Das Kind machte auf diese Weise mindestens fünf Schritte.<br><br>Erhebungszeitraum: Es wurde die Anzahl an Patienten, die mit Unterstützung gehen können (Responder) zu Screening (entspricht Baseline, 2 Beurteilungen an zwei unterschiedlichen Tagen) und an Tag 169 (Monat 6), 274 (Monat 9), 365 (Monat 12) und 456 (Monat 15) erhoben.<br><br>Statistische Auswertung: Die Auswertung erfolgte anhand der Vierfeldertafel. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde entsprechend der methodischen Empfehlungen des IQWiG eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen angewendet. |

*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 4-113: CHERISH – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können“ 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** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| C4 CHERISH | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten, die frei stehen können“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-114: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können – ES-Population“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **BSC** | **Nusinersen** |
|---|---|---|
| **Studie CHERISH** | | |
| **N** | **42** | **84** |
| **Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können von Baseline zu Monat 6** | | |
| Anzahl der Patienten in ES, n (%) | 42 (100) | 84 (100) |
| Responder, n (%) | 2 (5) | 1 (1) |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| **Relatives Risiko**<br>SE des logRR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 0,25<br>1,210<br>0,023; 2,679<br>0,2520 | |
| **Odds Ratio**<br>SE des logOR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 0,24<br>1,240<br>0,021; 2,737<br>0,2510 | |
| **Absolute Risikoreduktion**<br>SE der ARR<br>95 %-KI<br>p-Wert | -0,04<br>0,035<br>-0,104; 0,033<br>0,3065 | |
| **Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können von Baseline zu Monat 9** | | |
| Anzahl der Patienten in ES, n (%) | 42 (100) | 84 (100) |
| Responder, n (%) | 1 (2) | 0 (0) |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| **Relatives Risiko**<br>SE des logRR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 0,17<br>1,622<br>0,007; 4,053<br>0,2725 | |

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| **Odds Ratio**<br>SE des logOR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 0,16<br>1,644<br>0,007; 4,106<br>0,2710 | |
| **Absolute Risikoreduktion**<br>SE der ARR<br>95 %-KI<br>p-Wert | -0,03<br>0,029<br>-0,086; 0,028<br>0,3204 | |
| **Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können von Baseline zu Monat 12** | | |
| Anzahl der Patienten in ES, n (%) | 42 (100) | 81 (100) |
| Responder, n (%) | 1 (2) | 2 (2) |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| **Relatives Risiko**<br>SE des logRR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 1,04<br>1,210<br>0,097; 11,109<br>0,9760 | |
| **Odds Ratio**<br>SE des logOR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 1,04<br>1,240<br>0,091; 11,789<br>0,9760 | |
| **Absolute Risikoreduktion**<br>SE der ARR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 0,00<br>0,029<br>-0,056; 0,058<br>0,9759 | |
| **Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können von Baseline zu Monat 15** | | |
| Anzahl der Patienten in ES, n (%) | 34 (100) | 66 (100) |
| Responder, n (%) | 0 (0) | 1 (2) |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| **Relatives Risiko**<br>SE des logRR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 1,57<br>1,620<br>0,066; 37,475<br>0,7815 | |
| **Odds Ratio**<br>SE des logOR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 1,58<br>1,646<br>0,063; 39,828<br>0,7811 | |
| **Absolute Risikoreduktion**<br>SE der ARR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 0,01<br>0,027<br>-0,045; 0,061<br>0,7641 | |
| RCT = Randomized Controlled Trial, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der Population, | | |

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| ES = Efficacy Set, n = Anzahl der Responder/Patienten in ES, SE = Standard Error, RR = Relatives Risiko, KI = Konfidenzintervall, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion<br>Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.<br>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11] | | |

Es zeigte sich kein Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-115: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können –ITT-Population“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| **Studie CHERISH** | | |
| **N** | **42** | **84** |
| **Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können von Baseline zu Monat 6** | | |
| Responder, n (%) | 2 (5) | 1 (1) |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| **Relatives Risiko** | 0,25 | |
| SE des logRR | 1,210 | |
| 95 %-KI | 0,023; 2,679 | |
| p-Wert | 0,2520 | |
| **Odds Ratio** | 0,24 | |
| SE des logOR | 1,240 | |
| 95 %-KI | 0,021; 2,737 | |
| p-Wert | 0,2510 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | -0,04 | |
| SE der ARR | 0,035 | |
| 95 %-KI | -0,104; 0,033 | |
| p-Wert | 0,3065 | |
| **Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können von Baseline zu Monat 9** | | |
| Responder, n (%) | 1 (2) | 0 (0) |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| **Relatives Risiko** | 0,17 | |
| SE des logRR | 1,622 | |
| 95 %-KI | 0,007; 4,053 | |
| p-Wert | 0,2725 | |
| **Odds Ratio** | 0,16 | |
| SE des logOR | 1,644 | |
| 95 %-KI | 0,007; 4,106 | |
| p-Wert | 0,2710 | |

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| **Absolute Risikoreduktion** | -0,03 | |
| SE der ARR | 0,029 | |
| 95 %-KI | -0,086; 0,028 | |
| p-Wert | 0,3204 | |
| **Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können von Baseline zu Monat 12** | | |
| Responder, n (%) | 1 (2) | 2 (2) |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| **Relatives Risiko** | 1,00 | |
| SE des logRR | 1,210 | |
| 95 %-KI | 0,093; 10,716 | |
| p-Wert | 1,0000 | |
| **Odds Ratio** | 1,00 | |
| SE des logOR | 1,240 | |
| 95 %-KI | 0,088; 11,354 | |
| p-Wert | 1,0000 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | 0,00 | |
| SE der ARR | 0,029 | |
| 95 %-KI | -0,056; 0,056 | |
| p-Wert | 1,0000 | |
| **Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können von Baseline zu Monat 15** | | |
| Responder, n (%) | 1 (2) | 1 (1) |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| **Relatives Risiko** | 0,50 | |
| SE des logRR | 1,402 | |
| 95 %-KI | 0,032; 7,797 | |
| p-Wert | 0,6209 | |
| **Odds Ratio** | 0,49 | |
| SE des logOR | 1,427 | |
| 95 %-KI | 0,030; 8,098 | |
| p-Wert | 0,6212 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | -0,01 | |
| SE der ARR | 0,026 | |
| 95 %-KI | -0,064; 0,040 | |
| p-Wert | 0,6512 | |

Für Patienten, die keine Monat 6, 9, 12 oder 15-Bewertung aufwiesen, wurde die letzte verfügbare Beobachtung verwendet.

RCT = Randomized Controlled Trial, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Responder, SE = Standard Error, RR = Relatives Risiko, KI = Konfidenzintervall, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es ergeben sich keine abweichenden Ergebnisse in der ITT-Population. Es zeigte sich kein Behandlungsunterschied.

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.1.27 CHERISH: Veränderung des RULM-Scores – RCT

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

Tabelle 4-116: CHERISH – Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung des RULM-Scores“

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| CS4 CHERISH | Der RULM-Test dient der Beurteilung der Funktion der oberen Extremitäten bei nicht gehfähigen Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn [39].<br><br>Domänen: Die 20 Items umfassen (A) Erste Aktivität „Hebe deine Hände und Arme so hoch wie möglich“; bei weniger beweglichen Patienten „Kannst du deine Hände zu deinem Mund führen?“, (B) Hände vom Schoss zum Tisch bewegen, (C) Eine Linie nachzeichnen, (D) Spielsteine aufheben, (E) Den Spielstein in einen Becher auf dem Tisch oder auf Schulterhöhe legen, (F) Zur Seite greifen und den Spielstein berühren, (G) Drücken einer Drucktastenleuchte, (H) Papier reißen, (I) Öffnen einer Frischhaltedose, (J) Becher mit Gewicht von 200 g zum Mund heben, (K) Horizontales Bewegen eines Gewichts von 200 g auf dem Tisch, (L) Horizontales Bewegen von 500 g auf dem Tisch, (M) Diagonales Bewegen eines Gewichts auf dem Tisch, (N) Bewegen eines Gewichts von 500 g vom Schoß zum Tisch, (O) Beide Arme über den Kopf heben – Schulterabduktion, (P) Mit ausgestrecktem Arm 500 g über Schulterhöhe bringen – Schulterabduktion, (Q) Mit ausgestrecktem Arm 1 kg über Schulterhöhe bringen – Schulterabduktion, (R) Hand mit ausgestrecktem Arm über Schulterhöhe bewegen – Schulterflexion, (S) Mit ausgestrecktem Arm 500 g über Schulterhöhe bewegen – Schulterflexion, (T) Mit ausgestrecktem Arm 1 kg über Schulterhöhe bewegen – Schulterflexion<br><br>Scoring: Jedes der neun Items wird auf einer 3-Punkte-Skala unter Verwendung von 2 = normal (erreicht Ziel ohne jegliche Unterstützung), 1 = modifiziert, aber erreicht Ziel ohne Hilfe von einer anderen Person, und 0 = nicht in der Lage, das Ziel ohne Hilfe zu erreichen. Die Gesamtpunktzahl ergibt sich aus der Addition der Punkte der einzelnen Items (Gesamtscore von 0 – 18).<br><br>Aussagekraft: Ein höherer Score entspricht einer größeren Funktionalität.<br><br>Erhebungszeitraum: Es wurde die Veränderung des RULM-Scores zu Screening (entspricht Baseline, 2 Beurteilungen an zwei unterschiedlichen Tagen) und an Tag 169 (Monat 6), 274 (Monat 9), 365 (Monat 12) und 456 (Monat 15) erhoben.<br><br>Statistische Auswertung: Die statistische Auswertung basiert auf einer ANCOVA adjustiert für Baseline. |

*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 4-117: CHERISH – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung des RULM-Scores“ 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** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| C4 CHERISH | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung des RULM-Scores“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des RULM-Scores“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-118: CHERISH – Ergebnisse zu „Veränderung des RULM-Scores“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **BSC** | **Nusinersen** |
|---|---|---|
| **Studie CHERISH** | | |
| **N** | **42** | **84** |
| **Veränderung des RULM-Scores von Baseline zu Monat 6** | | |
| Anzahl der Patienten mit Monat 6-Bewertung | 41 (98) | 84 (100) |
| n | 41 | 83 |
| MW | 0,78 | 2,25 |
| SD | 2,734 | 3,084 |
| SE | 0,427 | 0,338 |
| Median | 1,00 | 2,00 |
| Min; Max | -4,0; 8,0 | -4,0; 14,0 |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| Hedges’ g | 0,50 | |
| 95 %-KI Hedges’ g | 0,115; 0,873 | |
| p-Wert Hedges’ g | **0,0106** | |
| LS MW[1] | 0,63 | 2,34 |
| SE[1] | 0,394 | 0,279 |

| | **BSC** | **Nusinersen** |
|---|---|---|
| Differenz der LS MW[1] | 1,71 | |
| SE der Differenz[1] | 0,482 | |
| 95 %-KI[1] | 0,758; 2,668 | |
| p-Wert[1] | **0,0005** | |
| **Veränderung des RULM-Scores von Baseline zu Monat 9** | | |
| Anzahl der Patienten mit Monat 9-Bewertung | 42 (100) | 84 (100) |
| n | 42 | 83 |
| MW | 1,14 | 3,04 |
| SD | 3,097 | 3,607 |
| SE | 0,478 | 0,396 |
| Median | 2,00 | 2,00 |
| Min; Max | -5,0; 7,0 | -3,0; 15,0 |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| Hedges' g | 0,55 | |
| 95 %-KI Hedges' g | 0,171; 0,926 | |
| p-Wert Hedges' g | **0,0044** | |
| LS MW[1] | 0,94 | 3,19 |
| SE[1] | 0,463 | 0,329 |
| Differenz der LS MW[1] | 2,25 | |
| SE der Differenz[1] | 0,569 | |
| 95 %-KI[1] | 1,122; 3,374 | |
| p-Wert[1] | **0,0001** | |
| **Veränderung des RULM-Scores von Baseline zu Monat 12** | | |
| Anzahl der Patienten mit Monat 12-Bewertung | 41 (98) | 77 (92) |
| n | 41 | 76 |
| MW | 1,02 | 3,71 |
| SD | 3,134 | 4,052 |
| SE | 0,490 | 0,465 |
| Median | 2,00 | 3,00 |
| Min; Max | -6,0; 7,0 | -6,0; 18,0 |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| Hedges' g | 0,71 | |
| 95 %-KI Hedges' g | 0,322; 1,104 | |
| p-Wert Hedges' g | **0,0003** | |
| LS MW[1] | 0,88 | 3,58 |
| SE[1] | 0,518 | 0,374 |
| Differenz der LS MW[1] | 2,70 | |
| SE der Differenz[1] | 0,639 | |
| 95 %-KI[1] | 1,432; 3,963 | |
| p-Wert[1] | **< 0,0001** | |

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| **Veränderung des RULM-Scores von Baseline zu Monat 15** | | |
| Anzahl der Patienten mit Monat 15-Bewertung | 34 (81) | 66 (79) |
| n | 34 | 65 |
| MW | 1,91 | 4,38 |
| SD | 2,906 | 4,866 |
| SE | 0,498 | 0,604 |
| Median | 3,00 | 4,00 |
| Min; Max | -5,0; 6,0 | -7,0; 18,0 |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| Hedges' g | 0,57 | |
| 95 %-KI Hedges' g | 0,151; 0,996 | |
| p-Wert Hedges' g | **0,0078** | |
| LS MW[1] | 0,76 | 4,10 |
| SE[1] | 0,604 | 0,436 |
| Differenz der LS MW[1] | 3,34 | |
| SE der Differenz[1] | 0,744 | |
| 95 %-KI[1] | 1,871; 4,818 | |
| p-Wert[1] | **< 0,0001** | |

[1] ANCOVA adjustiert für Baseline. Die Schätzer werden aus der Anpassung des ANCOVA-Modells für jeden der imputierten Datensätze bestimmt.

RULM = Revised Upper Limb Module, RCT = Randomized Controlled Trial, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Bewertung, (LS) MW = (least squares) Mittelwert, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, Min = Minimum, Max = Maximum, KI = Konfidenzintervall

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Für die „Veränderung des RULM-Scores" zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen Nusinersen und BSC ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Nusinersen zu allen Zeitpunkten (Monat 6: 0,50; 95 %-KI [0,115; 0,873]; p = 0,0106; Monat 9: 0,55; 95 %-KI [0,171; 0,926]; p = 0,0044; Monat 12: 0,71; 95 %-KI [0,322; 1,104]; p = 0,0003; Monat 15: Hedges' g = 0,57; 95 %-KI [0,151; 0,996]; p = 0,0078).

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

### 4.3.1.3.1.28 CHERISH: Veränderun des ACEND-Scores – RCT

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

Tabelle 4-119: CHERISH – Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung des ACEND-Scores“

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| CS4 CHERISH | Der ACEND wurde entwickelt, um die Auswirkungen schwerer neuromuskulärer Erkrankungen bei Kindern – einschließlich Kindern mit SMA – auf die Eltern bzw. betreuende Person zu quantifizieren [17]. In der vorliegenden Studie wurde eine validierte Version des Bogens in den relevanten Sprachen verwendet.<br><br><u>Domänen:</u> Dieses Bewertungsinstrument wird von den Eltern/Erziehungsberechtigten ausgefüllt und evaluiert anhand von 7 Domänen die Erfahrungen der Pflegepersonen mit der neuromuskulären Erkrankung. Aus den folgenden Domänen wird jeweils eine Antwort ausgewählt.<br><br>Domäne 1– Essen/Körperpflege/Ankleiden (6 Items):<br>(1) Isst Ihr Kind mit den Fingern? (2) Verwendet Ihr Kind zum Essen einen Löffel? (3) Kann Ihr Kind eine Tasse selbstständig heben und trinken? (4) Kann sich Ihr Kind die Hände gründlich waschen? (5) Zieht sich Ihr Kind die Socken und Schuhe selbst aus? (6) Zieht sich Ihr Kind sein Kleid, T-Shirt oder seinen Pullover selbst aus?<br><br>Domäne 2 – Sitzen/Spielen (5 Items):<br>(7) Kann Ihr Kind 1 – 15 Minuten auf einem Stuhl sitzen? (8) Kann Ihr Kind länger als 15 Minuten auf einem Stuhl sitzen? (9) Spielt Ihr Kind mit Spielsachen oder Gegenständen? (10) Greift Ihr Kind nach Spielsachen oder Gegenständen und nimmt sie sich? (11) Kann Ihr Kind zu Hause 10 Minuten lang sicher spielen?<br><br>Domäne 3 – Bewegung (5 Items):<br>(12) Kann sich Ihr Kind auf dem Bett zur Seite drehen/rollen? (13) Kann Ihr Kind aus dem Bett aufstehen und sich wieder hineinbegeben? (14) Kann Ihr Kind von einem Stuhl/von der Couch aufstehen und sich wieder hinsetzen? (15) Kommt Ihr Kind in die Badewanne und wieder heraus? (16) Kommt Ihr Kind ins Auto hinein und wieder heraus?<br><br>Domäne 4 – Fortbewegung (7 Items):<br>(17) Rollt, rutscht oder krabbelt Ihr Kind am Boden? (18) Geht Ihr Kind und hält sich dabei an Möbeln fest? (19) Kann Ihr Kind 10 Schritte oder mehr gehen? (20) Rutscht, krabbelt und/oder geht Ihr Kind die Treppen hinauf und/oder hinunter? (21) Kann sich Ihr Kind in einem Raum fortbewegen? (22) Kann sich Ihr Kind zwischen Räumen fortbewegen? (23) Kann sich Ihr Kind draußen auf holprigem, unebenem Untergrund fortbewegen?<br><br>Domäne 5 – Zeit (4 Items):<br>Aufgrund der Erkrankung meines Kindes ... (24) verpasse ich die Arbeit oder soziale Ereignisse oder komme zu spät. (25) kann ich mich nicht um andere Familienmitglieder kümmern. (26) habe ich weniger Zeit für meinen Partner/Ehepartner. (27) fahre ich nicht in den Urlaub.<br><br>Domäne 6 – Gefühle (9 Items):<br>Aufgrund der Erkrankung meines Kindes ... (28) fühle ich mich überfordert. (29) bin ich gestresst oder traurig. (30) habe ich das Gefühl, dass meine zwischenmenschlichen Beziehungen leiden. (31) habe ich den Eindruck, dass es in meiner Familie zu Spannungen oder |

Streit kommt. (32) habe ich den Eindruck, dass wir als Familie nur eingeschränkt Aktivitäten unternehmen können. (33) habe ich das Gefühl, dass Familienaktivitäten gestört werden. (34) habe ich den Eindruck, dass ich mein Kind nicht zu Ereignissen/Partys mitnehmen konnte. (35) fühle ich mich gefangen/eingesperrt. (36) mache ich mir Sorgen wegen der Schmerzen/Beschwerden meines Kindes.

Domäne 7 – Finanzielles (5 Items):
(37) Wie stark wirken sich die Arzttermine, die aufgrund der Erkrankung Ihres Kindes erforderlich sind, finanziell aus? (38) Wie stark wirken sich die Medikamente, die aufgrund der Erkrankung Ihres Kindes erforderlich sind, finanziell aus? (39) Wie stark wirken sich Extraausgaben für Ihr Kind oder die Pflege Ihres Kindes, die aufgrund der Erkrankung Ihres Kindes erforderlich sind, finanziell aus? (40) Wie stark wirken sich die Reisekosten für Termine bei Ärzten, die aufgrund der Erkrankung Ihres Kindes erforderlich sind, finanziell aus? (41) Wie stark hat sich die Erkrankung Ihres Kindes auf Ihr Haushaltseinkommen ausgewirkt? (z. B. frei genommen ohne Bezahlung)

Scoring: Die einzelnen Items werden auf einer 5- bzw. 6-Punkte-Skala mit einer Gesamtpunktzahl von 0 – 100 bewertet.

Aussagekraft: Je höher der Gesamtscore, desto geringer ist die Belastung der Eltern/des Erziehungsberechtigten.

Erhebungszeitraum: Es wurden die Veränderung von Screening (entspricht Baseline) und an Tag 169 (Monat 6) sowie 456 (Monat 15) erhoben.

Statistische Auswertung: Die statistische Auswertung basiert auf einer ANCOVA adjustiert für Baseline.

*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 4-120: CHERISH – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung des ACEND-Scores“ 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** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| C4 CHERISH | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung des ACEND-Scores“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des ACEND-Scores“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-121: CHERISH – Ergebnisse zu „Veränderung des ACEND-Scores“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **BSC** | **Nusinersen** |
|---|---|---|
| **Studie CHERISH** | | |
| **N** | **42** | **84** |
| **Veränderung des ACEND-Scores von Baseline zu Monat 6** | | |
| **Domäne 1 – Essen/Körperpflege/Ankleiden** | | |
| n | 41 | 83 |
| MW | -1,22 | 1,93 |
| SD | 15,666 | 14,826 |
| SE | 2,447 | 1,627 |
| Median | 3,33 | 0,00 |
| Min; Max | -43,3; 33,3 | -43,3; 40,0 |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| Hedges’ g | 0,21 | |
| 95 %-KI Hedges’ g | -0,167; 0,583 | |
| p-Wert Hedges’ g | 0,2773 | |
| LS MW[1] | -0,86 | 1,93 |
| SE[1] | 2,086 | 1,470 |
| Differenz der LS MW[1] | 2,79 | |
| SE der Differenz[1] | 2,551 | |
| 95 %-KI[1] | -2,26; 7,84 | |
| p-Wert[1] | 0,2754 | |
| **Domäne 2 – Sitzen/Spielen** | | |
| n | 41 | 83 |
| MW | -1,85 | -1,88 |
| SD | 17,529 | 15,622 |
| SE | 2,738 | 1,715 |
| Median | 0,00 | 0,00 |
| Min; Max | -32,0; 60,0 | -84,0; 36,0 |

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| Hedges' g | -0,00 | |
| 95 %-KI Hedges' g | -0,376; 0,373 | |
| p-Wert Hedges' g | 0,9934 | |
| LS MW[1] | -2,04 | -1,88 |
| SE[1] | 2,118 | 1,493 |
| Differenz der LS MW[1] | 0,16 | |
| SE der Differenz[1] | 2,592 | |
| 95 %-KI[1] | -4,97; 5,29 | |
| p-Wert[1] | 0,9499 | |
| **Domäne 3 – Bewegung** | | |
| n | 41 | 83 |
| MW | -1,24 | 1,45 |
| SD | 10,860 | 10,702 |
| SE | 1,696 | 1,175 |
| Median | 0,00 | 0,00 |
| Min; Max | -21,0; 24,0 | -28,0; 32,0 |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| Hedges' g | 0,25 | |
| 95 %-KI Hedges' g | -0,126; 0,625 | |
| p-Wert Hedges' g | 0,1926 | |
| LS MW[1] | -1,42 | 1,52 |
| SE[1] | 1,675 | 1,179 |
| Differenz der LS MW[1] | 2,94 | |
| SE der Differenz[1] | 2,050 | |
| 95 %-KI[1] | -1,12; 7,00 | |
| p-Wert[1] | 0,1545 | |
| **Domäne 4 – Fortbewegung** | | |
| n | 41 | 83 |
| MW | -1,88 | 3,14 |
| SD | 15,394 | 15,633 |
| SE | 2,404 | 1,716 |
| Median | 0,00 | 0,00 |
| Min; Max | -37,1; 34,3 | -34,5; 57,1 |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| Hedges' g | 0,32 | |
| 95 %-KI Hedges' g | -0,054; 0,698 | |
| p-Wert Hedges' g | 0,0937 | |
| LS MW[1] | -2,07 | 3,53 |
| SE[1] | 2,376 | 1,674 |

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| Differenz der LS MW[1]<br>SE der Differenz[1]<br>95 %-KI[1]<br>p-Wert[1] | 5,60<br>2,917<br>-0,18; 11,37<br>0,0575 | |
| **Domäne 5 – Zeit** | | |
| n | 41 | 82 |
| MW<br>SD<br>SE<br>Median<br>Min; Max | 3,81<br>16,995<br>2,654<br>0,00<br>-43,8; 37,5 | -0,38<br>17,633<br>1,947<br>0,00<br>-37,5; 50,0 |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| Hedges' g<br>95 %-KI Hedges' g<br>p-Wert Hedges' g | -0,24<br>-0,616; 0,136<br>0,2109 | |
| LS MW[1]<br>SE[1] | 2,59<br>2,394 | -0,06<br>1,688 |
| Differenz der LS MW[1]<br>SE der Differenz[1]<br>95 %-KI[1]<br>p-Wert[1] | -2,65<br>2,935<br>-8,46; 3,16<br>0,3684 | |
| **Domäne 6 – Gefühle** | | |
| n | 41 | 82 |
| MW<br>SD<br>SE<br>Median<br>Min; Max | 1,02<br>13,040<br>2,037<br>0,00<br>19,4; 36,1 | -1,05<br>13,613<br>1,503<br>0,00<br>-58,3; 30,6 |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| Hedges' g<br>95 %-KI Hedges' g<br>p-Wert Hedges' g | -0,15<br>-0,529; 0,222<br>0,4226 | |
| LS MW[1]<br>SE[1] | 0,87<br>2,033 | -0,94<br>1,439 |
| Differenz der LS MW[1]<br>SE der Differenz[1]<br>95 %-KI[1]<br>p-Wert[1] | -1,81<br>2,493<br>-6,75; 3,12<br>0,4687 | |

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| **Domäne 7 – Finanzielles** | | |
| n | 41 | 83 |
| MW | -3,05 | -1,33 |
| SD | 14,269 | 18,513 |
| SE | 2,228 | 2,032 |
| Median | 0,00 | 0,00 |
| Min; Max | -35,0; 30,0 | -65,0; 30,0 |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| Hedges' g | 0,10 | |
| 95 %-KI Hedges' g | -0,275; 0,474 | |
| p-Wert Hedges' g | 0,6014 | |
| LS MW[1] | -2,61 | -1,32 |
| SE[1] | 2,555 | 1,804 |
| Differenz der LS MW[1] | 1,29 | |
| SE der Differenz[1] | 3,129 | |
| 95 %-KI[1] | -4,91; 7,48 | |
| p-Wert[1] | 0,6820 | |
| **Veränderung des ACEND-Scores von Baseline zu Monat 15** | | |
| **Domäne 1 – Essen/Körperpflege/Ankleiden** | | |
| n | 34 | 65 |
| MW | -1,08 | 4,92 |
| SD | 14,465 | 16,906 |
| SE | 2,481 | 2,097 |
| Median | -1,67 | 3,33 |
| Min; Max | -36,7; 26,7 | -50,0; 46,7 |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| Hedges' g | 0,37 | |
| 95 %-KI Hedges' g | -0,047; 0,790 | |
| p-Wert Hedges' g | 0,0817 | |
| LS MW[1] | -0,02 | 5,30 |
| SE[1] | 2,410 | 1,751 |
| Differenz der LS MW[1] | 5,32 | |
| SE der Differenz[1] | 2,966 | |
| 95 %-KI[1] | -0,56; 11,20 | |
| p-Wert[1] | 0,0759 | |

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| **Domäne 2 – Sitzen/Spielen** | | |
| n | 34 | 65 |
| MW | -6,97 | -1,35 |
| SD | 18,727 | 12,516 |
| SE | 3,212 | 1,552 |
| Median | -4,00 | 0,00 |
| Min; Max | -72,0; 52,0 | -36,0; 44,0 |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| Hedges' g | 0,38 | |
| 95 %-KI Hedges' g | -0,043; 0,794 | |
| p-Wert Hedges' g | 0,0785 | |
| LS MW[1] | -7,09 | -0,83 |
| SE[1] | 2,293 | 1,543 |
| Differenz der LS MW[1] | 6,27 | |
| SE der Differenz[1] | 2,761 | |
| 95 %-KI[1] | 0,78; 11,75 | |
| p-Wert[1] | **0,0255** | |
| **Domäne 3 – Bewegung** | | |
| n | 34 | 65 |
| MW | -6,24 | 2,34 |
| SD | 10,115 | 14,886 |
| SE | 1,735 | 1,846 |
| Median | -8,00 | 0,00 |
| Min; Max | -28,0; 16,0 | -32,0; 52,0 |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| Hedges' g | 0,64 | |
| 95 %-KI Hedges' g | 0,211; 1,060 | |
| p-Wert Hedges' g | **0,0033** | |
| LS MW[1] | -6,57 | 1,64 |
| SE[1] | 2,165 | 1,592 |
| Differenz der LS MW[1] | 8,21 | |
| SE der Differenz[1] | 2,683 | |
| 95 %-KI[1] | 2,89; 13,53 | |
| p-Wert[1] | **0,0028** | |
| **Domäne 4 – Fortbewegung** | | |
| n | 34 | 65 |
| MW | -4,12 | 5,08 |
| SD | 20,425 | 18,321 |
| SE | 3,503 | 2,272 |
| Median | -2,86 | 2,86 |

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| Min; Max | -51,4; 37,1 | -42,9; 48,6 |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| Hedges' g | 0,48 | |
| 95 %-KI Hedges' g | 0,061; 0,902 | |
| p-Wert Hedges' g | **0,0248** | |
| LS MW[1] | -4,24 | 5,46 |
| SE[1] | 3,050 | 2,175 |
| Differenz der LS MW[1] | 9,70 | |
| SE der Differenz[1] | 3,753 | |
| 95 %-KI[1] | 2,26; 17,14 | |
| p-Wert[1] | **0,0111** | |
| **Domäne 5 – Zeit** | | |
| n | 34 | 65 |
| MW | -1,65 | -5,10 |
| SD | 16,378 | 19,915 |
| SE | 2,809 | 2,470 |
| Median | 0,00 | -6,25 |
| Min; Max | -37,5; 37,5 | -50,0; 31,3 |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| Hedges' g | -0,18 | |
| 95 %-KI Hedges' g | -0,598; 0,233 | |
| p-Wert Hedges' g | 0,3889 | |
| LS MW[1] | -2,66 | -3,20 |
| SE[1] | 2,787 | 2,081 |
| Differenz der LS MW[1] | -0,54 | |
| SE der Differenz[1] | 3,499 | |
| 95 %-KI[1] | -7,48; 6,40 | |
| p-Wert[1] | 0,8781 | |
| **Domäne 6 – Gefühle** | | |
| n | 34 | 65 |
| MW | -0,82 | 0,34 |
| SD | 15,146 | 15,748 |
| SE | 2,597 | 1,953 |
| Median | 0,00 | 0,00 |
| Min; Max | -33,3; 33,3 | -52,8; 44,4 |

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| Hedges' g | 0,07 | |
| 95 %-KI Hedges' g | -0,341; 0,489 | |
| p-Wert Hedges' g | 0,7254 | |
| LS MW[1] | -1,25 | 0,35 |
| SE[1] | 2,303 | 1,698 |
| Differenz der LS MW[1] | 1,59 | |
| SE der Differenz[1] | 2,835 | |
| 95 %-KI[1] | -4,03; 7,22 | |
| p-Wert[1] | 0,5755 | |
| **Domäne 7 – Finanzielles** | | |
| n | 34 | 65 |
| MW | 2,21 | 1,62 |
| SD | 12,321 | 15,789 |
| SE | 2,113 | 1,958 |
| Median | 0,00 | 0,00 |
| Min; Max | -20,0; 40,0 | -35,0; 45,0 |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| Hedges' g | -0,04 | |
| 95 %-KI Hedges' g | -0,455; 0,375 | |
| p-Wert Hedges' g | 0,8499 | |
| LS MW[1] | 2,75 | 0,87 |
| SE[1] | 2,296 | 1,728 |
| Differenz der LS MW[1] | -1,88 | |
| SE der Differenz[1] | 2,899 | |
| 95 %-KI[1] | -7,63; 3,87 | |
| p-Wert[1] | 0,5179 | |

Der fehlende Patient in der der Domäne „Gefühle" und „Zeit" beendete einen Teil des Fragebogens nicht.

Skala: 0 (maximale Belastung) bis 100 (am wenigsten belastet). Eine positive Veränderung von Baseline zeigt eine Verringerung der Belastung auf die Betreuer. Eine negative Veränderung von Baseline zeigt einen Anstieg der Belastung auf die Betreuer.

[1] ANCOVA adjustiert für Baseline. Die Schätzer werden aus der Anpassung des ANCOVA-Modells für jeden der imputierten Datensätze bestimmt.

ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, RCT = Randomized Controlled Trial, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Bewertung, (LS) MW = (least squares) Mittelwert, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, Min = Minimum, Max = Maximum, KI = Konfidenzintervall

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigte sich kein Behandlungsunterschied nach 6-monatiger Behandlung zwischen Nusinersen und BSC. Nach 15 Monaten zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Nusinersen in den Domänen Bewegung (Hedges' g = 0,64; 95 %-KI [0,211; 1,060]; p = 0,0033) und Fortbewegung (Hedges' g = 0,48; 95 %-KI [0,061; 0,902]; p = 0,0248).

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.1.29 CHERISH: Veränderung des PedsQL-Scores – RCT

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

Tabelle 4-122: CHERISH – Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung des PedsQL-Scores“

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| CS4 CHERISH | Für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde die PedsQL Version 4.0 und das Neuromuscular Module 3.0 verwendet [43]. Der PedsQL wurde unter anderem für Kinder mit neuromuskulären Erkrankungen im Alter von 2 bis 18 Jahren – insbesondere SMA – entwickelt [44].<br>Der PedsQL 4.0 und 3.0 liegt in mehreren Versionen vor. In der Studie wurde ein Fragebogen für Kleinkinder (2 – 4 Jahre, ausschließlich Elternfragebogen PedsQL 3.0), jüngere Kinder (5 – 7 Jahre), ältere Kinder (8 – 12 Jahren) und Jugendliche (13 – 18 Jahre) verwendet. Für alle Altersklassen mit Ausnahme der Altersgruppe von 2 – 4 Jahren stehen sowohl Fragebögen für das Kind als auch für die Eltern zur Verfügung.<br><br><u>Domänen PedsQL 4.0:</u> Der PedsQL 4.0 bewertet die letzten vier Wochen und umfasst 23 Items in den folgenden Bereichen: (1) Körperlicher Bereich (8 Items), (2) Emotionaler Bereich (5 Items), (3) Sozialer Bereich (5 Items) und (4) Schule/Kindergarten (5 Items).<br><br><u>Scoring PedsQL 4.0:</u> Diese werden anhand einer 5-Punkte-Likert-Skala mit 0 = nie ein Problem, 1 = fast nie ein Problem, 2 = manchmal ein Problem, 3 = häufig ein Problem, 4 = fast immer ein Problem bewertet. Die Items werden entgegengesetzt bewertet und linear auf einer 0 – 100-Skala transformiert – hierbei entspricht 0 = 100, 1 = 75, 2 = 50, 3 = 25, 4 = 0. Der Gesamtscore ergibt sich aus der Summe der Items geteilt durch die Anzahl der beantworteten Items.<br><br><u>Domänen und Scoring PedsQL 3.0:</u> Der PedsQL 3.0 beinhaltet 25 Items und ergänzt die allgemeinen Skalen das PedsQL 4.0. Das Modul wurde speziell für die Beurteilung der Patientenwahrnehmung von krankheitsrelevanten Tätigkeiten entwickelt. Die 25-Item-Skala umfasst drei Subskalen: (1) neuromuskuläre Erkrankung des Kindes (17 Items zu Krankheitsfortschritt und assoziierten Symptomen), (2) Kommunikation (3 Items zur Kommunikationsfähigkeit der Patienten mit Ärzten und anderen bzgl. ihrer Erkrankung) und (3) Möglichkeiten der Familie (5 Items zu finanzieller und sozialer Unterstützung). Für Kinder von 2 – 4 Jahren ist ausschließlich ein Elternfragebogen vorhanden. Das Format, die Aufteilung der Likert-Skala und die Bewertungsmethode entspricht dem des PedsQL 4.0, so dass auch hier ein höherer Gesamtscore auf eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität hinweist [44; 45].<br><br><u>Aussagekraft:</u> Je höher der Gesamtscore ist, desto besser ist die Lebensqualität.<br><br><u>Erhebungszeitraum:</u> Es wurde die Veränderung von Screening (entspricht Baseline) und an Tag 169 (Monat 6), 274 (Monat 9), 365 (Monat 12) und 456 (Monat 15) erhoben.<br><br><u>Statistische Auswertung:</u> Die statistische Auswertung basiert auf einer ANCOVA adjustiert für Baseline. |

*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 4-123: CHERISH – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung des PedsQL-Scores“ 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** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| C4 CHERISH | niedrig | Ja | ja | ja | Ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung des PedsQL-Scores“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des PedsQL-Scores“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-124: CHERISH – Ergebnisse zu „Veränderung des PedsQL-Scores – Beurteilung durch die Patienten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Monat** | **6** | **9** | **12** | **15** |
|---|---|---|---|---|
| **Item** | ***BSC/Nusinersen (N = 42/84*)**<br>**Anzahl der Patienten mit Fragebogen (n)**<br>**Rücklaufquote der Fragebögen (%)**<br>**p-Wert Hedges‘ g** | | | |
| **Studie CHERISH** | | | | |
| **PedsQL Generic Core 4.0** | | | | |
| Körperlicher Bereich | 8/21<br>19 %/25 %<br>p = 0,0682 | 8/20<br>19 %/24 %<br>p = 0,3464 | 8/15<br>19 %/18 %<br>p = 0,3555 | 5/12<br>12 %/14 %<br>p = 0,5319 |
| Emotionaler Bereich | 8/21<br>19 %/25 %<br>p = 0,0751 | 8/20<br>19 %/24 %<br>p = 0,5748 | 8/15<br>19 %/18 %<br>p = 0,3075 | 5/12<br>12 %/14 %<br>p = 0,2241 |
| Sozialer Bereich | 8/21<br>19 %/25 %<br>p = 0,0491 | 8/20<br>19 %/24 %<br>**p = 0,0377** | 8/15<br>19 %/ 18 %<br>p = 0,5517 | 5/12<br>12 %/14 %<br>p = 0,6028 |
| Schule/Kindergarten | 8/20<br>19 %/24 %<br>p = 0,1392 | 8/20<br>19 %/24 %<br>**p = 0,0162** | 8/15<br>19 %/ 18 %<br>p = 0,1316 | 5/12<br>12 % / 14 %<br>**p = 0,0398** |
| Gesamtscore | 8/21<br>19 %/25 %<br>**p = 0,0343** | 8/20<br>19 %/24 %<br>p = 0,0619 | 8/15<br>19 %/18 %<br>p = 0,2581 | 5/12<br>12 %/14 %<br>p = 0,2853 |
| **PedsQL 3.0 (Neuromuscular module)** | | | | |
| Neuromuskuläre Erkrankung | 8/21<br>19 %/25 %<br>p = 0,7368 | 8/20<br>19 %/24 %<br>p = 0,5568 | 8/15<br>19 %/18 %<br>p = 0,2511 | 5/12<br>12 %/14 %<br>p = 0,2122 |
| Kommunikation | 0/3<br>0 %/4 %<br>p = n/a | 0/3<br>0 %/4 %<br>p = n/a | 0/2<br>0%/2%<br>p = n/a | 0/2<br>0 %/2 %<br>p = n/a |
| Möglichkeiten der Familie | 0/3<br>0 %/4 %<br>p = n/a | 0/3<br>0 %/ 4%<br>p = n/a | 0/2<br>0 %/2%<br>p = n/a | 0/2<br>0 %/2 %<br>p = n/a |
| Gesamtscore | 8/21<br>19 %/25 %<br>p = 0,6864 | 18/20<br>9 %/24 %<br>p = 0,6459 | 8/15<br>19 %/18 %<br>p = 0,2542 | 5/12<br>12 %/14 %<br>p = 0,2442 |
| PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory, n = Anzahl der Patienten mit Fragebogen, n/a = not applicable<br>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11] | | | | |

Es zeigten sich signifikanten Ergebnisse bei den Fragebögen der Kinder in den Bereichen Schule/Kindergarten zu Monat 9 und 15, im sozialen Bereich zu Monat 9 und im

Gesamtscore zu Monat 6, jedoch mit einer geringen Rücklaufquote an Fragebögen (Tabelle 4-124). Aufgrund der geringen Rücklaufquote < 70 % der Fragebögen werden die umfassenden Daten in Modul 5 dargestellt.

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.1.30 CHERISH: Häufigkeit von Hospitalisierungen – RCT

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

Tabelle 4-125: CHERISH – Operationalisierung des Endpunktes „Häufigkeit von Hospitalisierungen“

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| CS4 CHERISH | Es wurde die Häufigkeit von UEs durch ein verblindetes Komitee erfasst, um jene Ereignisse zu definieren, die als krankheitsbezogen angesehen werden. Es wurde hierbei erfasst, inwieweit ein Ereignis schwerwiegend war. Dies beinhaltete die Beurteilung, ob ein stationärer Krankenhausaufenthalt erforderlich war oder der Krankenhausaufenthalt verlängert wurde.<br><br>Erhebungszeitraum: Das Auftreten von Hospitalisierungen wurde über die gesamte Studiendauer erfasst.<br><br>Statistische Auswertung: Die Auswertung erfolgte anhand einer negativen Binomial-Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategoriale Variable. |

*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 4-126: CHERISH – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Häufigkeit von Hospitalisierungen“ 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** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CS4 CHERISH | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Häufigkeit von Hospitalisierungen“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit von Hospitalisierungen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-127: CHERISH – Ergebnisse zu „Häufigkeit von Hospitalisierungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **BSC** | **Nusinersen** |
|---|---|---|
| **Studie CHERISH** | | |
| **N** | **42** | **84** |
| **Häufigkeit von Hospitalisierungen** | | |
| MW | 0,4 | 0,1 |
| SD | 0,82 | 0,40 |
| SE | 0,13 | 0,04 |
| Median | 0,0 | 0,0 |
| Min; Max | 0; 4 | 0; 2 |
| **Gesamtzahl an Ereignissen** | 16 | 11 |
| **Patientenjahre** | 51,0 | 101,3 |
| **Nicht adjustierte jährliche Rate**[1] | 0,314 | 0,109 |
| **Adjustierte jährliche Rate**[2] | 0,313 | 0,109 |
| 95 %-KI | 0,165; 0,592 | 0,056; 0,210 |
| **Rate Ratio (Nusinersen/BSC)** | 0,348 | |
| 95 %-KI | 0,139; 0,870 | |
| SE der Rate Ratio | 0,468 | |
| p-Wert[2] | **0,0239** | |

[1] Die nicht adjustierte jährliche Rate ist die Gesamtzahl der Ereignisse, die während der Studie für alle Patienten auftraten geteilt durch die Gesamtzahl der Patientenjahre des Follow-up.

[2] Basierend auf einer negativen Binomial-Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategoriale Variable.

RCT = Randomized Controlled Trial, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, Min = Minimum, Max = Maximum, KI = Konfidenzintervall

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Für die Häufigkeit von Hospitalisierungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied der Behandlungsarme zugunsten von Nusinersen mit einer Rate Ratio von 0,348 (95 %-KI [0,139; 0,870]; p = 0,0239).

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.1.31 CHERISH: Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-128: CHERISH – Operationalisierung des Endpunktes „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse“

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| CS4 CHERISH | Alle unerwünschten Ereignisse, die in die SOC der „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ als primäre SOC oder sekundäre SOC und als schwerwiegend eingestuft wurden, wurden als Ereignisse gewertet. Seltene Ereignisse in den SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Untersuchungen“ (falls vorhanden) könnten anhand dieses Vorgehens nicht berücksichtigt werden. Um diese Ereignisse zu identifizieren, wurde eine detaillierte Bewertung der UEs durchgeführt.<br><br>Erhebungszeitraum: Die Erfassung von schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen erfolgte während des gesamten Studienzeitraums.<br><br>Statistische Auswertung: Basierend auf einer negativen Binomial-Regression adjustiert für Alter bei Symptombeginn und Krankheitsdauer bei Screening. |

*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 4-129: CHERISH – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse“ 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** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CS4 CHERISH | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen

Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Häufigkeit von Hospitalisierungen“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-130: CHERISH – Ergebnisse zu „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **BSC** | **Nusinersen** |
|---|---|---|
| **Studie CHERISH** | | |
| **N** | **42** | **84** |
| **Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse** | | |
| n (%) | 42 (100) | 84 (100) |
| **Anzahl schwerwiegender respiratorischer Ereignisse pro Patient** | | |
| MW | 0,3 | 0,1 |
| SD | 0,82 | 0,46 |
| SE | 0,13 | 0,05 |
| Median | 0,0 | 0,0 |
| Min; Max | 0; 4 | 0; 3 |
| **Gesamtzahl an Ereignissen** | 14 | 11 |
| **Patientenjahre** | 51,0 | 101,3 |
| **Nicht adjustierte jährliche Rate**[1] | 0,275 | 0,109 |
| **Adjustierte jährliche Rate**[2] | 0,274 | 0,109 |
| 95 %-KI | 0,127; 0,591 | 0,053; 0,222 |
| **Rate Ratio (Nusinersen/BSC)** | 0,398 | |
| 95 %-KI | 0,139; 1,138 | |
| SE der Rate Ratio | 0,536 | |
| p-Wert | 0,0857 | |

[1] Die nicht adjustierte jährliche Rate ist die Gesamtzahl der Ereignisse, die während der Studie für alle Patienten auftraten geteilt durch die Gesamtzahl der Patientenjahre des Follow-up.

[2] Basierend auf einer negativen Binomial-Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategoriale Variable.

RCT = Randomized Controlled Trial, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, Min = Minimum, Max = Maximum, KI = Konfidenzintervall, SE =Standard Error

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Für die Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-131: CHERISH – Ergebnisse zu „Schwerwiegender respiratorischer Ereignisse gemäß preferred term“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **BSC** | | **Nusinersen** | |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | Ereignisse (%) | n (%) | Ereignisse (%) |
| **Studie CHERISH** | | | | |
| **N** | **42** | | **84** | |
| **Schwerwiegender respiratorischer Ereignisse gemäß preferred term** | | | | |
| Anzahl der Patienten mit schwerwiegendem Ereignis | 12 (29) | 23 (100) | 14 (17) | 18 (100) |
| Anzahl der Patienten mit schwerwiegendem respiratorischem Ereignis | 9 (21) | 14 (61) | 8 (10) | 11 (61) |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | 3 (7) | 4 (17) | 2 (2) | 2 (11) |
| Atemnot | 2 (5) | 3 (13) | 2 (2) | 2 (11) |
| Respiratorisches Versagen | 1 (2) | 1 (4) | 0 (0) | 0 (0) |
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | 8 (19) | 10 (43) | 8 (10) | 9 (50) |
| Pneumonie | 6 (14) | 6 (26) | 2 (2) | 3 (17) |
| Bronchitis | 1 (2) | 1 (4) | 1 (1) | 1 (6) |
| adenovirale Pneumonie | 1 (2) | 1 (4) | 0 (0) | 0 (0) |
| Pneumonie (Parainfluenza) | 1 (2) | 1 (4) | 0 (0) | 0 (0) |
| RSV-Infektion | 1 (2) | 1 (4) | 0 (0) | 0 (0) |
| Parainfluenza (Infektion) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1) | 1 (6) |
| virale Pneumonie | 0 (0) | 0 (0) | 3 (4) | 3 (17) |
| Bronchitis mit RSV | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1) | 1 (6) |

Jeder Patient wurde nur einmal innerhalb jeder SOC und preferred term gezählt.
Die preferred terms sind nach Auftreten in der Nusinersen-Gruppe absteigend aufgelistet.
RCT = Randomized Controlled Trial, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, RSV = Respiratory Syncytial Virus
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

SOC – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Mehr Patienten der BSC-Gruppe erlitten Atemnot [2 Patienten (5 %)] im Vergleich zu Nusinersen [2 Patienten (2 %)]. Keiner der Nusinersen-behandelten Patienten erlitt ein respiratorisches Versagen, wohingegen ein Patient unter BSC ein solches Ereignis erlitt.

SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Die Patienten der BSC-Gruppe erlitten beispielsweise eine Pneumonie [6 Patienten (12 %)], eine Pneumonie [6 Patienten (14 %)] oder eine Bronchitis [1 Patient (2 %)]. Unter Nusinersen-Behandlung erlitten lediglich 2 Patienten (2 %) eine Pneumonie und 1 Patient (1 %) eine Bronchitis.

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.1.32 CHERISH: Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-132: CHERISH – Operationalisierung des Endpunktes „UEs“

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| CS4<br>CHERISH | Für die Auswertung der Verträglichkeit von Nusinersen wurde die Safety Population herangezogen. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis/Scheinintervention unter BSC erhalten haben. Als UE galt jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, welches während der klinischen Studie auftrat oder sich verschlechterte. Es musste nicht zwingend ein kausaler Zusammenhang zur Studienmedikation bestehen. Ein UE konnte demzufolge jegliches unangenehme und ungewollte körperliche Anzeichen, Symptom oder auch ein Laborparameter sein, welches während der Studie auftrat oder sich verschlechterte, unabhängig davon, ob dies mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht werden konnte.<br>Die Erfassung von UEs erfolgte gemäß den folgenden Annahmen:<br>• Das 1. UE trat vor der ersten Dosis auf, das 2. UE trat bei oder nach der 1. Dosis auf und der Schweregrad stieg: nur das 2. UE wurde gezählt.<br>• Das 1. UE trat vor der ersten Dosis auf, das 2. UE trat bei oder nach der 1. Dosis auf und der Schweregrad sank: keines der UEs wurde gezählt.<br>• Beide UEs traten bei oder nach der 1. Dosis auf: war die Schwere des 2. UEs höher als die Schwere des 1. UEs, so zählten beide UEs. Verringerte sich die Schwere, wurde nur das 1. UE gewertet.<br><br>Alle erfassten UEs wurden ebenfalls nach Systemorganklasse gemäß MedDRA (Version 16.1) klassifiziert.<br><br><u>Erhebungszeitraum:</u> Die Erfassung der Anzahl und des Anteils von UEs erfolgte während des gesamten Studienzeitraums.<br><br><u>Statistische Auswertung:</u> Auf Basis der Vierfeldertafel wurden das OR, das RR und die ARR berechnet. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde entsprechend der methodischen Empfehlungen des IQWiG eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen angewendet. |

*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 4-133: CHERISH – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „UEs“ 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** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CS4 CHERISH | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „UEs“ ist somit „niedrig“.

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

Tabelle 4-134: CHERISH – Ergebnisse für „UEs“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **BSC** | **Nusinersen** |
|---|---|---|
| **Studie CHERISH** | | |
| **N** | **42** | **84** |
| **Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE** | | |
| n (%) | 42 (100) | 78 (93) |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| **Relatives Risiko** | 0,93 | |
| SE des logRR | 0,035 | |
| 95 %-KI | 0,872; 1,001 | |
| p-Wert | 0,0547 | |
| **Odds Ratio** | 0,14 | |
| SE des logOR | 1,480 | |
| 95 %-KI | 0,008; 2,584 | |
| p-Wert | 0,1873 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | -0,06 | |
| SE der ARR | 0,033 | |
| 95 %-KI | -0,130; 0,000 | |

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| p-Wert | 0,0504 | |
| **Anzahl der Patienten mit milden UEs** | | |
| n (%) | 19 (45) | 39 (46) |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| **Relatives Risiko** | 1,03 | |
| SE des logRR | 0,206 | |
| 95 %-KI | 0,685; 1,538 | |
| p-Wert | 0,8998 | |
| **Odds Ratio** | 1,05 | |
| SE des logOR | 0,379 | |
| 95 %-KI | 0,499; 2,207 | |
| p-Wert | 0,8994 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | 0,01 | |
| SE der ARR | 0,094 | |
| 95 %-KI | -0,173; 0,196 | |
| p-Wert | 0,8994 | |
| **Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs** | | |
| n (%) | 23 (55) | 39 (46) |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| **Relatives Risiko** | 0,85 | |
| SE des logRR | 0,183 | |
| 95 %-KI | 0,593; 1,213 | |
| p-Wert | 0,3664 | |
| **Odds Ratio** | 0,72 | |
| SE des logOR | 0,379 | |
| 95 %-KI | 0,340; 1,506 | |
| p-Wert | 0,3785 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | -0,08 | |
| SE der ARR | 0,094 | |
| 95 %-KI | -0,268; 0,101 | |
| p-Wert | 0,3760 | |
| **Anzahl der Patienten mit schweren UEs** | | |
| n (%) | 3 (7) | 4 (5) |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| **Relatives Risiko** | 0,67 | |
| SE des logRR | 0,740 | |
| 95 %-KI | 0,156; 2,843 | |
| p-Wert | 0,5837 | |

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| **Odds Ratio** | 0,65 | |
| SE des logOR | 0,788 | |
| 95 %-KI | 0,139; 3,048 | |
| p-Wert | 0,5848 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | -0,02 | |
| SE der ARR | 0,046 | |
| 95 %-KI | -0,114; 0,066 | |
| p-Wert | 0,6050 | |

Definition UEs:

Mild: Keine Einschränkung der üblichen Aktivitäten

Moderat: Gewisse Einschränkung der üblichen Aktivitäten

Schwer: Unfähigkeit üblichen Aktivitäten nachzugehen

Wenn ein Patient mehr als einmal ein UE berichtete, wurde der höchste Schweregrad für dieses UE berichtet. Die Patienten werden nur einmal in jeder Kategorie gezählt.

UE = unerwünschtes Ereignis, RCT = Randomized Controlled Trial, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit UE, SE = Standard Error, RR = Relatives Risiko, KI = Konfidenzintervall, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es trat kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf Patienten mit UEs (gesamt), Patienten mit milden UEs, Patienten mit moderaten oder schweren UEs sowie Patienten mit schweren UEs auf.

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Im Folgenden werden UEs gemäß SOC dargestellt.

Tabelle 4-135: CHERISH – Ergebnisse für „UEs gemäß SOC“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **BSC** | **Nusinersen** |
|---|---|---|
| **Studie CHERISH** | | |
| **N** | **42** | **84** |
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen, n (%)** | 35 (83) | 63 (75) |
| **Relatives Risiko** | 0,90 | |
| SE des logRR | 0,093 | |
| 95 %-KI | 0,749; 1,081 | |
| p-Wert | 0,2595 | |
| **Odds Ratio** | 0,60 | |
| SE des logOR | 0,485 | |
| 95 %-KI | 0,232; 1,551 | |
| p-Wert | 0,2919 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | -0,08 | |
| SE der ARR | 0,074 | |
| 95 %-KI | -0,229; 0,063 | |
| p-Wert | 0,2628 | |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, n (%)** | 18 (43) | 38 (45) |
| **Relatives Risiko** | 1,06 | |
| SE des logRR | 0,215 | |
| 95 %-KI | 0,693; 1,608 | |
| p-Wert | 0,8013 | |
| **Odds Ratio** | 1,10 | |
| SE des logOR | 0,381 | |
| 95 %-KI | 0,522; 2,325 | |
| p-Wert | 0,7999 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | 0,02 | |
| SE der ARR | 0,094 | |
| 95 %-KI | -0,160; 0,207 | |
| p-Wert | 0,7994 | |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, n (%)** | 17 (40) | 37 (44) |
| **Relatives Risiko** | 1,09 | |
| SE des logRR | 0,224 | |
| 95 %-KI | 0,702; 1,688 | |
| p-Wert | 0,7057 | |
| **Odds Ratio** | 1,16 | |
| SE des logOR | 0,384 | |
| 95 %-KI | 0,546; 2,455 | |
| p-Wert | 0,7026 | |

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| **Absolute Risikoreduktion** | 0,04 | |
| SE der ARR | 0,093 | |
| 95 %-KI | -0,147; 0,218 | |
| p-Wert | 0,7013 | |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, n (%)** | 17 (40) | 35 (42) |
| **Relatives Risiko** | 1,03 | |
| SE des logRR | 0,227 | |
| 95 %-KI | 0,659; 1,607 | |
| p-Wert | 0,8985 | |
| **Odds Ratio** | 1,05 | |
| SE des logOR | 0,384 | |
| 95 %-KI | 0,494; 2,232 | |
| p-Wert | 0,8982 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | 0,01 | |
| SE der ARR | 0,093 | |
| 95 %-KI | -0,170; 0,194 | |
| p-Wert | 0,8980 | |
| **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, n (%)** | 13 (31) | 30 (36) |
| **Relatives Risiko** | 1,15 | |
| SE des logRR | 0,273 | |
| 95 %-KI | 0,676; 1,970 | |
| p-Wert | 0,6002 | |
| **Odds Ratio** | 1,24 | |
| SE des logOR | 0,404 | |
| 95 %-KI | 0,561; 2,736 | |
| p-Wert | 0,5954 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | 0,05 | |
| SE der ARR | 0,088 | |
| 95 %-KI | -0,126; 0,221 | |
| p-Wert | 0,5903 | |
| **Erkrankungen des Nervensystems, n (%)** | 7 (17) | 30 (36) |
| **Relatives Risiko** | 2,14 | |
| SE des logRR | 0,375 | |
| 95 %-KI | 1,028; 4,467 | |
| p-Wert | **0,0420** | |
| **Odds Ratio** | 2,78 | |
| SE des logOR | 0,473 | |
| 95 %-KI | 1,100; 7,013 | |
| p-Wert | **0,0306** | |

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| **Absolute Risikoreduktion** | 0,19 | |
| SE der ARR | 0,078 | |
| 95 %-KI | 0,038; 0,343 | |
| p-Wert | **0,0143** | |
| **Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, n (%)** | 5 (12) | 26 (31) |
| **Relatives Risiko** | 2,60 | |
| SE des logRR | 0,450 | |
| 95 %-KI | 1,076; 6,284 | |
| p-Wert | **0,0338** | |
| **Odds Ratio** | 3,32 | |
| SE des logOR | 0,532 | |
| 95 %-KI | 1,170; 9,405 | |
| p-Wert | **0,0241** | |
| **Absolute Risikoreduktion** | 0,19 | |
| SE der ARR | 0,071 | |
| 95 %-KI | 0,051; 0,330 | |
| p-Wert | **0,0073** | |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, n (%)** | 6 (14) | 13 (15) |
| **Relatives Risiko** | 1,08 | |
| SE des logRR | 0,456 | |
| 95 %-KI | 0,443; 2,648 | |
| p-Wert | 0,8606 | |
| **Odds Ratio** | 1,10 | |
| SE des logOR | 0,534 | |
| 95 %-KI | 0,386; 3,131 | |
| p-Wert | 0,8603 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | 0,01 | |
| SE der ARR | 0,067 | |
| 95 %-KI | -0,119; 0,143 | |
| p-Wert | 0,8587 | |
| **Erkrankungen des Immunsystems, n (%)** | 3 (7) | 6 (7) |
| **Relatives Risiko** | 1,00 | |
| SE des logRR | 0,681 | |
| 95 %-KI | 0,263; 3,802 | |
| p-Wert | 1,0000 | |
| **Odds Ratio** | 1,00 | |
| SE des logOR | 0,734 | |
| 95 %-KI | 0,237; 4,213 | |
| p-Wert | 1,0000 | |

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| **Absolute Risikoreduktion** | 0,00 | |
| SE der ARR | 0,049 | |
| 95 %-KI | -0,095; 0,095 | |
| p-Wert | 1,0000 | |
| **Untersuchungen, n (%)** | 4 (10) | 5 (6) |
| **Relatives Risiko** | 0,63 | |
| SE des logRR | 0,644 | |
| 95 %-KI | 0,177; 2,207 | |
| p-Wert | 0,4653 | |
| **Odds Ratio** | 0,60 | |
| SE des logOR | 0,699 | |
| 95 %-KI | 0,153; 2,367 | |
| p-Wert | 0,4669 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | -0,04 | |
| SE der ARR | 0,052 | |
| 95 %-KI | -0,138; 0,066 | |
| p-Wert | 0,4933 | |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, n (%)** | 1 (2) | 4 (5) |
| **Relatives Risiko** | 2,00 | |
| SE des logRR | 1,102 | |
| 95 %-KI | 0,231; 17,338 | |
| p-Wert | 0,5293 | |
| **Odds Ratio** | 2,05 | |
| SE des logOR | 1,134 | |
| 95 %-KI | 0,222; 18,939 | |
| p-Wert | 0,5269 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | 0,02 | |
| SE der ARR | 0,033 | |
| 95 %-KI | -0,041; 0,089 | |
| p-Wert | 0,4715 | |
| **Herzerkrankungen, n (%)** | 3 (7) | 4 (5) |
| **Relatives Risiko** | 0,67 | |
| SE des logRR | 0,740 | |
| 95 %-KI | 0,156; 2,843 | |
| p-Wert | 0,5837 | |
| **Odds Ratio** | 0,65 | |
| SE des logOR | 0,788 | |
| 95 %-KI | 0,139; 3,048 | |
| p-Wert | 0,5848 | |

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| **Absolute Risikoreduktion**<br>SE der ARR<br>95 %-KI<br>p-Wert | -0,02<br>0,046<br>-0,114; 0,066<br>0,6050 | |
| **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, n (%)** | 5 (12) | 4 (5) |
| **Relatives Risiko**<br>SE des logRR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 0,40<br>0,644<br>0,113; 1,412<br>0,1546 | |
| **Odds Ratio**<br>SE des logOR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 0,37<br>0,700<br>0,094; 1,458<br>0,1553 | |
| **Absolute Risikoreduktion**<br>SE der ARR<br>95 %-KI<br>p-Wert | -0,07<br>0,055<br>-0,179; 0,037<br>0,1949 | |
| **Psychiatrische Erkrankungen, n (%)** | 3 (7) | 3 (4) |
| **Relatives Risiko**<br>SE des logRR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 0,50<br>0,794<br>0,105; 2,372<br>0,3829 | |
| **Odds Ratio**<br>SE des logOR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 0,48<br>0,839<br>0,093; 2,495<br>0,3839 | |
| **Absolute Risikoreduktion**<br>SE der ARR<br>95 %-KI<br>p-Wert | -0,04<br>0,045<br>-0,123; 0,052<br>0,4233 | |
| **Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, n (%)** | 0 (0) | 2 (2) |
| **Relatives Risiko**<br>SE des logRR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 2,53<br>1,538<br>0,124; 51,527<br>0,5462 | |
| **Odds Ratio**<br>SE des logOR<br>95 %-KI<br>p-Wert | 2,58<br>1,561<br>0,121; 54,870<br>0,5444 | |

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| **Absolute Risikoreduktion** | 0,02 | |
| SE der ARR | 0,025 | |
| 95 %-KI | -0,030; 0,066 | |
| p-Wert | 0,4690 | |
| **Endokrine Erkrankungen, n (%)** | 0 (0) | 2 (2) |
| **Relatives Risiko** | 2,53 | |
| SE des logRR | 1,538 | |
| 95 %-KI | 0,124; 51,527 | |
| p-Wert | 0,5462 | |
| **Odds Ratio** | 2,58 | |
| SE des logOR | 1,561 | |
| 95 %-KI | 0,121; 54,870 | |
| p-Wert | 0,5444 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | 0,02 | |
| SE der ARR | 0,025 | |
| 95 %-KI | -0,030; 0,066 | |
| p-Wert | 0,4690 | |
| **Erkrankungen der Nieren und Harnwege, n (%)** | 1 (2) | 2 (2) |
| **Relatives Risiko** | 1,00 | |
| SE des logRR | 1,210 | |
| 95 %-KI | 0,093; 10,716 | |
| p-Wert | 1,0000 | |
| **Odds Ratio** | 1,00 | |
| SE des logOR | 1,240 | |
| 95 %-KI | 0,088; 11,354 | |
| p-Wert | 1,0000 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | 0,00 | |
| SE der ARR | 0,029 | |
| 95 %-KI | -0,056; 0,056 | |
| p-Wert | 1,0000 | |
| **Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen, n (%)** | 0 (0) | 1 (1) |
| **Relatives Risiko** | 1,52 | |
| SE des logRR | 1,622 | |
| 95 %-KI | 0,063; 36,477 | |
| p-Wert | 0,7971 | |
| **Odds Ratio** | 1,53 | |
| SE des logOR | 1,644 | |
| 95 %-KI | 0,061; 38,287 | |
| p-Wert | 0,7968 | |

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| **Absolute Risikoreduktion** | 0,01 | |
| SE der ARR | 0,022 | |
| 95 %-KI | -0,037; 0,049 | |
| p-Wert | 0,7816 | |
| **Augenerkrankungen, n (%)** | 1 (2) | 1 (1) |
| **Relatives Risiko** | 0,50 | |
| SE des logRR | 1,402 | |
| 95 %-KI | 0,032; 7,797 | |
| p-Wert | 0,6209 | |
| **Odds Ratio** | 0,49 | |
| SE des logOR | 1,427 | |
| 95 %-KI | 0,030; 8,098 | |
| p-Wert | 0,6212 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | -0,01 | |
| SE der ARR | 0,026 | |
| 95 %-KI | -0,064; 0,040 | |
| p-Wert | 0,6512 | |
| **Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, n (%)** | 0 (0) | 1 (1) |
| **Relatives Risiko** | 1,52 | |
| SE des logRR | 1,622 | |
| 95 %-KI | 0,063; 36,477 | |
| p-Wert | 0,7971 | |
| **Odds Ratio** | 1,53 | |
| SE des logOR | 1,644 | |
| 95 %-KI | 0,061; 38,287 | |
| p-Wert | 0,7968 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | 0,01 | |
| SE der ARR | 0,022 | |
| 95 %-KI | -0,037; 0,049 | |
| p-Wert | 0,7816 | |

Falls ein Patient ein UE mehr als einmal berichtete, wird hier der höchste Schweregrad dargestellt. Patienten werden in jeder Kategorie nur einmal gezählt.

UE = unerwünschtes Ereignis, RCT = Randomized Controlled Trial, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit UE der jeweiligen SOC, SE = Standard Error, RR = Relatives Risiko, KI = Konfidenzintervall, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Der erhöhte Anteil an Nusinersen-Patienten, die ein UE der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ erlitten (17 % vs. 36 %), ist in der erhöhten Rate an Patienten mit Kopfschmerzen (27 % der Nusinersen-behandelten Patienten gegenüber 7 % der BSC-behandelten Patienten) begründet (Tabelle 4-135). Postpunktionelle Kopfschmerzen stehen in

Verbindung mit LP [59]. Die BSC-Behandlungsgruppe erhielt keine LP, sondern lediglich einen Nadelstich am unteren Rücken. Weitere UEs mit erhöhtem Anteil unter Nusinersen-Behandlung betrafen die Kategorien Schwindel und Myoklonus [0 % vs. 1 % (1 Patient)].

Es zeigte sich ein erhöhter Anteil an Nusinersen-Patienten, die ein UE der SOC „Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ erlitten (12 % gegenüber 31 %) (Tabelle 4-135). Die erhöhte Rate beinhaltete nicht ein einzelnes Ereignis, sondern 40 Ereignisse unterschiedlicher Preferred Terms bei 31 Patienten. Die Mehrheit der Ereignisse beinhaltete Knochenbrüche und Schürfwunden. Komplikationen aufgrund des Eingriffs betrafen das Punktionssyndrom aufgrund der LP (BSC vs. Nusinersen: 0 % vs. 4 %), Schmerzen aufgrund des Eingriffes (2 % vs. 2 %) sowie postoperative Ruhelosigkeit, pulmonale Komplikationen aufgrund der Anästhesie und Übelkeit aufgrund des Eingriffes (0 % vs. 1 %).

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.1.33 CHERISH: Therapieabbrüche aufgrund von UEs – RCT

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

Tabelle 4-136: CHERISH – Operationalisierung des Endpunktes „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| CS4<br>CHERISH | Für die Auswertung der Verträglichkeit von Nusinersen wurde die Safety Population herangezogen. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis/Scheinintervention unter BSC erhalten haben. Bei „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ handelt es sich um alle Behandlungsabbrüche, die aufgrund eines UEs (Definition siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.31) erfolgten.<br><br>Eine Behandlung musste aus folgenden Gründen abgebrochen werden:<br>• Die Eltern/der Erziehungsberechtigte des Patienten zogen die Einwilligung zurück<br>• Der Patient erlitt ein UE, das ein dauerhaftes Absetzen der Studienmedikation erforderlich machte<br><br>Ein Ausschluss des Patienten von der Studie erfolgte aufgrund nachfolgender Gründe:<br>• Die Eltern/der Erziehungsberechtigte des Patienten zogen die Einwilligung zurück<br>• Die Eltern/der Erziehungsberechtigte des Patienten konnten oder wollten sich nicht an die Vorgaben des Studienprotokolls halten<br>• Der Patient erlitt ein UE, das es erforderlich machte die Behandlungszuteilung aufzudecken (Entblindung)<br>• Nach Einschätzung des Prüfarztes war es aus medizinischen Gründen notwendig<br>• Nach Einschätzung des Prüfarztes oder des Sponsors war es aufgrund mangelnder Compliance notwendig<br>• Gemäß der Entscheidung des Prüfarztes oder des Sponsors<br><br><u>Erhebungszeitraum:</u> Die Erfassung der Anzahl und des Anteils von UEs, welche zu einem Therapieabbruch führten, erfolgte während des gesamten Studienzeitraums.<br><br><u>Statistische Auswertung:</u> Auf Basis der Vierfeldertafel wurden das OR, das RR und die ARR berechnet. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde entsprechend der methodischen Empfehlungen des IQWiG eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen angewendet. |

*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 4-137: CHERISH – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ 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** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CS4 CHERISH | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-138: CHERISH – Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **BSC** | **Nusinersen** |
|---|---|---|
| **Studie CHERISH** | | |
| **N** | | |
| **Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE, welches zu Therapieabbruch führte** | | |
| n (%) | 0 (0) | 0 (0) |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| **Relatives Risiko**<br>SE des logRR<br>95 %-KI<br>p-Wert | NBB | |
| **Odds Ratio**<br>SE des logOR<br>95 %-KI<br>p-Wert | NBB | |
| **Absolute Risikoreduktion**<br>SE der ARR | NBB | |

| | **BSC** | **Nusinersen** |
|---|---|---|
| 95 %-KI<br>p-Wert | | |

UE = unerwünschtes Ereignis, RCT = Randomized Controlled Trial, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit UE, das zu Therapieabbruch führte, SE = Standard Error, RR = Relatives Risiko, KI = Konfidenzintervall, NBB = nicht berechenbar, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es brach kein Patient die Behandlung aufgrund eines UE ab.

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.1.34 CHERISH: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT

*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: CHERISH – Operationalisierung des Endpunktes „SUEs“

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| CS4<br>CHERISH | Für die Auswertung der Verträglichkeit von Nusinersen wurde die Safety Population herangezogen. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis/Scheinintervention unter BSC erhalten haben. SUEs sind unerwünschte medizinische Ereignisse, die dosisunabhängig:<br>• den Tod eines Patienten zur Folge haben<br>• ein lebensbedrohendes unerwünschtes Ereignis darstellen – das schließt keine Ereignisse ein, die bei einem schwereren Verlauf tödlich enden können<br>• einen Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts erforderlich machen<br>• eine bleibende oder bedeutsame Behinderung oder Invalidität zur Folge haben<br>• eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich ziehen<br>• ein bedeutendes medizinisches Ereignis darstellen, welches weder zum Tod führt, noch lebensbedrohlich ist oder eine Hospitalisierung erfordert, aber den Patienten gefährdet oder eine medizinische Behandlung nach sich zieht, um einen der oben genannten Punkte zu verhindern. Jegliche mutmaßliche Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation, wird als bedeutendes medizinisches Ereignis angesehen.<br><br><u>Erhebungszeitraum:</u> Die Erfassung der Anzahl und des Anteils von SUEs erfolgte während des gesamten Studienzeitraums.<br><br><u>Statistische Auswertung:</u> Auf Basis der Vierfeldertafel wurden das OR, das RR und die ARR berechnet. |

*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 4-140: CHERISH – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „SUEs“ 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** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CS4 CHERISH | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „SUEs“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

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

Tabelle 4-141: CHERISH – Ergebnisse für „SUEs“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **BSC** | **Nusinersen** |
|---|---|---|
| **Studie CHERISH** | | |
| **N** | **42** | **84** |
| **Anzahl der Patienten mit ≥ 1 SUE** | | |
| n (%) | 12 (29) | 14 (17) |
| **Nusinersen vs. BSC** | | |
| **Relatives Risiko** | 0,58 | |
| SE des logRR | 0,345 | |
| 95 %-KI | 0,297; 1,147 | |
| p-Wert | 0,1183 | |
| **Odds Ratio** | 0,50 | |
| SE des logOR | 0,450 | |
| 95 %-KI | 0,207; 1,208 | |
| p-Wert | 0,1234 | |
| **Absolute Risikoreduktion** | -0,12 | |
| SE der ARR | 0,081 | |
| 95 %-KI | -0,277; 0,039 | |
| p-Wert | 0,1402 | |

| | BSC | Nusinersen |
|---|---|---|
| SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, RCT = Randomized Controlled Trial, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit SUE, SE = Standard Error, RR = Relatives Risiko, KI = Konfidenzintervall, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion<br>Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.<br>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11] | | |

Insgesamt erlitten 17 % der Patienten der Nusinersen-Gruppe im Vergleich zu 29 % der Patienten unter BSC ein SUE (RR = 0,58; 95 %-KI [0,297; 1,147]; p = 0,1183). Es bestand demnach kein Behandlungsunterschied in Bezug auf das Auftreten von SUEs.

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. 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. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.*

*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.*

Für die Zielpopulation werden Ergebnisse hinsichtlich klinischer und demographischer Effektmodifikatoren untersucht. Um eine Effektmodifikation der drei Faktoren der Studie ENDEAR

1. Alter bei Symptombeginn (≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen),
2. Krankheitsdauer (≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen),
3. Geographische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum),

beurteilen zu können, wurden a priori spezifizierte Subgruppenanalysen durchgeführt.

Zudem wurden folgende post hoc spezifizierte Subgruppenanalysen für alle Endpunkte durchgeführt:

4. Geschlecht,
5. Alter bei der 1. Dosis (< 180 Tage vs. ≥ 180 Tage).

Um eine Effektmodifikation in der Studie CHERISH beurteilen zu können, wurden a priori spezifizierte Subgruppenanalysen bzgl.

1. Alter des Patienten bei Screening (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre),

2. Krankheitsdauer (< 25 Monate vs. ≥ 25 Monate bis < 44 Monate vs. ≥ 44 Monate),

3. Geographische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum).

durchgeführt.

Zudem wurde die folgende post hoc spezifizierte Subgruppenanalyse für alle Endpunkte durchgeführt:

4. Geschlecht.

Es werden im Folgenden die p-Werte der Interaktionstests basierend auf dem jeweiligen angegebenen Effektmaß dargestellt. Des Weiteren werden die Effekte innerhalb einer Subgruppe dargestellt, die mindestens einen Hinweis auf Effektmodifikation zeigten (Interaktionstest $p < 0,20$).

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 [10].

#### 4.3.1.3.2.1 ENDEAR – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Überlebensrate“

Tabelle 4-142: ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Überlebensrate“

| Subgruppe / Effektmaß | a priori | | | post hoc | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Alter bei Symptombeginn** | **Krankheitsdauer** | **Geographische Region** | **Geschlecht** | **Alter bei der 1. Dosis** |
| | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum | Weiblich vs. männlich | < 180 Tage vs. ≥ 180 Tage |
| RR | **0,0775** | 0,5797 | 0,3537 | 0,5531 | **0,1571** |
| OR | **0,0520** | 0,2736 | 0,2195 | 0,8123 | **0,0972** |
| ARR | **0,0606** | 0,4615 | 0,2915 | 0,6180 | **0,1141** |

RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion
**Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,20**
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Tabelle 4-143: ENDEAR: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Überlebensrate“

| **Subgruppenergebnisse: ENDEAR – Überlebensrate** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 41** | **Nusinersen N = 80** |
| **Alter bei Symptombeginn** | | | |
| ≤ 12 Wochen | n (%) | 32 (100) | 72 (100) |
| | # Überlebende (%) | 18 (56) | 62 (86) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | **1,53 [1,112; 2,107] p = 0,0090** | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | **4,82 [1,835; 12,675] p = 0,0014** | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,30 [0,109; 0,488] p = 0,0020** | |
| > 12 Wochen | n (%) | 9 (100) | 8 (100) |
| | # Überlebende (%) | 7 (78) | 5 (63) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 0,80 [0,424; 1,525] p = 0,5033 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 0,48 [0,057; 3,990] p = 0,4939 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | -0,15 [-0,584; 0,279] p = 0,4879 | |
| **Alter bei der 1. Dosis** | | | |
| < 180 Tage | n (%) | 16 (100) | 49 (100) |
| | # Überlebende (%) | 8 (50) | 43 (88) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | **1,76 [1,063; 2,897] p = 0,0278** | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | **7,17 [1,953; 26,296] p = 0,0030** | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,38 [0,116; 0,639] p = 0,0047** | |

| **Subgruppenergebnisse: ENDEAR – Überlebensrate** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 41** | **Nusinersen N = 80** |
| ≥ 180 Tage | n (%) | 25 (100) | 31 (100) |
| | # Überlebende (%) | 17 (68) | 24 (77) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 1,14 [0,819; 1,583] p = 0,4401 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 1,61 [0,491; 5,301] p = 0,4306 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,09 [-0,141; 0,329] p = 0,4316 | |
| BSC = Best Supportive Care, N = Gesamtanzahl der Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe, RR = Relatives Risiko, KI = Konfidenzintervall, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion<br>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7] | | | |

Für den Endpunkt „Überlebensrate“ ergab sich für die Merkmale „Alter bei Symptombeginn“ und „Alter bei der 1. Dosis“ ein Hinweis auf Effektmodifikation (Tabelle 4-142).
Ein signifikantes Ergebnis zugunsten von Nusinersen war für die Subgruppe ≤ 12 Wochen bei Symptombeginn und < 180 Tage bei Verabreichung der 1. Dosis nachweisbar (Tabelle 4-143). Das Fehlen einer statistischen Signifikanz in der Gruppe > 12 Wochen und ≥ 180 Tage kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

#### 4.3.1.3.2.2 ENDEAR – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod“

Tabelle 4-144: ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod“

| Subgruppe / Effektmaß | a priori | | | post hoc | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Alter bei Symptombeginn** | **Krankheitsdauer** | **Geographische Region** | **Geschlecht** | **Alter bei der 1. Dosis** |
| | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum | Weiblich vs. männlich | < 180 Tage vs. ≥ 180 Tage |
| HR | **0,0207** | 0,3233 | 0,6207 | 0,9891 | **0,0880** |

HR = Hazard Ratio
**Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,20**
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Tabelle 4-145: ENDEAR: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod“

| **Subgruppenergebnisse: ENDEAR – Zeit bis zum Tod** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 41** | **Nusinersen N = 80** |
| **Alter bei Symptombeginn** | | | |
| ≤ 12 Wochen | n (%) | 32 (100) | 72 (100) |
| | # Verstorbene (%) | 14 (44) | 10 (14) |
| | Median [95 %-KI] | n/a [13,6, n/a] | n/a [n/a, n/a] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | **0,255 [0,1130; 0,5749] p = 0,0010** | |
| > 12 Wochen | n (%) | 9 (100) | 8 (100) |
| | # Verstorbene (%) | 2 (22) | 3 (38) |
| | Median [95 %-KI] | n/a [23,1; n/a] | 30,6 [0,9; n/a] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | 2,643 [0,4314; 16,1850] p = 0,2933 | |
| **Alter bei der 1. Dosis** | | | |
| < 180 Tage | n (%) | 16 (100) | 49 (100) |
| | # Verstorbene (%) | 8 (50) | 6 (12) |
| | Median [95 %-KI] | 40,3 [11,3; n/a] | n/a [n/a; n/a] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | **0,197 [0,0681; 0,5681] p = 0,0027** | |
| ≥ 180 Tage | n (%) | 25 (100) | 31 (100) |
| | # Verstorbene (%) | 8 (32) | 7 (23) |
| | Median [95 %-KI] | n/a [23,1; n/a] | n/a [n/a; n/a] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | 0,686 [0,2487; 1,8933] p = 0,4671 | |

| **Subgruppenergebnisse: ENDEAR – Zeit bis zum Tod** | | |
|---|---|---|
| | **BSC**<br>**N = 41** | **Nusinersen**<br>**N = 80** |
| BSC = Best Supportive Care, N = Gesamtanzahl der Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, n/a = not applicable<br>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7] | | |

Für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod“ ergab sich für die Merkmale „Alter bei Symptombeginn“ und „Alter bei der 1. Dosis“ ein Beleg bzw. Hinweis auf Effektmodifikation (Tabelle 4-144).

Ein signifikantes Ergebnis zugunsten von Nusinersen war für die Subgruppe ≤ 12 Wochen bei Symptombeginn und < 180 Tage bei Verabreichung der 1. Dosis nachweisbar (Tabelle 4-145). Das Fehlen einer statistischen Signifikanz in der Gruppe > 12 Wochen und ≥ 180 Tage kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

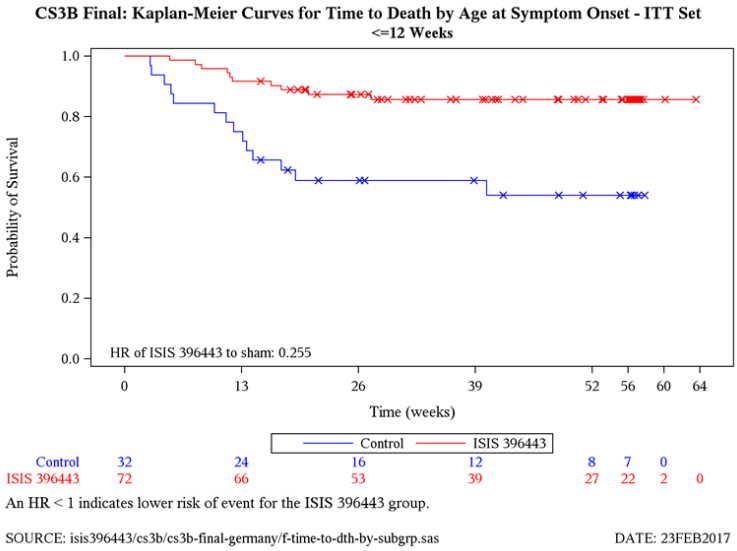



Abbildung 4-11: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod“ – Subgruppe „Alter bei Symptombeginn ≤ 12 Wochen“
HR = Hazard Ratio

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Behandlungsarme verlaufen nur zu Baseline zusammen, danach separieren sie sich deutlich (Abbildung 4-11). Unter Nusinersen zeigte sich für die Subgruppe ≤ 12 Wochen eine höhere Wahrscheinlichkeit nicht zu versterben.

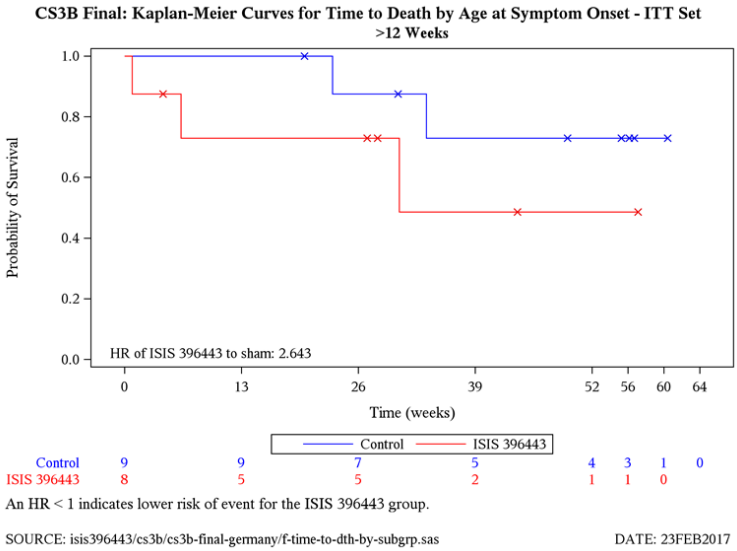



Abbildung 4-12: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod“ – Subgruppe „Alter bei Symptombeginn > 12 Wochen“
HR = Hazard Ratio

Es bestand kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied für die Subgruppe > 12 Wochen (Abbildung 4-12). Das Fehlen einer statistischen Signifikanz kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

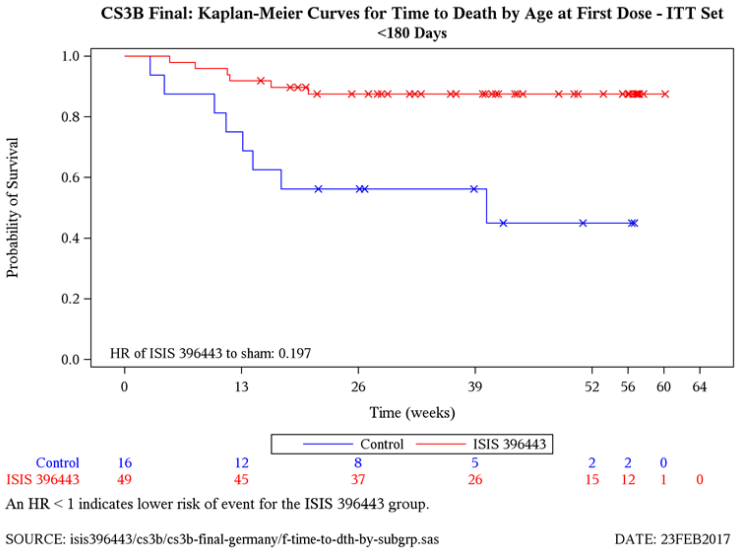



Abbildung 4-13: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod“ – Subgruppe „Alter bei der 1. Dosis < 180 Tage“
HR = Hazard Ratio

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Behandlungsarme verlaufen nur zu Baseline zusammen, danach separieren sie sich deutlich (Abbildung 4-13). Unter Nusinersen zeigte sich für die Subgruppe < 180 Tage eine höhere Wahrscheinlichkeit nicht zu versterben.

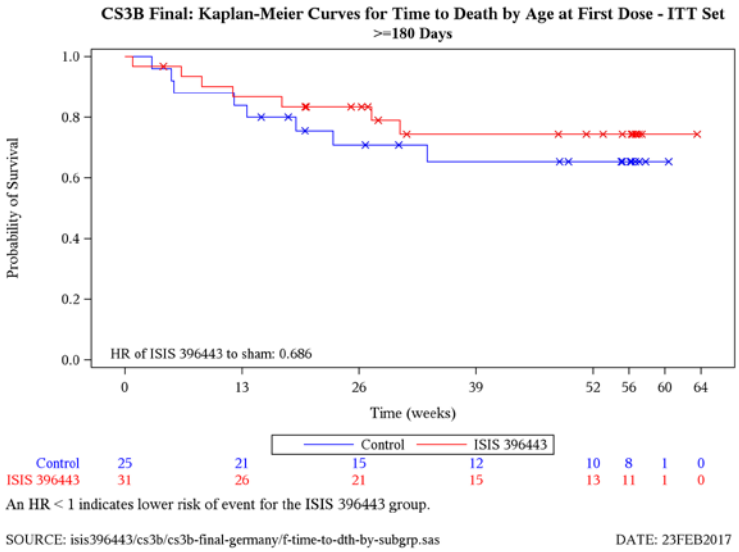



Abbildung 4-14: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod“ – Subgruppe „Alter bei der 1. Dosis ≥ 180 Tage“
HR = Hazard Ratio

Es bestand kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied für die Subgruppe ≥ 180 Tage (Abbildung 4-14). Das Fehlen einer statistischen Signifikanz kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

#### 4.3.1.3.2.3 ENDEAR – Subgruppenanalyse für den kombinierten Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“

Tabelle 4-146: ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“

| Subgruppe / Effektmaß | a priori | | | post hoc | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Alter bei Symptombeginn** | **Krankheitsdauer** | **Geographische Region** | **Geschlecht** | **Alter bei der 1. Dosis** |
| | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum | Weiblich vs. männlich | < 180 Tage vs. ≥ 180 Tage |
| HR | 0,3269 | **0,0201** | **0,0039** | **0,0135** | **0,0322** |

HR = Hazard Ratio
**Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,20**
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Tabelle 4-147: ENDEAR: Subgruppenergebnisse für den kombinierten Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“

| **Subgruppenergebnisse: ENDEAR – Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 41** | **Nusinersen N = 80** |
| **Krankheitsdauer** | | | |
| ≤ 12 Wochen | n (%) | 18 (100) | 34 (100) |
| | # Tod/Beatmung (%) | 12 (67) | 6 (18) |
| | Median [95 %-KI] | 25,4 [13,1; 40,3] | n/a [n/a; n/a] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | **0,172 [0,0635; 0,4650] p = 0,0005** | |
| > 12 Wochen | n (%) | 23 (100) | 46 (100) |
| | # Tod/Beatmung (%) | 16 (70) | 25 (54) |
| | Median [95 %-KI] | 19,1 [12,1; 27,1] | 30,6 [12,0; n/a] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | 0,745 [0,3976; 1,3971] p = 0,3591 | |
| **Geographische Region** | | | |
| Nordamerika | n (%) | 22 (100) | 38 (100) |
| | # Tod/Beatmung (%) | 16 (73) | 16 (42) |
| | Median [95 %-KI] | 23,1 [13,6; 33,6] | n/a [30,6; n/a] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | 0,501 [0,2500; 1,0054] p = 0,0518 | |
| Europa | n (%) | 17 (100) | 30 (100) |
| | # Tod/Beatmung (%) | 10 (59) | 14 (47) |
| | Median [95 %-KI] | 22,6 [12,1; n/a] | 30,6 [14,4; n/a] |

| **Subgruppenergebnisse: ENDEAR – Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 41** | **Nusinersen N = 80** |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | 0,710 [0,3135; 1,6071] p = 0,4110 | |
| Asien-Pazifik-Raum | n (%) | 2 (100) | 12 (100) |
| | # Tod/Beatmung (%) | 2 (100) | 1 (8) |
| | Median [95 %-KI] | 2,9 [2,9; 7,6] | n/a [n/a; n/a] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | 0,000 [n/a; n/a] p = n/a | |
| **Geschlecht** | | | |
| Männlich | n (%) | 17 (100) | 37 (100) |
| | # Tod/Beatmung (%) | 9 (53) | 18 (49) |
| | Median [95 %-KI] | 33,6 [13,1; n/a] | 36,3 [10,0; n/a] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | 0,964 [0,4325; 2,1497] p = 0,9290 | |
| Weiblich | n (%) | 24 (100) | 43 (100) |
| | # Tod/Beatmung (%) | 19 (79) | 13 (30) |
| | Median [95 %-KI] | 19,0 [11,3; 24,3] | n/a [39,1; n/a] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | **0,246 [0,1204; 0,5007] p = 0,0001** | |
| **Alter bei der 1. Dosis** | | | |
| < 180 Tage | n (%) | 16 (100) | 49 (100) |
| | # Tod/Beatmung (%) | 12 (75) | 15 (31) |
| | Median [95 %-KI] | 14,3 [10,0; 40,3] | n/a [39,1; n/a] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | **0,283 [0,1311; 0,6092] p = 0,0013** | |
| ≥ 180 Tage | n (%) | 25 (100) | 31 (100) |
| | # Tod/Beatmung (%) | 16 (64) | 16 (52) |
| | Median [95 %-KI] | 24,3 [15,1; n/a] | 30,6 [12,0; n/a] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | 0,832 [0,4156; 1,6649] p = 0,6030 | |

BSC = Best Supportive Care, N = Gesamtanzahl der Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe, KI = Konfidenzintervall HR = Hazard Ratio

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Für den kombinierten Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ ergab sich für die Merkmale „Krankheitsdauer“, „Geographische Region“, „Geschlecht“ und „Alter bei der 1. Dosis“ ein Beleg auf Effektmodifikation (Tabelle 4-146).

Ein signifikantes Ergebnis zugunsten von Nusinersen war für die Subgruppen ≤ 12 Wochen Krankheitsdauer, weibliche Patienten und < 180 Tage bei Verabreichung der 1. Dosis nachweisbar (Tabelle 4-147). Das Fehlen einer statistischen Signifikanz in der Gruppe > 12 Wochen Krankheitsdauer, männliche Patienten und ≥ 180 Tage bei Verabreichung der 1. Dosis kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes

interpretiert werden. In den Subgruppen Nordamerika, Europa und Asien-Pazifik-Raum ergab sich für keine Kategorie ein statistisch signifikantes Ergebnis.

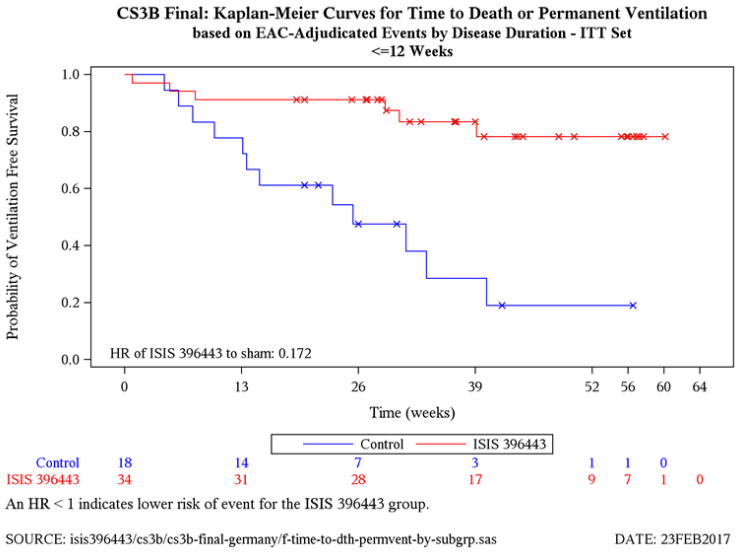



Abbildung 4-15: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ – Subgruppe „Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen“
HR = Hazard Ratio

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Behandlungsarme verlaufen bis ca. Woche 10 zusammen, danach separieren sie sich deutlich (Abbildung 4-15). Unter Nusinersen zeigte sich für die Subgruppe ≤ 12 Wochen Krankheitsdauer eine höhere Wahrscheinlichkeit nicht zu versterben oder dauerhaft beatmet werden zu müssen.

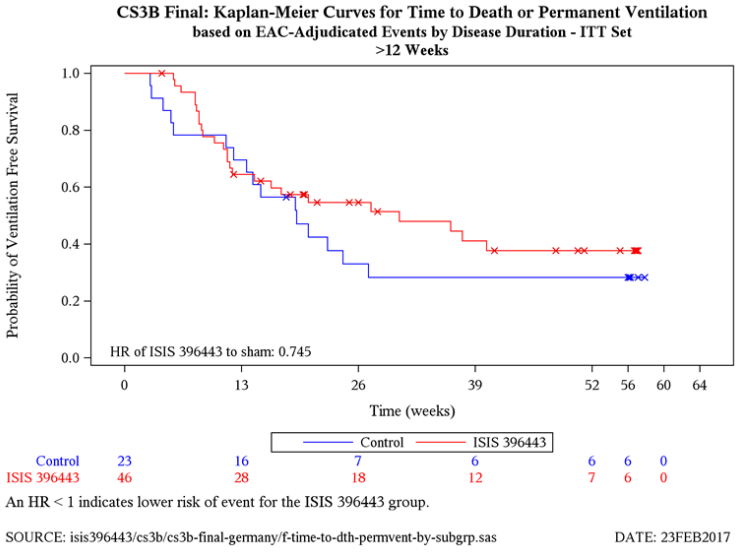



Abbildung 4-16: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ – Subgruppe „Krankheitsdauer > 12 Wochen“
HR = Hazard Ratio

Es bestand kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied für die Subgruppe > 12 Wochen Krankheitsdauer (Abbildung 4-16). Das Fehlen einer statistischen kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

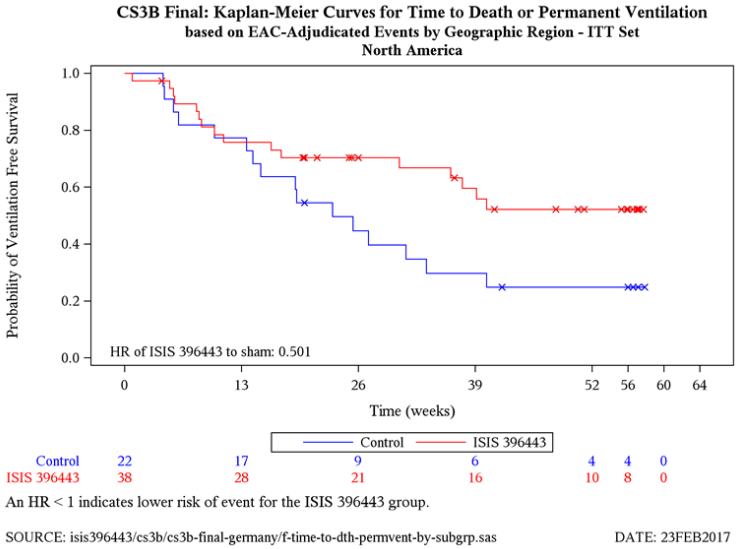



Abbildung 4-17: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ – Subgruppe „Geographische Region: Nordamerika“
HR = Hazard Ratio

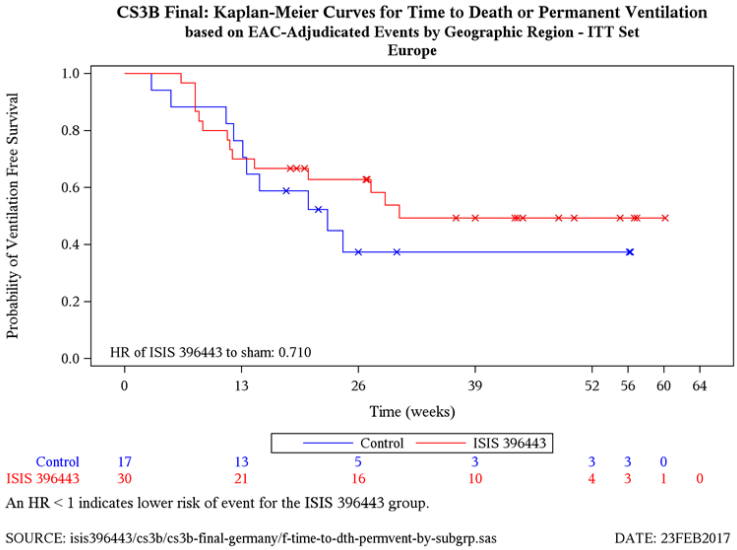



Abbildung 4-18: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ – Subgruppe „Geographische Region: Europa“
HR = Hazard Ratio

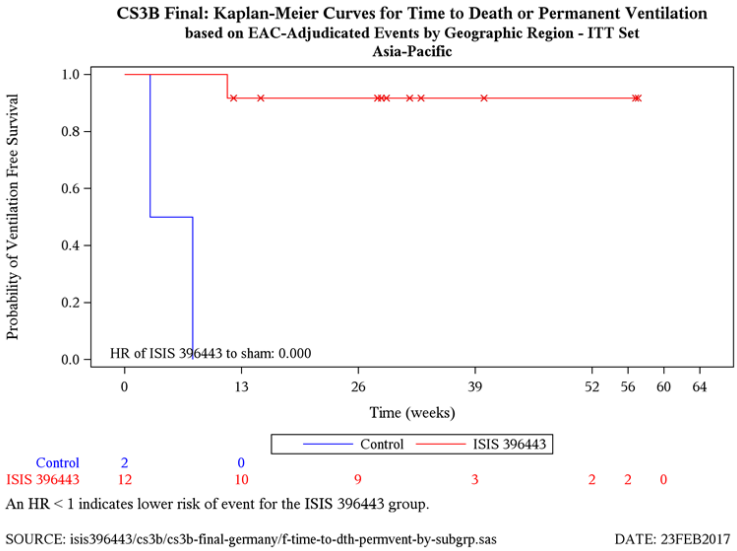



Abbildung 4-19: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ – Subgruppe „Geographische Region: Asien-Pazifik-Raum“
HR = Hazard Ratio

Es bestand kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied für die Subgruppen Nordamerika, Europa oder Asien-Pazifik-Raum (Abbildung 4-14 bis Abbildung 4-19). Das Fehlen einer statistischen Signifikanz kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

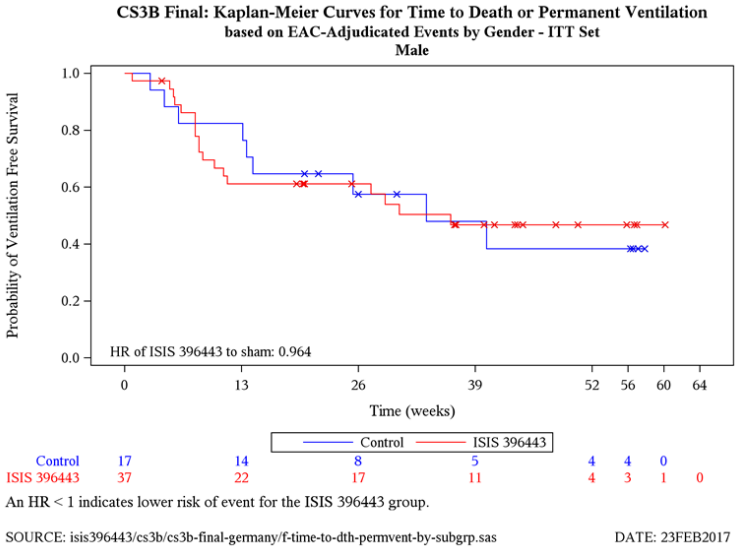



Abbildung 4-20: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ – Subgruppe „Geschlecht: Männlich“
HR = Hazard Ratio

Es bestand kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied bei männlichen Patienten (Abbildung 4-20). Das Fehlen einer statistischen Signifikanz kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

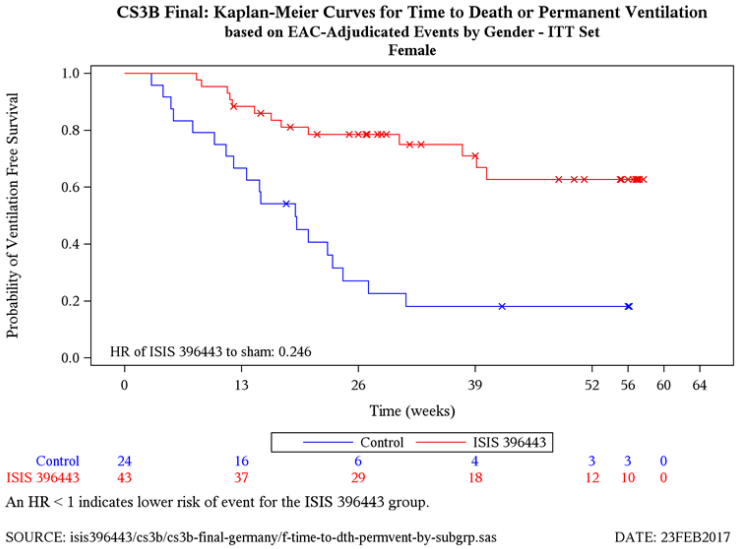



Abbildung 4-21: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ – Subgruppe „Geschlecht: Weiblich“
HR = Hazard Ratio

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Behandlungsarme verlaufen nur zu Baseline zusammen, danach separieren sie sich deutlich (Abbildung 4-21). Unter Nusinersen zeigte sich für weibliche Patienten eine höhere Wahrscheinlichkeit nicht zu versterben oder dauerhaft beatmet werden zu müssen.

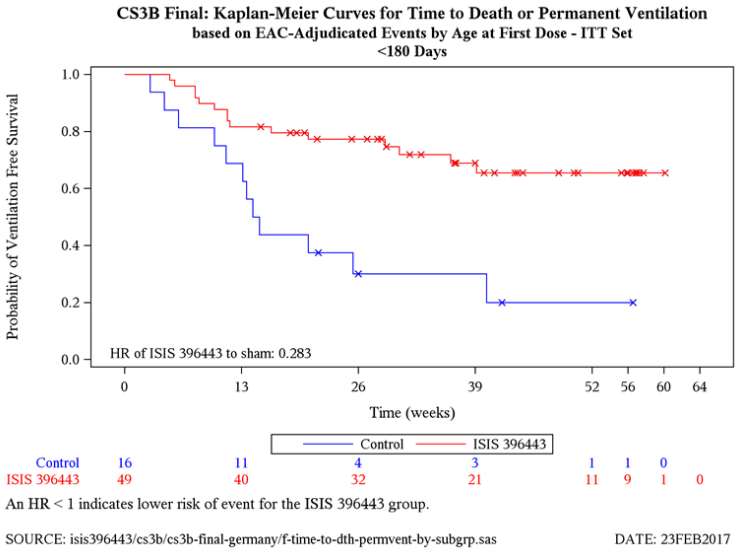



Abbildung 4-22: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ – Subgruppe „Alter bei der 1. Dosis < 180 Tage“
HR = Hazard Ratio

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Behandlungsarme verlaufen nur zu Baseline zusammen, danach separieren sie sich deutlich (Abbildung 4-22). Unter Nusinersen zeigte sich für die Subgruppe < 180 Tage bei Verabreichung der 1. Dosis eine höhere Wahrscheinlichkeit nicht zu versterben oder dauerhaft beatmet werden zu müssen.

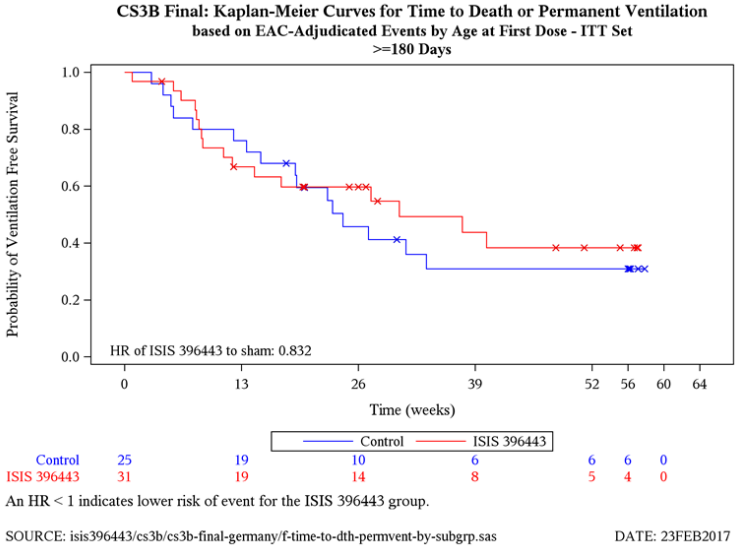



Abbildung 4-23: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ – Subgruppe „Alter bei der 1. Dosis ≥ 180 Tage“
HR = Hazard Ratio

Es bestand kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied für die Subgruppe ≥ 180 Tage bei Verabreichung der 1. Dosis (Abbildung 4-23). Das Fehlen einer statistischen

Signifikanz kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

#### 4.3.1.3.2.4 ENDEAR – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“

Tabelle 4-148: ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“

| Subgruppe / Effektmaß | a priori | | | post hoc | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Alter bei Symptombeginn** | **Krankheitsdauer** | **Geographische Region** | **Geschlecht** | **Alter bei der 1. Dosis** |
| | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum | Weiblich vs. männlich | < 180 Tage vs. ≥ 180 Tage |
| HR | 0,9917 | **0,0398** | **0,0245** | **0,0065** | 0,2199 |

HR = Hazard Ratio
**Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,20**
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Tabelle 4-149: ENDEAR: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“

| **Subgruppenergebnisse: ENDEAR – Zeit bis zur dauerhaften Beatmung** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 41** | **Nusinersen N = 80** |
| **Krankheitsdauer** | | | |
| ≤ 12 Wochen | n (%) | 18 (100) | 34 (100) |
| | # Beatmung (%) | 6 (33) | 3 (9) |
| | Median [95 %-KI] | n/a [15,0; n/a] | n/a [n/a; n/a] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | **0,155 [0,0380; 0,6300] p = 0,0092** | |
| > 12 Wochen | n (%) | 23 (100) | 46 (100) |
| | # Beatmung (%) | 7 (30) | 15 (33) |
| | Median [95 %-KI] | 27,1 [19,1; n/a] | n/a [36,3; n/a] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | 0,998 [0,4068; 2,4504] p = 0,9972 | |
| **Geographische Region** | | | |
| Nordamerika | n (%) | 22 (100) | 38 (100) |
| | # Beatmung (%) | 7 (32) | 10 (26) |
| | Median [95 %-KI] | n/a [25,4; n/a] | n/a [39,1; n/a] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | 0,696 [0,2639; 1,8377] p = 0,4649 | |
| Europa | n (%) | 17 (100) | 30 (100) |
| | # Beatmung (%) | 5 (29) | 7 (23) |
| | Median [95 %-KI] | n/a [15,0; n/a] | n/a [30,6; n/a] |

| **Subgruppenergebnisse: ENDEAR – Zeit bis zur dauerhaften Beatmung** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 41** | **Nusinersen N = 80** |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | 0,663 [0,2085; 2,1089] p = 0,4864 | |
| Asien-Pazifik-Raum | n (%) | 2 (100) | 12 (100) |
| | # Beatmung (%) | 1 (50) | 1 (8) |
| | Median [95 %-KI] | 7,6 [n/a; n/a] | n/a [n/a; n/a] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | 0,000 [n/a; n/a] p = n/a | |
| **Geschlecht** | | | |
| Männlich | n (%) | 17 (100) | 37 (100) |
| | # Beatmung (%) | 2 (12) | 11 (30) |
| | Median [95 %-KI] | n/a [25,4; n/a] | n/a [29,0; n/a] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | 2,661 [0,5890; 12,0217] p = 0,2034 | |
| Weiblich | n (%) | 24 (100) | 43 (100) |
| | # Beatmung (%) | 11 (46) | 7 (16) |
| | Median [95 %-KI] | 24,3 [15,1; n/a] | n/a [n/a; n/a] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | **0,205 [0,0785; 0,5328] p = 0,0012** | |

BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe, KI = Konfidenzintervall, n/a = not applicable, HR = Hazard Ratio

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Für den Endpunkt „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ ergab sich für die Merkmale „Krankheitsdauer“, „Geographische Region“ und „Geschlecht“ ein Beleg auf Effektmodifikation (Tabelle 4-148).

Ein signifikantes Ergebnis zugunsten von Nusinersen war für die Subgruppe ≤ 12 Wochen Krankheitsdauer und weibliche Patienten nachweisbar (Tabelle 4-149). Das Fehlen einer statistischen Signifikanz in der Gruppe > 12 Wochen Krankheitsdauer, männliche Patienten und dem Merkmal „Geographische Region“ kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

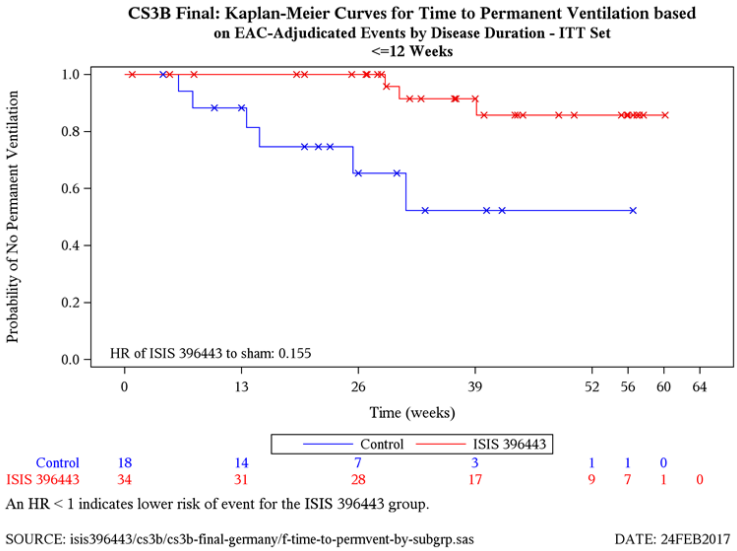



Abbildung 4-24: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ – Subgruppe „Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen“
HR = Hazard Ratio

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Behandlungsarme verlaufen nur zu Baseline zusammen, bis sie sich deutlich separieren (Abbildung 4-24). Es zeigte sich für die Subgruppe ≤ 12 Wochen Krankheitsdauer eine höhere Wahrscheinlichkeit unter Nusinersen nicht dauerhaft beatmet werden zu müssen.

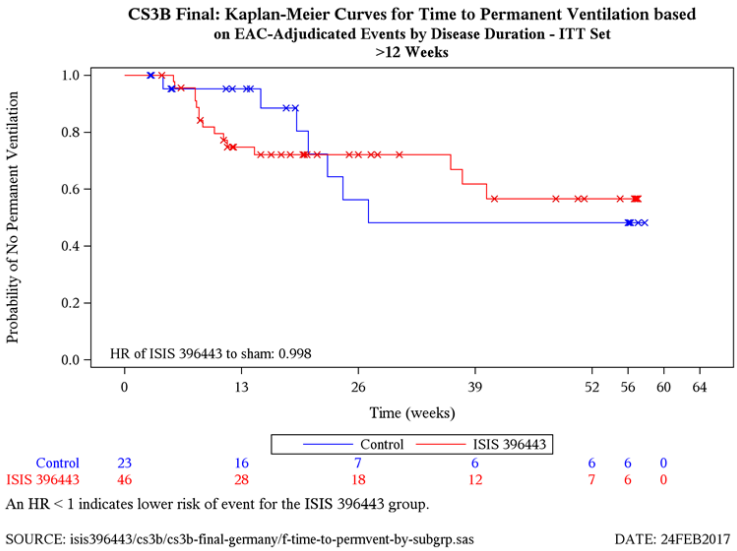



Abbildung 4-25: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ – Subgruppe „Krankheitsdauer > 12 Wochen“
HR = Hazard Ratio

Es bestand kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied für die Subgruppe > 12 Wochen Krankheitsdauer (Abbildung 4-25). Das Fehlen einer statistischen

Signifikanz kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

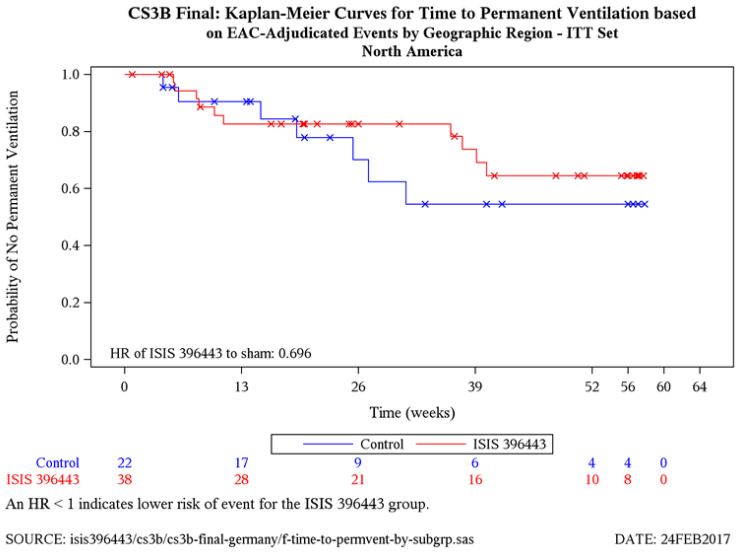



Abbildung 4-26: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ – Subgruppe „Geographische Region: Nordamerika“
HR = Hazard Ratio

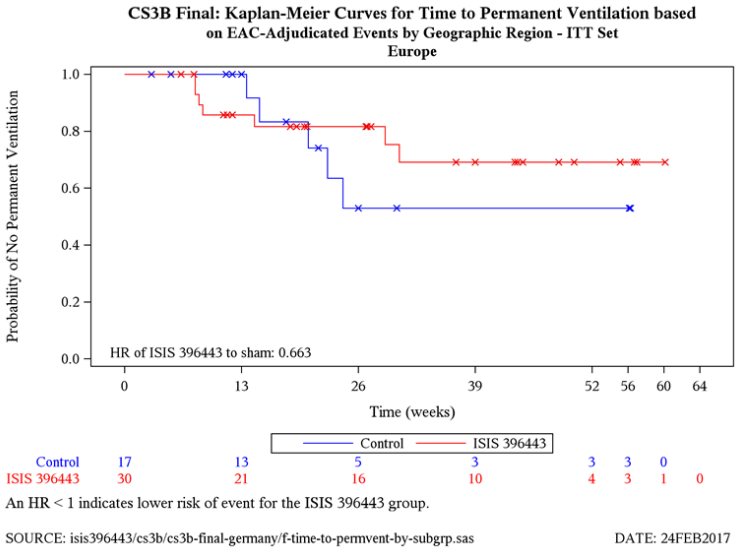



Abbildung 4-27: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ – Subgruppe „Geographische Region: Europa“
HR = Hazard Ratio

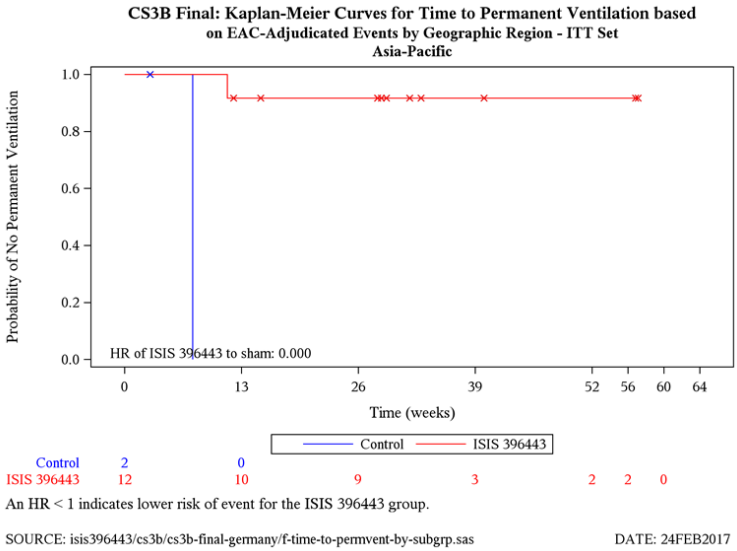



Abbildung 4-28: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ – Subgruppe „Geographische Region: Asien-Pazifik-Raum“
HR = Hazard Ratio

Es bestand kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied für das Merkmal „Geographische Region“ (Abbildung 4-26 bis Abbildung 4-28). Das Fehlen einer statistischen Signifikanz kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

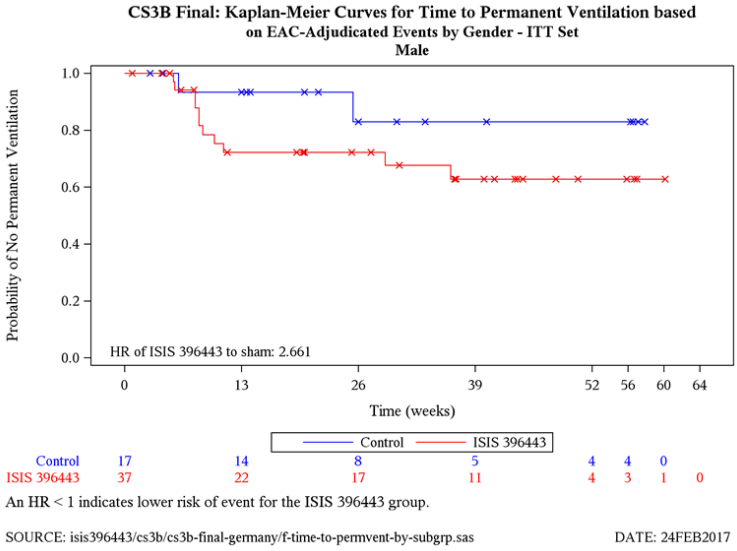



Abbildung 4-29: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ – Subgruppe „Geschlecht: Männlich“
HR = Hazard Ratio

Es bestand kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied unter männlichen Patienten (Abbildung 4-29). Das Fehlen einer statistischen Signifikanz kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

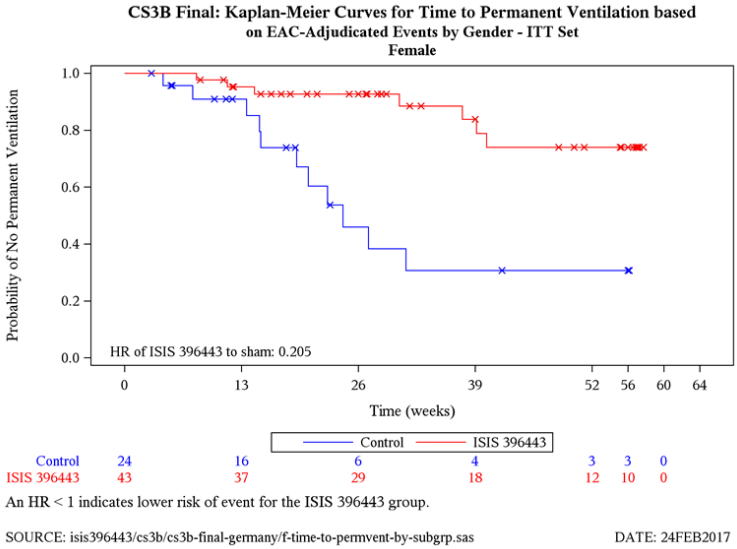



Abbildung 4-30: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ – Subgruppe „Geschlecht: Weiblich“
HR = Hazard Ratio

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Behandlungsarme verlaufen nur zu Baseline zusammen, bis sie sich deutlich separieren (Abbildung 4-30). Es zeigte sich für die Subgruppe der weiblichen Patienten eine höhere Wahrscheinlichkeit unter Nusinersen nicht dauerhaft beatmet werden zu müssen.

#### 4.3.1.3.2.5 ENDEAR – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anzahl der Stunden mit Beatmung“

Tabelle 4-150: ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Anzahl der Stunden mit Beatmung“

| Subgruppe / Effektmaß | a priori | | | post hoc | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Alter bei Symptombeginn** | **Krankheitsdauer** | **Geographische Region** | **Geschlecht** | **Alter bei der 1. Dosis** |
| | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum | Weiblich vs. männlich | < 180 Tage vs. ≥ 180 Tage |
| Diff. MW | **0,1949** | **0,0126** | **0,0047** | **0,0272** | **0,1045** |

Diff. = Differenz, MW = Mittelwert
**Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,20**
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Tabelle 4-151: ENDEAR: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Anzahl der Stunden mit Beatmung“

| **Subgruppenergebnisse: ENDEAR – Anzahl der Stunden mit Beatmung** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 41** | **Nusinersen N = 80** |
| **Alter bei Symptombeginn** | | | |
| ≤ 12 Wochen | n (%) | 32 (100) | 72 (100) |
| | # Beatmung | 32 | 72 |
| | MW (SD) | 0,36 (0,285) | 0,32 (0,298) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | -0,04 [-0,166; 0,082] p =0,5058 | |
| | Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert | -0,14 [-0,558; 0,275] p = 0,5085 | |
| > 12 Wochen | n (%) | 9 (100) | 8 (100) |
| | # Beatmung | 9 | 8 |
| | MW (SD) | 0,39 (0,342) | 0,15 (0,282) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | -0,25 [-0,574; 0,080] p = 0,1281 | |
| | Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert | -0,78 [-1,763; 0,221] p = 0,1281 | |
| **Krankheitsdauer** | | | |
| ≤ 12 Wochen | n (%) | 18 (100) | 34 (100) |
| | # Beatmung | 18 | 34 |
| | MW (SD) | 0,40 (0,315) | 0,17 (0,209) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | -0,23 [-0,373; -0,080] p = 0,0031 | |

| **Subgruppenergebnisse: ENDEAR – Anzahl der Stunden mit Beatmung** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 41** | **Nusinersen N = 80** |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **-0,91 [-1,499; -0,303] p = 0,0031** | |
| > 12 Wochen | n (%) | 23 (100) | 46 (100) |
| | # Beatmung | 23 | 46 |
| | MW (SD) | 0,34 (0,282) | 0,40 (0,320) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,05 [-0,104; 0,210] p = 0,5014 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,17 [-0,329; 0,673] p = 0,5014 | |
| **Geographische Region** | | | |
| Nordamerika | n (%) | 22 (100) | 38 (100) |
| | # Beatmung | 22 | 38 |
| | MW (SD) | 0,42 (0,303) | 0,42 (0,291) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | -0,00 [-0,160; 0,157] p = 0,9839 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | -0,01 [-0,530; 0,520] p = 0,9839 | |
| Europa | n (%) | 17 (100) | 30 (100) |
| | # Beatmung | 17 | 30 |
| | MW (SD) | 0,25 (0,236) | 0,25 (0,286) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,00 [-0,161; 0,167] p = 0,9709 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,01 [-0,584; 0,606] p = 0,9709 | |
| Asien-Pazifik-Raum | n (%) | 2 (100) | 12 (100) |
| | # Beatmung | 2 | 12 |
| | MW (SD) | 0,76 (0,191) | 0,04 (0,110) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | -0,72 [-0,915; -0,520] p < 0,0001 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **-6,05 [-8,836; -3,196] P < 0,0001** | |
| **Geschlecht** | | | |
| Männlich | n (%) | 17 (100) | 37 (100) |
| | # Beatmung | 17 | 37 |
| | MW (SD) | 0,31 (0,262) | 0,39 (0,324) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,07 [-0,106; 0,254] p = 0,4142 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,24 [-0,336; 0,816] p = 0,4142 | |
| Weiblich | n (%) | 24 (100) | 43 (100) |
| | # Beatmung | 24 | 43 |
| | MW (SD) | 0,40 (0,315) | 0,22 (0,256) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | -0,18 [-0,321; -0,037] p = 0,0141 | |

| **Subgruppenergebnisse: ENDEAR – Anzahl der Stunden mit Beatmung** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 41** | **Nusinersen N = 80** |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **-0,64 [-1,152; -0,129] p = 0,0141** | |
| **Alter bei der 1. Dosis** | | | |
| < 180 Tage | n (%) | 16 (100) | 49 (100) |
| | # Beatmung | 16 | 49 |
| | MW (SD) | 0,38 (0,279) | 0,24 (0,259) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | -0,15 [-0,298; 0,006] p = 0,0589 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | -0,55 [-1,124; 0,021] p = 0,0589 | |
| ≥ 180 Tage | n (%) | 25 (100) | 31 (100) |
| | # Beatmung | 25 | 31 |
| | MW (SD) | 0,35 (0,309) | 0,40 (0,334) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,04 [-0,132; 0,217] p = 0,6259 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,13 [-0,396; 0,659] p = 0,6259 | |
| BSC = Best Supportive Care, N = Gesamtanzahl der Patienten, n = Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, KI = Konfidenzintervall<br>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7] | | | |

Für den Endpunkt „Anzahl der Stunden mit Beatmung" ergab sich für die Merkmale „Alter bei Symptombeginn" und „Alter bei der 1. Dosis" ein Hinweis, für die Merkmale „Krankheitsdauer", „Geographische Region" und „Geschlecht" ein Beleg auf Effektmodifikation (Tabelle 4-150).

Es zeigte sich weder für die Subgruppe ≤ 12 Wochen bei Symptombeginn bzw. < 180 Tage bei der 1. Dosis, noch für > 12 Wochen bei Symptombeginn bzw. ≥ 180 Tage bei der 1. Dosis ein statistisch signifikantes Ergebnis (Tabelle 4-151). Ein signifikantes Ergebnis zugunsten von Nusinersen war für die Subgruppe ≤ 12 Wochen bzgl. der Krankheitsdauer, Patienten aus der Asien-Pazifik-Raum und weibliche Patienten nachweisbar. Das Fehlen einer statistischen Signifikanz in der Gruppe > 12 Wochen Krankheitsdauer, Patienten aus Nordamerika oder Europa und männliche Patienten kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

#### 4.3.1.3.2.6 ENDEAR – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung“

Tabelle 4-152: ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung“

| Subgruppe / Effektmaß | a priori | | | post hoc | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Alter bei Symptombeginn** | **Krankheitsdauer** | **Geographische Region** | **Geschlecht** | **Alter bei der 1. Dosis** |
| | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum | Weiblich vs. männlich | < 180 Tage vs. ≥ 180 Tage |
| RR | 0,4289 | 0,3111 | 0,4113 | **0,0279** | **0,1870** |
| OR | 0,5485 | **0,0670** | 0,2067 | **0,0174** | **0,1003** |
| ARR | 0,5622 | **0,0557** | **0,0983** | **0,0143** | **0,0796** |

RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion
**Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,20**
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Tabelle 4-153: ENDEAR: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung“

| **Subgruppenergebnisse: ENDEAR – Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 41** | **Nusinersen N = 80** |
| **Krankheitsdauer** | | | |
| ≤ 12 Wochen | n (%) | 18 (100) | 34 (100) |
| | # ohne Beatmung (%) | 6 (33) | 28 (82) |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | **9,33 [2,498; 34,878] p = 0,0009** | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,49 [0,238; 0,743] p = 0,0001** | |
| > 12 Wochen | n (%) | 23 (100) | 46 (100) |
| | # ohne Beatmung (%) | 7 (30) | 21 (46) |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 1,92 [0,665; 5,547] p = 0,2281 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,15 [-0,085; 0,389] p = 0,2079 | |
| **Geographische Region** | | | |
| Nordamerika | n (%) | 22 (100) | 38 (100) |
| | # ohne Beatmung (%) | 6 (27) | 22 (58) |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,31 [0,063; 0,550] p = 0,0137** | |
| Europa | n (%) | 17 (100) | 30 (100) |
| | # ohne Beatmung (%) | 7 (41) | 16 (53) |

| **Subgruppenergebnisse: ENDEAR – Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 41** | **Nusinersen N = 80** |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,12 [-0,173; 0,416] p = 0,4181 | |
| Asien-Pazifik-Raum | n (%) | 2 (100) | 12 (100) |
| | # ohne Beatmung | 0 (0) | 11 (92) |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,72 [0,262; 1,174] p = 0,0020** | |
| **Geschlecht** | | | |
| Männlich | n (%) | 17 (100) | 37 (100) |
| | # ohne Beatmung (%) | 8 (47) | 19 (51) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 1,09 [0,603; 1,976] p = 0,7732 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 1,19 [0,376; 3,751] p = 0,7696 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,04 [-0,244; 0,330] p = 0,7692 | |
| Weiblich | n (%) | 24(100) | 43 (100) |
| | # ohne Beatmung (%) | 5 (21) | 30 (70) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | **3,35 [1,498; 7,485] p = 0,0032** | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | **8,77 [2,693; 28,558] p = 0,0003** | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,49 [0,277; 0,702] p < 0,0001** | |
| **Alter bei der 1. Dosis** | | | |
| < 180 Tage | n (%) | 16 (100) | 49 (100) |
| | # ohne Beatmung (%) | 4 (25) | 34 (69) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | **2,78 [1,164; 6,617] p = 0,0213** | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | **6,80 [1,882; 24,564] p = 0,0034** | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,44 [0,196; 0,692] p = 0,0005** | |
| ≥ 180 Tage | n (%) | 25 (100) | 31 (100) |
| | # ohne Beatmung (%) | 9 (36) | 15 (48) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 1,34 [0,711; 2,541] p = 0,3626 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 1,67 [0,567; 4,900] p = 0,3532 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,12 [-0,134; 0,381] p = 0,3459 | |

BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe, OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall, ARR = Absolute Risikoreduktion, RR = Relatives Risiko

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Für den Endpunkt „Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung“ ergab sich für die Merkmale „Krankheitsdauer“, „Geographische Region“, „Alter bei der 1. Dosis“ ein Hinweis, für das Merkmal „Geschlecht“ ein Beleg auf Effektmodifikation (Tabelle 4-152).

Ein signifikantes Ergebnis zugunsten von Nusinersen war für die Subgruppen ≤ 12 Wochen Krankheitsdauer, Patienten aus Nordamerika oder Asien-Pazifik-Raum, weibliche Patienten und < 180 Tage bei Verabreichung der 1. Dosis nachweisbar (Tabelle 4-153). Das Fehlen einer statistischen Signifikanz in der Gruppe > 12 Wochen, männliche Patienten, Patienten aus Europa und ≥ 180 Tage bei Verabreichung der 1. Dosis kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

#### 4.3.1.3.2.7 ENDEAR – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Zeit bis zur Beatmung“

Tabelle 4-154: ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Zeit bis zur Beatmung“

| Subgruppe / Effektmaß | a priori | | | post hoc | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Alter bei Symptombeginn** | **Krankheitsdauer** | **Geographische Region** | **Geschlecht** | **Alter bei der 1. Dosis** |
| | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum | Weiblich vs. männlich | < 180 Tage vs. ≥ 180 Tage |
| HR | 0,8695 | **0,1240** | **0,0039** | **0,1015** | **0,0974** |

HR = Hazard Ratio
**Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,20**
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Tabelle 4-155: ENDEAR: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Beatmung“

| **Subgruppenergebnisse: ENDEAR – Zeit bis zur Beatmung** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 41** | **Nusinersen N = 80** |
| **Krankheitsdauer** | | | |
| ≤ 12 Wochen | n (%) | 16 (100) | 30 (100) |
| | # Beatmung (%) | 15 (94) | 19 (63) |
| | Median [95 %-KI] | 8,1 [5,0; 12,0] | 31,6 [7,6; 40,4] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | **0,302 [0,1379; 0,6597] p = 0,0027** | |
| > 12 Wochen | n (%) | 19 (100) | 29 (100) |
| | # Beatmung (%) | 15 (79) | 19 (66) |
| | Median [95 %-KI] | 12,6 [4,6; 15,9] | 8,4 [4,0; 44,1] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | 0,904 [0,4573; 1,7866] p = 0,7713 | |
| **Geographische Region** | | | |
| Nordamerika | n (%) | 16 (100) | 24 (100) |
| | # Beatmung (%) | 14 (88) | 21 (88) |
| | Median [95 %-KI] | 12,6 [3,1; 15,7] | 4,7 [2,4; 9,7] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | 1,019 [0,5066; 2,0501] p = 0,9576 | |
| Europa | n (%) | 17 (100) | 23 (100) |
| | # Beatmung (%) | 14 (82) | 14 (61) |
| | Median [95 %-KI] | 9,1 [6,4; 13,3] | 15,9 [6,0; 41,0] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | 0,572 [0,2673; 1,2233] p = 0,1497 | |

| **Subgruppenergebnisse: ENDEAR – Zeit bis zur Beatmung** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 41** | **Nusinersen N = 80** |
| Asien-Pazifik-Raum | n (%) | 2 (100) | 12 (100) |
| | # Beatmung (%) | 2 (100) | 3 (25) |
| | Median [95 %-KI] | 1,0 [1,0; 4,6] | 44,1 [8,4; n/a] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | **0,053 [0,0047; 0,5999] p = 0,0176** | |
| **Geschlecht** | | | |
| Männlich | n (%) | 15 (100) | 26 (100) |
| | # Beatmung (%) | 13 (87) | 20 (77) |
| | Median [95 %-KI] | 12,6 [1,7; 13,3] | 6,9 [3,4; 15,0] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | 0,910 [0,4450; 1,8602] p = 0,7957 | |
| Weiblich | n (%) | 20 (100) | 33 (100) |
| | # Beatmung (%) | 17 (85) | 18 (55) |
| | Median [95 %-KI] | 8,1 [4,6; 15,7] | 37,3 [9,6; 45,3] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | **0,413 [0,2076; 0,8204] p = 0,0116** | |
| **Alter bei der 1. Dosis** | | | |
| < 180 Tage | n (%) | 15 (100) | 40 (100) |
| | # Beatmung (%) | 13 (87) | 25 (63) |
| | Median [95 %-KI] | 8,1 [5,0; 12,0] | 31,6 [8,4; 40,4] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | **0,339 [,1594; 0,7200] p = 0,0049** | |
| ≥180 Tage | n (%) | 20 (100) | 19 (100) |
| | # Beatmung (%) | 17 (85) | 13 (68) |
| | Median [95 %-KI] | 12,6 [4,6; 18,1] | 6,0 [3,4; 9,7] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert | 1,060 [0,5113; 2,1966] p = 0,8760 | |

BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe, KI = Konfidenzintervall, n/a = not applicable, HR = Hazard Ratio
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Für den Endpunkt „Zeit bis zur Beatmung“ ergab sich für die Merkmale „Krankheitsdauer“, „Geschlecht“ und „Alter bei der 1. Dosis“ ein Hinweis, für das Merkmal „Geographische Region“ ein Beleg auf Effektmodifikation (Tabelle 4-154).

Ein signifikantes Ergebnis zugunsten von Nusinersen war für die Subgruppen ≤ 12 Wochen Krankheitsdauer, Patienten aus der Asien-Pazifik-Raum, weibliche Patienten und < 180 Tage bei Verabreichung der 1. Dosis nachweisbar (Tabelle 4-155). Das Fehlen einer statistischen Signifikanz in der Gruppe > 12 Wochen Krankheitsdauer, Patienten aus Nordamerika und

Europa, männliche Patienten und Patienten ≥ 180 Tage bei Verabreichung der 1. Dosis kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

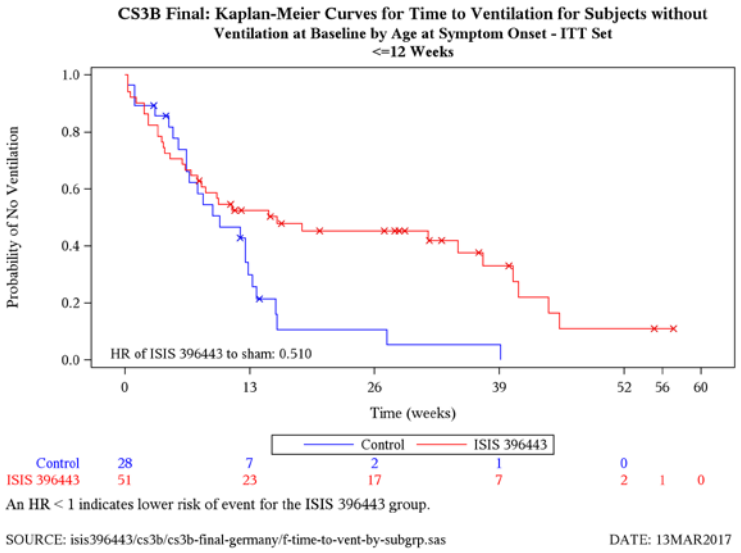



Abbildung 4-31: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Beatmung“ – Subgruppe „Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen“
HR = Hazard Ratio

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Behandlungsarme verlaufen bis zu Woche 13 zusammen, danach separieren sie sich deutlich (Abbildung 4-31). Unter Nusinersen zeigte sich für die Subgruppe ≤ 12 Wochen Krankheitsdauer eine höhere Wahrscheinlichkeit nicht beatmet werden zu müssen.

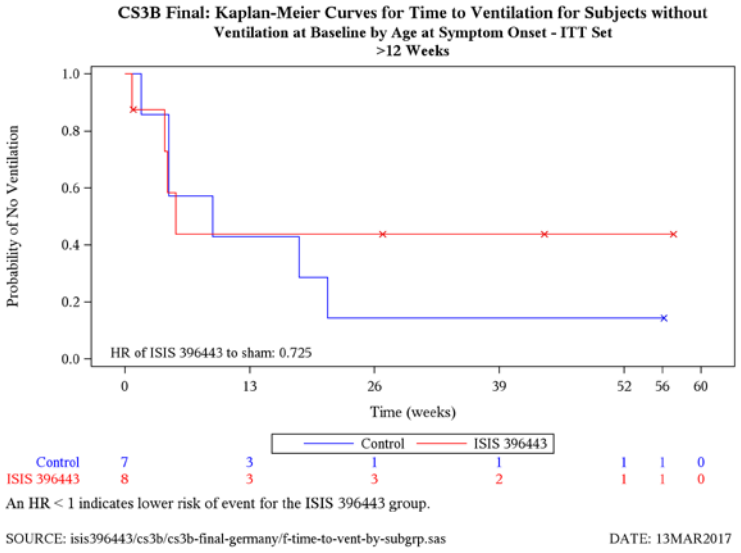



Abbildung 4-32: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Beatmung“ – Subgruppe „Krankheitsdauer > 12 Wochen“
HR = Hazard Ratio

Es bestand kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied für die Subgruppe > 12 Wochen Krankheitsdauer (Abbildung 4-32). Das Fehlen einer statistischen Signifikanz kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

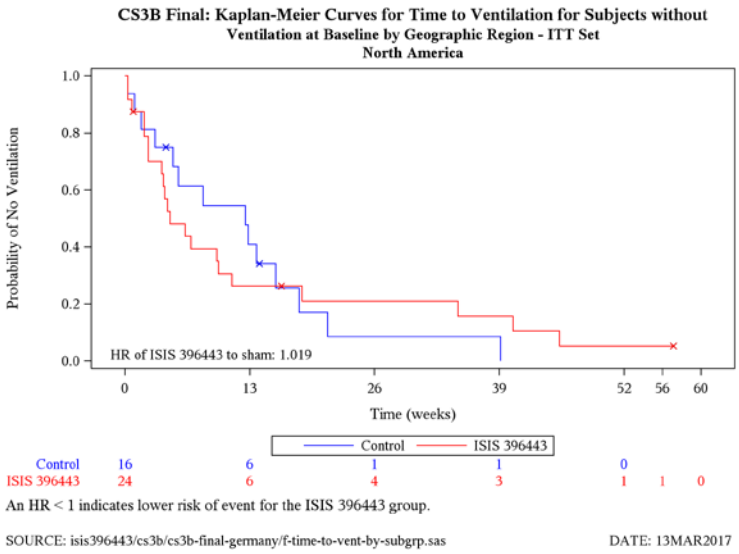



Abbildung 4-33: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Beatmung“ – Subgruppe „Geographische Region: Nordamerika“
HR = Hazard Ratio

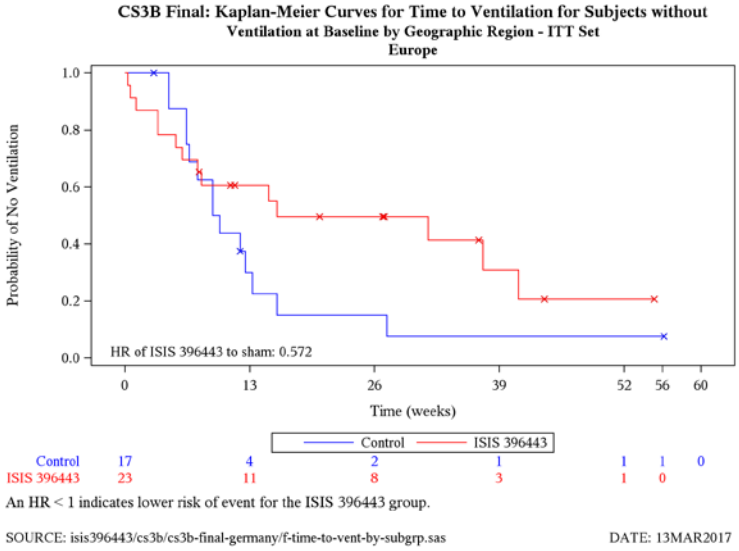



Abbildung 4-34: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Beatmung“ – Subgruppe „Geographische Region: Europa“
HR = Hazard Ratio

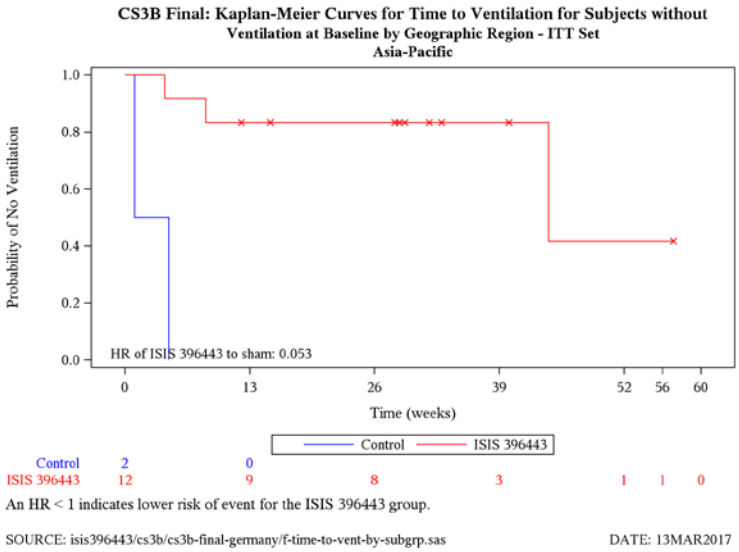



Abbildung 4-35: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Beatmung“ – Subgruppe „Geographische Region: Asien-Pazifik-Raum“
HR = Hazard Ratio

Es bestand ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Nusinersen für die Subgruppe der Patienten aus der Asien-Pazifik-Raum (Abbildung 4-35). Das Fehlen einer statistischen Signifikanz für Patienten aus Nordamerika und Europa kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden (Abbildung 4-33 und Abbildung 4-34).

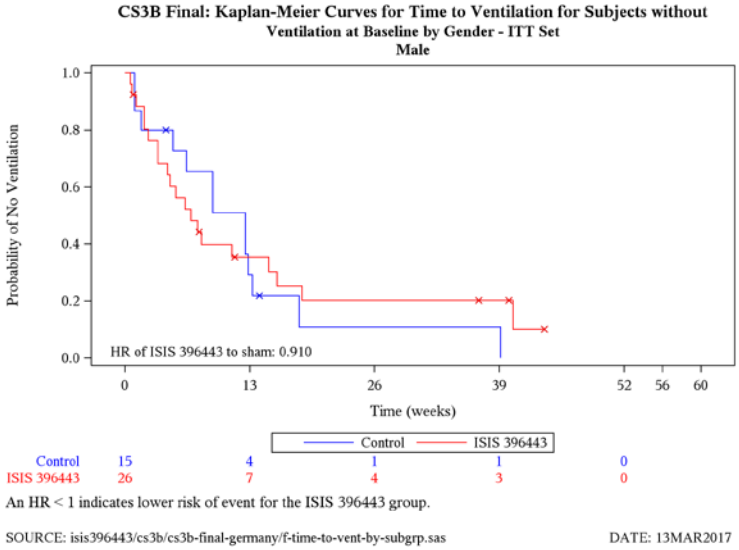



Abbildung 4-36: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Beatmung“ – Subgruppe „Geschlecht: Männlich“
HR = Hazard Ratio

Es bestand kein Behandlungsunterschied für männliche Patienten (Abbildung 4-36). Das Fehlen einer statistischen Signifikanz kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

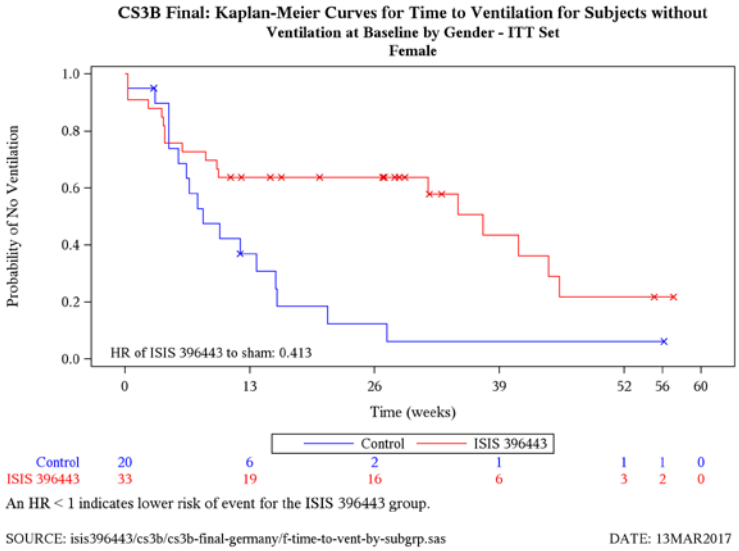



Abbildung 4-37: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Beatmung“ – Subgruppe „Geschlecht: Weiblich“
HR = Hazard Ratio

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Behandlungsarme verlaufen bis ca. Woche 7 zusammen, danach separieren sie sich deutlich (Abbildung 4-37). Unter Nusinersen zeigte sich für weibliche Patienten eine höhere Wahrscheinlichkeit nicht beatmet werden zu müssen.

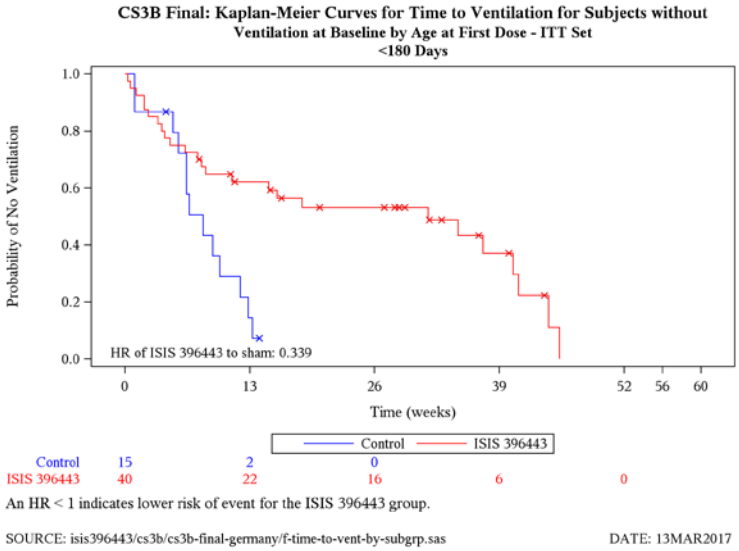



Abbildung 4-38: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Beatmung“ – Subgruppe „Alter bei der 1. Dosis < 180 Tage“
HR = Hazard Ratio

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Behandlungsarme verlaufen bis ca. Woche 7 zusammen, danach separieren sie sich deutlich (Abbildung 4-38). Unter Nusinersen zeigte sich für die Subgruppe < 180 Tage bei Verabreichung der 1. Dosis eine höhere Wahrscheinlichkeit nicht beatmet werden zu müssen.

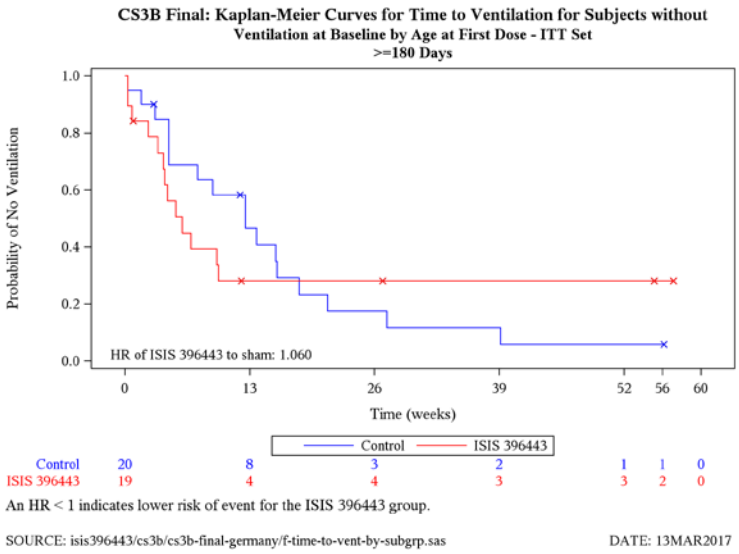



Abbildung 4-39: ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Beatmung“ – Subgruppe „Alter bei der 1. Dosis ≥180 Tage“
HR = Hazard Ratio

Es bestand kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied für die Subgruppe ≥ 180 Tage bei Verabreichung der 1. Dosis (Abbildung 4-39). Das Fehlen einer statistischen Signifikanz kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

#### 4.3.1.3.2.8 ENDEAR – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten ohne Beatmung“

Tabelle 4-156: ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Anzahl der Patienten ohne Beatmung“

| Subgruppe / Effektmaß | a priori | | | post hoc | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Alter bei Symptombeginn** | **Krankheitsdauer** | **Geographische Region** | **Geschlecht** | **Alter bei der 1. Dosis** |
| | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum | Weiblich vs. männlich | < 180 Tage vs. ≥ 180 Tage |
| RR | 0,3423 | 0,5794 | 0,9297 | 0,7532 | 0,8016 |
| OR | 0,4109 | 0,5435 | 0,7275 | 0,6512 | 0,8092 |
| ARR | 0,9682 | 0,3438 | **0,0823** | **0,0834** | 0,9326 |

RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion
**Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,20**
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Tabelle 4-157: ENDEAR: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten ohne Beatmung“

| **Subgruppenergebnisse: ENDEAR – Anzahl der Patienten ohne Beatmung** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 41** | **Nusinersen N = 80** |
| **Anzahl der Patienten in der Analyse*** | | **35** | **59** |
| **Geographische Region** | | | |
| Nordamerika | n (%) | 16 (100) | 24 (100) |
| | # ohne Beatmung (%) | 0 (0) | 1 (4) |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,03 [-0,092; 0,154] p = 0,6258 | |
| Europa | n (%) | 17 (100) | 23 (100) |
| | # ohne Beatmung (%) | 1 (6) | 5 (22) |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,16 [0,103; 0,361] p = 0,1245 | |
| Asien-Pazifik-Raum | n (%) | 2 (100) | 12 (100) |
| | # ohne Beatmung | 0 (0) | 9 (75) |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,56 [0,078; 1,050] p = 0,0228** | |

| **Subgruppenergebnisse: ENDEAR – Anzahl der Patienten ohne Beatmung** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 41** | **Nusinersen N = 80** |
| **Geschlecht** | | | |
| Männlich | n (%) | 15 (100) | 26 (100) |
| | # ohne Beatmung (%) | 0 (0) | 3 (12) |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,10 [-0,054; 0,251] p = 0,2067 | |
| Weiblich | n (%) | 20 (100) | 33 (100) |
| | # ohne Beatmung (%) | 1 (5) | 12 (36) |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,31 [0,124; 0,504] p = 0,0012** | |

[*] Beinhaltet alle Patienten, die keine Beatmung zu Baseline erhielten.

BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe, OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall, ARR = Absolute Risikoreduktion, RR = Relatives Risiko

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Für den Endpunkt „Anzahl der Patienten ohne Beatmung“ ergab sich für die Merkmale „Geographische Region“ und „Geschlecht“ ein Hinweis auf Effektmodifikation (Tabelle 4-156).

Ein signifikantes Ergebnis zugunsten von Nusinersen war für die Subgruppen weibliche Patienten und Patienten aus der Asien-Pazifik-Raum nachweisbar (Tabelle 4-157). Das Fehlen einer statistischen Signifikanz für männliche Patienten, Nordamerikaner und Europäer kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

#### 4.3.1.3.2.9 ENDEAR – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „HINE-Responder (Subskala 2)“

Tabelle 4-158: ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „HINE-Responder (Subskala 2) – ES-Population“

| Subgruppe / Effektmaß | a priori | | | post hoc | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Alter bei Symptombeginn** | **Krankheitsdauer** | **Geographische Region** | **Geschlecht** | **Alter bei der 1. Dosis** |
| | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum | Weiblich vs. männlich | < 180 Tage vs. ≥ 180 Tage |
| RR | 0,5412 | 0,7709 | 0,6367 | 0,6552 | 0,9734 |
| OR | 0,5547 | 0,4612 | 0,7654 | 0,4976 | 0,8245 |
| ARR | 0,8115 | **0,0004** | 0,6988 | **0,0335** | **0,1221** |

RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion
**Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,20**
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Tabelle 4-159: ENDEAR: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „HINE-Responder (Subskala 2) – ES-Population“

| **Subgruppenergebnisse: ENDEAR – HINE-Responder (Subskala 2)** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 41** | **Nusinersen N = 80** |
| **Krankheitsdauer** | | | |
| ≤ 12 Wochen | n (%) | 16 (100) | 32 (100) |
| | # Responder (%) | 0 (0) | 24 (75) |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,71 [0,544; 0,882] p < 0,0001** | |
| > 12 Wochen | n (%) | 21 (100) | 41 (100) |
| | # Responder (%) | 0 (0) | 13 (32) |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,30 [0,144; 0,453] p = 0,0001** | |
| **Geschlecht** | | | |
| Männlich | n (%) | 15 (100) | 33 (100) |
| | # Responder (%) | 0 (0) | 12 (36) |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,34 [0,153; 0,520] p = 0,0003** | |
| Weiblich | n (%) | 22 (100) | 40 (100) |
| | # Responder (%) | 0 (0) | 25 (63) |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,60 [0,440; 0,760] p < 0,0001** | |

| **Subgruppenergebnisse: ENDEAR – HINE-Responder (Subskala 2)** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 41** | **Nusinersen N = 80** |
| **Alter bei der 1. Dosis** | | | |
| < 180 Tage | n (%) | 15 (100) | 44 (100) |
| | # Responder (%) | 0 (0) | 26 (59) |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,56 [0,391; 0,725] p < 0,0001** | |
| ≥ 180 Tage | n (%) | 22 (100) | 29 (100) |
| | # Responder (%) | 0 (0) | 11 (38) |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,36 [0,178; 0,545] p = 0,0001** | |

HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, BSC = Best Supportive Care, N = Gesamtanzahl der Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe, ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Für den Endpunkt „HINE-Responder (Subskala 2)“ zeigte sich in der ES-Population für die Merkmale „Krankheitsdauer“ und „Geschlecht“ ein Beleg auf eine Effektmodifikation (Tabelle 4-158).
Alle Subgruppen zeigten einen gleichgerichteten, statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Nusinersen (Tabelle 4-159).

Tabelle 4-160: ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „HINE-Responder (Subskala 2) – ITT Population“

| **Subgruppe** / **Effektmaß** | **a priori** | | | **post hoc** | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Alter bei Symptombeginn** | **Krankheitsdauer** | **Geographische Region** | **Geschlecht** | **Alter bei der 1. Dosis** |
| | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum | Weiblich vs. männlich | < 180 Tage vs. ≥ 180 Tage |
| RR | 0,5412 | 0,8415 | 0,6121 | 0,6796 | 0,9503 |
| OR | 0,5507 | 0,5867 | 0,7762 | 0,5215 | 0,9379 |
| ARR | 0,7991 | **0,0050** | 0,9837 | **0,0326** | 0,2589 |

RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion

**Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,20**

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Tabelle 4-161: ENDEAR: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „HINE-Responder (Subskala 2) – ITT Population“

| **Subgruppenergebnisse: ENDEAR – HINE-Responder (Subskala 2)** |
|---|

| | | BSC<br>N = 41 | Nusinersen<br>N = 80 |
|---|---|---|---|
| **Krankheitsdauer** | | | |
| ≤ 12 Wochen | n (%) | 18 (100) | 34 (100) |
| | # Responder (%) | 0 (0) | 24 (71) |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,67 [0,506; 0,842] p < 0,0001** | |
| > 12 Wochen | n (%) | 23 (100) | 46 (100) |
| | # Responder (%) | 0 (0) | 17 (37) |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,35 [0,202; 0,501] p < 0,0001** | |
| **Geschlecht** | | | |
| Männlich | n (%) | 17 (100) | 37 (100) |
| | # Responder (%) | 0 (0) | 14 (38) |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,35 [0,182; 0,526] p < 0,0001** | |
| Weiblich | n (%) | 24 (100) | 43 (100) |
| | # Responder (%) | 0 (0) | 27 (63) |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,61 [0,452; 0,758] p < 0,0001** | |

HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, BSC = Best Supportive Care, N = Gesamtanzahl der Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe, ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Für den Endpunkt „HINE-Responder (Subskala 2)“ zeigte sich in der ITT Population für die Merkmale „Krankheitsdauer“ und „Geschlecht“ ein Beleg auf eine Effektmodifikation (Tabelle 4-160).

Alle Subgruppen zeigten einen gleichgerichteten, statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Nusinersen (Tabelle 4-163).

#### 4.3.1.3.2.10 ENDEAR – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2)“

Tabelle 4-162: ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2) – ES-Population“

| Subgruppe / Effektmaß | a priori | | | post hoc | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Alter bei Symptombeginn** | **Krankheitsdauer** | **Geographische Region** | **Geschlecht** | **Alter bei der 1. Dosis** |
| | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum | Weiblich vs. männlich | < 180 Tage vs. ≥ 180 Tage |
| Diff. MW | 0,6070 | **0,1282** | 0,9888 | 0,3251 | 0,2756 |

HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, Diff. = Differenz, MW = Mittelwert
**Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,20**
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Tabelle 4-163: ENDEAR: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2) – ES-Population“

| **Subgruppenergebnisse: ENDEAR – Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2)** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 41** | **Nusinersen N = 80** |
| **Anzahl der Patienten in ES*** | | **37** | **73** |
| **Krankheitsdauer** | | | |
| ≤ 12 Wochen | n (%) | 16 (100) | 32 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 9 | 29 |
| | MW (SD) | -0,22 (0,972) | 5,83 (3,675) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 6,05 [3,517; 8,583] p < 0,0001 | |
| | Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert | **1,85 [0,978; 2,699] p < 0,0001** | |
| > 12 Wochen | n (%) | 21 (100) | 41 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 11 | 29 |
| | MW (SD) | -0,18 (1,779) | 2,93 (4,543) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 3,11 [0,242; 5,984] p = 0,0343 | |
| | Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert | **0,78 [0,057; 1,488] p = 0,0343** | |

* Von den 110 Patienten im ES, verstarben 29 Patienten [13 Patienten (18 %) in der Nusinersen-Gruppe und 16 Patienten (43 %) unter BSC]. Drei Patienten schieden aus der Studie aus anderen Gründen aus [2 Patienten (3 %) der Nusinersen-Gruppe und 1 Patient (3 %) unter BSC]. Diese wurden nicht in der Analyse berücksichtigt.

HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, BSC = Best Supportive Care, N = Gesamtanzahl der Patienten, ES =Efficacy Set, n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, KI = Konfidenzintervall

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Für den Endpunkt „Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2)“ zeigte sich in der ES-Population für das Merkmal „Krankheitsdauer“ ein Hinweis auf eine Effektmodifikation (Tabelle 4-162)
Hinsichtlich einer möglichen Effektmodifikation durch die Krankheitsdauer bei dem Endpunkt „Veränderung des HINE-Scores“ zeigte sich in den beiden Subgruppen ≤ 12 Wochen und > 12 Wochen Krankheitsdauer ein statistisch signifikanter, gleichgerichteter Effekt zugunsten von Nusinersen (Tabelle 4-163).

Tabelle 4-164: ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2) – ITT Population“

| **Subgruppe** / **Effektmaß** | **a priori** | | | **post hoc** | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Alter bei Symptombeginn** | **Krankheitsdauer** | **Geographische Region** | **Geschlecht** | **Alter bei der 1. Dosis** |
| | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum | Weiblich vs. männlich | < 180 Tage vs. ≥ 180 Tage |
| Diff. MW | 0,6579 | **0,0580** | 0,8176 | **0,1889** | 0,2096 |

HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, Diff. = Differenz, MW = Mittelwert
**Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,20**
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Tabelle 4-165: ENDEAR: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2) – ITT Population“

| **Subgruppenergebnisse: ENDEAR – Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2)** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 41** | **Nusinersen N = 80** |
| **Krankheitsdauer** | | | |
| ≤ 12 Wochen | n (%) | 18 (100) | 34 (100) |
| | MW (SD) | 0,00 (1,188) | 5,00 (3,947) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 5,00 [3,097; 6,921] p < 0,0001 | |
| | Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert | **1,52 [0,874; 2,163] p < 0,0001** | |
| ≤ 12 Wochen | n (%) | 23 (100) | 46 (100) |
| | MW (SD) | -0,30 (1,329) | 2,26 (3,895) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 2,57 [0,892; 4,238] p < 0,0032 | |
| | Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert | **0,78 [0,261; 1,297] p < 0,0032** | |
| **Geschlecht** | | | |
| Männlich | n (%) | 17 (100) | 37 (100) |
| | MW (SD) | -0,24 (1,393) | 2,43 (3,096) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 2,67 [1,086; 4,249] p < 0,0014 | |
| | Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert | **0,99 [0,383; 1,593] p < 0,0014** | |
| Weiblich | n (%) | 24 (100) | 43 (100) |
| | MW (SD) | -0,13 (1,191) | 4,28 (4,707) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 4,40 [2,445; 6,363] p < 0,0001 | |
| | Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert | **1,14 [0,604; 1,677] p < 0,0001** | |

HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, BSC = Best Supportive Care, N = Gesamtanzahl der Patienten, ES =Efficacy Set, n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, KI = Konfidenzintervall

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Für den Endpunkt „Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2)“ zeigte sich in der ITT-Population für das Merkmal „Krankheitsdauer“ und „Geschlecht“ ein Hinweis auf eine Effektmodifikation (Tabelle 4-164)

Hinsichtlich einer möglichen Effektmodifikation durch die Krankheitsdauer sowie das Geschlecht bei dem Endpunkt „Veränderung des HINE-Scores“ zeigte sich in den beiden Subgruppen ≤ 12 Wochen und > 12 Wochen Krankheitsdauer bzw. Männlich und Weiblich ein statistisch signifikanter, gleichgerichteter Effekt zugunsten von Nusinersen (Tabelle 4-165).

#### 4.3.1.3.2.11 ENDEAR – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „CHOP INTEND-Responder“

Tabelle 4-166: ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „CHOP INTEND-Responder – ES-Population“

| Subgruppe / Effektmaß | a priori | | | post hoc | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Alter bei Symptombeginn** | **Krankheitsdauer** | **Geographische Region** | **Geschlecht** | **Alter bei der 1. Dosis** |
| | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum | Weiblich vs. männlich | < 180 Tage vs. ≥ 180 Tage |
| RR | 0,5132 | 0,6101 | 0,7092 | 0,9201 | 0,6944 |
| OR | 0,2821 | 0,2824 | 0,8631 | 0,8683 | 0,4602 |
| ARR | **0,0426** | **0,0102** | 0,7586 | 0,2953 | **0,0857** |

CHOP INTEND = Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion

**Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,20**

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Tabelle 4-167: ENDEAR: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „CHOP INTEND-Responder – ES-Population“

| **Subgruppenergebnisse: ENDEAR – CHOP INTEND-Responder** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 37** | **Nusinersen N = 73** |
| **Alter bei Symptombeginn** | | | |
| ≤ 12 Wochen | n (%) | 29 (100) | 65 (100) |
| | # Responder (%) | 1 (3) | 49 (75) |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,72 [0,595; 0,843] p < 0,0001** | |
| > 12 Wochen | n (%) | 8 (100) | 8 (100) |
| | # Responder (%) | 0 (0) | 3 (38) |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,33 [-0,019; 0,685] P = 0,0634 | |
| **Krankheitsdauer** | | | |
| ≤ 12 Wochen | n (%) | 16 (100) | 32 (100) |
| | # Responder (%) | 0 (0) | 28 (88) |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,83 [0,692; 0,976] p < 0,0001** | |
| > 12 Wochen | n (%) | 21 (100) | 41 (100) |
| | # Responder (%) | 1 (5) | 24 (59) |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,54 [0,362; 0,714] p < 0,0001** | |

| **Subgruppenergebnisse: ENDEAR – CHOP INTEND-Responder** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 37** | **Nusinersen N = 73** |
| **Alter bei der 1. Dosis** | | | |
| < 180 Tage | n (%) | 15 (100) | 44 (100) |
| | # Responder (%) | 0 (0) | 35 (80) |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,76 [0,611; 0,904] p < 0,0001** | |
| ≥ 180 Tage | n (%) | 22 (100) | 29 (100) |
| | # Responder (%) | 1 (5) | 17 (59) |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,54 [0,102 [0,341; 0,740] p < 0,0001** | |
| Die Ergebnisse basieren auf allen verfügbaren Daten der ES-Population [Patienten mit einer Verbesserung ≥ 4 Punkte zum Zeitpunkt Monat 6 (Tag 183), Monat 10 (Tag 302) oder Monat 13 (Tag 394)]. Die letzte verfügbare Bewertung wurde verwendet.<br>CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten der ES-Population, n = Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe, ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall<br>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7] | | | |

Für den Endpunkt „CHOP INTEND-Responder" zeigte sich in der ES-Population für die Merkmale „Alter bei Symptombeginn" und „Krankheitsdauer" ein Beleg, für das Merkmal „Alter bei der 1. Dosis" ein Hinweis auf eine Effektmodifikation (Tabelle 4-166).
Die Subgruppen der Merkmale „Krankheitsdauer" und „Alter bei der 1. Dosis" zeigten einen gleichgerichteten, statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Nusinersen (Tabelle 4-167). Für das Merkmal „Alter bei Symptombeginn" war ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Nusinersen für die Subgruppe ≤ 12 Wochen bei Symptombeginn nachweisbar. Es bestand kein Behandlungsunterschied bei der Subgruppe > 12 Wochen bei Symptombeginn. Das Fehlen einer statistischen Signifikanz kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

Tabelle 4-168: ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „CHOP INTEND-Responder – ITT Population“

| Subgruppe / Effektmaß | a priori | | | post hoc | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Alter bei Symptombeginn** | **Krankheitsdauer** | **Geographische Region** | **Geschlecht** | **Alter bei der 1. Dosis** |
| | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum | Weiblich vs. männlich | < 180 Tage vs. ≥ 180 Tage |
| RR | 0,5119 | 0,6145 | 0,6656 | 0,8739 | 0,7428 |
| OR | 0,2702 | 0,2833 | 0,8495 | 0,9734 | 0,5183 |
| ARR | **0,0343** | **0,0092** | 0,8951 | 0,4714 | **0,1151** |

CHOP INTEND = Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion

**Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,20**

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Tabelle 4-169: ENDEAR: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „CHOP INTEND-Responder – ITT Population“

**Subgruppenergebnisse: ENDEAR – CHOP INTEND-Responder**

| | | **BSC N = 37** | **Nusinersen N = 73** |
|---|---|---|---|
| **Alter bei Symptombeginn** | | | |
| ≤ 12 Wochen | n (%) | 32 (100) | 72 (100) |
| | # Responder (%) | 1 (3) | 55 (76) |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,73 [0,617; 0,848] p < 0,0001** | |
| > 12 Wochen | n (%) | 9 (100) | 8 (100) |
| | # Responder (%) | 0 (0) | 3 (38) |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,34 [-0,007; 0,685] p = 0,0549 | |
| **Krankheitsdauer** | | | |
| ≤ 12 Wochen | n (%) | 18 (100) | 34 (100) |
| | # Responder (%) | 0 (0) | 30 (88) |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,85 [0,713; 0,977] p < 0,0001** | |
| > 12 Wochen | n (%) | 23 (100) | 46 (100) |
| | # Responder (%) | 1 (4) | 28 (61) |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,57 [0,401; 0,729] p < 0,0001** | |

| **Subgruppenergebnisse: ENDEAR – CHOP INTEND-Responder** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 37** | **Nusinersen N = 73** |
| **Alter bei der 1. Dosis** | | | |
| < 180 Tage | n (%) | 16 (100) | 49 (100) |
| | # Responder (%) | 0 (0) | 39 (80) |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,76 [0,622; 0,899] p < 0,0001** | |
| ≥ 180 Tage | n (%) | 25 (100) | 31 (100) |
| | # Responder (%) | 1 (4) | 19 (61) |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,57 [0,385; 0,761] p < 0,0001** | |

CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten der ES-Population, n = Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe, ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Für den Endpunkt „CHOP INTEND-Responder" zeigte sich in der ITT-Population für die Merkmale „Alter bei Symptombeginn" und „Krankheitsdauer" ein Beleg, für das Merkmal „Alter bei der 1. Dosis" ein Hinweis auf eine Effektmodifikation (Tabelle 4-168).

Die Subgruppen der Merkmale „Krankheitsdauer" und „Alter bei der 1. Dosis" zeigten einen gleichgerichteten, statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Nusinersen (Tabelle 4-169). Für das Merkmal „Alter bei Symptombeginn" war ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Nusinersen für die Subgruppe ≤ 12 Wochen bei Symptombeginn nachweisbar. Es bestand kein Behandlungsunterschied bei der Subgruppe > 12 Wochen bei Symptombeginn. Das Fehlen einer statistischen Signifikanz kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

#### 4.3.1.3.2.12 ENDEAR – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Veränderung des CHOP INTEND-Scores“

Tabelle 4-170: ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Veränderung des CHOP INTEND-Scores – ES-Population“

| Subgruppe / Effektmaß | a priori | | | post hoc | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Alter bei Symptombeginn** | **Krankheitsdauer** | **Geographische Region** | **Geschlecht** | **Alter bei der 1. Dosis** |
| | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum | Weiblich vs. männlich | < 180 Tage vs. ≥ 180 Tage |
| Diff. MW | 0,4332 | **0,0754** | 0,3676 | 0,4118 | **0,0553** |

CHOP INTEND = Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease, Diff. = Differenz, MW = Mittelwert

**Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,20**

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Tabelle 4-171: ENDEAR: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des CHOP INTEND-Scores – ES-Population“

| **Subgruppenergebnisse: ENDEAR – Veränderung des CHOP INTEND-Scores** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 41** | **Nusinersen N = 80** |
| **Krankheitsdauer** | | | |
| ≤ 12 Wochen | n (%) | 16 (100) | 32 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 9 | 29 |
| | MW (SD) | -15,56 (6,993) | 14,71 (7,589) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 30,26 [24,489; 36,036] p < 0,0001 | |
| | Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert | **4,06 [2,849; 5,240] p < 0,0001** | |
| > 12 Wochen | n (%) | 21 (100) | 41 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 11 | 29 |
| | MW (SD) | -10,64 (9,940) | 9,78 (7,513) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 20,41 [14,519; 26,306] p < 0,0001 | |
| | Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert | **2,48 [1,583; 3,362] p < 0,0001** | |
| **Alter bei der 1. Dosis** | | | |
| < 180 Tage | n (%) | 15 (100) | 44 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 7 | 38 |
| | MW (SD) | -15,37 (6,093) | 13,34 (8,407) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 28,91 [22,175; 35,652] p < 0,0001 | |

| **Subgruppenergebnisse: ENDEAR – Veränderung des CHOP INTEND-Scores** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 41** | **Nusinersen N = 80** |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **3,56 [2,447; 4,649] p < 0,0001** | |
| ≥ 180 Tage | n (%) | 22 (100) | 29 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 13 | 20 |
| | MW (SD) | -11,38 (9,986) | 10,15 (6,477) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 21,53 [15,708; 27,362] p < 0,0001 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **2,69 [1,709; 3,638] p < 0,0001** | |

CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease, BSC = Best Supportive Care, N = Gesamtanzahl der Patienten, n = Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, KI = Konfidenzintervall

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Für den Endpunkt „Veränderung des CHOP INTEND-Scores" zeigte sich in der ES-Population für die Merkmale „Krankheitsdauer" und „Alter bei der 1. Dosis" ein Hinweis auf eine Effektmodifikation (Tabelle 4-170).
Alle Subgruppen zeigten einen gleichgerichteten, statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Nusinersen (Tabelle 4-171).

Tabelle 4-172: ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Veränderung des CHOP INTEND-Scores – ITT-Population"

| **Subgruppe** / **Effektmaß** | **a priori** | | | **post hoc** | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Alter bei Symptombeginn** | **Krankheitsdauer** | **Geographische Region** | **Geschlecht** | **Alter bei der 1. Dosis** |
| | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum | Weiblich vs. männlich | < 180 Tage vs. ≥ 180 Tage |
| Diff. MW | 0,8074 | **0,0050** | **0,1394** | 0,8700 | **0,0865** |

CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease, Diff. = Differenz, MW = Mittelwert

**Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,20**

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Tabelle 4-173: ENDEAR: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des CHOP INTEND-Scores – ITT-Population“

| **Subgruppenergebnisse: ENDEAR – Veränderung des CHOP INTEND-Scores** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 41** | **Nusinersen N = 80** |
| **Krankheitsdauer** | | | |
| ≤ 12 Wochen | n (%) | 18 (100) | 34 (100) |
| | MW (SD) | -10,97 (8,663) | 12,87 (8,386) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 23,84 [18,874; 28,805] p < 0,0001 | |
| | Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert | **2,81 [2,011; 3,596] p < 0,0001** | |
| > 12 Wochen | n (%) | 23 (100) | 46 (100) |
| | MW (SD) | -7,80 (8,711) | 6,95 (7,570) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 14,75 [10,691; 18,809] p < 0,0001 | |
| | Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert | **1,85 [1,257; 2,438] p < 0,0001** | |
| **Geographische Region** | | | |
| Nordamerika | n (%) | 22 (100) | 38 (100) |
| | MW (SD) | -5,91 (7,759) | 9,57 (7,850) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 15,47 [11,283; 19,667] p < 0,0001 | |
| | Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert | **1,98 [1,337; 2,610] p < 0,0001** | |
| Europe | n (%) | 17 (100) | 30 (100) |
| | MW (SD) | -13,06 (7,732) | 8,32 (9,235) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 21,38 [16,038; 26,713] p < 0,0001 | |
| | Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert | **2,45 [1,660; 3,220] p < 0,0001** | |
| Asie-Pazifik-Raum | n (%) | 2 (100) | 12 (100) |
| | MW (SD) | -12,50 (17,678) | 12,00 (8,059) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 24,50 [9,105; 39,895] p = 0,0047 | |
| | Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert | **2,65 [0,785; 4,439] p = 0,0047** | |
| **Alter bei der 1. Dosis** | | | |
| < 180 Tage | n (%) | 16 (100) | 49 (100) |
| | MW (SD) | -10,41 (8,369) | 10,92 (8,923) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 21,32 [16,264; 26,385] p < 0,0001 | |
| | Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert | **2,42 [1,714; 3,124] p < 0,0001** | |
| ≥ 180 Tage | n (%) | 25 (100) | 31 (100) |
| | MW (SD) | -8,42 (9,031) | 7,16 (7,060) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 15,58 [11,272; 19,891] p < 0,0001 | |

| **Subgruppenergebnisse: ENDEAR – Veränderung des CHOP INTEND-Scores** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC**<br>**N = 41** | **Nusinersen**<br>**N = 80** |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **1,95 [1,301; 2,584] p < 0,0001** | |
| Die Analyse umfasst alle Patienten des ITT-Sets (N = 121): 110 Patienten des ES plus 11 Patienten, die aufgrund von Tod oder frühzeitiger Beendigung nicht Teil des ES sind. Im Median waren die 11 Patienten 140 Tage (105-148) in der Studie.<br>Für Patienten, die keine Bewertung am Tag 183 und später aufwiesen, wurde die letzte verfügbare Bewertung verwendet.<br>CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease, BSC = Best Supportive Care, N = Gesamtanzahl der Patienten, n = Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, KI = Konfidenzintervall<br>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7] | | | |

Für den Endpunkt „Veränderung des CHOP INTEND-Scores" zeigte sich in der ITT-Population für die Merkmale „Krankheitsdauer" ein Beleg auf eine Effektmodifikation, für die Merkmale „Geographische Region" und „Alter bei der 1. Dosis" ein Hinweis auf eine Effektmodifikation (Tabelle 4-174).
Alle Subgruppen zeigten einen gleichgerichteten, statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Nusinersen (Tabelle 4-173).

#### 4.3.1.3.2.13 ENDEAR – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Veränderung des HINE-Scores (Subskala 1 und 3)“

Tabelle 4-174: ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Veränderung des HINE-Scores (Subskala 1) – ES-Population“

| Subgruppe / Effektmaß | a priori | | | post hoc | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Alter bei Symptombeginn** | **Krankheitsdauer** | **Geographische Region** | **Geschlecht** | **Alter bei der 1. Dosis** |
| | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum | Weiblich vs. männlich | < 180 Tage vs. ≥ 180 Tage |
| Diff. MW | 0,4160 | 0,3731 | 0,8722 | 0,5464 | 0,8085 |

HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, Diff. = Differenz, MW = Mittelwert
**Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,20**
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Es zeigte sich in der ES-Population ebenfalls kein Hinweis auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung des HINE-Scores (Subskala 1)“ (Tabelle 4-174).

Tabelle 4-175: ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Veränderung des HINE-Scores (Subskala 1) – ITT-Population“

| Subgruppe / Effektmaß | a priori | | | post hoc | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Alter bei Symptombeginn** | **Krankheitsdauer** | **Geographische Region** | **Geschlecht** | **Alter bei der 1. Dosis** |
| | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum | Weiblich vs. männlich | < 180 Tage vs. ≥ 180 Tage |
| Diff. MW | 0,8334 | 0,2061 | 0,4705 | 0,2150 | 0,6348 |

HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, Diff. = Differenz, MW = Mittelwert
**Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,20**
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Es zeigte sich in der ITT-Population kein Hinweis auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung des HINE-Scores (Subskala 1)“ (Tabelle 4-175).

.

Tabelle 4-176: ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Veränderung des HINE-Scores (Subskala 3) – ES-Population“

| Subgruppe / Effektmaß | a priori | | | post hoc | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Alter bei Symptombeginn** | **Krankheitsdauer** | **Geographische Region** | **Geschlecht** | **Alter bei der 1. Dosis** |
| | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum | Weiblich vs. männlich | < 180 Tage vs. ≥ 180 Tage |
| Diff. MW | 0,2109 | 0,9685 | 0,4605 | 0,5165 | 0,9201 |

HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, Diff. = Differenz, MW = Mittelwert
**Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,20**
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Es zeigte sich in der ES-Population ebenfalls kein Hinweis auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung des HINE-Scores (Subskala 3)“ (Tabelle 4-176).

Tabelle 4-177: ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Veränderung des HINE-Scores (Subskala 3) – ITT-Population“

| Subgruppe / Effektmaß | a priori | | | post hoc | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Alter bei Symptombeginn** | **Krankheitsdauer** | **Geographische Region** | **Geschlecht** | **Alter bei der 1. Dosis** |
| | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum | Weiblich vs. männlich | < 180 Tage vs. ≥ 180 Tage |
| Diff. MW | 0,3432 | 0,9824 | 0,5975 | 0,4982 | 0,9613 |

HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, Diff. = Differenz, MW = Mittelwert
**Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,20**
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Es zeigte sich in der ITT-Population kein Hinweis auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung des HINE-Scores (Subskala 3)“ (Tabelle 4-177).

#### 4.3.1.3.2.14 ENDEAR – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Häufigkeit von Hospitalisierungen“

Tabelle 4-178: p ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Häufigkeit von Hospitalisierungen“

| Subgruppe / Effektmaß | a priori | | | post hoc | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Alter bei Symptombeginn** | **Krankheitsdauer** | **Geographische Region** | **Geschlecht** | **Alter bei der 1. Dosis** |
| | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum | Weiblich vs. männlich | < 180 Tage vs. ≥ 180 Tage |
| Rate Ratio | 0,8081 | 0,6454 | 0,8118 | 0,6937 | 0,2512 |
| **Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,20**<br>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7] | | | | | |

Es zeigte sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Häufigkeit von Hospitalisierungen“ (Tabelle 4-178).

#### 4.3.1.3.2.15 ENDEAR – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse“

Tabelle 4-179: ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse“

| Subgruppe / Effektmaß | a priori | | | post hoc | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Alter bei Symptombeginn** | **Krankheitsdauer** | **Geographische Region** | **Geschlecht** | **Alter bei der 1. Dosis** |
| | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum | Weiblich vs. männlich | < 180 Tage vs. ≥ 180 Tage |
| Rate Ratio | **0,1380** | 0,7682 | 0,9960 | 0,8838 | **0,1314** |
| **Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,20** | | | | | |
| Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7] | | | | | |

Tabelle 4-180: ENDEAR: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse“

| **Subgruppenergebnisse: ENDEAR – Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 41** | **Nusinersen N = 80** |
| **Alter bei Symptombeginn** | | | |
| ≤ 12 Wochen | n | 32 | 72 |
| | Adjustierte jährliche Rate[1] [95 %-KI] | 6,518 [4,418; 9,615] | 4,392 [3,426; 5,631] |
| | Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert[2] | 0,674 [0,425; 1,068] p = 0,0931 | |
| > 12 Wochen | n | 9 | 8 |
| | Adjustierte jährliche Rate[1] [95 %-KI] | 2,322 [1,030; 5,233] | 4,625 [1,425; 15,01] |
| | Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert[2] | 1,992 [0,482; 8,231] p = 0,3411 | |
| **Alter bei der 1. Dosis** | | | |
| < 180 Tage | n | 16 | 49 |
| | Adjustierte jährliche Rate[1] [95 %-KI] | 7,679 [4,608; 12,80] | 4,376 [3,267; 5,862] |
| | Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert[2] | 0,570 [0,316; 1,026] p = 0,0611 | |
| ≥ 180 Tage | n | 25 | 31 |
| | Adjustierte jährliche Rate[1] [95 %-KI] | 4,000 [2,447; 6,539] | 4,451 [0,585; 2,116] |
| | Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert[2] | 1,113 [0,585; 2,116] p = 0,7449 | |

| **Subgruppenergebnisse: ENDEAR – Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse** | | |
|---|---|---|
| | **BSC**<br>**N = 41** | **Nusinersen**<br>**N = 80** |

[1] Gesamtanzahl an Ereignissen geteilt durch die Patientenjahre

[2] Basierend auf einer negativen Binomial-Regression adjustiert für Alter bei Symptombeginn und Krankheitsdauer bei Screening.

BSC = Best Supportive Care. N = Gesamtanzahl der Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe, KI = Konfidenzintervall

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Für den Endpunkt „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse“ zeigte sich für die Merkmale „Alter bei Symptombeginn“ und „Alter bei der 1. Dosis“ ein Hinweis auf eine Effektmodifikation (Tabelle 4-179).
Für kein Merkmal war ein statistisch signifikanter Effekt nachweisbar (Tabelle 4-180).

#### 4.3.1.3.2.16 ENDEAR – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „UEs“

Tabelle 4-181: ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „UEs“

| Subgruppe / Effektmaß | a priori | | | post hoc | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Alter bei Symptombeginn** | **Krankheitsdauer** | **Geographische Region** | **Geschlecht** | **Alter bei der 1. Dosis** |
| | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum | Weiblich vs. männlich | < 180 Tage vs. ≥ 180 Tage |
| **Gesamt** | | | | | |
| RR | 0,9659 | **0,1285** | 0,7340 | 0,4394 | 0,2702 |
| OR | 0,9369 | **0,1518** | 0,6462 | 0,4808 | 0,3173 |
| ARR | 0,9647 | **0,1218** | 0,7193 | 0,4387 | 0,2673 |
| **Milde UEs** | | | | | |
| RR | 0,6163 | 0,5225 | 0,9990 | **0,0645** | 0,8687 |
| OR | 0,5606 | 0,5101 | 0,9999 | **0,0575** | 0,8520 |
| ARR | 0,2646 | 0,3583 | 0,9158 | **0,0172** | 0,5914 |
| **Moderate oder schwere UEs** | | | | | |
| RR | 0,3319 | **0,0510** | 0,7893 | **0,1298** | 0,6321 |
| OR | 0,4562 | **0,1381** | 0,9998 | 0,2948 | 0,5440 |
| ARR | 0,3029 | **0,0449** | 0,8119 | **0,1324** | 0,6150 |
| **Schwere UEs** | | | | | |
| RR | 0,8362 | 0,2545 | 0,7967 | 0,9277 | **0,1952** |
| OR | 0,9556 | 0,2025 | 0,3528 | 0,8571 | **0,1214** |
| ARR | 0,8860 | 0,2026 | 0,6579 | 0,8929 | **0,1153** |

UE = unerwünschte Ereignisse, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion
**Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,20**
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Tabelle 4-182: ENDEAR: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „UEs“

| **Subgruppenergebnisse: ENDEAR – UEs** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 41** | **Nusinersen N = 80** |
| **Gesamt** | | | |
| **Krankheitsdauer** | | | |
| ≤ 12 Wochen | n (%) | 18 (100) | 34 (100) |
| | # UE (%) | 18 (100) | 31 (91) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 0,92 [0,809; 1,056] p = 0,2458 | |

| **Subgruppenergebnisse: ENDEAR – UEs** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 41** | **Nusinersen N = 80** |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 0,24 [0,012; 4,976] p = 0,3586 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | -0,07 [-0,196; 0,049] p = 0,2392 | |
| > 12 Wochen | n (%) | 23 (100) | 46 (100) |
| | # UE (%) | 22 (96) | 46 (100) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 1,06 [0,948; 1,175] p = 0,3261 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 6,20 [0,243; 158,300] p = 0,2697 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,05 [-0,049; 0,153] p = 0,3151 | |
| **Milde UEs** | | | |
| **Geschlecht** | | | |
| Männlich | n (%) | 17 (100) | 37 (100) |
| | # milde UE (%) | 1 (6) | 0 (0) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 0,16 [0,007; 3,689] p = 0,2509 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 0,15 [0,006; 3,792] p = 0,2474 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | -0,07 [-0,203; 0,063] p = 0,3001 | |
| Weiblich | n (%) | 24 (100) | 43 (100) |
| | # milde UE (%) | 0 (0) | 7 (16) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 8,52 [0,508; 143,029] p = 0,1365 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 10,07 [0,550; 184,478] p = 0,1196 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,15 [0,027; 0,274] p = 0,0173** | |
| **Moderate oder schwere UEs** | | | |
| **Krankheitsdauer** | | | |
| ≤ 12 Wochen | n (%) | 18 (100) | 34 (100) |
| | # mod. od. schwere UE (%) | 18 (100) | 27 (79) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | **0,81 [0,669; 0,974] p = 0,0255** | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 0,10 [0,005; 1,842] p = 0,1211 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **-0,19 [-0,342; -0,034] p = 0,0166** | |
| > 12 Wochen | n (%) | 23 (100) | 46 (100) |
| | # mod. od. schwere UE (%) | 21 (91) | 43 (93) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 1,02 [0,883; 1,186] p = 0,7544 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 1,37 [0,212; 8,802] p = 0,7435 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,02 [ -0,114; 0,157] p = 0,7531 | |

| **Subgruppenergebnisse: ENDEAR – UEs** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 41** | **Nusinersen N = 80** |
| **Geschlecht** | | | |
| Männlich | n (%) | 17 (100) | 37 (100) |
| | # mod. od. schwere UE (%) | 16 (94) | 35 (95) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 1,01 [0,872; 1,158] p = 0,9442 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,00 [-0,129; 0,138] p = 0,9442 | |
| Weiblich | n (%) | 24 (100) | 43 (100) |
| | # mod. od. schwere UE (%) | 23 (96) | 35 (81) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 0,85 [0,720; 1,002] p = 0,0531 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **-0,14 [-0,286; -0,003] p = 0,0450** | |
| **Schwere UEs** | | | |
| **Alter bei der 1. Dosis** | | | |
| < 180 Tage | n (%) | 16 (100) | 49 (100) |
| | # UE (%) | 15 (94) | 27 (55) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | **0,59 [0,443; 0,780] p = 0,0002** | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | **0,08 [0,010; 0,669] p = 0,0195** | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **-0,39 [-0,569; -0,204] p < 0,0001** | |
| ≥ 180 Tage | n (%) | 25 (100) | 31 (100) |
| | # UE (%) | 18 (72) | 18 (58) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 0,81 [0,548; 1,187] p = 0,2751 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 0,54 [0,174; 1,663] p = 0,2819 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | -0,14 [-0,387; 0,108] p = 0,2694 | |

UE = unerwünschtes Ereignis, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der Safety-Population, n = Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe, RR = Relatives Risiko, KI = Konfidenzintervall, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Für den Endpunkt „UEs“ ergab sich für das Merkmal „Krankheitsdauer“ ein Hinweis auf Effektmodifikation (Tabelle 4-181).
Es zeigte sich weder in der Subgruppe ≤ 12 Wochen Krankheitsdauer, noch in der Subgruppe > 12 Wochen Krankheitsdauer ein statistisch signifikantes Ergebnis (Tabelle 4-182). Das Fehlen einer statistischen Signifikanz kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

Für den Endpunkt „Milde UEs“ ergab sich für das Merkmal „Geschlecht“ ein Hinweis auf Effektmodifikation (Tabelle 4-181).

Weibliche Patienten wiesen ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Nusinersen auf (Tabelle 4-182). Männliche Patienten zeigten keinen Behandlungsunterschied. Das Fehlen einer statistischen Signifikanz kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

Für den Endpunkt „Moderate oder schwere UEs“ ergab sich für die Merkmale „Krankheitsdauer“ und „Geschlecht“ ein Hinweis auf Effektmodifikation (Tabelle 4-181).
Patienten ≤ 12 Wochen Krankheitsdauer bzw. weibliche Patienten wiesen ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Nusinersen auf (Tabelle 4-182). Patienten > 12 Wochen Krankheitsdauer bzw. männliche Patienten zeigten keinen Behandlungsunterschied. Das Fehlen einer statistischen Signifikanz kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

Für den Endpunkt „Schwere UEs“ ergab sich für das Merkmal „Alter bei der 1. Dosis“ ein Hinweis auf Effektmodifikation (Tabelle 4-181).
Patienten im Alter < 180 Tage bei der 1. Dosis wiesen ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Nusinersen auf (Tabelle 4-182). Patienten im Alter ≥ 180 Tage bei Verabreichung der 1. Dosis zeigten keinen Behandlungsunterschied. Das Fehlen einer statistischen Signifikanz kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

#### 4.3.1.3.2.17 ENDEAR – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“

Tabelle 4-183: ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“

| Subgruppe / Effektmaß | a priori | | | post hoc | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Alter bei Symptombeginn** | **Krankheitsdauer** | **Geographische Region** | **Geschlecht** | **Alter bei der 1. Dosis** |
| | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum | Weiblich vs. männlich | < 180 Tage vs. ≥ 180 Tage |
| RR | **0,0495** | 0,2218 | 0,2224 | 0,9496 | **0,0961** |
| OR | **0,0520** | 0,2736 | 0,2195 | 0,8123 | **0,0972** |
| ARR | **0,0606** | 0,4615 | 0,2915 | 0,6180 | **0,1141** |

UE = unerwünschtes Ereignis, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion
**Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,20**
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Tabelle 4-184: ENDEAR: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“

| **Subgruppenergebnisse: ENDEAR – Therapieabbrüche aufgrund von UEs** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 41** | **Nusinersen N = 80** |
| **Alter bei Symptombeginn** | | | |
| ≤ 12 Wochen | n (%) | 32 (100) | 72 (100) |
| | # Therapieabbrüche (%) | 14 (44) | 10 (14) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | **0,32 [0,158; 0,637] p = 0,0012** | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | **0,21 [0,079; 0,545] p = 0,0014** | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **-0,30 [-0,488; -0,109] p = 0,0020** | |
| > 12 Wochen | n (%) | 9 (100) | 8 (100) |
| | # Therapieabbrüche (%) | 2 (22) | 3 (38) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 1,69 [0,371; 7,675] p = 0,4984 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 2,10 [0,251; 17,594] p = 0,4939 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,15 [-0,279; 0,584] p = 0,4879 | |
| **Alter bei der 1. Dosis** | | | |
| < 180 Tage | n (%) | 16 (100) | 49 (100) |
| | # Therapieabbrüche (%) | 8 (50) | 6 (12) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | **0,24 [0,100; 0,600] p = 0,0021** | |

| **Subgruppenergebnisse: ENDEAR – Therapieabbrüche aufgrund von UEs** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 41** | **Nusinersen N = 80** |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | **0,14 [0,038; 0,512] p = 0,0030** | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **-0,38 [-0,639; -0,116] p = 0,0047** | |
| ≥ 180 Tage | n (%) | 25 (100) | 31 (100) |
| | # Therapieabbrüche (%) | 8 (32) | 7 (23) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 0,71 [0,297; 1,679] p = 0,4305 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 0,62 [0,189; 2,036] p = 0,4306 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | -0,09 [-0,329; 0,141] p = 0,4316 | |

UE = unerwünschtes Ereignis, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der Safety-Population, n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe, RR = Relatives Risiko, KI = Konfidenzintervall, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ ergab sich für die Subgruppen „Alter bei Symptombeginn“ und „Alter bei der 1. Dosis“ ein Hinweis auf Effektmodifikation (Tabelle 4-183).

Ein signifikantes Ergebnis zugunsten von Nusinersen war für die Subgruppen ≤ 12 Wochen bei Symptombeginn und < 180 Tage bei Verabreichung der 1. Dosis nachweisbar (Tabelle 4-184). Das Fehlen einer statistischen Signifikanz in der Gruppe > 12 Wochen bei Symptombeginn und ≥ 180 Tage bei Verabreichung der 1. Dosis kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

#### 4.3.1.3.2.18 ENDEAR – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „SUEs“

Tabelle 4-185: ENDEAR – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „SUEs“

| Subgruppe / Effektmaß | a priori | | | post hoc | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Alter bei Symptombeginn** | **Krankheitsdauer** | **Geographische Region** | **Geschlecht** | **Alter bei der 1. Dosis** |
| | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen | Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum | Weiblich vs. männlich | < 180 Tage vs. ≥ 180 Tage |
| RR | 0,6650 | 0,7370 | 0,7859 | 0,5741 | 0,9128 |
| OR | 0,7129 | 0,9992 | 0,2977 | 0,4599 | 0,5955 |
| ARR | 0,7270 | 0,7670 | 0,6407 | 0,5339 | 0,8508 |

SUE = schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion

**Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,20**

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7]

Es zeigte sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei SUE (Tabelle 4-185).

#### 4.3.1.3.2.19 CHERISH – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Todesfälle“

Kein Patient verstarb während der Studie.

#### 4.3.1.3.2.20 CHERISH – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod“

Kein Patient verstarb während der Studie.

#### 4.3.1.3.2.21 CHERISH – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „HFMSE-Responder“

Tabelle 4-186: CHERISH – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „HFMSE-Responder“

| Subgruppe / Effektmaß | a priori | | | post hoc |
|---|---|---|---|---|
| | **Alter bei Screening** | **Krankheitsdauer** | **Geographische Region** | **Geschlecht** |
| | < 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre | < 25 Monate vs. ≥ 25 Monate bis < 44 Monate vs. ≥ 44 Monate | Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum | Weiblich vs. männlich |
| **Monat 6** | | | | |
| RR | 0,2813 | 0,2483 | **0,0731** | 0,7503 |
| OR | 0,2383 | **0,1460** | 0,2536 | 0,6102 |
| ARR | 0,2088 | **0,0928** | **0,0728** | 0,5504 |
| **Monat 9** | | | | |
| RR | 0,6196 | **0,0311** | **0,0379** | 0,3184 |
| OR | 0,3637 | **0,0046** | 0,2499 | 0,2500 |
| ARR | **0,1302** | **< 0,0001** | **0,1390** | 0,2302 |
| **Monat 12** | | | | |
| RR | 0,5602 | **0,1150** | **0,0120** | 0,8535 |
| OR | 0,4026 | **0,0215** | 0,2355 | 0,7876 |
| ARR | **0,1856** | **0,0009** | **0,0464** | 0,7389 |
| **Monat 15** | | | | |
| RR | 0,5426 | **0,0462** | 0,6809 | 0,9720 |
| OR | 0,3372 | **0,0075** | 0,9198 | 0,7583 |
| ARR | **0,1461** | **0,0004** | 0,8722 | 0,6828 |

Fehlende Daten wurden imputiert.
HFSME = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion
**Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,20**
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-187: CHERISH: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „HFMSE-Responder“

| **Subgruppenergebnisse: CHERISH – HFMSE-Responder** |
|---|

| | | BSC<br>N = 42 | Nusinersen<br>N = 84 |
|---|---|---|---|
| **Monat 9: Alter bei Screening** | | | |
| < 6 Jahre | n (%) | 36 (100) | 70 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 36 (100) | 70 (100) |
| | Responder (%) | 30,6 | 67,1 |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,37 [0,179; 0,552] p = 0,0001** | |
| ≥ 6 Jahre | n | 6 (100) | 14 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 6 (100) | 14 (100) |
| | Responder (%) | 16,7 | 21,4 |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,05 [-0,320; 0,415] p = 0,7996 | |
| **Monat 12: Alter bei Screening** | | | |
| < 6 Jahre | n (%) | 36 (100) | 70 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 35 (97) | 68 (97) |
| | Responder (%) | 25,2 | 58,2 |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,33 [0,147; 0,514] p = 0,0004** | |
| ≥ 6 Jahre | n (%) | 6 (100) | 14 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 6 (100) | 9 (64) |
| | Responder (%) | 16,7 | 20,6 |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,04 [-0,350; 0,429] p = 0,8414 | |
| **Monat 15: Alter bei Screening** | | | |
| < 6 Jahre | n (%) | 36 (100) | 70 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 30 (83) | 59 (84) |
| | Responder (%) | 27,7 | 65,3 |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,38 [0,184; 0,568] p = 0,0001** | |
| ≥ 6 Jahre | n (%) | 6 (100) | 14 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 4 (67) | 7 (50) |
| | Responder (%) | 18,8 | 22,5 |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,04 [-0,379; 0,452] p = 0,8626 | |

| **Subgruppenergebnisse: CHERISH – HFMSE-Responder** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
| **Monat 6: Krankheitsdauer** | | | |
| < 25 Monate | n (%) | 18 (100) | 24 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 17 (94) | 24 (100) |
| | Responder (%) | 29,4 | 70,8 |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | **5,84 [1,490; 22,862] p = 0,0113** | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,41 [0,131; 0,696] p = 0,0041** | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | n (%) | 13 (100) | 30 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 13 (100) | 30 (100) |
| | Responder (%) | 46,2 | 50,0 |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 1,17 [0,317; 4,299] p = 0,8168 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,04 [-0,286; 0,363] p = 0,8164 | |
| ≥ 44 Monate | n (%) | 11 (100) | 30 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 11 (100) | 30 (100) |
| | Responder (%) | 27,3 | 26,7 |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 0,97 [0,205; 4,588] p = 0,9690 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | -0,01 [-0,313; 0,301] p = 0,9691 | |
| **Monat 9: Krankheitsdauer** | | | |
| < 25 Monate | n (%) | 18 (100) | 24 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 18 (100) | 24 (100) |
| | Responder (%) | 16,7 | 95,8 |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | **5,75 [2,040; 16,209] p = 0,0009** | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | **115,0 [10,915; 1211,637] p < 0,0001** | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,79 [0,602; 0,981] p < 0,0001** | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | n (%) | 13 (100) | 30 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 13 (100) | 30 (100) |
| | Responder (%) | 53,8 | 63,3 |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 1,18 [0,664; 2,084] p = 0,5783 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 1,48 [0,396; 5,538] p = 0,5599 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,09 [-0,226; 0,416] p = 0,5627 | |
| ≥ 44 Monate | n (%) | 11 (100) | 30 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 11 (100) | 30 (100) |
| | Responder (%) | 18,2 | 26,7 |

| **Subgruppenergebnisse: CHERISH – HFMSE-Responder** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 1,47 [0,366; 5,8571] p = 0,5884 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 1,64 [0,289; 9,255] p = 0,5775 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,08 [-0,193; 0,362] p = 0,5489 | |
| **Monat 12: Krankheitsdauer** | | | |
| < 25 Monate | n (%) | 18 (100) | 24 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 18 (100) | 24 (100) |
| | Responder (%) | 16,7 | 83,3 |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | **5,00 [1,753; 14,265] p = 0,0026** | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | **25,00 [4,850; 128,856] p = 0,0001** | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,67 [0,439; 0,894] p < 0,0001** | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | n (%) | 13 (100) | 30 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 12 (92) | 29 (97) |
| | Responder (%) | 39,5 | 56,9 |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 1,44 [0,678; 3,061] p = 0,3417 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 2,02 [0,526; 7,749] p = 0,3062 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,17 [-0,150; 0,497] p = 0,2937 | |
| ≥ 44 Monate | n (%) | 11 (100) | 30 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 11 (100) | 24 (80) |
| | Responder (%) | 18,2 | 19,8 |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 1,07 [0,241; 4,786] p = 0,9253 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 1,10 [0,175; 6,869] p = 0,9210 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,02 [-0,261; 0,294] p = 0,9071 | |
| **Monat 15: Krankheitsdauer** | | | |
| < 25 Monate | n (%) | 18 (100) | 24 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 17 (94) | 20 (100) |
| | Responder (%) | 17,1 | 89,9 |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | **5,27 [1,859; 14,922] p = 0,0018** | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | **44,37 [6,595; 298, 477] p < 0,0001** | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,73 [0,509; 0,946] p < 0,0001** | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | n (%) | 13 (100) | 30 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 9 (69) | 26 (87) |
| | Responder (%) | 52,8 | 59,6 |

| **Subgruppenergebnisse: CHERISH – HFMSE-Responder** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 1,14 [0,577; 2,257] p = 0,7047 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 1,32 [0,303; 5,754] p = 0,7111 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,07 [-0,289; 0,426] p = 0,7082 | |
| ≥ 44 Monate | n (%) | 11 (100) | 30 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 8 (73) | 20 (67) |
| | Responder (%) | 26,5 | 29,1 |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 1,15 [0,290; 4,590] p = 0,8395 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 1,19 [0,182; 7,738] p = 0,8572 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,03 [-0,333; 0,386] p = 0,8852 | |
| **Monat 6: Geographische Region** | | | |
| Nordamerika | n (%) | 23 (100) | 47 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 23 (100) | 47 (100) |
| | Responder (%) | 26,1 | 42,6 |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 1,63 [0,760; 3,502] p = 0,2093 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,16 [-0,064; 0,393] p = 0,1577 | |
| Europa | n (%) | 14 (100) | 28 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 13 (93) | 28 (100) |
| | Responder (%) | 23,7 | 50,0 |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 2,13 [0,742; 6,108] p = 0,1603 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,26 [-0,034; 0,559] p = 0,0824 | |
| Asien-Pazifik-Raum | n (%) | 5 (100) | 9 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 5 (100) | 9 (100) |
| | Responder (%) | 100,0 | 66,7 |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 0,71 [0,424; 1,187] p = 0,1906 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | -0,27 [-0,636; 0,103] p = 0,1569 | |
| **Monat 9: Geographische Region** | | | |
| Nordamerika | n (%) | 23 (100) | 47 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 23 (100) | 47 (100) |
| | Responder (%) | 21,7 | 59,6 |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | **2,74 [1,219; 6,163] p = 0,0148** | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,38 [0,159; 0,598] p = 0,0007** | |

| **Subgruppenergebnisse: CHERISH – HFMSE-Responder** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
| Europa | n (%) | 14 (100) | 28 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 14 (100) | 28 (100) |
| | Responder (%) | 21,4 | 57,1 |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 2,67 [0,930; 7,644] p = 0,0679 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,36 [0,075; 0,640] p = 0,0132** | |
| Asien-Pazifik-Raum | n (%) | 5 (100) | 9 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 5 (100) | 9 (100) |
| | Responder (%) | 80,0 | 66,7 |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 0,83 [0,441; 1,575] p = 0,5747 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | -0,13 [-0,600; 0,333] p = 0,5755 | |
| **Monat 12: Geographische Region** | | | |
| Nordamerika | n (%) | 23 (100) | 47 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 22 (96) | 45 (96) |
| | Responder (%) | 13,3 | 48,5 |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | **3,65 [1,221; 10,940] p = 0,0205** | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,35 [0,151; 0,554] p = 0,0006** | |
| Europa | n (%) | 14 (100) | 28 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 14 (100) | 27 (96) |
| | Responder (%) | 14,3 | 50,1 |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 3,51 [0,923; 13,334] p = 0,0655 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,36 [0,097; 0,619] p = 0,0071** | |
| Asien-Pazifik-Raum | n (%) | 5 (100) | 9 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 5 (100) | 9 (100) |
| | Responder (%) | 100,0 | 75,8 |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 0,79 [0,008; 8,424] p = 0,4531 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | -0,18 [-0,580; 0,211] p = 0,3601 | |

Fehlende Daten wurden imputiert. Falls bei mindestens einer Subgruppe weniger als 7 Patienten eingeschlossen sind basiert die multiple Imputation auf der Behandlung, ansonsten auf Behandlung und Subgruppe.
HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, BSC = Best Supportive Care, N = Gesamtanzahl der Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe, RR = Relatives Risiko, KI = Konfidenzintervall, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

#### 4.3.1.3.2.22 CHERISH – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Veränderung des HFMSE-Scores“

Tabelle 4-188: CHERISH – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Veränderung des HFMSE-Scores“

| Subgruppe / Effektmaß | a priori | | | post hoc |
|---|---|---|---|---|
| | **Alter bei Screening** | **Krankheits-dauer** | **Geographische Region** | **Geschlecht** |
| | < 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre | < 25 Monate vs. ≥ 25 Monate bis < 44 Monate vs. ≥ 44 Monate | Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum | Weiblich vs. männlich |
| Monat 6 | **0,1904** | **0,0859** | 0,2418 | **0,1255** |
| Monat 9 | **0,1240** | **< 0,0001** | 0,3890 | 0,3265 |
| Monat 12 | 0,4205 | **0,0008** | **0,0323** | 0,3422 |
| Monat 15 | 0,6236 | **0,0183** | 0,3813 | 0,6517 |

Imputation bei fehlenden Daten
HFSME = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, Diff. = Differenz, MW = Mittelwert
**Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,20**
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-189: CHERISH: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des HFMSE-Scores“

| **Subgruppenergebnisse: CHERISH – Veränderung des HFMSE-Scores** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
| **Monat 6: Alter bei Screening** | | | |
| < 6 Jahre | n (%) | 36 (100) | 70 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 35 (97) | 70 (100) |
| | LS MW (SE) | 1,92 (0,559) | 2,62 (0,398) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,70 [-0,674; 2,066] p = 0,3160 | |
| | Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert | 0,24 [-0,171; 0,643] p = 0,2554 | |
| ≥ 6 Jahre | n (%) | 6 (100) | 14 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 6 (100) | 14 (100) |
| | LS MW (SE) | 1,65 (1,196) | 0,15 (0,782) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 1,429 [-4,519; 1,512] p = 0,3076 | |
| | Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert | -0,53 [-1,498; 0,446] p = 0,2890 | |

| **Subgruppenergebnisse: CHERISH – Veränderung des HFMSE-Scores** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
| **Monat 9: Alter bei Screening** | | | |
| < 6 Jahre | n (%) | 36 (100) | 70 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 36 (100) | 70 (100) |
| | LS MW (SE) | 0,65 (0,680) | 3,84 (0,485) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,840 [1,517; 4,851] p = 0,0003 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **0,82 [0,396; 1,230] p = 0,0001** | |
| ≥ 6 Jahre | n (%) | 6 (100) | 14 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 6 (100) | 14 (100) |
| | LS MW (SE) | -0,01 (1,361) | 0,01 (0,891) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 1,628 [-3,415; 3,452] p = 0,9911 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,00 [-0,956; 0,956] p = 1,0000 | |
| **Monat 6: Krankheitsdauer** | | | |
| < 25 Monate | n (%) | 18 (100) | 24 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 17 (94) | 24 (100) |
| | LS MW (SE) | 1,38 (0,767) | 4,30 (0,651) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 1,039 [0,821; 5,029] p = 0,0077 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **0,77 (0,126; 1,415] p = 0,0192** | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | n (%) | 13 (100) | 30 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 13 (100) | 30 (100) |
| | LS MW (SE) | 2,57 (0,933) | 2,02 (0,613) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 1,117 [-2,805; 1,711] p = 0,6271 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | -0,15 [-0,802; 0,501] p = 0,6500 | |
| ≥ 44 Monate | n (%) | 11 (100) | 30 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 11 (100) | 30 (100) |
| | LS MW (SE) | 1,26 (0,934) | 0,94 (0,565) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 1,092 [-2,535; 1,886] p = 0,7680 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | -0,11 [-0,801; 0,582] p = 0,7563 | |

| **Subgruppenergebnisse: CHERISH – Veränderung des HFMSE-Scores** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
| **Monat 9: Krankheitsdauer** | | | |
| < 25 Monate | n (%) | 18 (100) | 24 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 18 (100) | 24 (100) |
| | LS MW (SE) | -0,59 (0,805) | 7,02 (0,690) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 1,096 [5,395; 9,828] p < 0,0001 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 2,18 [1,399; 2,949] p < 0,0001 | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | n (%) | 13 (100) | 30 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 13 (100) | 30 (100) |
| | LS MW (SE) | 2,51 (1,030) | 2,75 (0,678) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 1,234 [-2,255; 2,735] p = 0,8469 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,08 [-0,569; 0,733] p = 0,8046 | |
| ≥ 44 Monate | n (%) | 11 (100) | 30 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 11 (100) | 30 (100) |
| | LS MW (SE) | -0,46 (1,095) | 0,80 (0,663) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 1,281 [-1,336; 3,849] p = 0,3327 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,35 [-0,348; 1,043] p = 0,3271 | |
| **Monat 12: Krankheitsdauer** | | | |
| < 25 Monate | n (%) | 18 (100) | 24 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 18 (100) | 24 (100) |
| | LS MW (SE) | -0,48 (1,032) | 7,15 (0,885) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 1,405 [4,784; 10,469) p < 0,0001 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **1,75 [1,017; 2,458] p < 0,0001** | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | n (%) | 13 (100) | 30 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 12 (92) | 29 (97) |
| | LS MW (SE) | 2,13 (1,228) | 2,70 (0,788) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 1,456 [-2,384; 3,515] p = 0,7000 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,12 [-0,552; 0,795] p = 0,7237 | |
| ≥ 44 Monate | n (%) | 11 (100) | 30 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 11 (100) | 24 (80) |
| | LS MW (SE) | -0,46 (1,065) | 0,84 (0,674) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 1,261 [-1,252; 3,860] p = 0,3079 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,30 [-0,418; 1,017] p = 0,4132 | |

| **Subgruppenergebnisse: CHERISH – Veränderung des HFMSE-Scores** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
| **Monat 15: Krankheitsdauer** | | | |
| < 25 Monate | n (%) | 18 (100) | 24 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 17 (94) | 20 (83) |
| | LS MW (SE) | -1,55 (1,038) | 8,25 (0,931) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 1,441 [6,882; 12,727] p < 0,0001 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **2,30 [1,452; 3,133] p < 0,0001** | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | n (%) | 13 (100) | 30 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 9 (69) | 26 (87) |
| | LS MW (SE) | 2,96 (1,933) | 3,28 (0,830) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 2,126 [-4,138; 4,783] p = 0,8811 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,64 [-0,137; 1,410] p = 0,1067 | |
| ≥ 44 Monate | n (%) | 11 (100) | 30 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 8 (73) | 20 (67) |
| | LS MW (SE) | -2,81 (3,461) | 1,07 (1,136) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 3,630 [-4,028; 11,777] p = 0,3066 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,38 [-0,449; 1,203] p = 0,3712 | |
| **Monat 12: Geographische Region** | | | |
| Nordamerika | n (%) | 23 (100) | 47 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 22 (96) | 45 (96) |
| | LS MW (SE) | -0,69 (0,905) | 3,02 (0,633) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 1,108 [1,491; 5,918] p = 0,0014 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **0,90 [0,361; 1,427] p = 0,0010** | |
| Europa | n (%) | 14 (100) | 28 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 14 (100) | 27 (96) |
| | LS MW (SE) | -0,45 (1,114) | 3,37 (0,786) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 1,378 [1,030; 6,608] p = 0,0086 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **0,92 [0,235; 1,588] p = 0,0082** | |
| Asien-Pazifik-Raum | n (%) | 5 (100) | 9 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 5 (100) | 5 (56) |
| | LS MW (SE) | 8,11 (2,011) | 4,69 (1,571) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 2,566 [-9,134; 2,293] p = 0,2119 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | -0,25 [-1,488; 1,003] p = 0,7027 | |

| **Subgruppenergebnisse: CHERISH – Veränderung des HFMSE-Scores** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
| **Monat 6: Geschlecht** | | | |
| Männlich | n (%) | 21 (100) | 38 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 21 (100) | 38 (100) |
| | LS MW (SE) | 1,78 (0,760) | 3,33 (0,560) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,957 [-0,367; 3,469] p = 0,1109 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,42 [-0,118; 0,959] p = 0,1261 | |
| Weiblich | n (%) | 21 (100) | 46 (100) |
| | # Patienten mit Bewertung | 20 (95) | 46 (100) |
| | LS MW (SE) | 1,84 (0,685) | 1,34 (0,459) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,825 [-2,149; 1,150] p = 0,5417 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | -0,15 [-0,670; 0,381] p = 0,5893 | |

HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, BSC = Best Supportive Care, N = Gesamtanzahl der ITT-Patienten, n = Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, KI = Konfidenzintervall
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigten sich Hinweise auf eine Effektmodifikation bei „Veränderung des HFMSE-Scores" bei dem Subgruppenmerkmal „Alter bei Screening", „Krankheitsdauer", „Geographische Region" und „Geschlecht" (Tabelle 4-188).

In Bezug auf das Alter bei Screening zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Nusinersen für die Gruppe der Kinder < 6 Jahre in Monat 9 (Tabelle 4-189). Das Fehlen einer statistischen Signifikanz für die Subgruppe im Alter ≥ 6 Jahre und zum Zeitpunkt 6 Monate kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Nusinersen konnte bei Kindern mit Erkrankungsbeginn < 25 Monaten zu den Zeitpunkten 6, 12 und 15 Monate beobachtet werden. Das Fehlen einer statistischen Signifikanz für die Subgruppe mit einem Krankheitsbeginn ≥ 25 Monate bis < 44 Monate und ≥ 44 Monate kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

Die für den deutschen Versorgungskontext relevanten Regionen Nordamerika und Europa zeigten einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Nusinersen.

In Bezug auf das Geschlecht zeigten weder männliche noch weibliche Patienten einen statistisch signifikanten Effekt. Das Fehlen einer statistischen Signifikanz kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

#### 4.3.1.3.2.23 CHERISH – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO“

Tabelle 4-190: CHERISH – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO – ES-Population“

| Subgruppe / Effektmaß | a priori | | | post hoc |
|---|---|---|---|---|
| | **Alter bei Screening** | **Krankheits-dauer** | **Geographische Region** | **Geschlecht** |
| | < 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre | < 25 Monate vs. ≥ 25 Monate bis < 44 Monate vs. ≥ 44 Monate | Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum | Weiblich vs. männlich |
| **Monat 6** | | | | |
| RR | 0,9592 | 0,2437 | 0,4441 | 0,5617 |
| OR | 0,9648 | 0,2136 | 0,4684 | 0,5694 |
| ARR | 0,9821 | **0,1151** | 0,5909 | 0,6749 |
| **Monat 9** | | | | |
| RR | 0,9045 | 0,3029 | 0,5962 | 0,8062 |
| OR | 0,8967 | 0,2785 | 0,6104 | 0,8221 |
| ARR | 0,8239 | **0,1652** | 0,7277 | 0,9947 |
| **Monat 12** | | | | |
| RR | 0,6013 | **0,1668** | 0,4553 | 0,5409 |
| OR | 0,5855 | **0,1313** | 0,5172 | 0,5571 |
| ARR | 0,4329 | 0,0306 | 0,7213 | 0,7351 |
| **Monat 15** | | | | |
| RR | 0,4165 | **0,1730** | 0,7481 | 0,5199 |
| OR | 0,3985 | **0,1264** | 0,7554 | 0,5405 |
| ARR | 0,2722 | **0,0108** | 0,8194 | 0,8464 |

WHO = World Health Organization, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion
**Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,20**
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-191: CHERISH: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO – ES-Population“

| **Subgruppenergebnisse: CHERISH – Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO** | | |
|---|---|---|
| | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |

| **Subgruppenergebnisse: CHERISH – Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
| **Krankheitsdauer Monat 6** | | | |
| < 25 Monate | n (%) | 18 (100) | 24 (100) |
| | # Responder | 0 (0) | 5 (21) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 8,36 [0,492; 142,081] p = 0,1418 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 10,44 [0,539; 202,223] p = 0,1210 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,19 [0,016; 0,371] p = 0,0326** | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | n (%) | 13 (100) | 30 (100) |
| | # Responder | 3 (23) | 4 (13) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 0,58 [0,150; 2,224] p = 0,4251 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 0,51 [0,097; 2,711] p = 0,4318 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | -0,10 [-0,357; 0,162] p = 0,4615 | |
| ≥ 44 Monate | n (%) | 11 (100) | 30 (100) |
| | # Responder | 1 (9) | 2 (7) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 0,73 [0,074; 7,306] p = 0,7915 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 0,71 [0,058; 8,760] p = 0,7925 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | -0,02 [-0,216; 0,168] p = 0,8045 | |
| **Krankheitsdauer Monat 9** | | | |
| < 25 Monate | n (%) | 18 (100) | 24 (100) |
| | # Responder | 0 | 5 (21) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 8,36 [0,492; 142,081] p = 0,1418 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 10,44 [0,539; 202,223] p = 0,1210 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,19 [0,016; 0,371] p = 0,0326** | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | n (%) | 13 (100) | 30 (100) |
| | # Responder | 3 (23) | 5 (17) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 0,72 [0,202; 2,584] p = 0,6169 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 0,67 [0,133; 3,329] p = 0,6212 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | -0,06 [-0,329; 0,201] p = 0,6355 | |
| ≥ 44 Monate | n (%) | 11 (100) | 30 (100) |
| | # Responder | 0 | 1 (3) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 1,16 [0,051; 26,576] p = 0,9254 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 1,17 [0,044; 30,843] p = 0,9253 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,01 [-0,129; 0,143] p = 0,9228 | |

| **Subgruppenergebnisse: CHERISH – Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
| **Krankheitsdauer Monat 12** | | | |
| < 25 Monate | n (%) | 18 (100) | 24 (100) |
| | # Responder | 0 | 7 (29) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 11,4 [0,693; 187,445] p = 0,0885 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 15,86 [0,841; 298,865] p = 0,0651 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,27 [0,080; 0,467] p = 0,0056** | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | n (%) | 13 (100) | 30 (100) |
| | # Responder | 3 (23) | 5 (17) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 0,72 [0,202; 2,584] p = 0,6169 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 0,67 [0,133; 3,329] p = 0,6212 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | -0,06 [-0,329; 0,201] p = 0,6355 | |
| ≥ 44 Monate | n (%) | 11 (100) | 27 (100) |
| | # Responder | 1 (9) | 1 (4) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 0,41 [0,028; 5,952] p = 0,5116 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 0,38 [0,022; 6,757] p = 0,5135 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | -0,05 [-0,238; 0,130] p = 0,5665 | |
| **Krankheitsdauer Monat 15** | | | |
| < 25 Monate | n (%) | 17 (100) | 20 (100) |
| | # Responder | 0 | 8 (40) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 14,57 [0,902; 235,305] p = 0,0591 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | **23,80 [1,254; 451,583] p = 0,0348** | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,38 [0,154; 0,600] p = 0,0009** | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | n (%) | 9 (100) | 26 (100) |
| | # Responder | 2 (22) | 5 (19) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 0,87 [0,202; 3,704] p = 0,8455 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 0,83 [0,131; 5,297] p = 0,8468 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | -0,03 [-0,341; 0,281] p = 0,8505 | |
| ≥ 44 Monate | n (%) | 8 (100) | 20 (100) |
| | # Responder | 0 | 0 |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 0,43 [0,009; 19,967] p = 0,6655 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 0,41 [0,008; 22,653] p = 0,6663 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | -0,03 [-0,195; 0,131] p = 0,7031 | |

| **Subgruppenergebnisse: CHERISH – Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO** | | |
|---|---|---|
| | **BSC**<br>**N = 42** | **Nusinersen**<br>**N = 84** |
| Responder Definition: Patienten, die zum entsprechenden Messzeitpunkt die Studie abgebrochen hatten (Therapieversagen oder Tod) wurden, unabhängig von imputierten Werten, als Non-Responder gewertet. Alle verbleibenden Patienten wurden als Responder gewertet, wenn alle zu Baseline erreichten Meilensteine zum entsprechenden Messzeitpunkt noch immer erhalten blieben sowie mindestens ein neuer Meilenstein erreicht wurde.<br>BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe, RR = Relatives Risiko, KI = Konfidenzintervall, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion<br>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11] | | |

Es zeigten sich in der ES-Population Hinweise auf eine Effektmodifikation bei „Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO“ bei dem Subgruppenmerkmal „Krankheitsdauer“ (Tabelle 4-190).

Nach 15 Monaten war ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bei Kindern < 25 Monate erkennbar (Tabelle 4-191). Das Fehlen einer statistischen Signifikanz für die Subgruppe mit einem Krankheitsbeginn ≥ 25 Monate bis < 44 Monate oder ≥ 44 Monate kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

Tabelle 4-192: CHERISH – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO – ITT Population“

| **Subgruppe** / **Effektmaß** | **a priori** | | | **post hoc** |
|---|---|---|---|---|
| | **Alter bei Screening** | **Krankheits-dauer** | **Geographische Region** | **Geschlecht** |
| | < 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre | < 25 Monate vs. ≥ 25 Monate bis < 44 Monate vs. ≥ 44 Monate | Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum | Weiblich vs. männlich |
| **Monat 6** | | | | |
| RR | 0,9592 | 0,2437 | 0,4441 | 0,5617 |
| OR | 0,9648 | 0,2136 | 0,4684 | 0,5694 |
| ARR | 0,9821 | **0,1151** | 0,5909 | 0,6749 |
| **Monat 9** | | | | |
| RR | 0,9045 | 0,3029 | 0,5962 | 0,8062 |
| OR | 0,8967 | 0,2785 | 0,6104 | 0,8221 |
| ARR | 0,8239 | **0,1652** | 0,7277 | 0,9947 |
| **Monat 12** | | | | |
| RR | 0,5274 | **0,1584** | 0,3531 | 0,5055 |
| OR | 0,5127 | **0,1242** | 0,3912 | 0,5166 |
| ARR | 0,3807 | **0,0283** | 0,5660 | 0,6562 |
| **Monat 15** | | | | |
| RR | 0,3438 | **0,2310** | 0,6392 | 0,4538 |
| OR | 0,3271 | **0,1849** | 0,6209 | 0,4637 |
| ARR | **0,1729** | **0,0159** | 0,4599 | 0,7099 |

WHO = World Health Organization, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion
**Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,20**
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-193: CHERISH: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO – ITT Population“

| **Subgruppenergebnisse: CHERISH – Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
| **Alter bei Screening Monat 15** | | | |
| < 6 Jahre | n (%) | 36 (100) | 70 (100) |
| | # Responder | 2 (6) | 13 (19) |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,13 [0,012; 0,248] p = 0,0305** | |
| ≥ 6 Jahre | n (%) | 6 (100) | 14 (100) |

| **Subgruppenergebnisse: CHERISH – Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
| | # Responder | 0 (0) | 0 (0) |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | -0,04 [-0,249; 0,173] p = 0,7238 | |
| **Krankheitsdauer Monat 6** | | | |
| < 25 Monate | n (%) | 18 (100) | 24 (100) |
| | # Responder | 0 (0) | 5 (21) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 8,36 [0,492; 142,081] p = 0,1418 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 10,44 [0,539; 202,223] p = 0,1210 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,19 [0,016; 0,371] p = 0,0326** | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | n (%) | 13 (100) | 30 (100) |
| | # Responder | 3 (23) | 4 (13) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 0,58 [0,150; 2,224] p = 0,4251 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 0,51 [0,097; 2,711] 0,4318 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | -0,10 [-0,357; 0,162] p = 0,4615 | |
| ≥ 44 Monate | n (%) | 11 (100) | 30 (100) |
| | # Responder | 1 (9) | 2 (7) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 0,73 [0,074; 7,306] p = 0,7915 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 0,71 [0,058; 8,760] p = 0,7925 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | -0,02 [-0,216; 0,168] p = 0,8045 | |
| **Krankheitsdauer Monat 9** | | | |
| < 25 Monate | n (%) | 18 (100) | 24 (100) |
| | # Responder | 0 (0) | 5 (21) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 8,36 [0,492; 142,081] p = 0,1418 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 10,44 [0,539; 202,223] p = 0,1210 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,19 [0,016; 0,371] p = 0,0326** | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | n (%) | 13 (100) | 30 (100) |
| | # Responder | 3 (23) | 5 (17) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 0,72 [0,202; 2,584] p = 0,6169 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 0,67 [0,133; 3,329] p = 0,6212 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | -0,06 [-0,329; 0,201] p = 0,6355 | |

| **Subgruppenergebnisse: CHERISH – Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
| ≥ 44 Monate | n (%) | 11 (100) | 30 (100) |
| | # Responder | 0 (0) | 1 (3) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 1,16 [0,051; 26,576] p = 0,9254 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 1,17 [0,044; 30,843] p = 0,9253 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,01 [-0,129; 0,143] p = 0,9228 | |
| **Krankheitsdauer Monat 12** | | | |
| < 25 Monate | n (%) | 18 (100) | 24 (100) |
| | # Responder | 0 (0) | 7 (29) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 11,40 [0,693; 187,445] p = 0,0885 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 15,86 [0,841; 298,865] p = 0,0651 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,27 [0,080; 0,467] p = 0,0056** | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | n (%) | 13 (100) | 30 (100) |
| | # Responder | 3 (23) | 5 (17) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 0,72 [0,202; 2,584] p = 0,6169 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 0,67 [0,133; 3,329] p = 0,6212 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | -0,06 [-0,329; 0,201] p = 0,6355 | |
| ≥ 44 Monate | n (%) | 11 (100) | 30 (100) |
| | # Responder | 1 (9) | 1 (3) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 0,37 [0,025; 5,371] p = 0,4638 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 0,34 [0,020; 6,042] p = 0,4661 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | -0,06 [-0,239; 0,124] p = 0,5344 | |
| **Krankheitsdauer Monat 15** | | | |
| < 25 Monate | n (%) | 18 (100) | 24 (100) |
| | # Responder | 0 (0) | 8 (33) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 12,92 [0,794; 210,159] p = 0,0722 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | **19,06 [1,019; 356,377] p = 0,0485** | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | **0,31 [0,115; 0,513] p = 0,0020** | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | n (%) | 13 (100) | 30 (100) |
| | # Responder | 2 (15) | 5 (17) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 1,08 [0,240; 4,880] p = 0,9170 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 1,10 [0,184; 6,566] p = 0,9167 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,01 [-0,224; 0,250] p = 0,9156 | |

| **Subgruppenergebnisse: CHERISH – Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
| ≥ 44 Monate | n (%) | 11 (100) | 30 (100) |
| | # Responder | 0 (0) | 0 (0) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 0,39 [0,008; 18,427] p = 0,6301 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 0,38 [0,007; 20,142] p = 0,6308 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | -0,03 [-0,147; 0,096] p = 0,6802 | |

Responder Definition: Patienten, die zum entsprechenden Messzeitpunkt die Studie abgebrochen hatten (Therapieversagen oder Tod) wurden, unabhängig von imputierten Werten, als Non-Responder gewertet. Alle verbleibenden Patienten wurden als Responder gewertet, wenn alle zu Baseline erreichten Meilensteine zum entsprechenden Messzeitpunkt noch immer erhalten blieben sowie mindestens ein neuer Meilenstein erreicht wurde.

Zu Baseline wurde der nächstgelegene, nicht fehlende Meilenstein vor oder bei der 1. Dosis gewählt. Wenn der Meilenstein weiterhin fehlt, wurde der fehlende Wert als der Median der nicht fehlenden Werte der Stratifizierungskategorien: Alter bei Screening < 6 Jahre oder ≥ 6 Jahre. Beträgt der Median zu Baseline 0,5, wurde 1 verwendet. Ist ein entsprechender Besuch von Besuchen mit fehlenden Werten umgeben, wurde das schlechteste Ergebnis der umgebenden Besuche imputiert. Tritt der fehlende Wert beim letzten Besuch auf, wurde der fehlende Wert anhand des niedrigsten Wertes imputiert, welcher bei allen Patienten mit fehlenden Werten der gleichen Stratifizierungskategorie auftrat.
BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe, RR = Relatives Risiko, KI = Konfidenzintervall, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigten sich in der ITT-Population Hinweise auf eine Effektmodifikation bei „Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO“ bei dem Subgruppenmerkmal „Krankheitsdauer“ und zusätzlich in Monat 15 bei dem Merkmal „Alter bei Screening“ (Tabelle 4-192).

Nach 15 Monaten war ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bei Kindern im Alter < 6 Jahre bei Screening oder einer Krankheitsdauer < 25 Monate erkennbar (Tabelle 4-193). Das Fehlen einer statistischen Signifikanz für die Subgruppe im Alter ≥ 6 Jahre oder mit einem Krankheitsbeginn ≥ 25 Monate bis < 44 Monate oder ≥ 44 Monate kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

#### 4.3.1.3.2.24 CHERISH – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient“

Tabelle 4-194: CHERISH – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient – ES-Population“

| Subgruppe / Effektmaß | a priori | | | post hoc |
|---|---|---|---|---|
| | **Alter bei Screening** | **Krankheits-dauer** | **Geographische Region** | **Geschlecht** |
| | < 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre | < 25 Monate vs. ≥ 25 Monate bis < 44 Monate vs. ≥ 44 Monate | Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum | Weiblich vs. männlich |
| Monat 6 | 0,4205 | **0,0616** | 0,4744 | 0,3186 |
| Monat 9 | 0,4438 | **0,0690** | 0,9503 | 0,8246 |
| Monat 12 | 0,8286 | **0,0396** | 0,6236 | 0,9817 |
| Monat 15 | 0,7816 | **0,0341** | 0,9819 | 0,7403 |

Diff. = Differenz, MW = Mittelwert
**Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,20**
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-195: CHERISH: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient – ES-Population“

| **Subgruppenergebnisse: CHERISH – Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
| **Krankheitsdauer Monat 6** | | | |
| < 25 Monate | n (%) | 18 (100) | 24 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 18 | 24 |
| | MW (SD) | -0,11 (0,323) | 0,21 (0,415) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,32 [0,081; 0,558] p = 0,0100 | |
| | Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert | **0,84 [0,200; 1,477] p = 0,0100** | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | n (%) | 13 (100) | 30 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 13 | 30 |
| | MW (SD) | 0,31 (0,630) | 0,17 (0,461) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | -0,14 [-0,487; 0,205] p = 0,4156 | |
| | Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert | -0,27 [-0,925; 0,382] p = 0,4156 | |
| ≥ 44 Monate | n (%) | 11 (100) | 30 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 11 | 30 |
| | MW (SD) | 0,09 (0,701) | 0,07 (0,254) |

| **Subgruppenergebnisse: CHERISH – Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | -0,02 [-0,321; 0,273] p = 0,8698 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | -0,06 [-0,749; 0,633] p = 0,8698 | |
| **Krankheitsdauer Monat 9** | | | |
| < 25 Monate | n (%) | 18 (100) | 24 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 18 | 24 |
| | MW (SD) | -0,17 (0,383) | 0,21 (0,588) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,38 [0,053; 0,697] p = 0,0237 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **0,73 [0,097; 1,361] p = 0,0237** | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | n (%) | 13 (100) | 30 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 13 | 30 |
| | MW (SD) | 0,31 (0,630) | 0,23 (0,568) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | -0,07 [-0,468; 0,319] p = 0,7049 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | -0,13 [-0,777; 0,526] p = 0,7049 | |
| ≥ 44 Monate | n (%) | 11 (100) | 30 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 11 | 30 |
| | MW (SD) | -0,36 (0,505) | 0,03 (0,183) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,40 [0,183; 0,611] p = 0,0006 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **1,32 [0,565; 2,066] p = 0,0006** | |
| **Krankheitsdauer Monat 12** | | | |
| < 25 Monate | n (%) | 18 (100) | 24 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 18 | 24 |
| | MW (SD) | -0,22 (0,428) | 0,38 (0,711) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,60 [0,215; 0,980] p = 0,0030 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **0,98 [0,331; 1,626] p = 0,0030** | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | n (%) | 13 (100) | 30 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 13 | 30 |
| | MW (SD) | 0,23 (0,439) | 0,23 (0,568) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,00 [-0,355; 0,360] p = 0,9885 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,00 [-0,646; 0,656] p = 0,9885 | |
| ≥ 44 Monate | n (%) | 11 (100) | 27 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 11 | 27 |
| | MW (SD) | -0,18 (0,603) | 0,04 (0,192) |

| **Subgruppenergebnisse: CHERISH – Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,22 [-0,040; 0,478] p = 0,0955 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,61 [-0,107; 1,323] p = 0,0955 | |
| **Krankheitsdauer Monat 15** | | | |
| < 25 Monate | n (%) | 17 (100) | 20 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 17 | 20 |
| | MW (SD) | -0,29 (0,470) | 0,45 (0,605) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,74 [0,378; 1,111] p = 0,0002 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **1,36 [0,632; 2,072] p = 0,0002** | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | n (%) | 9 (100) | 26 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 9 | 26 |
| | MW (SD) | 0,11 (0,601) | 0,19 (0,567) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,08 [-0,327; 0,534] p = 0,7176 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,14 [-0,619; 0,899] p = 0,7176 | |
| ≥ 44 Monate | n (%) | 8 (100) | 20 (100) |
| | # Patienten in Analyse | 8 | 20 |
| | MW (SD) | -0,38 (0,518) | 0,00 (0,000) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,38 [0,144; 0,606] p = 0,0026 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **1,40 [0,438; 2,288] p = 0,0026** | |

BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, KI = Konfidenzintervall
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigten sich in der ES-Population Hinweise auf eine Effektmodifikation bei „Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient" bei dem Subgruppenmerkmal „Krankheitsdauer" (Tabelle 4-194). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Nusinersen konnte bei Kindern mit Erkrankungsbeginn < 25 Monate zu jedem der gemessenen Zeitpunkte beobachtet werden. Auch bei Kindern, die nach dem 44. Monat erkrankten, konnte ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Nusinersen zu den Messzeitpunkten nach 9 und nach 15 Monaten gezeigt werden. (Tabelle 4-195). Das Fehlen einer statistischen Signifikanz für die Subgruppe mit einem Krankheitsbeginn ≥ 25 Monate bis < 44 Monate kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

Tabelle 4-196: CHERISH – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient – ITT-Population“

| **Subgruppe** / **Effektmaß** | **a priori** | | | **post hoc** |
|---|---|---|---|---|
| | **Alter bei Screening** | **Krankheits-dauer** | **Geographische Region** | **Geschlecht** |
| | < 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre | < 25 Monate vs. ≥ 25 Monate bis < 44 Monate vs. ≥ 44 Monate | Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum | Weiblich vs. männlich |
| Monat 6 | 0,4165 | **0,1285** | 0,1489 | 0,5098 |
| Monat 9 | 0,4400 | **0,0711** | 0,9149 | 0,7100 |
| Monat 12 | 0,7084 | **0,0246** | 0,7456 | 0,7848 |
| Monat 15 | 0,8601 | **0,0215** | 0,9640 | 0,7968 |

Diff. = Differenz, MW = Mittelwert
**Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,20**
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-197: CHERISH: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient – ITT-Population“

| **Subgruppenergebnisse: CHERISH – Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
| **Krankheitsdauer Monat 6** | | | |
| < 25 Monate | n | 18 | 24 |
| | # Patienten in Analyse | 16 | 23 |
| | MW (SD) | -0,06 (0,250) | 0,22 (0,422) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,29 [-0,03; 0,60] p = 0,0730 | |
| | Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert | **0,77 [0,106; 1,430] p = 0,0229** | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | n | 13 | 30 |
| | # Patienten in Analyse | 13 | 29 |
| | MW (SD) | 0,31 (0,630) | 0,17 (0,468) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | -0,10 [-0,44; 0,24] p = 0,5652 | |
| | Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert | -0,26 [-0,914; 0,399] p = 0,4422 | |
| ≥ 44 Monate | n | 11 | 30 |
| | # Patienten in Analyse | 11 | 29 |
| | MW (SD) | 0,09 (0,701) | 0,07 (0,258) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,118 [-0,26; 0,21] p = 0,8491 | |
| | Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert | -0,05 [-0,746; 0,642] p = 0,8841 | |

| **Subgruppenergebnisse: CHERISH – Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
| **Krankheitsdauer Monat 9** | | | |
| < 25 Monate | n | 18 | 24 |
| | # Patienten in Analyse | 17 | 23 |
| | MW (SD) | -0,18 (0,393) | 0,22 (0,600) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,158 [0,06; 0,68] p = 0,0213 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **0,75 [0,100; 1,398] p = 0,0238** | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | n | 13 | 30 |
| | # Patienten in Analyse | 13 | 28 |
| | MW (SD) | 0,31 (0,630) | 0,25 (0,585) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,172 [-0,37; 0,31] p = 0,8589 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | -0,10 [-0,754; 0,563] p = 0,7759 | |
| ≥ 44 Monate | n | 11 | 30 |
| | # Patienten in Analyse | 11 | 29 |
| | MW (SD) | -0,36 (0,505) | 0,03 (0,186) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,118 [0,16; 0,63] p = 0,0009 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **1,31 [0,549; 2,056] p = 0,0007** | |
| **Krankheitsdauer Monat 12** | | | |
| < 25 Monate | n | 18 | 24 |
| | # Patienten in Analyse | 18 | 24 |
| | MW (SD) | -0,22 (0,428) | 0,38 (0,711) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,156 [0,28; 0,90] p = 0,0002 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **0,98 [0,331; 1,626] p = 0,0030** | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | n | 13 | 30 |
| | # Patienten in Analyse | 11 | 29 |
| | MW (SD) | 0,27 (0,467) | 0,24 (0,577) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,174 [-0,31; 0,39] p = 0,8121 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | -0,06 [-0,751; 0,638] p = 0,8730 | |
| ≥ 44 Monate | n | 11 | 30 |
| | # Patienten in Analyse | 11 | 24 |
| | MW (SD) | -0,18 (0,603) | 0,04 (0,204) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,122 [-0,02; 0,47] p = 0,0669 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,60 [-0,133; 1,323] p = 0,1095 | |

| **Subgruppenergebnisse: CHERISH – Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
| **Krankheitsdauer Monat 15** | | | |
| < 25 Monate | n | 18 | 24 |
| | # Patienten in Analyse | 17 | 20 |
| | MW (SD) | -0,29 (0,470) | 0,45 (0,605) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,162 [0,40; 1,04] p < 0,0001 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **1,36 [0,632; 2,072] p = 0,0002** | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | n | 13 | 30 |
| | # Patienten in Analyse | 9 | 25 |
| | MW (SD) | 0,11 (0,601) | 0,24 (0,523) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,180 [-0,24; 0,48] p = 0,5006 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,24 [-0,529; 0,999] p = 0,5461 | |
| ≥ 44 Monate | n | 11 | 30 |
| | # Patienten in Analyse | 8 | 20 |
| | MW (SD) | -0,38 (0,518) | 0,00 (0,000) |
| | MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,140 [0,09; 0,64] p = 0,0095 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **1,40 [0,483; 2,288] p = 0,0026** | |

BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, KI = Konfidenzintervall
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigten sich in der ITT-Auswertung mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei „Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient" bei dem Subgruppenmerkmal „Krankheitsdauer" (Tabelle 4-194). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Nusinersen konnte bei Kindern mit Erkrankungsbeginn < 25 Monate zu jedem der gemessenen Zeitpunkte beobachtet werden. Auch bei Kindern, die nach dem 44. Monat erkrankten, konnte ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Nusinersen zu den Messzeitpunkten nach 9 und nach 15 Monaten gezeigt werden. (Tabelle 4-195). Das Fehlen einer statistischen Signifikanz für die Subgruppe mit einem Krankheitsbeginn ≥ 25 Monate bis < 44 Monate kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

#### 4.3.1.3.2.25 CHERISH – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten, die frei stehen können“

Tabelle 4-198: CHERISH – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Anzahl der Patienten, die frei stehen können – ES-Population“

| Subgruppe / Effektmaß | a priori | | | post hoc |
|---|---|---|---|---|
| | **Alter bei Screening** | **Krankheits-dauer** | **Geographische Region** | **Geschlecht** |
| | < 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre | < 25 Monate vs. ≥ 25 Monate bis < 44 Monate vs. ≥ 44 Monate | Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum | Weiblich vs. männlich |
| **Monat 6** | | | | |
| RR | 0,6336 | 0,4582 | 0,4991 | 0,5380 |
| OR | 0,6377 | 0,4518 | 0,4981 | 0,5373 |
| ARR | 0,7428 | 0,4849 | 0,5876 | 0,5386 |
| **Monat 9** | | | | |
| RR | 0,6336 | 0,4582 | 0,4991 | 0,5380 |
| OR | 0,6377 | 0,4518 | 0,4981 | 0,5373 |
| ARR | 0,7428 | 0,4849 | 0,5876 | 0,5386 |
| **Monat 12** | | | | |
| RR | 0,9580 | 0,4828 | 0,6150 | 0,3091 |
| OR | 0,9656 | 0,4764 | 0,6149 | 0,3065 |
| ARR | 0,8897 | 0,4813 | 0,6842 | 0,3097 |
| **Monat 15** | | | | |
| RR | 0,9307 | 0,4018 | 0,5759 | 0,3321 |
| OR | 0,9426 | 0,3921 | 0,5800 | 0,3293 |
| ARR | 0,8971 | 0,4098 | 0,6870 | 0,3336 |

RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion
**Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,20**
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigte sich in der ES-Population kein Hinweis auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Anzahl der Patienten, die frei stehen können“ (Tabelle 4-198).

Tabelle 4-199: CHERISH – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Anzahl der Patienten, die frei stehen können – ITT-Population“

| Subgruppe / Effektmaß | a priori | | | post hoc |
|---|---|---|---|---|
| | **Alter bei Screening** | **Krankheits-dauer** | **Geographische Region** | **Geschlecht** |
| | < 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre | < 25 Monate vs. ≥ 25 Monate bis < 44 Monate vs. ≥ 44 Monate | Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum | Weiblich vs. männlich |
| **Monat 6** | | | | |
| RR | 0,6336 | 0,4582 | 0,4991 | 0,5380 |
| OR | 0,6377 | 0,4518 | 0,4981 | 0,5373 |
| ARR | 0,7428 | 0,4849 | 0,5876 | 0,5386 |
| **Monat 9** | | | | |
| RR | 0,6336 | 0,4582 | 0,4991 | 0,5380 |
| OR | 0,6377 | 0,4518 | 0,4981 | 0,5373 |
| ARR | 0,7428 | 0,4849 | 0,5876 | 0,5386 |
| **Monat 12** | | | | |
| RR | 0,9677 | 0,4794 | 0,6164 | 0,2956 |
| OR | 0,9606 | 0,4732 | 0,6160 | 0,2932 |
| ARR | 0,8263 | 0,4788 | 0,6805 | 0,3034 |
| **Monat 15** | | | | |
| RR | 0,9677 | 0,4794 | 0,6164 | 0,2956 |
| OR | 0,9606 | 0,4732 | 0,6160 | 0,2932 |
| ARR | 0,8263 | 0,4788 | 0,6805 | 0,3034 |

RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion
**Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,20**
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigte sich in der ITT-Population kein Hinweis auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Anzahl der Patienten, die frei stehen können“ (Tabelle 4-199).

#### 4.3.1.3.2.26 CHERISH – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können“

Tabelle 4-200: CHERISH – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können – ES-Population“

| Subgruppe / Effektmaß | a priori | | | post hoc |
|---|---|---|---|---|
| | **Alter bei Screening** | **Krankheits-dauer** | **Geographische Region** | **Geschlecht** |
| | < 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre | < 25 Monate vs. ≥ 25 Monate bis < 44 Monate vs. ≥ 44 Monate | Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum | Weiblich vs. männlich |
| **Monat 6** | | | | |
| RR | 0,7947 | 0,3620 | 0,8930 | 0,6959 |
| OR | 0,8032 | 0,3534 | 0,8640 | 0,6823 |
| ARR | 0,9780 | 0,3205 | 0,6431 | 0,4077 |
| **Monat 9** | | | | |
| RR | 0,6964 | 0,8097 | 0,8494 | 0,6150 |
| OR | 0,7091 | 0,8012 | 0,8534 | 0,6089 |
| ARR | 0,9676 | 0,6849 | 0,8867 | 0,4750 |
| **Monat 12** | | | | |
| RR | 0,8042 | 0,3197 | 0,5530 | 0,8125 |
| OR | 0,8031 | 0,3097 | 0,5334 | 0,8144 |
| ARR | 0,7959 | 0,3022 | 0,4699 | 0,8959 |
| **Monat 15** | | | | |
| RR | 0,7173 | 0,6780 | 0,9240 | 0,6683 |
| OR | 0,7186 | 0,6767 | 0,9239 | 0,6680 |
| ARR | 0,7747 | 0,6924 | 0,9274 | 0,6681 |

RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion
**Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,20**
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigte sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können“ (Tabelle 4-200).

Tabelle 4-201: CHERISH – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können – ITT-Population“

| Subgruppe / Effektmaß | a priori | | | post hoc |
|---|---|---|---|---|
| | **Alter bei Screening** | **Krankheits-dauer** | **Geographische Region** | **Geschlecht** |
| | < 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre | < 25 Monate vs. ≥ 25 Monate bis < 44 Monate vs. ≥ 44 Monate | Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum | Weiblich vs. männlich |
| **Monat 6** | | | | |
| RR | 0,7947 | 0,3620 | 0,8930 | 0,6959 |
| OR | 0,8032 | 0,3534 | 0,8640 | 0,6823 |
| ARR | 0,9780 | 0,3205 | 0,6431 | 0,4077 |
| **Monat 9** | | | | |
| RR | 0,6964 | 0,8097 | 0,8494 | 0,6150 |
| OR | 0,7091 | 0,8012 | 0,8534 | 0,6089 |
| ARR | 0,9676 | 0,6849 | 0,8867 | 0,4750 |
| **Monat 12** | | | | |
| RR | 0,7301 | 0,2999 | 0,5046 | 0,8352 |
| OR | 0,7292 | 0,2904 | 0,4832 | 0,8375 |
| ARR | 0,7307 | 0,2947 | 0,4281 | 0,9307 |
| **Monat 15** | | | | |
| RR | 0,9677 | 0,4459 | 0,6665 | 0,9303 |
| OR | 0,9606 | 0,4380 | 0,6396 | 0,9266 |
| ARR | 0,8263 | 0,4554 | 0,5323 | 0,7995 |

RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion
**Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,20**
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigte sich in der ITT-Population ebenfalls kein Hinweis auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können“ (Tabelle 4-201).

#### 4.3.1.3.2.27 CHERISH – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Veränderung des RULM-Scores“

Tabelle 4-202: CHERISH – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Veränderung des RULM-Scores“

| Subgruppe / Effektmaß | a priori | | | post hoc |
|---|---|---|---|---|
| | **Alter bei Screening** | **Krankheits-dauer** | **Geographische Region** | **Geschlecht** |
| | < 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre | < 25 Monate vs. ≥ 25 Monate bis < 44 Monate vs. ≥ 44 Monate | Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum | Weiblich vs. männlich |
| Monat 6 | 0,8731 | **0,1220** | 0,6989 | **0,1003** |
| Monat 9 | **0,1449** | **< 0,0001** | 0,3412 | **0,0446** |
| Monat 12 | 0,4439 | **0,0021** | 0,8483 | **0,1367** |
| Monat 15 | 0,4662 | **0,0407** | 0,5420 | **0,0221** |

RULM = Revised Upper Limb Module
**Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,20**
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-203: CHERISH: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des RULM-Scores“

| **Subgruppenergebnisse: CHERISH – Veränderung des RULM-Scores** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
| **Alter bei Screening Monat 9** | | | |
| < 6 Jahre | n (%) | 36 (100) | 70 (100) |
| | LS MW[1] (SE) | 1,24 (0,490) | 3,86 (0,354) |
| | # Patienten in Analyse | 36 | 69 |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 2,62 [1,425; 3,824] p < 0,0001 | |
| | Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert | **0,69 [0,277; 1,104] p = 0,0011** | |
| ≥ 6 Jahre | n (%) | 6 (100) | 14 (100) |
| | LS MW[1] (SE) | -0,52 (1,095) | -0,28 (0,716) |
| | # Patienten in Analyse | 6 | 14 |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,25 [-2,512; 3,011] p = 0,8513 | |
| | Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert | 0,08 [-0,876; 1,037] p = 0,8692 | |
| **Krankheitsdauer Monat 6** | | | |
| < 25 Monate | n (%) | 18 (100) | 24 (100) |

| **Subgruppenergebnisse: CHERISH – Veränderung des RULM-Scores** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
| | LS MW[1] (SE) | 1,25 (0,712) | 4,48 (0,632) |
| | # Patienten in Analyse | 17 | 23 |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 3,23 [1,318; 5,139] p = 0,0015 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **0,89 [0,225; 1,540] p = 0,0085** | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | n (%) | 13 (100) | 30 (100) |
| | LS MW[1] (SE) | 1,14 (0,582) | 1,97 (0,383) |
| | # Patienten in Analyse | 13 | 30 |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,84 [-0,574; 2,245] p = 0,2382 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,40 [-0,256; 1,058] p = 0,2313 | |
| ≥ 44 Monate | n (%) | 11 (100) | 30 (100) |
| | LS MW[1] (SE) | -0,40 (0,635) | 0,85 (0,385) |
| | # Patienten in Analyse | 11 | 30 |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 1,24 [-0,260; 2,748] p = 0,1022 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,56 [-0,143; 1,261] p = 0,1187 | |
| **Krankheitsdauer Monat 9** | | | |
| < 25 Monate | n (%) | 18 (100) | 24 (100) |
| | LS MW[1] (SE) | 1,27 (0,792) | 6,80 (0,712) |
| | # Patienten in Analyse | 18 | 23 |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 5,53 [3,381; 7,670] p < 0,0001 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **1,41 [0,708; 2,090] p < 0,0001** | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | n (%) | 13 (100) | 30 (100) |
| | LS MW[1] (SE) | 1,33 (0,529) | 2,46 (0,348) |
| | # Patienten in Analyse | 13 | 30 |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 1,13 [-0,152; 2,410] p = 0,0824 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,59 [-0,080; 1,246] p = 0,0846 | |
| ≥ 44 Monate | n (%) | 11 (100) | 30 (100) |
| | LS MW[1] (SE) | 0,47 (0,766) | 0,86 (0,464) |
| | # Patienten in Analyse | 11 | 30 |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,40 [-1,417; 2,211] p = 0,6600 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,11 [-0,586; 0,796] p = 0,7657 | |

| **Subgruppenergebnisse: CHERISH – Veränderung des RULM-Scores** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
| **Krankheitsdauer Monat 12** | | | |
| < 25 Monate | n (%) | 18 (100) | 24 (100) |
| | LS MW[1] (SE) | 2,04 (0,786) | 7,77 (0,710) |
| | # Patienten in Analyse | 18 | 23 |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 5,73 [3,593; 7,862] p < 0,0001 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **1,43 [0,726; 2,111] p < 0,0001** | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | n (%) | 13 (100) | 30 (100) |
| | LS MW[1] (SE) | 1,36 (0,714) | 2,76 (0,472) |
| | # Patienten in Analyse | 12 | 29 |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 1,40 [-0,330; 3,133] p = 0,1097 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,66 [-0,033; 1,344] p = 0,0620 | |
| ≥ 44 Monate | n (%) | 11 (100) | 30 (100) |
| | LS MW[1] (SE) | -0,90 (0,796) | 0,92 (0,520) |
| | # Patienten in Analyse | 11 | 24 |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 1,82 [-0,109; 3,746] p = 0,0636 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **0,76 [0,015; 1,488] p = 0,0456** | |
| **Krankheitsdauer Monat 15** | | | |
| < 25 Monate | n (%) | 18 (100) | 24 (100) |
| | LS MW[1] (SE) | 1,65 (0,741) | 8,77 (0,678) |
| | # Patienten in Analyse | 17 | 19 |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 7,13 [5,123; 9,128] p < 0,0001 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **2,01 [1,187; 2,804] p < 0,0001** | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | n (%) | 13 (100) | 30 (100) |
| | LS MW[1] (SE) | 0,98 (0,925) | 2,99 (0,622) |
| | # Patienten in Analyse | 9 | 26 |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 2,01 [-0,251; 4,264] p = 0,0799 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,44 [-0,333; 1,197] p = 0,2686 | |
| ≥ 44 Monate | n (%) | 11 (100) | 30 (100) |

| **Subgruppenergebnisse: CHERISH – Veränderung des RULM-Scores** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
| | LS MW[1] (SE) | -4,10 (1,841) | 1,08 (1,133) |
| | # Patienten in Analyse | 8 | 20 |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 5,18 [0,806; 9,561] p = 0,0216 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | -0,10 [-0,918; 0,723] p = 0,8161 | |
| **Geschlecht Monat 6** | | | |
| Männlich | n (%) | 21 (100) | 38 (100) |
| | LS MW[1] (SE) | 0,20 (0,574) | 2,76 (0,426) |
| | # Patienten in Analyse | 21 | 38 |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 2,55 [1,116; 3,986] p = 0,0008 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **0,70 [0,153; 1,250] p = 0,0122** | |
| Weiblich | n (%) | 21 (100) | 46 (100) |
| | LS MW[1] (SE) | 1,04 (0,544) | 1,97 (0,370) |
| | # Patienten in Analyse | 20 | 45 |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 0,94 [-0,380; 2,250] p = 0,1602 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,28 [-0,253; 0,804] p = 0,3073 | |
| **Geschlecht Monat 9** | | | |
| Männlich | n (%) | 21 (100) | 38 (100) |
| | LS MW[1] (SE) | 21 | 38 |
| | # Patienten in Analyse | 0,60 (0,734) | 3,99 (0,545) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 3,39 [1,554; 5,224] p = 0,0005 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **0,82 [0,267; 1,375] p = 0,0037** | |
| Weiblich | n (%) | 21 (100) | 46 (100) |
| | LS MW[1] (SE) | 1,27 (0,551) | 2,50 (0,379) |
| | # Patienten in Analyse | 21 | 45 |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 1,22 [-0,110; 2,559] p = 0,0715 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,28 [-0,246; 0,794] p = 0,3018 | |

| **Subgruppenergebnisse: CHERISH – Veränderung des RULM-Scores** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
| **Geschlecht Monat 12** | | | |
| Männlich | n (%) | 21 (100) | 38 (100) |
| | LS MW[1] (SE) | 0,62 (0,733) | 4,35 (0,544) |
| | # Patienten in Analyse | 20 | 38 |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 3,73 [1,892; 5,559] p = 0,0002 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **0,93 [0,361; 1,498] p = 0,0013** | |
| Weiblich | n (%) | 21 (100) | 46 (100) |
| | LS MW[1] (SE) | 21 | 38 |
| | # Patienten in Analyse | 1,15 (0,696) | 3,10 (0,486) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 1,96 [0,260; 3,651] p = 0,0245 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,49 [-0,050; 1,031] p = 0,0751 | |
| **Geschlecht Monat 15** | | | |
| Männlich | n (%) | 21 (100) | 38 (100) |
| | LS MW[1] (SE) | 0,07 (0,867) | 5,24 (0,632) |
| | # Patienten in Analyse | 16 | 31 |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 5,17 [3,007; 7,326] p < 0,0001 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **0,83 [0,202; 1,456] p = 0,0096** | |
| Weiblich | n (%) | 21 (100) | 46 (100) |
| | LS MW[1] (SE) | 1,30 (0,806) | 3,22 (0,589) |
| | # Patienten in Analyse | 18 | 34 |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 1,92 [-0,071; 3,905] p = 0,0585 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,34 [-0237; 0,913] p = 0,2493 | |

[1]ANCOVA adjustiert für Baseline. Die Schätzer werden aus der Anpassung des ANCOVA-Modells für jeden der imputierten Datensätze bestimmt.
RULM = Revised Upper Limb Module, N = Gesamtanzahl der Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe, LS MW = least Square Mittelwert, SE = Standard Error, KI = Konfidenzintervall
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigten sich Hinweise auf eine Effektmodifikation bei „Veränderung des RULM-Scores" bei den Subgruppenmerkmalen „Alter bei Screening", „Krankheitsdauer" und „Geschlecht" (Tabelle 4-202).

Kinder mit einem Alter < 6 Jahre bei Screening zeigten einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt zugunsten von Nusinersen. Nach 6-, 9-, 12- und 15-monatiger Behandlungsdauer war ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bei Kindern < 25 Monate erkennbar (Tabelle 4-203). Bei 12-monatiger Behandlungsdauer zeigte zudem die Subgruppe ≥ 44 Monate eine statistisch signifikant

verbesserte Armfunktion. Zudem zeigten männliche Patienten zu jedem Messzeitpunkt einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt zugunsten von Nusinersen. Das Fehlen einer statistischen Signifikanz für die Subgruppe mit einem Alter bei Screening ≥ 6 Jahre, einem Krankheitsbeginn ≥ 25 Monate bis < 44 Monate oder ≥ 44 Monate (Monat 6, 9 und 15) oder weiblichen Patienten kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

#### 4.3.1.3.2.28 CHERISH – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Veränderung des ACEND-Scores“

Tabelle 4-204: CHERISH – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Veränderung des ACEND-Scores“

| Subgruppe / Effektmaß | a priori | | | post hoc |
|---|---|---|---|---|
| | **Alter bei Screening** | **Krankheits-dauer** | **Geographische Region** | **Geschlecht** |
| | < 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre | < 25 Monate vs. ≥ 25 Monate bis < 44 Monate vs. ≥ 44 Monate | Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum | Weiblich vs. männlich |
| **Monat 6** | | | | |
| Essen/Körperpflege/Ankleiden | 0,5713 | 0,9072 | **0,1059** | 0,5487 |
| Sitzen/Spielen | **0,0676** | **0,0692** | 0,2063 | 0,8754 |
| Bewegung | **0,1833** | 0,2768 | **0,0804** | 0,3849 |
| Fortbewegung | 0,6114 | 0,8345 | 0,4984 | **0,1697** |
| Zeit | 0,7739 | 0,6405 | 0,8428 | 0,7743 |
| Gefühle | **0,1867** | **0,1119** | 0,7526 | 0,7164 |
| Finanzielles | 0,4078 | 0,8332 | 0,3715 | 0,7531 |
| **Monat 15** | | | | |
| Essen/Körperpflege/Ankleiden | 0,5780 | **0,1063** | 0,8510 | 0,9152 |
| Sitzen/Spielen | 0,5009 | **0,0687** | **0,0769** | **0,0343** |
| Bewegung | **0,0365** | **0,0192** | 0,3714 | 0,2196 |
| Fortbewegung | 0,8360 | **0,0336** | 0,6379 | **0,0964** |
| Zeit | **0,0869** | 0,3194 | 0,8063 | **0,0344** |
| Gefühle | 0,6838 | 0,5818 | 0,4848 | 0,2058 |
| Finanzielles | 0,3114 | 0,3326 | 0,9460 | **0,0736** |

ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, Diff. = Differenz, MW = Mittelwert

**Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,20**

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-205: CHERISH: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des ACEND-Scores“

| **Subgruppenergebnisse: CHERISH – Veränderung des ACEND-Scores** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
| **Alter bei Screening** | | | |
| **Monat 6: Domäne 2 – Sitzen/Spielen** | | | |
| < 6 Jahre | # Patienten in Analyse | 35 | 69 |

| **Subgruppenergebnisse: CHERISH – Veränderung des ACEND-Scores** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
| | MW (SD) | -3,09 (15,434) | -0,81 (12,936) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 2,468 [-2,68; 7,11] p = 0,3714 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,16 [-0,243; 0,572] p = 0,4296 | |
| ≥ 6 Jahre | # Patienten in Analyse | 6 | 14 |
| | MW (SD) | 5,33 (27,674) | -7,14 (25,063) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 9,684 [-30,55; 10,31] p = 0,3107 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | -0,48 [-1,446; 0,492] p = 0,3351 | |
| **Monat 6: Domäne 3 – Bewegung** | | | |
| < 6 Jahre | # Patienten in Analyse | 35 | 69 |
| | MW (SD) | -1,91 (10,645) | 2,03 (11,366) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 2,299 [-0,47; 8,65] p = 0,0784 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,35 [-0,056; 0,763] p = 0,0908 | |
| ≥ 6 Jahre | # Patienten in Analyse | 6 | 14 |
| | MW (SD) | 2,67 (12,307) | -1,43 (6,009) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 4,268 [-12,93; 5,08] p = 0,3705 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | -0,50 [-1,459; 0,480] p = 0,3228 | |
| **Monat 15: Domäne 3 – Bewegung** | | | |
| < 6 Jahre | # Patienten in Analyse | 30 | 58 |
| | MW (SD) | -6,47 (9,769) | 4,14 (14,242) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 2,794 [5,08; 16,18] p = 0,0003 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **0,82 [0,362; 1,277] p = 0,0004** | |
| ≥ 6 Jahre | # Patienten in Analyse | 4 | 7 |
| | MW (SD) | -4,50 (14,083) | -12,57 (12,095) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 6,334 [-17,36; 10,12] p = 0,5781 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | -0,63 [-1,876; 0,647] p = 0,3404 | |
| **Monat 15: Domäne 5 – Zeit** | | | |
| < 6 Jahre | # Patienten in Analyse | 30 | 58 |
| | MW (SD) | 0,21 (16,371) | -5,17 (19,135) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 2,19 [-3,47; 7,86] p = 0,4446 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,17 [-0,239; 0,576] p = 0,4177 | |
| ≥ 6 Jahre | # Patienten in Analyse | 6 | 14 |
| | MW (SD) | -8,33 (15,456) | -1,67 (7,926) |

| **Subgruppenergebnisse: CHERISH – Veränderung des ACEND-Scores** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 6,52 [-4,21; 17,24] p = 0,2171 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,63 [-0,356; 1,600] p = 0,2125 | |
| **Monat 6: Domäne 6 – Gefühle** | | | |
| < 6 Jahre | # Patienten in Analyse | 35 | 68 |
| | MW (SD) | 0,40 (11,807) | 0,16 (13,817) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 2,636 [-5,62; 4,83] p = 0,8813 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | -0,02 [-0,425; 0,390] p = 0,9323 | |
| ≥ 6 Jahre | # Patienten in Analyse | 6 | 14 |
| | MW (SD) | 4,63 (19,850) | -6,94 (11,204) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 7,626 [-28,98; 3,20] p = 0,1093 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | -0,82 [-1,800; 0,185] p = 0,1109 | |
| **Krankheitsdauer** | | | |
| **Monat 15: Domäne 1 – Essen/Körperpflege/Ankleiden** | | | |
| < 25 Monate | # Patienten in Analyse | 17 | 19 |
| | MW (SD) | -2,16 (13,639) | 10,70 (17,018) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 4,615 [4,38; 23,13] p = 0,0052 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **0,83 [0,140; 1,506] p = 0,0182** | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | # Patienten in Analyse | 9 | 26 |
| | MW (SD) | -2,22 (17,873) | 1,79 (20,531) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 7,328 [-16,31; 13,73] p = 0,8617 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,20 [-0,559; 0,960] p = 0,6055 | |
| ≥ 44 Monate | # Patienten in Analyse | 8 | 20 |
| | MW (SD) | 2,50 (13,304) | 3,50 (9,207) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 4,026 [-6,88; 9,70] p = 0,7293 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,10 [-0,726; 0,915] p = 0,8212 | |
| **Monat 6: Domäne 2 – Sitzen/Spielen** | | | |
| < 25 Monate | # Patienten in Analyse | 17 | 23 |
| | MW (SD) | -2,12 (15,945) | -0,52 (10,941) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 3,398 [-1,88; 11,89] p = 0,1492 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,12 [-0,508; 0,747] p = 0,7092 | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | # Patienten in Analyse | 13 | 30 |
| | MW (SD) | -8,00 (15,748) | -0,67 (14,483) |

| **Subgruppenergebnisse: CHERISH – Veränderung des ACEND-Scores** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 4,391 [-5,00; 12,75] p = 0,3824 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,49 [-0,169; 1,150] p = 0,1450 | |
| ≥ 44 Monate | # Patienten in Analyse | 11 | 30 |
| | MW (SD) | 5,82 (20,267) | -4,13 (19,525) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 5,909 [-20,72; 3,20] p = 0,1465 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | -0,50 [-1,201; 0,198] p = 0,1602 | |
| **Monat 15: Domäne 2 – Sitzen/Spielen** | | | |
| < 25 Monate | # Patienten in Analyse | 17 | 19 |
| | MW (SD) | -8,47 (13,408) | 0,21 (16,464) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 4,515 [0,40; 18,71] p = 0,0413 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,57 [-0,098; 1,239] p = 0,0942 | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | # Patienten in Analyse | 9 | 26 |
| | MW (SD) | -14,67 (23,238) | -1,85 (11,551) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 6,102 [-4,54; 20,72] p = 0,1980 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **0,84 [0,051; 1,620] p = 0,0368** | |
| ≥ 44 Monate | # Patienten in Analyse | 8 | 20 |
| | MW (SD) | 4,88 (19,577) | -2,20 (9,578) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 4,259 [-13,81; 3,56] p = 0,2383 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | -0,54 [-1,370; 0,296] p = 0,2063 | |
| **Monat 6: Domäne 6 – Gefühle** | | | |
| < 25 Monate | # Patienten in Analyse | 17 | 23 |
| | MW (SD) | -1,63 (11,910) | 4,95 (12,783) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 3,961 [-2,47; 13,58] p = 0,1690 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,53 [-0,111; 1,165] p = 0,1057 | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | # Patienten in Analyse | 13 | 29 |
| | MW (SD) | 1,71 (10,114) | -3,16 (15,046) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 4,510 [-14,20; 4,05] p = 0,2674 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | -0,35 [-1,011; 0,307] p = 0,2951 | |
| ≥ 44 Monate | # Patienten in Analyse | 11 | 30 |
| | MW (SD) | 4,29 (17,496) | -3,61 (11,629) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 5,127 [-17,15; 3,60] p = 0,1943 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | -0,59 [-1,290; 0,116] p = 0,1018 | |

| **Subgruppenergebnisse: CHERISH – Veränderung des ACEND-Scores** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
| **Monat 15: Domäne 3 – Bewegung** | | | |
| < 25 Monate | # Patienten in Analyse | 17 | 19 |
| | MW (SD) | -6,82 (8,805) | 11,79 (18,546) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 16,38 [5,92; 26,85] p = 0,0031 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **1,26 [0,532; 1,970] p = 0,0006** | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | # Patienten in Analyse | 9 | 26 |
| | MW (SD) | -5,11 (10,553) | -0,92 (10,469) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 4,71 [-3,20; 12,61] p = 0,2337 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,40 [-0,368; 1,160] p = 0,3094 | |
| ≥ 44 Monate | # Patienten in Analyse | 8 | 20 |
| | MW (SD) | -6,25 (13,242) | -2,40 (12,202) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 3,93 [-5,52; 13,39] p = 0,3998 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,31 [-0,519; 1,129] p = 0,4678 | |
| **Monat 15: Domäne 4 – Fortbewegung** | | | |
| < 25 Monate | # Patienten in Analyse | 17 | 19 |
| | MW (SD) | -5,55 (23,331) | 13,23 (20,208) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 21,31 [6,74; 35,88]; p = 0,054 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **0,86 [0,173; 1,544] p = 0,0141** | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | # Patienten in Analyse | 9 | 26 |
| | MW (SD) | 4,13 (17,677) | 0,95 (16,458) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | -1,63 [-14,37; 11,10] p = 0,7958 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | -0,19 [-0,947; 0,571] p = 0,6276 | |
| ≥ 44 Monate | # Patienten in Analyse | 8 | 20 |
| | MW (SD) | -10,36 (15,114) | 2,71 (17,079) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 11,76 [-0,63; 24,15] p = 0,0620 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,79 [-0,66; 1,629] p = 0,0706 | |
| **Geographische Region** | | | |
| **Monat 6: Domäne 1 – Essen/Körperpflege/Ankleiden** | | | |
| Nordamerika | # Patienten in Analyse | 22 | 46 |
| | MW (SD) | -1,06 (16,758) | 0,07 (16,428) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 1,64 [-6,17; 9,45] p = 0,6768 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,07 [-0,440; 0,576] p = 0,7923 | |

| **Subgruppenergebnisse: CHERISH – Veränderung des ACEND-Scores** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
| Europa | # Patienten in Analyse | 14 | 28 |
| | MW (SD) | -6,67 (12,195) | 6,31 (13,251) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 3,405 [1,58; 15,35] p = 0,0173 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **1,00 [0,321; 1,677] p = 0,0038** | |
| Asien-Pazifik-Raum | # Patienten in Analyse | 5 | 9 |
| | MW (SD) | 13,33 (11,304) | -2,22 (6,009) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 5,276 [-28,36; -5,13] p = 0,0089 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **-1,91 [-3,206; -0,551] p = 0,0051** | |
| **Monat 15: Domäne 2 – Sitzen/Spielen** | | | |
| Nordamerika | # Patienten in Analyse | 21 | 42 |
| | MW (SD) | -8,81 (21,423) | 0,67 (12,046) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 3,416 [0,01; 13,67] p = 0,0498 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **0,60 [0,065; 1,134] p = 0,0280** | |
| Europa | # Patienten in Analyse | 11 | 21 |
| | MW (SD) | -1,09 (10,445) | -5,14 (13,335) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 4,023 [-9,59; 6,84] p = 0,7348 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | -0,33 [-1,057; 0,411] p = 0,3887 | |
| Asien-Pazifik-Raum | # Patienten in Analyse | 2 | 2 |
| | MW (SD) | -20,00 (22,627) | -4,00 (5,657) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 13,749 [-21,29; 47, 93] p = 0,3743 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **0,97 [-1,267; 3,032] p = 0,4343** | |
| **Monat 6: Domäne 3 – Bewegung** | | | |
| Nordamerika | # Patienten in Analyse | 22 | 46 |
| | MW (SD) | -2,50 (9,610) | 3,48 (9,834) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 2,540 [0,91; 11,06] p = 0,0215 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **0,61 [0,091; 1,129] p = 0,0211** | |
| Europa | # Patienten in Analyse | 14 | 28 |
| | MW (SD) | -1,14 (13,260) | 0,14 (12,027) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 1,67 [-6,68; 10,02] p = 0,6886 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,10 [-0,539; 0,745] p = 0,7539 | |
| Asien-Pazifik-Raum | # Patienten in Analyse | 5 | 9 |
| | MW (SD) | 4,00 (8,944) | -4,89 (8,192) |

| **Subgruppenergebnisse: CHERISH – Veränderung des ACEND-Scores** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 5,092 [-19,36; 3,05] p = 0,1375 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | -1,05 [-2,203; 0,137] p = 0,0837 | |
| **Geschlecht** | | | |
| **Monat 6: Domäne 4 – Fortbewegung** | | | |
| Männlich | # Patienten in Analyse | 20 | 38 |
| | MW (SD) | -4,71 (16,821) | 4,27 (16,256) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 4,308 [2,04; 19,31] p = 0,0164 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,55 [-0,007; 1,095] p = 0,0529 | |
| Weiblich | # Patienten in Analyse | 21 | 45 |
| | MW (SD) | 0,82 (13,766) | 2,17 (15,204) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 3,908 [-6,19; 9,43] p = 0,6807 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,09 [-0,427; 0,610] p = 0,7290 | |
| **Monat 15: Domäne 2 – Sitzen/Spielen** | | | |
| Männlich | # Patienten in Analyse | 16 | 31 |
| | MW (SD) | -13,06 (19,126) | -0,77 (11,520) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 4,211 [3,80; 20,75] p = 0,0055 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **0,85 [0,215; 1,471] p = 0,0085** | |
| Weiblich | # Patienten in Analyse | 18 | 34 |
| | MW (SD) | -1,56 (17,089) | -1,88 (13,510) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 3,011 [-4,88; 7,19] p = 0,7032 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | -0,02 [-0,593; 0,549] p = 0,9400 | |
| **Monat 15: Domäne 4 – Fortbewegung** | | | |
| Männlich | # Patienten in Analyse | 16 | 31 |
| | MW (SD) | -5,00 (21,343) | 8,94 (17,900) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 17,14 [5,75; 28,53] p = 0,0041 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **0,73 [0,104; 1,347] p = 0,0222** | |
| Weiblich | # Patienten in Analyse | 18 | 34 |
| | MW (SD) | -3,33 (20,161) | 1,57 (18,249) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 4,61 [-5,38; 14,60] p = 0,3593 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,26 [-0,316; 0,831] p = 0,3784 | |

| **Subgruppenergebnisse: CHERISH – Veränderung des ACEND-Scores** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
| **Monat 15: Domäne 5 – Zeit** | | | |
| Männlich | # Patienten in Analyse | 16 | 31 |
| | MW (SD) | -7,03 (11,151) | 0,81 (18,096) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 7,44 [-1,47; 16,35] p = 0,0995 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,49 [-0,128; 1,095] p = 0,1212 | |
| Weiblich | # Patienten in Analyse | 18 | 34 |
| | MW (SD) | 3,13 (18,963) | -10,48 (20,221) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | -7,13 [-18,24; 3,99] p = 0,2036 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | **-0,69 [-1,271; -0,097] p = 0,0224** | |
| **Monat 15: Domäne 7 – Finanzielles** | | | |
| Männlich | # Patienten in Analyse | 16 | 31 |
| | MW (SD) | -2,50 (10,165) | 4,84 (16,757) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | 2,19 [-6,10; 10,48] p = 0,5973 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | 0,49 [-0,122; 1,102] p = 0,1163 | |
| Weiblich | # Patienten in Analyse | 18 | 34 |
| | MW (SD) | 6,39 (12,811) | -1,32 (14,476) |
| | LS MW Differenz [95 %-KI] p-Wert | -7,82 [-15,69; 0,06] p = 0,0518 | |
| | Hedges' g [95 %-KI] p-Wert | -0,55 [-1,132; 0,031] p = 0,0633 | |

ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, BSC = Best Supportive Care, N = Gesamtanzahl der Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe, (LS) MW = (least squares) Mittelwert, SD = Standard Deviation, KI = Konfidenzintervall
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigten sich Hinweise auf eine Effektmodifikation bei „Veränderung des ACEND-Scores" bei den Subgruppenmerkmalen „Alter bei Screening", „Krankheitsdauer", „Geographische Region" und „Geschlecht" (Tabelle 4-204).

Hinsichtlich des Merkmals „Alter bei Screening" zeigte lediglich die Domäne „Bewegung zum Zeitpunkt 15 Monate" einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Nusinersen (Tabelle 4-205). In den Domänen „Sitzen/Spielen", „Bewegung zum Zeitpunkt 6 Monate", „Gefühle" und „Zeit" zeigten weder Kindern mit einem Alter < 6 Jahren bei Screening noch einem Alter ≥ 6 Jahre einen Behandlungsunterschied.

Hinsichtlich des Merkmals „Krankheitsdauer" zeigten die Domänen „Essen/Körperpflege/Ankleiden", „Sitzen/Spielen zum Zeitpunkt 15 Monate", „Bewegung zum Zeitpunkt 15 Monate" und „Fortbewegung zum Zeitpunkt 15 Monate" einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Nusinersen in der Gruppe der < 25 Monate bzw. ≥ 25 Monate < 44 Monate Krankheitsdauer. In den übrigen Domänen zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied.

Hinsichtlich des Merkmals „Geographische Region“ zeigten die Domänen „Essen/Körperpflege/Ankleiden“, „Sitzen/Spielen zum Zeitpunkt 15 Monate“, „Bewegung“ einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Nusinersen in der Gruppe der Europäer bzw. Nordamerikaner. Diese stellen die relevante Patientenpopulation für den deutschen Versorgungskontext dar.
Hinsichtlich des Merkmals „Geschlecht“ zeigten männliche bzw. weibliche Patienten in den Domänen „Sitzen/Spielen“, „Fortbewegung“ und „Zeit“ einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Nusinersen. In den übrigen Domänen zeigte sich kein Behandlungsunterschied.
Das Fehlen einer statistischen Signifikanz für die übrigen Subgruppen kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

#### 4.3.1.3.2.29 CHERISH – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Veränderung des PedsQL-Scores“

Aufgrund der niedrigen Rücklaufquote an Fragebögen (< 70 %) werden die Daten in Modul 5 beigefügt.

#### 4.3.1.3.2.30 CHERISH – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Häufigkeit von Hospitalisierungen“

Tabelle 4-206: CHERISH – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Häufigkeit von Hospitalisierungen“

| Subgruppe / Effektmaß | a priori | | | post hoc |
|---|---|---|---|---|
| | **Alter bei Screening** | **Krankheits-dauer** | **Geographische Region** | **Geschlecht** |
| | < 6 Jahre<br>vs.<br>≥ 6 Jahre | < 25 Monate<br>vs.<br>≥ 25 Monate bis < 44 Monate<br>vs.<br>≥ 44 Monate | Nordamerika<br>vs.<br>Europa<br>vs.<br>Asien-Pazifik-Raum | Weiblich<br>vs.<br>männlich |
| Rate Ratio | 0,8588 | 0,4499 | 0,7646 | 0,7168 |
| **Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,20**<br>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11] | | | | |

Es zeigte sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Häufigkeit von Hospitalisierungen“ (Tabelle 4-178).

#### 4.3.1.3.2.31 CHERISH – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse“

Tabelle 4-207: CHERISH – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse“

| Subgruppe / Effektmaß | a priori | | | post hoc |
|---|---|---|---|---|
| | **Alter bei Screening** | **Krankheits-dauer** | **Geographische Region** | **Geschlecht** |
| | < 6 Jahre<br>vs.<br>≥ 6 Jahre | < 25 Monate<br>vs.<br>≥ 25 Monate bis < 44 Monate<br>vs.<br>≥ 44 Monate | Nordamerika<br>vs.<br>Europa<br>vs.<br>Asien-Pazifik-Raum | Weiblich<br>vs.<br>männlich |
| Rate Ratio | 0,9329 | 0,5967 | 0,9517 | 0,3437 |
| **Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,20**<br>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11] | | | | |

Es zeigte sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Häufigkeit von schwerwiegender respiratorischer Ereignisse“ (Tabelle 4-179).

#### 4.3.1.3.2.32 CHERISH – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „UEs“

Tabelle 4-208: CHERISH – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „UEs“

| Subgruppe / Effektmaß | a priori | | | post hoc |
|---|---|---|---|---|
| | **Alter bei Screening** | **Krankheits-dauer** | **Geographische Region** | **Geschlecht** |
| | < 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre | < 25 Monate vs. ≥ 25 Monate bis < 44 Monate vs. ≥ 44 Monate | Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum | Weiblich vs. männlich |
| RR | 0,3901 | 0,7589 | 0,4879 | 0,2696 |
| OR | 0,9840 | 0,8883 | 0,8977 | 0,5919 |
| ARR | 0,3996 | 0,7665 | 0,4922 | 0,2744 |
| **Milde UEs** | | | | |
| RR | **0,0666** | **0,0684** | 0,4576 | 0,5496 |
| OR | **0,0844** | **0,0810** | 0,4366 | 0,5511 |
| ARR | **0,0621** | **0,0599** | 0,4357 | 0,5497 |
| **Moderate oder schwere UEs** | | | | |
| RR | 0,3286 | **0,1830** | 0,7043 | 0,9568 |
| OR | 0,2742 | **0,1317** | 0,7882 | 0,8715 |
| ARR | 0,2514 | **0,1083** | 0,7964 | 0,8742 |
| **Schwere UEs** | | | | |
| RR | 0,5684 | 0,4795 | 0,6278 | 0,7161 |
| OR | 0,5710 | 0,4630 | 0,6295 | 0,7261 |
| ARR | 0,6086 | 0,3768 | 0,7556 | 0,9178 |

UE = unerwünschtes Ereignis, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion
**Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,20**
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-209: CHERISH: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „UEs“

| **Subgruppenergebnisse: CHERISH – UEs** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
| **Milde UEs** | | | |
| **Alter bei Screening** | | | |
| < 6 Jahre | n (%) | 36 (100) | 70 (100) |
| | # milde UE (%) | 15 (42) | 35 (50) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 1,20 [0,764; 1,886] p = 0,4291 | |

| **Subgruppenergebnisse: CHERISH – UEs** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 1,40 [0,622; 3,152] p = 0,4162 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,08 [-0,116; 0,282] p = 0,4121 | |
| ≥ 6 Jahre | n (%) | 6 (100) | 14 (100) |
| | # milde UE (%) | 4 (67) | 4 (29) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 0,43 [0,157; 1,169] p = 0,0978 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 0,20 [0,026; 1,562] p = 0,1249 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | -0,38 [-0,826; 0,064] p = 0,0936 | |
| **Krankheitsdauer** | | | |
| < 25 Monate | n (%) | 18 (100) | 24 (100) |
| | # milde UE (%) | 8 (44) | 13 (54) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 1,22 [0,646; 2,298] p = 0,5410 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 1,48 [0,432; 5,046] p = 0,5336 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,10 [-0,207; 0,401] p = 0,5308 | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | n (%) | 13 (100) | 30 (100) |
| | # milde UE (%) | 4 (31) | 16 (53) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 1,73 [0,718; 4,185] p = 0,2213 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 2,57 [0,648; 10,211] p = 0,1795 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,23 [-0,082; 0,534] p = 0,1509 | |
| ≥ 44 Monate | n (%) | 11 (100) | 30 (100) |
| | # milde UE (%) | 7 (64) | 10 (33) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 0,52 [0,267; 1,029] p = 0,0604 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 0,29 [0,067; 1,211] p = 0,0891 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | -0,30 [-0,634; 0,028] p = 0,0724 | |
| **Moderate oder schwere UEs** | | | |
| **Krankheitsdauer** | | | |
| < 25 Monate | n (%) | 18 (100) | 24 (100) |
| | # mod./schwere UE (%) | 10 (56) | 9 (38) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 0,68 [0,348; 1,308] p = 0,2442 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 0,48 [0,138; 1,665] p = 0,2475 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | -0,18 [-0,481; 0,120] p = 0,2387 | |
| ≥ 25 Monate bis < 44 Monate | n (%) | 13 (100) | 30 (100) |
| | # mod./schwere UE (%) | 9 (69) | 13 (43) |

| **Subgruppenergebnisse: CHERISH – UEs** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 0,63 [0,362; 1,081] p = 0,0930 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 0,34 [0,085; 1,353] p = 0,1258 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | -0,26 [-0,566; 0,048] p = 0,0985 | |
| ≥ 44 Monate | n (%) | 11 (100) | 30 (100) |
| | # mod./schwere UE (%) | 4 (36) | 17 (57) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert | 1,56 [0,671; 3,617] p = 0,3018 | |
| | OR [95 %-KI] p-Wert | 2,29 [0,550; 9,515] p = 0,2548 | |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | 0,20 [-0,132; 0,538] p = 0,2350 | |

UE = unerwünschtes Ereignis, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe, RR = Relatives Risiko, KI = Konfidenzintervall, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigte sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei UEs (Tabelle 4-208).

Es zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei „Milden UEs“ bei den Subgruppenmerkmalen „Alter bei Screening“ und „Krankheitsdauer“. Keine Subgruppe zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis. Das Fehlen einer statistischen Signifikanz kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

Es zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei „Moderaten oder schweren UEs“ bei dem Subgruppenmerkmal „Krankheitsdauer“. Keine Subgruppe zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis. Das Fehlen einer statistischen Signifikanz kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

Es zeigte sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei schweren UEs.

#### 4.3.1.3.2.33 CHERISH – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“

Kein Patient brach die Therapie aufgrund eines UEs ab.

#### 4.3.1.3.2.34 CHERISH – Subgruppenanalyse für den Endpunkt „SUEs“

Tabelle 4-210: CHERISH – p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „SUEs“

| Subgruppe / Effektmaß | a priori | | | post hoc |
|---|---|---|---|---|
| | **Alter bei Screening** | **Krankheits-dauer** | **Geographische Region** | **Geschlecht** |
| | < 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre | < 25 Monate vs. ≥ 25 Monate bis < 44 Monate vs. ≥ 44 Monate | Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum | Weiblich vs. männlich |
| RR | 0,4096 | 0,9097 | 0,7802 | 0,4208 |
| OR | 0,3918 | 0,8927 | 0,7937 | 0,3364 |
| ARR | 0,3443 | 0,8214 | 0,6628 | **0,1874** |

SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion
**Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,20**
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-211: CHERISH: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „SUEs“

| **Subgruppenergebnisse: CHERISH – SUEs** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **BSC N = 42** | **Nusinersen N = 84** |
| **Geschlecht** | | | |
| Männlich | n (%) | 21 (100) | 38 (100) |
| | # SUE | 9 (43) | 8 (21) |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | -0,22 [-0,466; 0,030] p = 0,0851 | |
| Weiblich | n (%) | 21 (100) | 46 (100) |
| | # SUE | 3 (14) | 6 (13) |
| | ARR [95 %-KI] p-Wert | -0,01 [-0,191; 0,166] p = 0,8915 | |

SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, BSC = Best Supportive Care, N = Gesamtanzahl der Patienten in ITT, n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe, RR = Relatives Risiko, KI = Konfidenzintervall, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei „SUEs“ bei dem Subgruppenmerkmal „Geschlecht“. Keine Subgruppe zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis. Das Fehlen einer statistischen Signifikanz kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

#### 4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.*

##### 4.3.1.3.3.1 Zusammenfassung der Studie ENDEAR

Die ENDEAR-Studie war eine randomisierte, multinationale, multizentrische, doppelblinde, scheininterventionskontrollierte Phase-III-Studie. Untersucht wurden die Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Nusinersen in der Dosierung 12 mg – adjustiert an das Alter der Patienten – im Vergleich zu BSC bei Patienten mit SMA.

Die in diesem Dossier dargestellten Analysen zeigen den positiven Effekt und Nutzen von Nusinersen als Therapie für Patienten mit infantiler SMA. Für jeden Patienten wurde die drei Dimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit erfasst.

**Mortalität**

Die Dimension Mortalität wird über die Überlebensrate abgebildet. Zudem wurde die Zeit bis zum Tod erhoben.

**Morbidität**

Die Beurteilung der Morbidität erfolgt insgesamt über vier Endpunktkategorien (12 Endpunkte):

E. Kombinierter Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung

   1. Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung,

F. Beatmung

   2. Zeit bis zur dauerhaften Beatmung,
   3. Anzahl der Stunden mit Beatmung,
   4. Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung,
   5. Zeit bis zur Beatmung (unabhängig von der Dauer),
   6. Anzahl der Patienten ohne Beatmung (unabhängig von der Dauer),

G. Motorik

7. Anzahl der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung in der HINE Subskala 2,

8. Veränderung der HINE Subskala 2 im Vergleich zu Studienbeginn (nachfolgend als „Baseline“ bezeichnet),

9. Anzahl der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung im CHOP INTEND,

10. Veränderung des CHOP INTEND im Vergleich zu Baseline,

H. Neurologische Funktionen

11. Veränderung der HINE Subskala 1 im Vergleich zu Baseline,

12. Veränderung der HINE Subskala 3 im Vergleich zu Baseline.

**Sicherheit**

Eine Beurteilung der Sicherheit erfolgt über die Endpunkte „Häufigkeit von Hospitalisierungen“, „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse“, „UEs“, „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ sowie „SUEs“.

Tabelle 4-212: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie ENDEAR

| **Dimension**<br><br>**Endpunkt** | **BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 80)**<br>***Nusinersen vs. BSC***<br>**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert** | **Ergebnis** | **Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/ Schadens** |
|---|---|---|---|
| **Mortalität** | | | |
| Überlebensrate | 25 (61) vs. 67 (84) [Anzahl der Überlebenden, n (%)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 1,37 [1,056; 1,787] p = 0,0181<br>OR: 3,30 [1,390; 7,826] p = 0,0068<br>ARR: 0,23 [0,058; 0,398] p = 0,0086 | **Um 37 % signifikant höhere Überlebensrate unter Nusinersen.** | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| Zeit bis zum Tod | n/a [23,1; n/a] vs. n/a [n/a; n/a] (Median [95 %-KI])<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>HR = 0,367 [0,1765; 0,7640] p = 0,0074 | **Es zeigte sich ein um 63 % geringeres Sterberisiko und demnach eine signifikante Verlängerung der Überlebensdauer.** | **Erheblicher Zusatznutzen** |
| **Morbidität: Beatmung** | | | |
| Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung (Wochen)[1] | 22,6 [13,6; 31,3] vs. n/a [36,3; n/a] (Median [95 %-KI])<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>HR = 0,467 [0,2797; 0,7806] p = 0,0037 | **Um 53 % signifikant geringeres Risiko unter Nusinersen zu versterben oder dauerhaft beatmet werden zu müssen.** | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| Zeit bis zur dauerhaften Beatmung (Wochen)[1] | n/a [22,6; n/a] vs. n/a [n/a; n/a] (Median [95 %-KI])<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>HR = 0,561 [0,2742; 1,1492] p = 0,1142 | Effekt zugunsten von Nusinersen, jedoch nicht signifikant | - |
| Anzahl der Stunden mit Beatmung[1] | 0,37 (0,294) vs. 0,30 (0,299) [MW (SD)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = -0,22 [-0,600; 0,155] p = 0,2474 | Effekt zugunsten von Nusinersen, jedoch nicht signifikant | - |

| **Dimension**<br><br>**Endpunkt** | **BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 80)**<br>***Nusinersen vs. BSC***<br>**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert** | | **Ergebnis** | **Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/ Schadens** |
|---|---|---|---|---|
| Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung[1] | 13 (32) vs. 49 (61) [n (%)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 1,93 [1,193; 3,128] p = 0,0074<br>OR: 3,40 [1,535; 7,553] p = 0,0026<br>ARR: 0,30 [0,117; 0,473] p = 0,0011 | | **1,9-mal signifikant höhere Chance unter Nusinersen keine dauerhafte Beatmung zu benötigen.** | **Geringer Zusatznutzen** |
| Zeit bis zur Beatmung (Wochen)[2] | 9,1 [6,4; 12,9] vs. 15,0 [6,9; 37,3] (Median [95 %-KI])<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>HR = 0,584 [0,3578; 0,9544] p = 0,0318 | | **Um 42 % signifikant geringeres Risiko unter Nusinersen beatmet werden zu müssen.** | **Geringer Zusatznutzen** |
| Anzahl der Patienten ohne Beatmung (Wochen)[2] | 1 (3) vs. 15 (25) [n (%)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 8,90 [1,228; 64,485] p = 0,0305<br>OR: 11,59 [1,458; 92,143] p = 0,0205<br>ARR: 0,23 [0,102; 0,350] p = 0,0004 | | **8,9-mal signifikant höhere Chance unter Nusinersen keine Beatmung zu benötigen.** | **Geringer Zusatznutzen** |
| **Morbidität: Motorik** | | | | |
| Anzahl der HINE-Responder (Subskala 2) | **ES[3]**<br>0 (0) vs. 37 (51) [n (%)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 38,51 [2,431; 610,135] p = 0,0096<br>OR: 77,05 [4,560; 1302,074] p = 0,0026<br>ARR: 0,49 [0,374; 0,613] p < 0,0001 | **ITT**<br>0 (0) vs. 41 (51)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 43,04 [2,715; 682,321] p = 0,0076<br>OR: 87,20 [5,186; 1466,333] p = 0,0019<br>ARR: 0,50 [0,387; 0,614] p < 0,0001 | **Im ES zeigte sich eine 39-mal, in der ITT eine 43-mal signifikant höhere Chance eine klinisch relevante Verbesserung der motorischen Fähigkeiten unter Nusinersen zu erreichen.** | **Erheblicher Zusatznutzen** |
| Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2) | **ES[4]**<br>-0,20 (1,436) vs. 4,38 (4,348) [MW (SD)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>MW Differenz = 4,58 [2,599; 6,559]<br>p < 0,0001 | **ITT**<br>-0,17 (1,263) vs. 3,43 (4,124) [MW (SD)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>MW Differenz = 3,60 [2,288; 4,904]<br>p < 0,0001 | **Sowohl in ES, als in ITT signifikante Verbesserung der motorischen Fähigkeiten unter Nusinersen.** | **Wird unterstützend dargestellt.** |

| **Dimension**<br><br>**Endpunkt** | **BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 80)**<br>***Nusinersen vs. BSC***<br>**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert** | | **Ergebnis** | **Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/ Schadens** |
|---|---|---|---|---|
| Anzahl der CHOP INTEND-Responder | **ES[3]**<br>1 (3) vs. 52 (71) [Anzahl der Responder, n (%)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 26,36 [3,792; 183,183] p = 0,0009 OR: 89,14 [11,469; 692,870] p < 0,0001<br>ARR: 0,69 [0,569; 0,802] p < 0,0001 | **ITT**<br>1 (2) vs. 58 (73)<br>Nusinersen vs. BSC<br>RR: 29,73 [4,269; 206,976] p = 0,0006<br>OR: 105,45 [13,656; 814,341] p < 0,0001<br>ARR: 0,70 [0,592; 0,809] p < 0,0001 | **Im ES zeigte sich eine 26-mal, in der ITT eine 30-mal signifikant höhere Chance eine klinisch relevante Verbesserung der motorischen Funktion unter Nusinersen zu erreichen.** | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| Veränderung des CHOP INTEND-Scores[4] | **ES[4]**<br>-12,85 (8,882) vs. 12,24 (7,887) [MW (SD)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>MW Differenz = 25,09 [20,884; 29,299] p < 0,0001 | **ITT**<br>-9,20 (8,727) vs. 9,46 (8,408)<br>Nusinersen vs. BSC<br>MW Differenz = 18,66 [15,419; 21,897] p < 0,0001 | **Sowohl in ES, als in ITT signifikante Verbesserung der motorischen Funktion unter Nusinersen.** | **Wird unterstützend dargestellt.** |
| **Neurologische Funktionen** | | | | |
| Veränderung des HINE-Scores (Subskala 1) | **ES[4]**<br>-8,60 (7,589) vs. 5,24 (8,456) [MW (SD)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = 1,68 [1,100; 2,248] p < 0,0001 | **ITT**<br>-5,17 (6,832) vs. 4,39 (7,616)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = 1,30 [0,886; 1,708] p < 0,0001 | **Sowohl in ES, als in ITT signifikante Verbesserung der neurologischen Funktionen unter Nusinersen.** | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| Veränderung des HINE-Scores (Subskala 3) | **ES[4]**<br>-2,30 (2,993) vs. -0,37 (2,027)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = 0,84 [0,308; 1,359] p = 0,0019 | **ITT**<br>-1,66 (2,642) vs. -0,12 (2,061)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = 0,68 [0,290; 1,062] p = 0,0006 | **Sowohl in ES, als in ITT signifikante Verbesserung der sozialen Orientierung und des emotionalen Zustandes unter Nusinersen.** | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| **Sicherheit: Nebenwirkungen** | | | | |
| Häufigkeit von Hospitalisierungen | 5,245 [4,007; 6,865] vs. 4,782 [3,992; 5,730] [adjustierte Jahresrate (95 %-KI)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Rate Ratio = 0,912 [0,661; 1,259] p = 0,5747 | | Effekt zugunsten von Nusinersen, jedoch nicht signifikant | - |

| **Dimension**<br><br>**Endpunkt** | **BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 80)**<br>***Nusinersen vs. BSC***<br>**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert** | **Ergebnis** | **Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/ Schadens** |
|---|---|---|---|
| Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse | 5,430 [3,797; 7,767] vs. 4,406 [3,432; 5,656] (adjustierte Jahresrate [95 %-KI])<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Rate Ratio = 0,811 [0,525; 1,254] p = 0,3463 | Effekt zugunsten von Nusinersen, jedoch nicht signifikant | - |
| UEs | 40 (98) vs. 77 (96) [n (%)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 0,99 [0,925; 1,053] p = 0,6829<br>OR: 0,64 [0,065; 6,369] p = 0,7048<br>ARR: -0,01 [-0,076; 0,050] p = 0,6831 | Effekt zugunsten von Nusinersen, jedoch nicht signifikant | - |
| Therapieabbrüche aufgrund von UEs | 16 (39) vs. 13 (16) [n (%)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 0,42 [0,222; 0,780] p = 0,0062<br>OR: 0,30 [0,128; 0,719] p = 0,0068<br>ARR: -0,23 [-0,398; -0,058] p = 0,0086 | **Um 58 % signifikant geringeres Risiko unter Nusinersen ein UE, welches zu Therapieabbruch führt, zu erleiden.** | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| SUEs | 39 (95) vs. 61 (76) [n (%)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 0,80 [0,696; 0,923] p = 0,0020<br>OR: 0,16 [0,036; 0,746] p = 0,0193<br>ARR: -0,19 [-0,303; -0,075] p = 0,0012 | **Um 20 % signifikant geringeres Risiko unter Nusinersen ein SUE zu erleiden.** | **Geringer Zusatznutzen** |

[1] Definiert als Beatmung von ≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder bei Notwendigkeit einer Tracheotomie

[2] Unabhängig von der Dauer der Beatmung.

[3] Die Auswertung der Endpunktkategorie „Motorik“ und „Neurologische Funktionen“ erfolgte anhand des Efficacy Set (ES). Das ES wurde gewählt, um eine größtmögliche Verfügbarkeit von Daten sicherzustellen. Die ES-Population umfasst eine Teilpopulation, die die Bewertungen an Tag 183, 302 oder 394 durchlaufen hatte. Für Responderanalysen wurde die letzte verfügbare Bewertung jedes Patienten verwendet (BSC-Gruppe: N = 37, Nusinersen-Gruppe: N = 73). Für die Bestimmung der Veränderung zu Baseline wurden verstorbene Patienten und Patienten, die aus anderen Gründen aus der Studie ausgeschieden sind, nicht berücksichtigt (N = 20 vs. N = 58).

[4] Für die Bestimmung der Veränderung zu Baseline wurden verstorbene Patienten und Patienten, die aus anderen Gründen aus der Studie ausgeschieden sind, nicht berücksichtigt (BSC-Gruppe: N = 20, Nusinersen-Gruppe: N = 58). Von den 110 Patienten im ES verstarben 29 Patienten [13 Patienten (18 %) in der Nusinersen-

| **Dimension**<br><br>**Endpunkt** | **BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 80)**<br>***Nusinersen vs. BSC***<br>**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert** | **Ergebnis** | **Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/ Schadens** |
|---|---|---|---|
| Gruppe und 16 Patienten (43 %) unter BSC]. Drei Patienten schieden aus der Studie aus anderen Gründen aus [2 Patienten (3 %) der Nusinersen-Gruppe und 1 Patient (3 %) unter BSC]. Diese wurden nicht in der Analyse berücksichtigt. Der primäre Endpunkt „Responserate motorischer Meilensteine“ basiert auf den letztmöglich verfügbaren Bewertungen an Tag 183, Tag 302 oder Tag 394 und definiert das ES (Teilmenge der ITT mit mindestens einer Tag-183-Bewertung). Aufgrund des frühzeitigen Studienabschlusses sind 11 Patienten nicht Teil des ES, da sie nicht lange genug in der Studie waren (keine Tag-183-Bewertung). Aufgrund dessen ist die Verwendung des ITT-Sets nicht mit der Definition des Endpunkts vereinbar.<br><br>N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, BSC = Best Supportive Care, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion, n/a = nicht zutreffend (im Folgenden not applicable genannt), KI = Konfidenzintervall, HR = Hazard Ratio, ES = Efficacy Set, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung (im Folgenden Standard Deviation genannt), (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis<br><br>Statistische Verfahren beinhalten für binäre Variablen das OR, das RR und die ARR. Die Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse bzw. Häufigkeit von Hospitalisierungen“ basieren auf einer negativen Binomial-Regression. Endpunkte, die die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses bewerten, wurden anhand einer Cox-Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategoriale Variable beurteilt. Kontinuierliche Variablen beruhen auf Kovarianzanalyse [Analysis of covariance (ANCOVA)] adjustiert für die Behandlung.<br><br>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7] | | | |

#### 4.3.1.3.3.2 Zusammenfassung der Studie CHERISH

Die CHERISH-Studie war eine randomisierte, multinationale, multizentrische, doppelblinde, scheininterventionskontrollierte Phase-III-Studie. Untersucht wurden die Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Nusinersen in der Dosierung 12 mg im Vergleich zu BSC bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn.

Endpunkte aus den Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit wurden für die Darstellung des Zusatznutzens von Nusinersen herangezogen.

**Mortalität**

Die Dimension Mortalität wird über die Erfassung von Todesfällen abgebildet. Zudem wurde die Zeit bis zum Tod erhoben.

**Morbidität**

Die Beurteilung der Morbidität erfolgt insgesamt über sieben Endpunkte:

1. Anzahl der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des HFMSE
2. Veränderung des HFMSE im Vergleich zu Baseline
3. Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO
4. Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient gemäß WHO
5. Anzahl der Patienten, die frei stehen können
6. Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können
7. Veränderung des RULM-Test im Vergleich zu Baseline

**Lebensqualität**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird zudem anhand des PedsQL beurteilt. Die Belastung der Eltern bzw. des Erziehungsberechtigten wird anhand der Veränderung des ACEND im Vergleich zu Baseline evaluiert.

**Sicherheit**

Eine Dokumentation der Sicherheit erfolgt über die Endpunkte „Häufigkeit von Hospitalisierungen“, „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse“, „UEs“, „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ sowie „SUEs“.

Tabelle 4-213: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie CHERISH

| **Dimension**<br><br>**Endpunkt** | **BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84)**<br><br>**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert (Nusinersen vs. BSC)** | **Ergebnis** | **Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/ Schadens** |
|---|---|---|---|
| **Mortalität** | | | |
| Todesfälle | Es ist kein Patient innerhalb der Studie verstorben. | | - |
| Zeit bis zum Tod | Es ist kein Patient innerhalb der Studie verstorben. | | - |
| **Morbidität: Motorik** | | | |
| Anzahl der HFMSE-Responder | Monat 6<br>34,0 vs. 47,6 (% Responder)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 1,40 [0,867; 2,272] p = 0,1681<br>OR: 1,77 [0,815; 3,838] p = 0,1489<br>ARR: 0,14 [-0,043; 0,316] p = 0,1363<br><br>Monat 9<br>28,6 vs. 59,5<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 2,08 [1,251; 3,468] p = 0,0048<br>OR: 3,68 [1,654; 8,172] p = 0,0014<br>ARR: 0,31 [0,137; 0,482] p = 0,0004<br><br>Monat 12<br>24,0 vs. 51,1<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 2,13 [1,192; 3,821] p = 0,0107<br>OR: 3,32 [1,438; 7,672] p = 0,0050<br>ARR: 0,27 [0,102; 0,442] p = 0,0017 | **Signifikante, klinisch relevante Verbesserung der motorischen Fähigkeiten nach 9-, 12- und 15-monatiger Nusinersen-Behandlung.** | **Erheblicher Zusatznutzen** |

| **Dimension**<br><br>**Endpunkt** | **BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84)**<br><br>**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert (Nusinersen vs. BSC)** | | **Ergebnis** | **Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/ Schadens** |
|---|---|---|---|---|
| | Monat 15<br>26,3 vs. 56,8<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 2,17 [1,231; 3,808] p = 0,0073<br>OR: 3,70 [1,582; 8,645] p = 0,0025<br>ARR: 0,31 [0,127; 0,483] p = 0,0008 | | | |
| Veränderung des HFMSE-Scores | Monat 6<br>41 (98) vs. 84 (100) [N (%)]<br>1,83 (3,263) vs. 2,23 (3,345) [MW (SD)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>LS MW Differenz = 0,37 [-0,890; 1,625] p = 0,5639<br><br>Monat 9<br>42 (100) vs.84 (100)<br>0,50 (4,157) vs. 3,23 (4,034)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>LS MW Differenz = 2,70 [1,149; 4,242] p = 0,0008<br><br>Monat 12<br>41 (98) vs. 77 (92)<br>0,44 (4,770) vs. 3,45 (4,447)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>LS MW Differenz = 2,74 [1,019; 4,461] p = 0,0020<br><br>Monat 15<br>34 (81) vs. 66 (79)<br>-0,76 (4,697) vs. 3,97 (4,855)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>LS MW Differenz = 4,42 [2,456; 6,377] p < 0,0001 | | **Signifikante Verbesserung der motorischen Fähigkeiten nach 9-, 12-, und 15-monatiger Nusinersen-Behandlung.** | **Wird unterstützend dargestellt.** |
| Anzahl der Patienten mit neuem motorischen | **ES[1]**<br>Monat 6<br>42 vs. 84 (N) | **ITT**<br>Monat 6<br>4 (10) vs. 11 (13) | Effekt in ES- und ITT-Population zugunsten von Nusinersen, jedoch nicht signifikant. | - |

| **Dimension**<br><br>**Endpunkt** | **BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84)**<br><br>**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert (Nusinersen vs. BSC)** | | **Ergebnis** | **Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/ Schadens** |
|---|---|---|---|---|
| Meilenstein gemäß WHO | 4 (10) vs. 11 (13) [n (%)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 1,38 [0,466; 4,060] p = 0,5643<br>OR: 1,43 [0,427; 4,799] p = 0,5611<br>ARR: 0,04 [-0,079; 0,150] p = 0,5406<br><br>Monat 9<br>42 vs. 84<br>3 (7) vs. 11 (13)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 1,83 [0,540; 6,220] p = 0,3308<br>OR: 1,96 [0,516; 7,440] p = 0,3234<br>ARR: 0,06 [-0,047; 0,166] p = 0,2718<br><br>Monat 12<br>42 vs. 81<br>4 (10) vs. 13 (16)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 1,69 [0,586; 4,849] p = 0,3331<br>OR: 1,82 [0,553; 5,963] p = 0,3252<br>ARR: 0,07 [-0,054; 0,185] p = 0,2843<br><br>Monat 15<br>34 vs. 66<br>2 (6) vs. 13 (20)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 3,35 [0,801; 13,993] p = 0,0977<br>OR: 3,92 [0,831; 18,528] p = 0,0842<br>ARR: 0,14 [0,014; 0,262] p = 0,0294 | *Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 1,38 [0,466; 4,060] p = 0,5643<br>OR: 1,43 [0,427; 4,799] p = 0,5611<br>ARR: 0,04 [-0,079; 0,150] p = 0,5406<br><br>Monat 9<br>3 (7) vs. 11 (13)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 1,83 [0,540; 6,220] p = 0,3308<br>OR: 1,96 [0,516; 7,440] p = 0,3234<br>ARR: 0,06 [-0,047; 0,166] p = 0,2718<br><br>Monat 12<br>4 (10) vs. 13 (15)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 1,63 [0,564; 4,679] p = 0,3683<br>OR: 1,74 [0,530; 5,706] p = 0,3611<br>ARR: 0,06 [-0,058; 0,177] p = 0,3218<br><br>Monat 15<br>2 (5) vs. 13 (15)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 3,25 [0,769; 13,743] p = 0,1091<br>OR: 3,66 [0,786; 17,053] p = 0,0982<br>ARR: 0,11 [0,006; 0,208] p = 0,0369 | | |

| **Dimension**<br><br>**Endpunkt** | **BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84)**<br><br>**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert (Nusinersen vs. BSC)** | | **Ergebnis** | **Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/ Schadens** |
|---|---|---|---|---|
| Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient gemäß WHO | **ES[1]**<br>Monat 6<br>0,07 (0,558) vs. 0,14 (0,385) [MW (SD)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = 0,16 [-0,212; 0,529] p = 0,4022<br><br>Monat 9<br>-0,07 (0,558) vs. 0,15 (0,478)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = 0,45 [0,071; 0,820] p = 0,0196<br><br>Monat 12<br>-0,07 (0,513) vs. 0,21 (0,541)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = 0,53 [0,149; 0,907] p = 0,0063<br><br>Monat 15<br>-0,21 (0,538) vs. 0,21 (0,512)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = 0,80 [0,372; 1,229] p = 0,0002 | **ITT**<br>Monat 6<br>0,10 (0,545 vs. 0,15 (0,391)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = 0,11 [-0,272; 0,486] p = 0,5787<br><br>Monat 9<br>-0,07 (0,565) vs. 0,16 (0,489)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = 0,46 [0,075; 0,837] p = 0,0190<br><br>Monat 12<br>-0,08 (0,526) vs. 0,22 (0,553)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = 0,54 [0,154; 0,931] p = 0,0062<br><br>Monat 15<br>-0,21 (0,538) vs. 0,23 (0,493)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = 0,86 [0,424; 1,288] p = 0,0001 | **Sowohl in ES, als auch in ITT signifikant mehr neue motorische Meilensteine pro Patient nach 9-, 12-, und 15-monatiger Nusinersen-Behandlung.** | **Geringer Zusatznutzen** |
| Anzahl der Patienten, die frei stehen können | **ES[1]**<br>Monat 6<br>42 vs. 84 [N]<br>1 (2) vs. 2 (2) [n (%)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 1,00 [0,093; 10,716] p = 1,000<br>OR: 1,00 [0,088; 11,354] p = 1,000<br>ARR: 0,00 [-0,056; 0,056] p = 1,000<br><br>Monat 9<br>42 vs. 84 | **ITT**<br>Monat 6<br>1 (2) vs. 2 (2)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 1,00 [0,093; 10,716] p = 1,0000<br>OR: 1,00 [0,088; 11,354] p = 1,0000<br>ARR: 0,00 [-0,056; 0,056] p = 1,0000<br><br>Monat 9<br>1 (2) vs. 2 (2)<br>*Nusinersen vs. BSC* | Kein signifikanter Behandlungsunterschied in ES oder ITT. | - |

| **Dimension**<br><br>**Endpunkt** | **BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84)**<br><br>**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert (Nusinersen vs. BSC)** | | **Ergebnis** | **Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/ Schadens** |
|---|---|---|---|---|
| | 1 (2) vs. 2 (2)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 1,00 [0,093; 10,716] p = 1,000<br>OR: 1,00 [0,088; 11,354] p = 1,000<br>ARR: 0,00 [-0,056; 0,056] p = 1,000<br><br>Monat 12<br>42 vs. 81<br>1 (2) vs. 1 (1)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 0,52 [0,033; 8,084] p = 0,6393<br>OR: 0,51 [0,031; 8,405] p = 0,6395<br>ARR: -0,01 [-0,063; 0,041] p = 0,6657<br><br>Monat 15<br>34 vs. 66<br>1 (3) vs. 1 (2)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 0,52 [0,033; 7,984] p = 0,6353<br>OR: 0,51 [0,031; 8,376] p = 0,6355<br>ARR: -0,01 [-0,078; 0,050] p = 0,6622 | RR: 1,00 [0,093; 10,716] p = 1,0000<br>OR: 1,00 [0,088; 11,354] p = 1,0000<br>ARR: 0,00 [-0,056; 0,056] p = 1,0000<br><br>Monat 12<br>1 (2) vs. 1 (1)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 0,50 [0,032; 7,797] p = 0,6209<br>OR: 0,49 [0,030; 8,098] p = 0,6212<br>ARR: -0,01 [-0,064; 0,040] p = 0,6512<br><br>Monat 15<br>1 (3) vs. 1 (2)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 0,50 [0,032; 7,797] p = 0,6209<br>OR: 0,49 [0,030; 8,098] p = 0,6212<br>ARR: -0,01 [-0,064; 0,040] p = 0,6512 | | |
| Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können | **ES[1]**<br>Monat 6<br>42 vs. 84<br>2 (5) vs. 1 (1)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 0,25 [0,023; 2,679] p = 0,2520<br>OR: 0,24 [0,021; 2,737] p = 0,2510<br>ARR: -0,04 [-0,104; 0,033] p = 0,3065 | **ITT**<br>Monat 6<br>2 (5) vs. 1 (1)<br>Nusinersen vs. BSC<br>RR: 0,25 [0,023; 2,679] p = 0,2520<br>OR: 0,24 [0,021; 2,737] p = 0,2510<br>ARR: -0,04 [-0,104; 0,033] p = 0,3065<br><br>Monat 9<br>1 (2) vs. 0 (0) | Kein signifikanter Behandlungsunterschied in ES oder ITT. | - |

| **Dimension**<br><br>**Endpunkt** | **BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84)**<br><br>**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert (Nusinersen vs. BSC)** | | **Ergebnis** | **Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/ Schadens** |
|---|---|---|---|---|
| | Monat 9<br>42 vs. 84<br>1 (2) vs. 0 (0)<br>RR: 0,17 [0,007; 4,053] p = 0,2725<br>OR: 0,16 [0,007; 4,106] p = 0,2710<br>ARR: -0,03 [-0,086; 0,028] p = 0,3204<br><br>Monat 12<br>42 vs. 81<br>1 (2) vs. 2 (2)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 1,04 [0,097; 11,109] p = 0,9760<br>OR: 1,04 [0,091; 11,789] p = 0,9760<br>ARR: 0,00 [-0,056; 0,058] p = 0,9759<br><br>Monat 15<br>34 vs. 66<br>0 (0) vs. 1 (2)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 1,57 [0,066; 37,475] p = 0,7815<br>OR: 1,58 [0,063; 39,828] p = 0,7811<br>ARR: 0,01 [-0,045; 0,061] p = 0,7641 | Nusinersen vs. BSC<br>RR: 0,17 [0,007; 4,053] p = 0,2725<br>OR: 0,16 [0,007; 4,106] p = 0,2710<br>ARR: -0,03 [-0,086; 0,028] p = 0,3204<br><br>Monat 12<br>1 (2) vs. 2 (2)<br>Nusinersen vs. BSC<br>RR: 1,00 [0,093; 10,716] p = 1,0000<br>OR: 1,00 [0,088; 11,354] p = 1,0000<br>ARR: 0,00 [-0,056; 0,056] p = 1,0000<br><br>Monat 15<br>1 (2) vs. 1 (1)<br>Nusinersen vs. BSC<br>RR: 0,50 [0,032; 7,797] p = 0,6209<br>OR: 0,49 [0,030; 8,098] p = 0,6212<br>ARR: -0,01 [-0,064; 0,040] p = 0,6512 | | |
| Veränderung des RULM-Scores | Monat 6<br>41 vs. 83 [N]<br>0,78 (2,734) vs. 2,25 (3,084) [MW (SD)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = 0,50 [0,115; 0,873] p = 0,0106<br><br>Monat 9<br>42 vs. 83<br>1,14 (3,097) vs. 3,04 (3,607)<br>*Nusinersen vs. BSC* | | **Signifikante Verbesserung der Armfunktion unter Nusinersen.** | **Geringer Zusatznutzen** |

| **Dimension**<br><br>**Endpunkt** | **BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84)**<br><br>**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert (Nusinersen vs. BSC)** | **Ergebnis** | **Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/ Schadens** |
|---|---|---|---|
| | Hedges' g = 0,55 [0,171; 0,926] p = 0,0044<br><br>Monat 12<br>41 vs. 76<br>1,02 (3,134) vs. 3,71 (4,052)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = 0,71 [0,322; 1,104] p = 0,0003<br><br>Monat 15<br>34 vs. 65<br>1,91 (2,906) vs. 4,38 (4,866)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = 0,57 [0,151; 0,996] p = 0,0078 | | |
| **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** | | | |
| Veränderung des ACEND-Scores | 15 Monate[2]<br>Bewegung<br>Hedges' g = 0,64 [0,211; 1,060] p = 0,0033<br>Fortbewegung<br>Hedges' g = 0,48 [0,061; 0,902] p = 0,0248 | **Signifikante Verbesserung der Belastung der Eltern/Erziehungsberechtigten in den Bereichen Bewegung und Fortbewegung unter Nusinersen.** | **Geringer Zusatznutzen** |
| Veränderung des PedsQL-Scores | Es zeigten sich signifikante Ergebnisse bei den Fragebögen der Kinder in den Bereichen Schule/Kindergarten und im sozialen Bereich, jedoch mit einer geringen Rücklaufquote an Fragebögen < 70 %. | | - |

| **Dimension**<br><br>**Endpunkt** | **BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84)**<br><br>**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert (Nusinersen vs. BSC)** | **Ergebnis** | **Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/ Schadens** |
|---|---|---|---|
| **Sicherheit: Nebenwirkungen** | | | |
| Häufigkeit von Hospitalisierungen | 0,313 [0,165; 0,592] vs. 0,109 [0,056; 0,210] (adjustierte Jahresrate [95 %-KI])<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Rate Ratio = 0,348 [0,139; 0,870] p = 0,0239 | **Signifikanter Unterschied in der Rate der Hospitalisierungen zwischen Nusinersen und BSC.** | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| Häufigkeit von schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen | 0,274 [0,127; 0,591] vs. 0,109 [0,053; 0,222]<br>(adjustierte Jahresrate [95 %-KI])<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Rate Ratio = 0,398 [0,139; 1,138) p = 0,0857 | Effekt zugunsten von Nusinersen, jedoch nicht signifikant. | - |
| UEs | 42 (100) vs. 78 (93) [n (%)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 0,93 [0,872; 1,001] p = 0,0547<br>OR: 0,14 [0,008; 2,584] p = 0,1873<br>ARR: -0,06 [-0,130; 0,000] p = 0,0504 | Effekt zugunsten von Nusinersen, jedoch nicht signifikant. | - |
| Therapieabbrüche aufgrund von UEs | Kein Patient brach die Therapie aufgrund eines UEs ab. | | - |
| SUEs | 12 (29) vs. 14 (17) [n (%)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 0,58 [0,297; 1,147] p = 0,1183<br>OR: 0,50 [0,207; 1,208] p = 0,1234<br>ARR: -0,12 [-0,277; 0,039] p = 0,1402 | Effekt zugunsten von Nusinersen, jedoch nicht signifikant. | - |

| **Dimension**<br><br>**Endpunkt** | **BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84)**<br><br>**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert (Nusinersen vs. BSC)** | **Ergebnis** | **Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/ Schadens** |
|---|---|---|---|

In ITT-Analyse wurden die fehelnden Daten imputiert.

[1] Das ES ist eine Teilpopulation, die die Bewertung in Monat 15 aufweist und einen Zeitunterschied von mindestens 463 Tagen (456 plus 7-Tage-Fenster) zwischen dem Datum der ersten Dosis und dem Datenschnitt hat. Für Patienten, die verstarben oder die Studie abgebrochen haben, galt ein Zeitunterschied von mindestens 449 Tagen (456 minus 7-Tage-Fenster).

[2] Es sind hier nur die beiden signifikanten Domänen dargestellt. Die weiteren Daten befinden sich in Abschnitt 4.3.1.3.2.27

BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT/erhobenen Population, KI = Konfidenzintervall, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion, (LS) MW = (least squares) Mittelwert, SD = Standard Deviation, WHO = World Health Organization, RULM = Revised Upper Limb Module, ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

Statistische Verfahren beinhalten für binäre Variablen das OR, das RR und die ARR. Die Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit von Hospitalisierungen“ basieren auf einer negativen Binomial-Regression. Endpunkte, die die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses bewerten, wurden anhand einer stratifizierten Cox-Regression beurteilt. Kontinuierliche Variablen beruhen auf strukturierten Kovarianzanalysen.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

### 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 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*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

##### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial.* ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

#### 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 4-214: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

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

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

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

Tabelle 4-215: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| **Anzahl Studien** | **Studie** | **Intervention** | **<Vergleichs-therapie 1>** | **<Vergleichs-therapie 2>** | **<Vergleichs-therapie 3>** |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | <Studie 1> | ● | | ● | ● |
| 2 | <Studie 2> | ● | | ● | |
| | <Studie 3> | ● | | ● | |
| 1 | <Studie 4> | | ● | ● | ● |
| etc. | etc. | etc. | etc. | | |

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

Tabelle 4-216: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| **Studie** | **Operationalisierung** |
|---|---|
| <Studie 1> | |
| | |

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

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

Tabelle 4-217: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

| **Studie** | **Verzerrungspotenzial auf Studienebene** | **Verblindung Endpunkterheber** | **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** | **Verzerrungspotenzial Endpunkt** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| <Studie 1> | <hoch / niedrig> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> | <hoch / niedrig> |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

*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 4-218: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

| **Studie** | **Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)** |
|---|---|
| <Studie 1> | |
| | |
| | |

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

*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: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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.***

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

### 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*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es wurden nur randomisierte kontrollierte Studien für die Nutzenbewertung von Nusinersen herangezogen.

#### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-219: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

| Studie | Zeitliche Parallelität der Gruppen | Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | |
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> |
| | | | | | | |

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

Es wurden nur randomisierte kontrollierte Studien für die Nutzenbewertung von Nusinersen herangezogen.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

##### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-220: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| <Studie 1> | |
| | |

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

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

Tabelle 4-221: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Es wurden nur randomisierte kontrollierte Studien für die Nutzenbewertung von Nusinersen herangezogen.

*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.*

Es wurden nur randomisierte kontrollierte Studien für die Nutzenbewertung von Nusinersen herangezogen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.* ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Es wurden nur randomisierte kontrollierte Studien für die Nutzenbewertung von Nusinersen herangezogen.

### 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 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*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Tabelle 4-222: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Zulassungsstudie (ja/nein)** | **Sponsor (ja/nein)** | **Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)** | **Studiendauer** | **Therapiearme** |
|---|---|---|---|---|---|
| CS3A<br>NCT01839656 | ja | nein* | laufend | Mai 2013 – Jun 2017 | Nusinersen intrathekal 6 oder 12 mg (altersadjustiert) |
| CS5<br>232SM201<br>NURTURE<br>NCT02386553 | ja | ja | laufend | Mai 2015 – Apr 2020 | Nusinersen intrathekal altersadjustiert (mit 24 Monaten: 12-mg-Dosis) |
| CS11<br>SHINE<br>NCT02594124 | nein | ja | laufend | Nov 2015 – Feb 2020 | Nusinersen intrathekal 12 mg (altersadjustiert) |
| CS1<br>NCT01494701 | nein | nein* | abgeschlossen | Nov 2011 – Jan 2013 | Nusinersen 1, 3, 6 oder 9 mg intrathekal |
| CS2<br>NCT01703988 | ja | nein* | abgeschlossen | Okt 2012 – Jan 2015 | Nusinersen intrathekal 3, 6 oder 9 oder 12 mg |
| CS10<br>NCT01780246 | nein | nein* | abgeschlossen | Jan 2013 – Feb 2014 | Nusinersen 6 oder 9 mg intrathekal |
| CS12<br>NCT02052791 | ja | nein* | abgeschlossen | Jan 2014 – Jan 2017 | Nusinersen intrathekal 12 mg |
| *Sponsor war Ionis Pharmaceuticals Inc. | | | | | |

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 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.*

Der Stand der Information bezieht sich auf den 08.05.2017.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-13 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-223: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studienbezeichnung** | **Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie** |
|---|---|
| CS1<br>NCT01494701 | Patientenpopulation umfasst nicht präsymptomatische Patienten. |
| CS2<br>NCT01703988 | Patientenpopulation umfasst nicht präsymptomatische Patienten. |
| CS10<br>NCT01780246 | Patientenpopulation umfasst nicht präsymptomatische Patienten. |
| CS3A<br>NCT01839656 | Patientenpopulation umfasst nicht präsymptomatische Patienten. |
| CS12<br>NCT02052791 | Patientenpopulation umfasst nicht präsymptomatische Patienten. |
| CS11<br>SHINE<br>NCT02594124 | Patientenpopulation umfasst nicht präsymptomatische Patienten. |

#### 4.3.2.3.1.1 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-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.]*

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

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

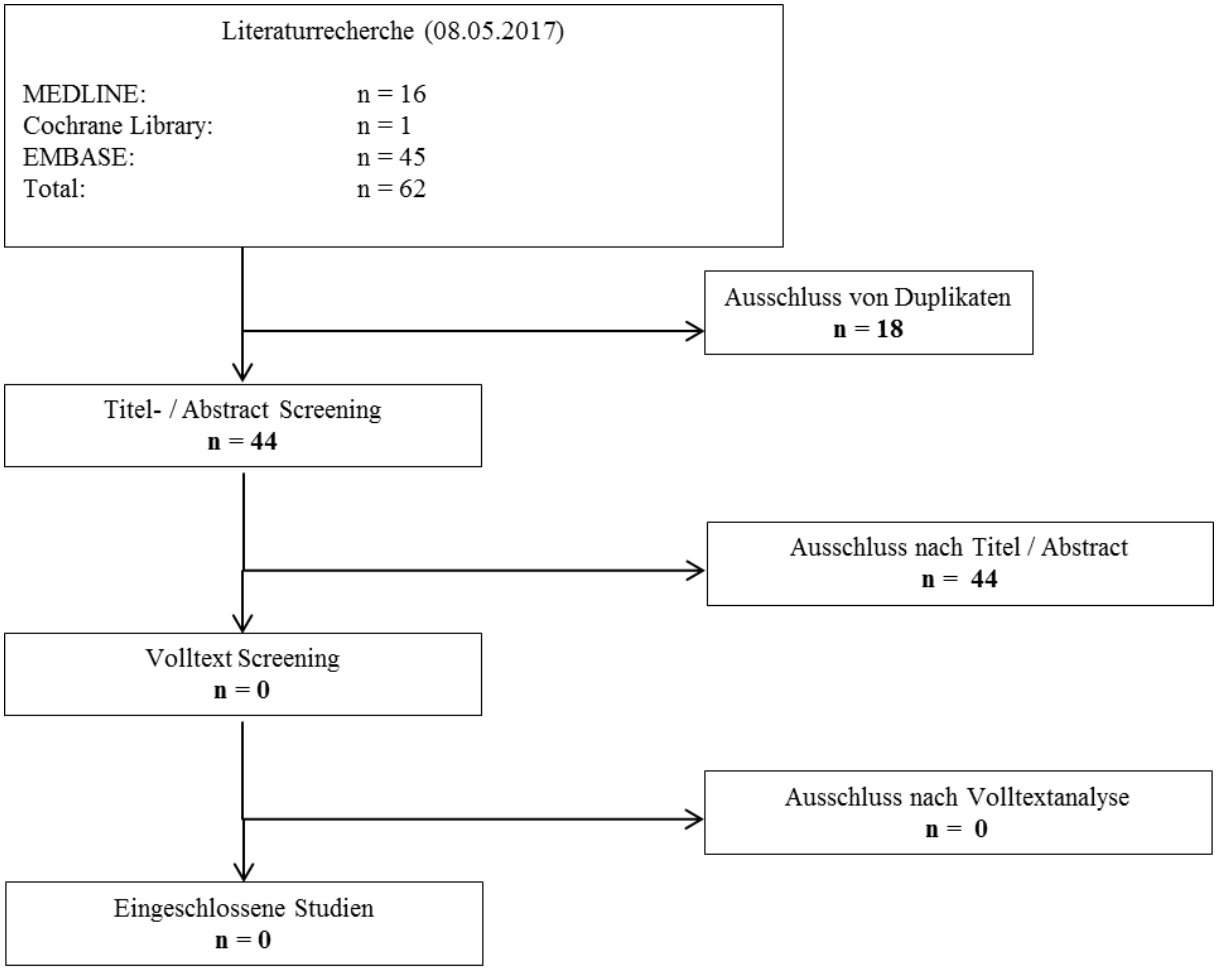



Abbildung 4-40: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.2.3.1.2 Studien aus der Suche in Studienregistern

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister 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 4-13) 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-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.]*

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

Tabelle 4-224: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])** | **Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)** | **Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)** | **Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)** |
|---|---|---|---|---|
| 232SM201 NURTURE | Clinicaltrials.gov [60]<br>ICTRP [61]<br>EU-CTR [62] | ja | nein | laufend |
| a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. | | | | |

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-15 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.*

Der Stand der Information bezieht sich auf den 08.05.2017.

#### 4.3.2.3.1.3 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen 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 und 4.3.1.1.3) 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 der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 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 Zwischenzeilen-überschriften 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 4-225: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Studienkategorie** | | | **verfügbare Quellen[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)** | **gesponserte Studie[b] (ja/nein)** | **Studie Dritter (ja/nein)** | **Studienbericht (ja/nein [Zitat])** | **Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])** | **Publikation (ja/nein [Zitat])** |
| **ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools** | | | | | | |
| **placebokontrolliert** | | | | | | |
| Nicht zutreffend | | | | | | |
| **aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)** | | | | | | |
| Nicht zutreffend | | | | | | |
| **Einarmige Studien** | | | | | | |
| 232-SM201 NUR-TURE | ja | ja | nein | ja [18] | ja Clinicaltrials.gov [60] ICTRP [61] EU-CTR [62] | nein |

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 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

#### 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.*

#### 4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 4-226: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen 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 (Zahl der randomisierten Patienten)** | **Studiendauer**<br><ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | **Ort und Zeitraum der Durchführung** | **Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 232SM201<br>NURTURE | Offene Studie | Präsymptomatische SMA-Patienten (genetisch diagnostiziert, symptomfrei) | Es fand keine Zuordnung zu bestimmten Gruppen statt, da es sich um eine einarmige Studie handelt. Alle Patienten (n = 20) erhielten Nusinersen. | Gesamtdauer 2,5 Jahre (889 Tage)<br><br>21 Tage Screeningperiode,<br><br>26 Monate (778 Tage) Behandlungsperiode,<br><br>29 Monate (bis Tag 868) Follow-up | 20 Studienzentren in 10 Ländern<br>Start 20.Mai 2015 und geplantes Studienende September 2019 | <u>Primärer Endpunkt:</u><br>- Zeit bis zum Tod oder bis zur Beatmung (invasiv oder nicht invasiv für ≥ 6 Stunden/Tag durchgehend für ≥ 7 Tage ODER Tracheotomie)<br><u>Sekundäre Endpunkte</u><br>- Anteil der Patienten, die eine klinisch manifeste SMA bekamen<br>- Überlebensrate<br>- Erreichen motorischer Meilensteine anhand des HINE-Responder (Subskala 2)<br>- Erreichen motorischer Meilensteine anhand der Kriterien der WHO<br>- Änderung im Vergleich zu Baseline im CHOP INTEND<br>- Änderung der Wachstumsparameter im Vergleich zu Baseline (Gewicht gemäß Alter/Größe, Kopfumfang, |

| **Studie** | **Studiendesign**<br><RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | **Population**<br><relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | **Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)** | **Studiendauer**<br><ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | **Ort und Zeitraum der Durchführung** | **Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Brustumfang, Verhältnis Kopf- zu Brustumfang, Armumfang)<br><u>Sicherheitsendpunkte:</u><br>- UE<br>- SUE<br>- Klinische Laborparameter<br>- EKGs<br>- Vitalzeichen<br><u>Zusätzliche Endpunkte:</u><br>- Veränderung im Vergleich zu Baseline im CMAP<br>- Respiratorische Ereignisse: Infektionen der Atemwege, Hospitalisierungen aufgrund von respiratorischen Ereignissen, nicht invasive und invasive Beatmung, Sauerstoffsättigung<br>- Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung (≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses ODER Tracheotomie)<br>- Zeit bis zum Tod oder bis |

| **Studie** | **Studiendesign**<br><RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | **Population**<br><relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | **Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)** | **Studiendauer**<br><ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | **Ort und Zeitraum der Durchführung** | **Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | zur Beatmung (≥ 6 Stunden/Tag durchgehend für > 1 Tag ODER Tracheotomie)<br>- Veränderung im Vergleich zu Baseline in der Konzentration des SMN-Proteins im Liquor |
| SMA = spinale Muskelatrophie, n = Anzahl der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe, HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease, WHO = World Health Organization, CMAP = Compound Muscle Action Potential | | | | | | |

Tabelle 4-227: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Nusinersen** |
|---|---|
| 232SM201<br>NURTURE | Eine altersadjustierte Dosis von Nusinersen wurde gemäß nachstehender Tabelle an den Studientagen 1, 15 ± 1 Tag, 29 ± 1 Tag, 64, 183, 302, 421, 540, 659 und 778 ± 7 verabreicht. Insgesamt erhielten die Patienten demnach 10 Dosen.<br><br>Altersadjustiertes Injektionsvolumen basierend auf CSF-Volumen |

| **Alter** | **Geschätztes CSF-Volumen (ml)** | **Injektions-volumen (ml)** | **Dosis (mg)** |
|---|---|---|---|
| 0 – 3 Monate (0 – 90 Tage) | 120 | 4 | 9,6 |
| 3 – 6 Monate (91 – 180 Tage) | 130 | 4,3 | 10,3 |
| 6 – 12 Monate (181 – 365 Tage) | 135 | 4,5 | 10,8 |
| 12 – 24 Monate (366 – 730 Tage) | 140 | 4,7 | 11,3 |
| > 24 Monate (> 730 Tage) | 150 | 5,0 | 12,0 |

Nusinersen wird mithilfe einer Spinalanästhesie-Nadel als intrathekale Bolusinjektion über 1 bis 3 Minuten appliziert. Die bestmöglichste Einstichstelle für die Nadel war der Lendenwirbel (L)3/L4-Raum. Es konnte aber auch ein Segment oberhalb oder ein bis zwei Segmente unterhalb dieser Stelle appliziert werden. Ein Spinalultraschall konnte für die LP verwendet werden. Eine Lokalanästhesie konnte ebenfalls eingesetzt werden.

Nach der Gabe am 1. Tag sollten die Patienten mindestens 24 Stunden nach dem Eingriff zur Überwachung am Studienzentrum bleiben. Nach den Gaben an Tag 15 und an den folgenden Tagen nach Verabreichung sollten die Patienten für mindestens sechs Stunden am Studienzentrum verbleiben. Eine Übernachtung war nach Einschätzung des Prüfarztes optional. Zusätzliche Sicherheitsüberwachungen fanden via Telefon statt.

Tabelle 4-228: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – NURTURE (232SM201)

| | **Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien** | **Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien** | **Total** |
|---|---|---|---|
| **N** | **13** | **7** | **20** |
| **Demographie** | | | |
| **Alter bei 1. Dosis in Tagen** | | | |
| n | 13 | 7 | 20 |
| ≤ 14 Tage<br>> 14 Tage ≤ 28 Tage<br>> 28 Tage | 6 (46)<br>5 (38)<br>2 (15) | 2 (29)<br>3 (43)<br>2 (29) | 8 (40)<br>8 (40)<br>4 (20) |
| MW<br>SD<br>Median<br>25.; 75. Perzentil<br>Min; Max | 18,2<br>10,43<br>15,0<br>12,0; 25,0<br>3; 41 | 24,7<br>12,75<br>24,0<br>12,0; 41,0<br>10;42 | 20,5<br>11,41<br>19,0<br>12,0; 26,0<br>3; 42 |
| **Geschlecht** | | | |
| n | 13 | 7 | 20 |
| Männlich<br>Weiblich | 8 (62)<br>5 (38) | 3 (43)<br>4 (57) | 11 (55)<br>9 (45) |
| **Ethnie** | | | |
| n | 13 | 7 | 20 |
| Hispano oder Latino<br>Nicht Hispano oder Latino<br>Nicht berichtet | 2 (15)<br>5 (38)<br>6 (46) | 0 (0)<br>6 (86)<br>1 (14) | 2 (10)<br>11 (55)<br>7 (35) |
| **Rasse** | | | |
| n | 13 | 7 | 20 |
| Amerikanischer Indianer oder indigene Bevölkerung Alaskas<br>Asiaten<br>Schwarze<br>Hawaiianer oder Pazifik Insulaner (ursprünglich)<br>Kaukasier<br>Andere<br>Nicht berichtet | 0<br>0<br>0<br>0<br>6 (46)<br>1 (8)<br>6 (46) | 0<br>1 (14)<br>0<br>0<br>4 (57)<br>1 (14)<br>1 (14) | 0<br>1 (5)<br>0<br>0<br>10 (50)<br>2 (10)<br>7 (35) |
| **Geographische Region** | | | |
| n | | | |
| USA<br>Italien<br>Deutschland<br>Türkei<br>Australien<br>Taiwan | 7 (54)<br>2 (15)<br>1 (8)<br>1 (8)<br>1 (8)<br>1 (8) | 6 (86)<br>0<br>0<br>0<br>0<br>1 (14) | 13 (65)<br>2 (10)<br>1 (5)<br>1 (5)<br>1 (5)<br>2 (10) |

| | **Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien** | **Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien** | **Total** |
|---|---|---|---|
| **Schwangerschaftsdauer (Wochen)** | | | |
| n | 13 | 7 | 20 |
| MW<br>SD<br>Median<br>25.; 75. Perzentil<br>Min; Max | 39,2<br>1,21<br>39,0<br>38,0; 40,0<br>38; 41 | 38,9<br>0,90<br>39,0<br>38,0; 40,0<br>38; 40 | 39,1<br>1,10<br>39,0<br>38,0; 40,0<br>38; 41 |
| **Geburtsgewicht (kg)** | | | |
| n | 13 | 7 | 20 |
| MW<br>SD<br>Median<br>25.; 75. Perzentil<br>Min; Max | 3,441<br>0,5573<br>3,320<br>2,940; 3,640<br>2,80; 4,36 | 3,206<br>0,2570<br>3,180<br>3,010; 3,450<br>2,84; 3,52 | 3,359<br>0,4799<br>3,305<br>2,975; 3,510<br>2,80; 4,36 |

[1] Die *SMN2*-Genkopienzahl basiert auf dem Test des zentralen Labors. Der Patient mit 3 Kopien basierend auf den Daten des zentralen Labors, wies basierend auf Daten des lokalen Labors bei Screening eine Kopienzahl von 2 auf. Für alle Patienten mit fehlenden Ergebnissen eines Zentrallabors ist die Kopienzahl 2 bei Screening basierend auf den Daten des lokalen Labors.

SMN = Survival of Motor Neuron, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Erhebung, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, Min = Minimum, Max = Maximum, USA = United States of America

Quelle: Studienbericht [18]

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. 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 NURTURE-Studie ist eine offene, multizentrische, multinationale, einarmige Phase II-Studie zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Nusinersen in einer altersadjustierten Dosis (mit 24 Monaten: 12-mg-Dosis). Die SMA-Erkrankung wurde anhand eines genetischen Tests vor Symptombeginn festgestellt und somit die Wirksamkeit von Nusinersen hinsichtlich der Verhinderung oder Verzögerung von respiratorischen Eingriffen oder des Todes bei Säuglingen untersucht. Erkenntnisse aus einer anderen genetischen pädiatrischen Erkrankung mit neuromuskulärem Phänotyp (Pompe-Krankheit) deuten darauf hin, dass die präsymptomatische Identifizierung und Behandlung von Säuglingen zu einem deutlich verbesserten klinischen Ergebnis führt, verglichen mit der Behandlung, die nach symptomatischer Darstellung erfolgt [63].

Nusinersen wird mithilfe einer Spinalanästhesie-Nadel als intrathekale Bolusinjektion über 1 bis 3 Minuten appliziert. Das Volumen der Injektion wird basierend auf dem Alter des Patienten am Tag der Dosierung ermittelt. Jeder Patient erhält damit einer dem Liquor entsprechende Dosis.

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der ersten Dosisverabreichung ≤ 6 Wochen alt und es lag eine genetische Dokumentation der 5q SMA homozygoten Gendeletion oder -mutation oder heterozygote Compound-Heterozygotie vor. Zudem bestand eine genetische Dokumentation von zwei oder drei Kopien des *SMN2*-Gens. Es besteht eine hohe Korrelation zwischen dem Genotyp und dem Phänotyp. Demzufolge kann die *SMN2*-Kopienzahl die Schwere der mit einer etwa 80 %igen bis 85 %igen Genauigkeit vorherzusagen [64; 65].

Die Beobachtung der Patienten mit zwei oder drei *SMN2*-Kopien für etwa 2,5 Jahre sollte sicherstellen, dass die Patienten einen Symptombeginn aufweisen, der mit infantiler SMA oder SMA mit späterem Krankheitsbeginn einhergeht.

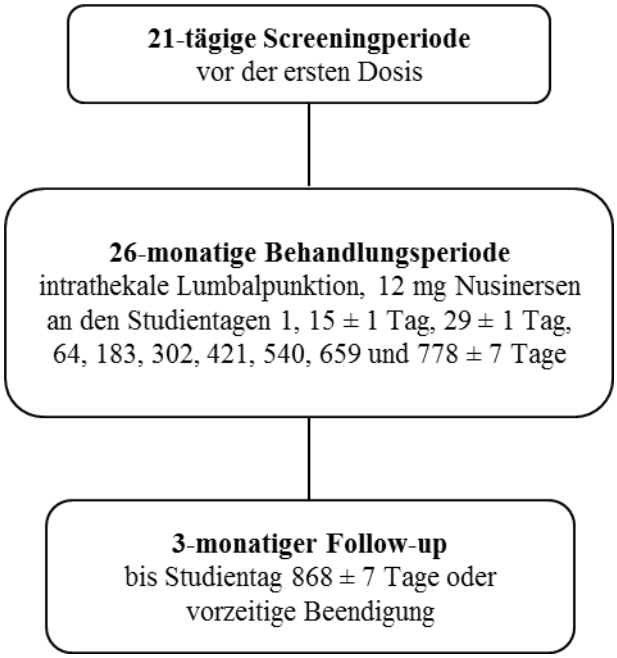



Abbildung 4-41: Studiendesign NURTURE

Der Studienzeitraum pro Patient beträgt ca. 2,5 Jahre (889 Tage). Die Studie besteht aus einer 21-tägigen Screeningphase und einer anschließenden 26-monatigen Behandlungs- und 3-monatigen Follow-up-Phase (Abbildung 4-41). Die Patienten erhalten 10 Dosen Nusinersen (bis Tag 778 ± 7 Tage). Der Follow-up beginnt 3 Monate nach der letzten Dosis oder der vorzeitigen Beendigung der Studie. Die Patienten werden bis Tag 868 ± 7 Tage nachbeobachtet. Nach dem letzten Studienbesuch können die Patienten an einer offenen Langzeitstudie teilnehmen.

Das geplante Studienende ist September 2019. Behandlungsstart war der 20. Mai 2015. Die in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Daten beziehen sich auf den Datenschnitt vom 31. Oktober 2016.

Nachfolgend findet sich eine Auflistung der Einschlusskriterien der NURTURE-Studie:

- Schriftliche Einverständniserklärung der Eltern oder des Erziehungsberechtigten,
- Alter von ≤ 6 Wochen bei der 1. Dosis,
- Genetische Dokumentation der homozygoten Deletion, der homozygoten Mutation oder der Compound-Heterozygotie von 5q SMA,
- Genetische Dokumentation von zwei oder drei *SMN2*-Kopien,
- CMAP von ≥ 1 mV bei Baseline,
- Bei Studieneintritt adäquate Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr (ohne Gastrostomie) nach Einschätzung des Prüfarztes,
- Altersgerechtes Körpergewicht ≥ 3. Perzentil auf Basis landesspezifischer Richtlinien,
- Schwangerschaftsdauer zwischen 37 und 42 Wochen bei Einzelgeburten, 34 bis 42 Wochen bei Zwillingen
- Fähigkeit, alle Untersuchungen, Messungen und Studienbesuche vollständig zu absolvieren, sowie Vorliegen einer angemessenen psychosozialen Unterstützung der Eltern oder des Erziehungsberechtigten/des Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes.

Ein Patient war nicht qualifiziert an der Studie teilzunehmen, wenn eines der folgenden Kriterien zutraf:

- Hypoxämie (Sauerstoffsättigung wach oder schlafend < 96 % Sauerstoffsättigung ohne Beatmung oder mit Beatmung. In Höhen > 1 000 m: Sauerstoffsättigung < 92 % wach oder schlafend ohne Beatmung oder mit Beatmung),
- Anzeichen oder Symptome von SMA bei Screening oder unmittelbar vor der 1. Dosis (Tag 1), die nach Einschätzung des Prüfarztes stark auf SMA hindeuten,
- Vorliegen einer unbehandelten oder unzureichend behandelten aktiven Infektion, welche eine systemische antivirale oder antimikrobielle Therapie zu jeglichem Zeitpunkt während des Screenings erfordert,
- Erkrankung des Gehirns oder des Liquors, welche eine LP, die Zirkulation der Rückenmarksflüssigkeit oder die Sicherheitsbewertungen stören würde,
- Vorliegen eines implantierten Shunts für die Drainage von Liquor oder eines implantierten ZNS-Katheters,

- Vorgeschichte von bakterieller Meningitis oder viraler Enzephalitis,
- Klinisch relevante Anomalien bei hämatologischen Parametern oder Parametern der klinischen Chemie bei Screening, welche den Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes ungeeignet für den Studieneinschluss machen würden,
- Behandlung mit einem zur Behandlung von SMA nicht zugelassenen Wirkstoff (z. B. Salbutamol/Salmeterol oral, Riluzol, Carnitin, Natriumphenylbutyrat, Valproat, Hydroxyharnstoff etc.), einem biologischen Wirkstoff oder einem Medizinprodukt innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening oder zu jedem Zeitpunkt während der Studie; jegliche Vorbehandlung mit Gentherapie, Antisense-Oligonukleotiden oder Zelltransplantation,
- Diagnose des neonatalen Atemnotsyndroms, welches eine Surfactant-Ersatztherapie oder eine invasive Beatmung erfordert,
- Eltern oder Erziehungsberechtigte des Patienten sind nicht in der Lage, die Art, den Umfang und die möglichen Konsequenzen der Studie zu verstehen oder stimmen nicht zu, den im Protokoll definierten Ablaufplan bezüglich der Untersuchungen einzuhalten,
- Anhaltender medizinischer Zustand, der die Durchführung und die Untersuchungen der Studie nach Einschätzung des Prüfarztes stören würde. Beispiele hierfür sind medizinische Behinderungen mit Ausnahme von SMA, welche die Untersuchung der Sicherheit stören würde oder die Fähigkeit des Patienten einschränken würde, sich den Untersuchungen zu unterziehen,
- Andere nicht näher bezeichnete Gründe, die nach Einschätzung des Prüfarztes oder Sponsors den Einschluss des Patienten nicht möglich machen.

Im Rahmen der NURTURE-Studie wurden nachfolgende Endpunkte erhoben:

Primärer Endpunkt:

- Zeit bis zum Tod oder bis zur Beatmung (invasiv oder nicht invasiv für $\geq 6$ Stunden/Tag durchgehend für > 7 Tage ODER Tracheotomie)

Sekundäre Endpunkte (diese wurden bei einem Alter von ca. 13 und 24 Monaten erfasst):

- Anteil der Patienten, die eine klinisch manifeste SMA gemäß folgender Definition bekamen:

  - Altersadjustiertes Gewicht < 5. Perzentil oder Abnahme um ≥ 2 Hauptperzentilen der Gewichts-Größen-Kurve (3., 5., 10., 25. oder 50. Perzentil) oder Nahrungszufuhr anhand einer perkutanen Magensonde,
  - Unfähigkeit, freies Sitzen zu erlernen,
  - Unfähigkeit Stehen mit Unterstützung zu erlernen,
  - Unfähigkeit auf Händen und Knien zu krabbeln,
  - Unfähigkeit im Alter von 24 Monaten mit Unterstützung zu gehen,
  - Unfähigkeit im Alter von 24 Monaten frei zu stehen,
  - Unfähigkeit im Alter von 24 Monaten frei zu gehen,
- Überlebensrate,
- Erreichen motorischer Meilensteine gemäß HINE-Responder (Subskala 2),
- Erreichen motorischer Meilensteine anhand der Kriterien der WHO,
- Änderung im Vergleich zu Baseline im CHOP INTEND,
- Änderung der Wachstumsparameter im Vergleich zu Baseline (Gewicht gemäß Alter/Größe, Kopfumfang, Brustumfang, Verhältnis Kopf- zu Brustumfang, Armumfang).

Sicherheits-/Verträglichkeitsendpunkte:

- Unerwünschte Ereignisse,
- Klinische Laborparameter,
- EKG,
- Vitalzeichen.

Pharmakokinetische Endpunkte:

- Nusinersenspiegel im Liquor,
- Nusinersenspiegel im Plasma.

Zusätzliche Endpunkte:

- Veränderung im Vergleich zu Baseline im CMAP,

- Respiratorische Ereignisse: Infektionen der Atemwege, Hospitalisierungen aufgrund von respiratorischen Ereignissen, nicht invasive und invasive Beatmung, Sauerstoffsättigung,

- Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung (≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses ODER Tracheotomie),

- Zeit bis zum Tod oder bis zur Beatmung (≥ 6 Stunden/Tag durchgehend für > 1 Tage ODER Tracheotomie),

- Veränderung im Vergleich zu Baseline in der Konzentration des SMN-Proteins im Liquor.

#### 4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und des offenen Designs besteht per se ein hohes Verzerrungspotenzial der in der Studie NURTURE gezeigten Effekte.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

##### 4.3.2.3.3.1 NURTURE: Überlebensrate – 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 4-229: NURTURE – Operationalisierung des Endpunktes „Überlebensrate“ – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| 232AM201 NURTURE | Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsbewertung anhand der Erfassung von unerwünschten Ereignissen berichtet. Hieraus ergab sich die berichtete Überlebensrate der Patienten.<br><br>Erhebungszeitraum: Die Erfassung von Todesfällen erfolgte während des gesamten Studienzeitraums.<br><br>Statistische Auswertung: Anteil der Überlebenden. |

*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.*

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und des offenen Designs besteht per se ein hohes Verzerrungspotenzial der in der Studie NURTURE gezeigten Effekte.

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

Tabelle 4-230: NURTURE – Ergebnisse für „Überlebensrate“ – weitere Untersuchungen

| | Total |
|---|---|
| **Studie NURTURE** | |
| **N** | **20 (100)** |
| **Anzahl der Überlebenden** | |
| n (%) | 20 (100) |
| N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Überlebenden<br>Quelle: Studienbericht [18] | |

Es verstarb kein Patient bis zum Datenschnitt 31. Oktober 2016.

#### 4.3.2.3.3.2 NURTURE: Zeit bis zum Tod oder bis zur Beatmung – 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 4-231: NURTURE – Operationalisierung des Endpunktes „Zeit bis zum Tod oder bis zur Beatmung“ – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| 232AM201 NURTURE | Die Zeit bis zum Tod oder bis zur Beatmung war der primäre Endpunkte der Studie. Eine respiratorische Intervention war definiert als invasive oder nicht invasive Beatmung für ≥ 6 Stunden/Tag durchgehend für ≥ 7 Tage ODER Tracheotomie oder ≥ 6 Stunden/Tag für ≥ 1 Tag.<br>Erhebungszeitraum: Die Dauer der Beatmung während der Studie wurde über ein täglich auszufüllendes Tagebuch erhoben.<br><br>Statistische Auswertung: Über eine Kaplan-Meier Kurve wurden das mediane Alter bei Eintritt des Ereignisses und das 95 %-KI sowie der Anteil der Patienten mit einem Ereignis in verschiedenen Altersstufen bestimmt. Basis der Analyse stellt die ITT dar. |

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.*

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und des offenen Designs besteht per se ein hohes Verzerrungspotenzial der in der Studie NURTURE gezeigten Effekte.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Tabelle 4-232: NURTURE – Ergebnisse für „Zeit bis zum Tod oder bis zur Beatmung“ – weitere Untersuchungen

| | **Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien** | **Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien** | **Total** |
|---|---|---|---|
| **Studie NURTURE** | | | |
| **N** | **13 (100)** | **7 (100)** | **20 (100)** |
| **Zeit bis zum Tod oder bis zur Beatmung ≥ 6 Stunden/Tag durchgehend für ≥ 7 Tage ODER Tracheotomie** | | | |
| n (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| **Zeit bis zum Tod oder bis zur Beatmung ≥ 6 Stunden/Tag für ≥ 1 Tag** | | | |
| n (%) | 1 (8) | 0 (0) | 1 (5) |

SMN = Survival of Motor Neuron, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der verstorbenen Patienten oder der Patienten, die beatmet werden mussten

Die Ergebnisse basieren auf allen vorhandenen Daten zum Datenschnitt 31. Oktober 2016

Quelle: Studienbericht [18]

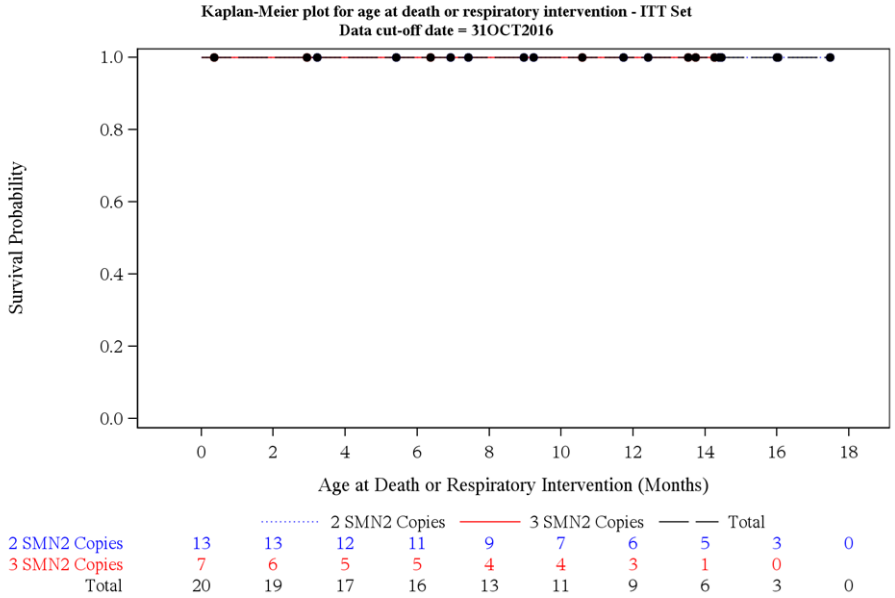



Abbildung 4-42: NURTURE – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder bis zur Beatmung ≥ 6 Stunden/Tag durchgehend für ≥ 7 Tage ODER Tracheotomie“
SMN = Survival of Motor Neuron

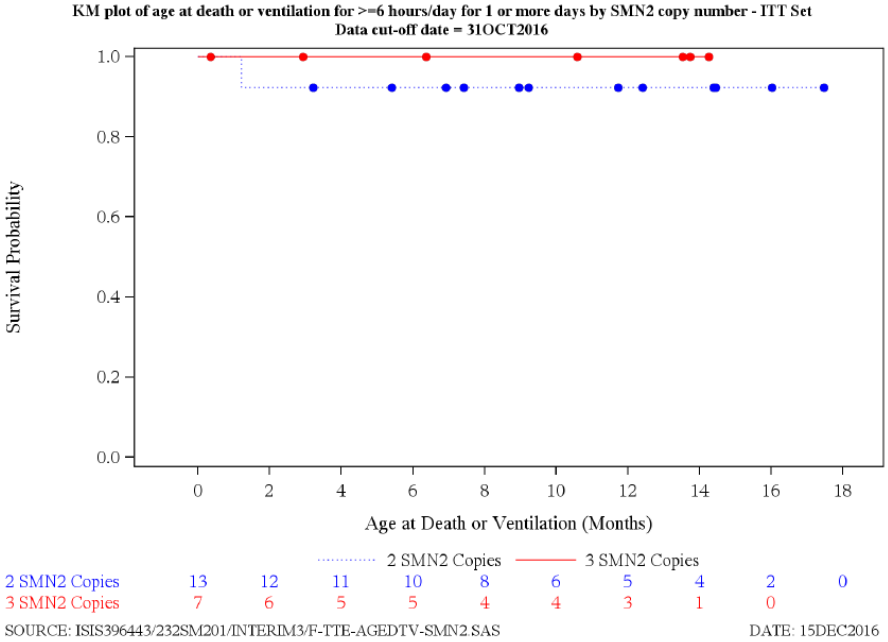



Abbildung 4-43: NURTURE – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder bis zur Beatmung ≥ 6 Stunden/Tag für ≥ 1 Tag“
SMN = Survival of Motor Neuron

Kein Patient mit drei *SMN2*-Kopien starb oder benötigte eine Beatmung von ≥ 6 Stunden/Tag durchgehend für ≥ 7 Tage oder eine Tracheotomie (Tabelle 4-232). Dies wird auch aus der horizontalen Linie der Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 4-42 ersichtlich.

Ein Patient mit zwei *SMN2*-Kopien benötigte eine Beatmung von ≥ 6 Stunden/Tag für ≥ 1 Tag (Tabelle 4-232 und Abbildung 4-43).

#### 4.3.2.3.3.3 NURTURE: Anteil von Patienten mit klinisch manifester SMA – 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 4-233: NURTURE – Operationalisierung des Endpunktes „Anteil von Patienten mit klinisch manifester SMA“ – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| 232AM201 NURTURE | Im Alter von 13 und 24 Monaten wurde der Anteil der Patienten erfasst, die eine klinisch manifeste SMA gemäß folgender Definition bekamen:<br>- Anteil der Patienten, die eine klinisch manifeste SMA gemäß folgender Definition bekamen:<br>  - Altersadjustiertes Gewicht < 5. Perzentil oder Abnahme um ≥ 2 Hauptperzentilen der Gewichts-Größen-Kurve (3., 5., 10., 25. oder 50. Perzentil) oder Nahrungszufuhr anhand einer perkutanen Magensonde,<br>  - Unfähigkeit, freies Sitzen zu erlernen,<br>  - Unfähigkeit, Stehen mit Unterstützung zu erlernen,<br>  - Unfähigkeit auf Händen und Knien zu krabbeln,<br>  - Unfähigkeit im Alter von 24 Monaten mit Unterstützung zu gehen,<br>  - Unfähigkeit im Alter von 24 Monaten frei zu stehen,<br>  - Unfähigkeit im Alter von 24 Monaten frei zu gehen<br>Statistische Auswertung: Ausgewertet wurde die als ES bezeichnete Population. Diese umfasst die Teilpopulation, die die Bewertungen an Tag 183 aufweist. |

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.*

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und des offenen Designs besteht per se ein hohes Verzerrungspotenzial der in der Studie NURTURE gezeigten Effekte.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Tabelle 4-234: NURTURE – Ergebnisse für „Anteil von Patienten mit klinisch manifester SMA“ – weitere Untersuchungen

| | **Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien** | **Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien** | **Total** |
|---|---|---|---|
| **Studie NURTURE** | | | |
| **Anteil von Patienten mit klinisch manifester SMA im Alter von 13 Monaten, n (%)** | | | |
| **N (mit Bewertung an Tag 365)** | 6 (100) | 3 (100) | 9 (100) |
| Anzahl der Patienten, die die Behandlung abbrachen | 0 | 0 | 0 |
| Anzahl der verstorbenen Patienten | 0 | 0 | 0 |
| Anzahl der Patienten mit perkutaner Magensonde | 0 | 0 | 0 |
| Anzahl der Patienten mit einem Gewicht < 5. Perzentil | 3 (50) | 0 | 3 (33) |
| Anzahl der Patienten mit Gewichtsabnahme um ≥ 2 Hauptperzentilen[1] | 3 (50) | 0 | 3 (33) |
| Anzahl der Patienten mit Verlust eines WHO Meilensteins[2] | 4 (67) | 0 | 4 (44) |
| Anzahl der Patienten mit manifesten SMA Symptomen[3] | 4 | 0 | 4 |
| Anteil | 0,67 | 0,00 | 0,44 |
| 95 %-KI[4] | 0,24; 0,94 | 0,0; 0,69 | 0,15; 0,77 |

[1] Als WHO-Hauptperzentilen nach dem 6. Monat wurden das 3., 5., 10., 25., und 50. Perzentil berücksichtigt.

[2] Hier sind Patienten erfasst, die folgende Meilensteine gemäß Prüfarzt nicht erreicht haben: freies Sitzen, Stehen mit Unterstützung und krabbeln auf Händen und Knien.

[3] Manifeste SMA war definiert anhand: Therapieabbruch, Tod, Legen einer Magensonde, Gewicht unterhalb des 5. Perzentils der WHO, Gewichtsverlust um ≥ 2 Hauptperzentilen und nicht in der Lage einen WHO-Meilenstein zu erreichen.

[4] Wilson Score KI mit Kontinuitätskorrektur

SMN = Survival of Motor Neuron, SMA = Spinale Muskelatrophie, n = Anzahl der Patienten mit manifester SMA, N = Anzahl der Patienten mit Bewertungen an Tag 183 oder 365, WHO = World Health Organization, KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse basieren auf allen vorhandenen Daten zum Datenschnitt 31. Oktober 2016

Quelle: Studienbericht [18]

Der Anteil an Patienten, die klinisch manifeste SMA-Symptome aufwiesen, betrug im Alter von 13 Monaten 44 % (4/9 Patienten).

#### 4.3.2.3.3.4 NURTURE: HINE-Responder (Subskala 2) – 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 4-235: NURTURE – Operationalisierung des Endpunktes „HINE-Responder (Subskala 2)“ – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| 232AM201 NURTURE | HINE-Responder (Subskala 2): |

| **Motorischer Meilenstein** | **Verbesserung** → | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Bewusstes Greifen** | Kein Greifen | Verwendet die ganze Hand | Benutzt Zeigefinger und Daumen, aber kein vollständiges Greifen | Pinzettengriff | |
| **Fähigkeit zu treten (in Supination)** | Kein Treten | Horizontales Treten, die Beine werden nicht gehoben | Treten nach oben (vertikal) (3 Monate) | Berührung der Beine (4 – 5 Monate) | Berührung der Zehen (5 – 6 Monate) |
| **Kopf-kontrolle** | Keine aufrechte Position (< 3 Monate) | Kopf wackelt (4 Monate) | Dauerhaft aufrechte Position (5 Monate) | | |
| **Drehen** | Kein Drehen | Drehen zur Seite (4 Monate) | Vom Bauch auf den Rücken (6 Monate) | Vom Rücken auf den Bauch (7 Monate) | |
| **Sitzen** | Kein Sitzen | Sitzen mit Unterstützung an den Hüften (4 Monate) | Sitzen mit zu Hilfe nehmen der Arme (6 Monate) | Stabiles Sitzen (7 Monate) | Dreht sich (Rotation) (10 Monate) |
| **Krabbeln** | Kopf wird nicht angehoben | Auf den Ellenbogen (3 Monate) | Auf den ausgestreckten Armen (4 – 5 Monate) | Krabbelt flach auf dem Bauch (8 Monate) | Auf Händen und Knien (10 Monate) |
| **Stehen** | Kann das eigene Gewicht nicht halten | Kann das eigene Gewicht halten (4 – 5 Monate) | Stehen mit Hilfe (8 Monate) | Stehen ohne Hilfe (12 Monate) | |
| **Gehen** | Kein Gehen | Federnd gehen (6 Monate) | Herumgehen (mit Festhalten) (11 Monate) | Unabhängiges Gehen (15 Monate) | |
| Quelle: adaptiert nach Haataja, 1999 [31] | | | | | |

Responsekriterium (klinische Relevanz): Ein Responder war wie folgt definiert:

i. Der Patient zeigte eine Verbesserung um mindestens 2 Punkte in der Kategorie „Fähigkeit zu treten“ oder erreichte in dieser Kategorie den Höchstwert (Zehen berühren) oder der Patient zeigte eine Verbesserung um 1 Punkt in der Kategorie Kopfkontrolle, Drehen, Sitzen, Krabbeln, Stehen oder Gehen UND

ii. Der Patient zeigte in mehr Items (Ausnahme: bewusstes Greifen) eine Verbesserung [definiert in (i)] als eine Verschlechterung. Für die Kategorie „Fähigkeit zu treten“ galt hierbei analog zu (i), dass eine Abnahme um mindestens 2 Punkte oder auf den Wert 0 erfolgen musste, damit dies als Verschlechterung gilt

iii. Patienten, die verstarben oder die Studie abbrachen bei oder vor einer Visite wurden als Non-Responder gewertet.

Erhebungszeitraum: Eine Erhebung der motorischen Meilensteine anhand der HINE Subskala 2 fand an den Studientagen Screening (entspricht Baseline), Tag 64, 183, 302 und 365, 421und zum letzten Studienbesuch statt.

Statistische Auswertung: Ausgewertet wurde die als ES bezeichnete Population. Diese umfasst die Teilpopulation, die die Bewertungen an Tag 64 hatten oder verstorbene Patienten oder Patienten, die die Behandlung abbrachen. Für die Interimsanalyse mussten die Patienten die Bewertungen des HINE und CHOP INTEND an Tag 64 aufweisen.

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.*

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und des offenen Designs besteht per se ein hohes Verzerrungspotenzial der in der Studie NURTURE gezeigten Effekte.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Tabelle 4-236: NURTURE – Ergebnisse für „HINE-Responder (Subskala 2)“ – weitere Untersuchungen

| | **Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien** | **Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien** | **Total** |
|---|---|---|---|
| **Studie NURTURE** | | | |
| **Anzahl der HINE-Responder (Subskala 2) an Tag 64** | | | |
| N (mit Bewertung an Tag 64) | 13 (100) | 5 (100) | 18 (100) |
| Anzahl | 9 | 4 | 13 |
| Anteil | 0,69 | 0,80 | 0,72 |
| 95 %-KI[1] | [0,39; 0,90] | [0,30; 0,99] | [0,46; 0,89] |

| **Anzahl der HINE-Responder (Subskala 2) an Tag 183** | | | |
|---|---|---|---|
| N (mit Bewertung an Tag 183) | 11 (100) | 5 (100) | 16 (100) |
| Anzahl<br>Anteil<br>95 %-KI[1] | 11<br>1,00<br>0,68; 1,00 | 5<br>1,00<br>0,46; 1,00 | 16<br>1,00<br>0,76; 1,00 |
| **Anzahl der HINE-Responder (Subskala 2) an Tag 302** | | | |
| N (mit Bewertung an Tag 302) | 7 (100) | 4 (100) | 11 (100) |
| Anzahl<br>Anteil<br>95 %-KI[1] | 7<br>1,00<br>0,56; 1,00 | 4<br>1,00<br>0,40; 1,00 | 11<br>1,00<br>0,68; 1,00 |
| **Anzahl der HINE-Responder (Subskala 2) an Tag 365** | | | |
| N (mit Bewertung an Tag 365) | 6 (100) | 3 (100) | 9 (100) |
| Anzahl<br>Anteil<br>95 %-KI[1] | 6<br>1,00<br>0,52; 1,00 | 3<br>1,00<br>0,31; 1,00 | 9<br>1,00<br>0,63; 1,00 |
| **Anzahl der HINE-Responder (Subskala 2) an Tag 421** | | | |
| N (mit Bewertung an Tag 421) | 5 (100) | 0 | 5 (100) |
| Anzahl<br>Anteil<br>95 %-KI[1] | 5<br>1,00<br>0,46; 1,00 | n/a<br>n/a<br>n/a; n/a | 5<br>1,00<br>0,46; 1,00 |
| **Anzahl der HINE-Responder (Subskala 2) zum letzten Studienbesuch** | | | |
| N (mit Bewertung beim letzten Studienbesuch) | 13 (100) | 5 (100) | 18 (100) |
| Anzahl<br>Anteil<br>95 %-KI[1] | 12<br>0,92<br>0,62; 1,00 | 5<br>1,00<br>0,46; 1,00 | 17<br>0,94<br>0,71; 1,00 |

[1] Wilson Score KI mit Kontinuitätskorrektur

SMN = Survival of Motor Neuron, HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, N = Anzahl der Patienten mit Bewertungen an Tag 64, 183, 302, 365, 421 oder zum letzten Studienbesuch,
KI = Konfidenzintervall, n/a = not applicable,

Die Ergebnisse basieren auf allen vorhandenen Daten zum Datenschnitt 31. Oktober 2016

Quelle: Studienbericht [18]

An Tag 64 betrug der Anteil der Responder 72 % (13/18 Patienten). Bei allen weiteren Beurteilungen zeigten alle Patienten (100 %) eine klinische relevante Verbesserung des HINE. Das bedeutet, dass die Patienten zu jedem Studienbesuch eine Verbesserung ihrer motorischen Fähigkeiten aufwiesen. Der Anteil an Respondern zum jeweiligen letzten Studienbesuch betrug 94 % (17/18 Patienten).

#### 4.3.2.3.3.5 NURTURE: Veränderung des HINE (Subskala 2) im Vergleich zu Baseline – 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 4-237: NURTURE – Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung des HINE (Subskala 2) im Vergleich zu Baseline“ “ – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| 232AM201 NURTURE | Veränderung des HINE (Subskala 2) im Vergleich zu Baseline<br><br>Erhebungszeitraum: Eine Erhebung der motorischen Meilensteine anhand der HINE Subskala 2 fand an den Studientagen Screening (entspricht Baseline), Tag 64, 183, 302 und 365, 421und zum letzten Studienbesuch statt.<br><br>Statistische Auswertung: Ausgewertet wurde die als ES bezeichnete Population. Diese umfasst die Teilpopulation, die die Bewertungen an Tag 64 hatten oder verstorbene Patienten oder Patienten, die die Behandlung abbrachen. Für die Interimsanalyse mussten die Patienten die Bewertungen des HINE und CHOP INTEND an Tag 64 aufweisen. |

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.*

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und des offenen Designs besteht per se ein hohes Verzerrungspotenzial der in der Studie NURTURE gezeigten Effekte.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Tabelle 4-238: NURTURE – Ergebnisse für „Veränderung des HINE im Vergleich zu Baseline“ – weitere Untersuchungen

| | **Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien** | **Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien** | **Total** |
|---|---|---|---|
| **Studie NURTURE** | | | |
| **HINE-Score (Subskala 2) zu Baseline** | | | |
| n | 13 | 5 | 18 |
| MW | 2,5 | 4,2 | 3,0 |
| SD | 1,45 | 1,92 | 1,71 |
| Median | 3,0 | 4,0 | 3,0 |
| Min; Max | 0; 5 | 2; 7 | 0; 7 |

| | **Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien** | **Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien** | **Total** |
|---|---|---|---|
| **Studie NURTURE** | | | |
| **Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2) von Baseline zu Tag 64** | | | |
| n | 13 | 5 | 18 |
| MW | 1,6 | 3,0 | 2,0 |
| SD | 1,26 | 2,55 | 1,75 |
| Median | 1,0 | 3,0 | 2,0 |
| Min; Max | 0; 4 | 0; 7 | 0; 7 |
| **Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2) von Baseline zu Tag 183** | | | |
| n | 11 | 5 | 16 |
| MW | 10,0 | 14,2 | 11,3 |
| SD | 3,87 | 3,27 | 4,11 |
| Median | 10,0 | 14,0 | 11,0 |
| Min; Max | 3; 17 | 11; 18 | 3; 18 |
| **Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2) von Baseline zu Tag 302** | | | |
| n | 7 | 4 | 11 |
| MW | 14,6 | 18,5 | 16,0 |
| SD | 4,54 | 1,29 | 4,10 |
| Median | 14,0 | 18,5 | 17,0 |
| Min; Max | 9; 21 | 17; 20 | 9; 21 |
| **Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2) von Baseline zu Tag 365** | | | |
| n | 6 | 3 | 9 |
| MW | 17,7 | 19,3 | 18,2 |
| SD | 3,61 | 2,52 | 3,23 |
| Median | 17,5 | 19,0 | 19,0 |
| Min; Max | 14; 23 | 17; 22 | 14; 23 |
| **Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2) von Baseline zu Tag 421** | | | |
| n | 5 | n/a | 5 |
| MW | 18,2 | n/a | 18,2 |
| SD | 3,42 | n/a | 3,42 |
| Median | 17,0 | n/a | 17,0 |
| Min; Max | 14; 23 | n/a | 14; 23 |
| **Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2) von Baseline zum letzten Studienbesuch** | | | |
| n | 13 | 5 | 18 |
| MW | 12,9 | 19 | 14,6 |
| SD | 7,27 | 1,87 | 6,78 |
| Median | 14,0 | 19,0 | 17,0 |
| Min; Max | 0; 23 | 17; 22 | 0; 23 |

| | **Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien** | **Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien** | **Total** |
|---|---|---|---|
| **Studie NURTURE** | | | |
| SMN = Survival of Motor Neuron, HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, n = Anzahl der Patienten mit Bewertungen an Tag 64, 183, 302, 365, 421 oder zum letzten Studienbesuch, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, Min = Minimum, Max = Maximum, n/a = not applicable<br>Die Ergebnisse basieren auf allen vorhandenen Daten zum Datenschnitt 31. Oktober 2016<br>Quelle: Studienbericht [18] | | | |

An Tag 64 betrug die Veränderung im Vergleich zu Baseline bei 18 Patienten im Mittel 2 Punkte. Beim Studienbesuch an Tag 421 wurde eine mittlere Veränderung von 18,2 Punkten beobachtet. Bei der Auswertung aller 18 Patienten zu ihrem jeweils letzten Studienbesuch war eine mittlere Veränderung um 14,6 Punkte gemessen worden. Dies spiegelt eine starke Verbesserung der Fähigkeiten wider (Abbildung 4-44).

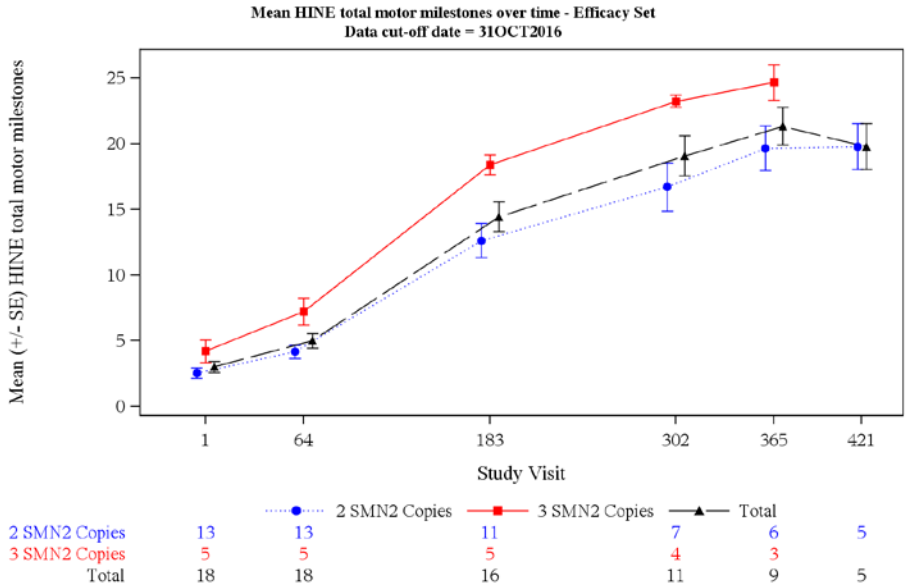



Abbildung 4-44: NURTURE – Veränderung des HINE (Subskala 2) im Vergleich zu Baseline
SMN = Survival of Motor Neuron

#### 4.3.2.3.3.6 NURTURE: Patienten, die einen motorischen Meilenstein gemäß WHO Kriterien erreichen – 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 4-239: NURTURE – Operationalisierung des Endpunktes „Patienten, die einen motorischen Meilenstein gemäß WHO erreichen“ “ – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| 232AM201 NURTURE | Der Anteil der Patienten, die einen motorischen Meilenstein gemäß dem Alter erreichen, wurde gemessen mittels WHO Meilensteine.<br><br>Erhebungszeitraum: Eine Erhebung der motorischen Meilensteine anhand der WHO Kriterien fand an den Studientagen Screening (entspricht Baseline), Tag 64, 183, 302 und 365, 421und zum letzten Studienbesuch statt.<br><br>Statistische Auswertung: Ausgewertet wurde die als ES bezeichnete Population. Diese umfasst die Teilpopulation, die die Bewertungen an Tag 64 aufweist (einschließlich verstorbener Patienten oder derjenigen, die die Therapie abbrachen). |

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.*

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und des offenen Designs besteht per se ein hohes Verzerrungspotenzial der in der Studie NURTURE gezeigten Effekte.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Tabelle 4-240: NURTURE – Ergebnisse für „Patienten, die einen motorischen Meilenstein gemäß WHO erreichen“ – weitere Untersuchungen

| | **Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien** | **Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien** | **Total** |
|---|---|---|---|
| **Studie NURTURE** | | | |
| **Anzahl der Patienten mit motorischen Meilenstein gemäß WHO zu Baseline** | | | |
| Freies Sitzen | | | |
| n (%) | 10 (100) | 4 (100) | 14 (100) |
| Nein (nicht in der Lage) | 10 (100) | 4 (100) | 14 (100) |
| Nein (verweigert) | 0 | 0 | 0 |
| Ja | 0 | 0 | 0 |
| Unfähig zu testen | 0 | 0 | 0 |

| | **Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien** | **Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien** | **Total** |
|---|---|---|---|
| Krabbeln auf Händen und Knien | | | |
| n (%) | 10 (100) | 4 (100) | 14 (100) |
| Nein (nicht in der Lage) | 10 (100) | 4 (100) | 14 (100) |
| Nein (verweigert) | 0 | 0 | 0 |
| Ja | 0 | 0 | 0 |
| Unfähig zu testen | 0 | 0 | 0 |
| Stehen mit Unterstützung | | | |
| n (%) | 10 (100) | 4 (100) | 14 (100) |
| Nein (nicht in der Lage) | 10 (100) | 4 (100) | 14 (100) |
| Nein (verweigert) | 0 | 0 | 0 |
| Ja | 0 | 0 | 0 |
| Unfähig zu testen | 0 | 0 | 0 |
| Gehen mit Unterstützung | | | |
| n (%) | 10 (100) | 4 (100) | 14 (100) |
| Nein (nicht in der Lage) | 10 (100) | 4 (100) | 14 (100) |
| Nein (verweigert) | 0 | 0 | 0 |
| Ja | 0 | 0 | 0 |
| Unfähig zu testen | 0 | 0 | 0 |
| Freies Stehen | | | |
| n (%) | 10 (100) | 4 (100) | 14 (100) |
| Nein (nicht in der Lage) | 10 (100) | 4 (100) | 14 (100) |
| Nein (verweigert) | 0 | 0 | 0 |
| Ja | 0 | 0 | 0 |
| Unfähig zu testen | 0 | 0 | 0 |
| Freies Gehen | | | |
| n (%) | 10 (100) | 4 (100) | 14 (100) |
| Nein (nicht in der Lage) | 10 (100) | 4 (100) | 14 (100) |
| Nein (verweigert) | 0 | 0 | 0 |
| Ja | 0 | 0 | 0 |
| Unfähig zu testen | 0 | 0 | 0 |
| **Anzahl der Patienten mit motorischen Meilenstein gemäß WHO an Tag 64** | | | |
| Freies Sitzen | | | |
| n (%) | 11 (100) | 5 (100) | 16 (100) |
| Nein (nicht in der Lage) | 10 (91) | 5 (100) | 15 (94) |
| Nein (verweigert) | 0 | 0 | 0 |
| Ja | 0 | 0 | 0 |
| Unfähig zu testen | 1 (9) | 0 | 1 (6) |

| | **Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien** | **Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien** | **Total** |
|---|---|---|---|
| Krabbeln auf Händen und Knien | | | |
| n (%) | 11 (100) | 5 (100) | 16 (100) |
| Nein (nicht in der Lage) | 10 (91) | 5 (100) | 15 (94) |
| Nein (verweigert) | 0 | 0 | 0 |
| Ja | 0 | 0 | 0 |
| Unfähig zu testen | 1 (9) | 0 | 1 (6) |
| Stehen mit Unterstützung | | | |
| n (%) | 11 (100) | 5 (100) | 16 (100) |
| Nein (nicht in der Lage) | 10 (91) | 4 (80) | 14 (88) |
| Nein (verweigert) | 0 | 0 | 0 |
| Ja | 0 | 1 (20) | 1 (6) |
| Unfähig zu testen | 1 (9) | 0 | 1 (6) |
| Gehen mit Unterstützung | | | |
| n (%) | 11 (100) | 5 (100) | 16 (100) |
| Nein (nicht in der Lage) | 10 (91) | 5 (100) | 15 (94) |
| Nein (verweigert) | 0 | 0 | 0 |
| Ja | 0 | 0 | 0 |
| Unfähig zu testen | 1 (9) | 0 | 1 (6) |
| Freies Stehen | | | |
| n (%) | 11 (100) | 5 (100) | 16 (100) |
| Nein (nicht in der Lage) | 10 (91) | 5 (100) | 15 (94) |
| Nein (verweigert) | 0 | 0 | 0 |
| Ja | 0 | 0 | 0 |
| Unfähig zu testen | 1 (9) | 0 | 1 (6) |
| Freies Gehen | | | |
| n (%) | 11 (100) | 5 (100) | 16 (100) |
| Nein (nicht in der Lage) | 10 (91) | 5 (100) | 15 (94) |
| Nein (verweigert) | 0 | 0 | 0 |
| Ja | 0 | 0 | 0 |
| Unfähig zu testen | 1 (9) | 0 | 1 (6) |
| **Anzahl der Patienten mit motorischen Meilenstein gemäß WHO an Tag 183** | | | |
| Freies Sitzen | | | |
| n (%) | 11 (100) | 5 (100) | 16 (100) |
| Nein (nicht in der Lage) | 7 (64) | 2 (40) | 9 (56) |
| Nein (verweigert) | 0 | 0 | 0 |
| Ja | 4 (36) | 3 (60) | 7 (44) |
| Unfähig zu testen | 0 | 0 | 0 |

| | **Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien** | **Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien** | **Total** |
|---|---|---|---|
| Krabbeln auf Händen und Knien | | | |
| n (%) | 11 (100) | 5 (100) | 16 (100) |
| Nein (nicht in der Lage) | 11 (100) | 4 (80) | 15 (94) |
| Nein (verweigert) | 0 | 0 | 0 |
| Ja | 0 | 1 (20) | 1 (6) |
| Unfähig zu testen | 0 | 0 | 0 |
| Stehen mit Unterstützung | | | |
| n (%) | 11 (100) | 5 (100) | 16 (100) |
| Nein (nicht in der Lage) | 8 (73) | 3 (60) | 11 (69) |
| Nein (verweigert) | 0 | 0 | 0 |
| Ja | 3 (27) | 2 (40) | 5 (31) |
| Unfähig zu testen | 0 | 0 | 0 |
| Gehen mit Unterstützung | | | |
| n (%) | 11 (100) | 5 (100) | 16 (100) |
| Nein (nicht in der Lage) | 11 (100) | 5 (100) | 16 (100) |
| Nein (verweigert) | 0 | 0 | 0 |
| Ja | 0 | 0 | 0 |
| Unfähig zu testen | 0 | 0 | 0 |
| Freies Stehen | | | |
| n (%) | 11 (100) | 5 (100) | 16 (100) |
| Nein (nicht in der Lage) | 11 (100) | 5 (100) | 16 (100) |
| Nein (verweigert) | 0 | 0 | 0 |
| Ja | 0 | 0 | 0 |
| Unfähig zu testen | 0 | 0 | 0 |
| Freies Gehen | | | |
| n (%) | 11 (100) | 5 (100) | 16 (100) |
| Nein (nicht in der Lage) | 11 (100) | 5 (100) | 16 (100) |
| Nein (verweigert) | 0 | 0 | 0 |
| Ja | 0 | 0 | 0 |
| Unfähig zu testen | 0 | 0 | 0 |
| **Anzahl der Patienten mit motorischen Meilenstein gemäß WHO an Tag 302** | | | |
| Freies Sitzen | | | |
| n (%) | 7 (100) | 4 (100) | 11 (100) |
| Nein (nicht in der Lage) | 2 (29) | 0 | 2 (18) |
| Nein (verweigert) | 0 | 0 | 0 |
| Ja | 5 (71) | 4 (100) | 8 (82) |
| Unfähig zu testen | 0 | 0 | 0 |

| | **Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien** | **Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien** | **Total** |
|---|---|---|---|
| Krabbeln auf Händen und Knien | | | |
| n (%) | 7 (100) | 4 (100) | 11 (100) |
| Nein (nicht in der Lage) | 6 (86) | 0 | 6 (55) |
| Nein (verweigert) | 0 | 0 | 0 |
| Ja | 1 (14) | 4 (100) | 5 (45) |
| Unfähig zu testen | 0 | 0 | 0 |
| Stehen mit Unterstützung | | | |
| n (%) | 7 (100) | 4 (100) | 11 (100) |
| Nein (nicht in der Lage) | 4 (57) | 0 | 4 (36) |
| Nein (verweigert) | 0 | 0 | 0 |
| Ja | 3 (43) | 4 (100) | 7 (64) |
| Unfähig zu testen | 0 | 0 | 0 |
| Gehen mit Unterstützung | | | |
| n (%) | 7 (100) | 4 (100) | 11 (100) |
| Nein (nicht in der Lage) | 5 (71) | 1 (25) | 6 (55) |
| Nein (verweigert) | 0 | 0 | 0 (0) |
| Ja | 2 (29) | 2 (50) | 4 (36) |
| Unfähig zu testen | 0 | 1 (25) | 1 (9) |
| Freies Stehen | | | |
| n (%) | 7 (100) | 4 (100) | 11 (100) |
| Nein (nicht in der Lage) | 7 (100) | 2 (50) | 9 (82) |
| Nein (verweigert) | 0 | 1 (25) | 1 (9) |
| Ja | 0 | 0 | 0 |
| Unfähig zu testen | 0 | 1 (25) | 1 (9) |
| Freies Gehen | | | |
| n (%) | 7 (100) | 4 (100) | 11 (100) |
| Nein (nicht in der Lage) | 7 (100) | 3 (75) | 10 (91) |
| Nein (verweigert) | 0 | 0 | 0 |
| Ja | 0 | 0 | 0 |
| Unfähig zu testen | 0 | 1 (25) | 1 (9) |
| **Anzahl der Patienten mit motorischen Meilenstein gemäß WHO an Tag 365** | | | |
| Freies Sitzen | | | |
| n (%) | 6 (100) | 3 (100) | 9 (100) |
| Nein (nicht in der Lage) | 0 | 0 | 0 |
| Nein (verweigert) | 0 | 0 | 0 |
| Ja | 6 (100) | 3 (100) | 9 (100) |
| Unfähig zu testen | 0 | 0 | 0 |

| | **Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien** | **Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien** | **Total** |
|---|---|---|---|
| Krabbeln auf Händen und Knien | | | |
| n (%) | 6 (100) | 3 (100) | 9 (100) |
| Nein (nicht in der Lage) | 4 (67) | 0 | 4 (44) |
| Nein (verweigert) | 0 | 0 | 0 |
| Ja | 2 (33) | 3 (100) | 5 (56) |
| Unfähig zu testen | 0 | 0 | 0 |
| Stehen mit Unterstützung | | | |
| n (%) | 6 (100) | 3 (100) | 9 (100) |
| Nein (nicht in der Lage) | 3 (50) | 0 | 3 (33) |
| Nein (verweigert) | 0 | 0 | 0 |
| Ja | 3 (50) | 3 (100) | 6 (67) |
| Unfähig zu testen | 0 | 0 | 0 |
| Gehen mit Unterstützung | | | |
| n (%) | 6 (100) | 3 (100) | 9 (100) |
| Nein (nicht in der Lage) | 4 (67) | 0 | 4 (44) |
| Nein (verweigert) | 0 | 0 | 0 |
| Ja | 2 (33) | 3 (100) | 5 (56) |
| Unfähig zu testen | 0 | 0 | 0 |
| Freies Stehen | | | |
| n (%) | 6 (100) | 3 (100) | 9 (100) |
| Nein (nicht in der Lage) | 5 (83) | 1 (33) | 6 (67) |
| Nein (verweigert) | 0 | 0 | 0 |
| Ja | 1 (17) | 2 (67) | 3 (33) |
| Unfähig zu testen | 0 | 0 | 0 |
| Freies Gehen | | | |
| n (%) | 6 (100) | 3 (100) | 9 (100) |
| Nein (nicht in der Lage) | 6 (100) | 1 (33) | 7 (78) |
| Nein (verweigert) | 0 | 0 | 0 |
| Ja | 0 | 2 (67) | 2 (22) |
| Unfähig zu testen | 0 | 0 | 0 |
| **Anzahl der Patienten mit motorischen Meilenstein gemäß WHO an Tag 421** | | | |
| Freies Sitzen | | | |
| n (%) | 5 (100) | 0 | 5 (100) |
| Nein (nicht in der Lage) | 0 | 0 | 0 |
| Nein (verweigert) | 0 | 0 | 0 |
| Ja | 5 (100) | 0 | 5 (100) |
| Unfähig zu testen | 0 | 0 | 0 |

| | **Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien** | **Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien** | **Total** |
|---|---|---|---|
| Krabbeln auf Händen und Knien | | | |
| n (%) | 5 (100) | 0 | 5 (100) |
| Nein (nicht in der Lage) | 4 (80) | 0 | 4 (80) |
| Nein (verweigert) | 0 | 0 | 0 |
| Ja | 1 (20) | 0 | 1 (20) |
| Unfähig zu testen | 0 | 0 | 0 |
| Stehen mit Unterstützung | | | |
| n (%) | 5 (100) | 0 | 5 (100) |
| Nein (nicht in der Lage) | 2 (40) | 0 | 2 (40) |
| Nein (verweigert) | 0 | 0 | 0 |
| Ja | 3 (60) | 0 | 3 (60) |
| Unfähig zu testen | 0 | 0 | 0 |
| Gehen mit Unterstützung | | | |
| n (%) | 5 (100) | 0 | 5 (100) |
| Nein (nicht in der Lage) | 4 (80) | 0 | 4 (80) |
| Nein (verweigert) | 0 | 0 | 0 |
| Ja | 1 (20) | 0 | 1 (20) |
| Unfähig zu testen | 0 | 0 | 0 |
| Freies Stehen | | | |
| n (%) | 5 (100) | 0 | 5 (100) |
| Nein (nicht in der Lage) | 4 (80) | 0 | 4 (80) |
| Nein (verweigert) | 0 | 0 | 0 |
| Ja | 1 (20) | 0 | 1 (20) |
| Unfähig zu testen | 0 | 0 | 0 |
| Freies Gehen | | | |
| n (%) | 5 (100) | 0 | 5 (100) |
| Nein (nicht in der Lage) | 5 (100) | 0 | 5 (100) |
| Nein (verweigert) | 0 | 0 | 0 |
| Ja | 0 | 0 | 0 |
| Unfähig zu testen | 0 | 0 | 0 |
| **Anzahl der Patienten mit motorischen Meilenstein gemäß WHO zum letzten Studienbesuch** | | | |
| Freies Sitzen | | | |
| n (%) | 12 (100) | 5 (100) | 17 (100) |
| Nein (nicht in der Lage) | 5 (42) | 0 | 5 (29) |
| Nein (verweigert) | 0 | 0 | 0 |
| Ja | 7 (58) | 5 (100) | 12 (71) |
| Unfähig zu testen | 0 | 0 | 0 |

| | **Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien** | **Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien** | **Total** |
|---|---|---|---|
| Krabbeln auf Händen und Knien | | | |
| n (%) | 12 (100) | 5 (100) | 17 (100) |
| Nein (nicht in der Lage) | 10 (83) | 1 (20) | 11 (29) |
| Nein (verweigert) | 0 | 0 | 0 |
| Ja | 2 (17) | 4 (80) | 6 (35) |
| Unfähig zu testen | 0 | 0 | 0 |
| Stehen mit Unterstützung | | | |
| n (%) | 12 (100) | 5 (100) | 17 (100) |
| Nein (nicht in der Lage) | 7 (58) | 0 | 7 (41) |
| Nein (verweigert) | 0 | 0 | 0 |
| Ja | 5 (42) | 5 (100) | 10 (59) |
| Unfähig zu testen | 0 | 0 | 0 |
| Gehen mit Unterstützung | | | |
| n (%) | 12 (100) | 5 (100) | 17 (100) |
| Nein (nicht in der Lage) | 10 (83) | 2 (40) | 12 (71) |
| Nein (verweigert) | 0 | 0 | 0 |
| Ja | 2 (17) | 3 (60) | 5 (29) |
| Unfähig zu testen | 0 | 0 | 0 |
| Freies Stehen | | | |
| n (%) | 12 (100) | 5 (100) | 17 (100) |
| Nein (nicht in der Lage) | 11 (92) | 3 (60) | 14 (82) |
| Nein (verweigert) | 0 | 0 | 0 |
| Ja | 1 (8) | 2 (40) | 3 (18) |
| Unfähig zu testen | 0 | 0 | 0 |
| Freies Gehen | | | |
| n (%) | 12 (100) | 5 (100) | 17 (100) |
| Nein (nicht in der Lage) | 12 (100) | 3 (60) | 15 (88) |
| Nein (verweigert) | 0 | 0 | 0 |
| Ja | 0 | 2 (40) | 2 (12) |
| Unfähig zu testen | 0 | 0 | 0 |

Bei einem Patienten wurde die Untersuchung anstatt an Tag 64 und Tag 98 durchgeführt.
SMN = Survival of Motor Neuron, n = Anzahl der bewerteten Patienten, N = Anzahl der Patienten mit Bewertungen an Tag 183, 302 oder 365, KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse basieren auf allen vorhandenen Daten zum Datenschnitt 31. Oktober 2016
Quelle: Studienbericht [18]

Die motorischen Meilensteine der WHO freies Sitzen, Stehen mit Unterstützung, Krabbeln auf Händen und Knie, Gehen mit Unterstützung, freies Stehen und freies Gehen werden von gesunden Kindern in einem Alter von 24 Monaten erreicht (Tabelle 4-240). An Tag 183 erreichten alle Patienten der Studie stetig motorische Meilensteine. An Tag 302 hatte die Mehrheit der Patienten die Meilensteine freies Sitzen (82 %) und Stehen mit Unterstützung

(64 %) erreicht. An Tag 365 konnten alle Patienten mit einer Tag 365-Bewertung (n = 9) ohne Unterstützung sitzen sowie krabbeln auf Händen und Knien (56 %), Stehen mit Unterstützung (67 %) und Gehen mit Unterstützung (56 %). Am Tag 421 erreichten die Patienten mit einer Tag 421-Bewertung (n = 5) Gehen mit Unterstützung (20 %), aber kein Patient erreichte freies Gehen. Beim letzten Studienbesuch standen 59 % der Patienten mit Unterstützung, 29 % konnten gehen mit Unterstützungen, 18 % erreichten freies Stehen und 12 % freies Gehen. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die überwiegende Zahl der Nusinersen-behandelten Patienten eine altersgerechte motorische Entwicklung zeigt.

Tabelle 4-241: NURTURE – Ergebnisse für „Veränderung motorischer Meilensteine gemäß WHO“ – weitere Untersuchungen

| | **Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien** | **Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien** | **Total** |
|---|---|---|---|
| **Studie NURTURE** | | | |
| **Motorische Meilensteine zu Baseline** | | | |
| n | 10 | 4 | 14 |
| MW | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| SD | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Median | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Min; Max | 0; 0 | 0; 0 | 0; 0 |
| **Motorische Meilensteine an Tag 64** | | | |
| n | 10 | 5 | 15 |
| MW | 0,0 | 0,2 | 0,1 |
| SD | 0,00 | 0,45 | 0,26 |
| Median | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Min; Max | 0; 0 | 0; 1 | 0; 1 |
| **Motorische Meilensteine an Tag 183** | | | |
| n | 11 | 5 | 16 |
| MW | 0,6 | 1,2 | 0,8 |
| SD | 0,67 | 0,84 | 0,75 |
| Median | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| Min; Max | 0; 2 | 0; 2 | 0; 2 |
| **Motorische Meilensteine an Tag 302** | | | |
| n (%) | 7 | 4 | 11 |
| MW | 1,6 | 3,5 | 2,3 |
| SD | 1,51 | 0,58 | 1,56 |
| Median | 1,0 | 3,5 | 3,0 |
| Min; Max | 0; 4 | 3; 4 | 0; 4 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Motorische Meilensteine an Tag 365** | | | |
| n | 6 | 3 | 9 |
| MW | 2,3 | 5,3 | 3,3 |
| SD | 1,75 | 1,15 | 2,12 |
| Median | 1,5 | 6,0 | 4,0 |
| Min; Max | 1; 5 | 4; 6 | 1; 6 |
| **Motorische Meilensteine an Tag 421** | | | |
| n | 5 | | 5 |
| MW | 2,2 | | 2,2 |
| SD | 1,64 | - | 1,64 |
| Median | 2,0 | | 2,0 |
| Min; Max | 1; 5 | | 1; 5 |
| **Motorische Meilensteine zum letzten Studienbesuch** | | | |
| n | 12 | 5 | 17 |
| MW | 1,4 | 4,2 | 2,2 |
| SD | 1,62 | 1,79 | 2,08 |
| Median | 1,0 | 4,0 | 2,0 |
| Min; Max | 0; 5 | 2; 6 | 0; 6 |

Bei einem Patienten wurde die Untersuchung anstatt an Tag 64 and Tag 98 durchgeführt.
SMN = Survival of Motor Neuron, n = Anzahl der Patienten mit Bewertungen an Tag 64, 183, 302, 365 oder 421, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, Min = Minimum, Max = Maximum, n/a = not applicable
Die Ergebnisse basieren auf allen vorhandenen Daten zum Datenschnitt 31. Oktober 2016
Quelle: Studienbericht NURTURE [18]

Keiner der Patienten, die einen motorischen Meilenstein erreichten, verloren diesen in den darauffolgenden Studienbesuchen wieder. Zu Baseline und Tag 64 erreichte kein Patient erwartungsgemäß einen Meilenstein (Tabelle 4-241). In den folgenden Bewertungen erreichten die Patienten im Mittel 0,6 (Tag 183), 1,6 (Tag 302), 2,3 (Tag 365), 2,2 (Tag 421) und 1,4 (Letzter Studienbesuch) Meilensteine.

#### 4.3.2.3.3.7 NURTURE: Veränderung des CHOP INTEND – 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 4-242: NURTURE – Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung des CHOP INTEND“ – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| 232AM201 NURTURE | Motorische Fähigkeiten wurden mittels des für die infantile SMA validierten CHOP INTEND-Scores ermittelt. In der vorliegenden Studie wurde eine validierte Version des Bogens in den relevanten Sprachen verwendet.<br><br>Domänen: Alle Items können entweder mit spontaner Bewegung oder aktiver Bewegung bewertet werden, je nach kognitiver Ebene und Alter des Säuglings. Der CHOP INTEND beinhaltet 16 Items. Diese umfassen (1) spontane Bewegung (obere Extremität), (2) spontane Bewegung (untere Extremität), (3) Handgriff, (4) Kopf in der Mittellinie, (5) Hüftadduktoren, (6) Drehen von den Beinen ausgelöst, (7) Drehen von den Armen ausgelöst, (8) Schulter- und Ellbogenflexion und horizontale Abduktion, (9) Flexion von Schulter und Ellbogen, (10) Knieextension, (11) Flexion der Hüfte und Dorsalflexion des Fußes, (12) Kopfkontrolle, (13) Ellbogenflexion, (14) Halsflexion, (15) Kopf-/Nackenextension, (16) Lateralflexion der Wirbelsäule. Es wird somit die Kraft der Nackenmuskulatur, des Körperstammes sowie der proximalen und distalen Extremitäten beurteilt.<br><br>Scoring: Die erzielten Funktionen werden mit einem Wert von 0 (nicht funktional), 1 (gering funktional), 2 (teilweise funktional), 3 (fast vollständig funktional) und 4 (voll funktional) für jedes der 16 Items bewertet [33].<br>Aussagekraft: Je höher der Gesamtscore, desto ausgeprägter sind die motorischen Fähigkeiten.<br><br>Erhebungszeitraum: Eine Erhebung des CHOP INTEND fand an den Studientagen Screening (entspricht Baseline), Tag 64, 183, 302 und 365 und 421 statt.<br><br>Statistische Auswertung<br>Ausgewertet wurde die als ES bezeichnete Population. Diese umfasst die Teilpopulation, die die Bewertungen an Tag 64 hatten oder verstorbene Patienten oder Patienten, die die Behandlung abbrachen. Für die Interimsanalyse mussten die Patienten die Bewertungen des HINE und CHOP INTEND an Tag 64 aufweisen |

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.*

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und des offenen Designs besteht per se ein hohes Verzerrungspotenzial der in der Studie NURTURE gezeigten Effekte.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Tabelle 4-243: NURTURE – Ergebnisse für „Veränderung des CHOP INTEND“ – weitere Untersuchungen

| | **Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien** | **Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien** | **Total** |
|---|---|---|---|
| **Studie NURTURE** | | | |
| **CHOP INTEND-Score zu Baseline** | | | |
| n | 13 | 5 | 18 |
| MW | 48,0 | 53,8 | 49,6 |
| SD | 10,15 | 7,95 | 9,73 |
| Median | 50,0 | 56,0 | 54,0 |
| Min; Max | 25; 60 | 40; 60 | 25; 60 |
| **Veränderung von Baseline zu Tag 64** | | | |
| n | 13 | 5 | 18 |
| MW | 3,9 | 6,8 | 4,7 |
| SD | 6,2 | 6,83 | 6,31 |
| Median | 4,0 | 5,0 | 4,5 |
| Min; Max | -6; 15 | 1; 18 | -6; 18 |
| **Veränderung von Baseline zu Tag 183** | | | |
| n | 11 | 5 | 16 |
| MW | 9,1 | 8,6 | 8,9 |
| SD | 6,27 | 6,99 | 6,27 |
| Median | 8,0 | 8,0 | 8,0 |
| Min; Max | -1; 20 | 2; 20 | -1; 20 |
| **Veränderung von Baseline zu Tag 302** | | | |
| n (%) | 7 | 4 | 11 |
| MW | 8,3 | 6,5 | 7,6 |
| SD | 8,98 | 5,0 | 7,53 |
| Median | 7,0 | 7,0 | 7,0 |
| Min; Max | -2; 19 | 0; 12 | -2; 19 |
| **Veränderung von Baseline zu Tag 365** | | | |
| n | 6 | 3 | 9 |
| MW | 6,3 | 11,3 | 8,0 |
| SD | 12,13 | 9,45 | 10,98 |
| Median | 6,0 | 8,0 | 7,0 |
| Min; Max | -8; 21 | 4; 22 | -8; 22 |
| **Veränderung von Baseline zu Tag 421** | | | |
| n | 5 | n/a | 5 |
| MW | 4,2 | n/a | 4,2 |
| SD | 8,93 | n/a | 8,93 |
| Median | 7,0 | n/a | 7,0 |
| Min; Max | -7, 16 | n/a | -7, 16 |

SMN = Survival of Motor Neuron, CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, n = Anzahl der Patienten mit Bewertungen an Tag 64, 183, 302, 365 oder 421, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, Min = Minimum, Max = Maximum, n/a = not applicable

Die Ergebnisse basieren auf allen vorhandenen Daten zum Datenschnitt 31. Oktober 2016

Quelle: Studienbericht NURTURE [18]

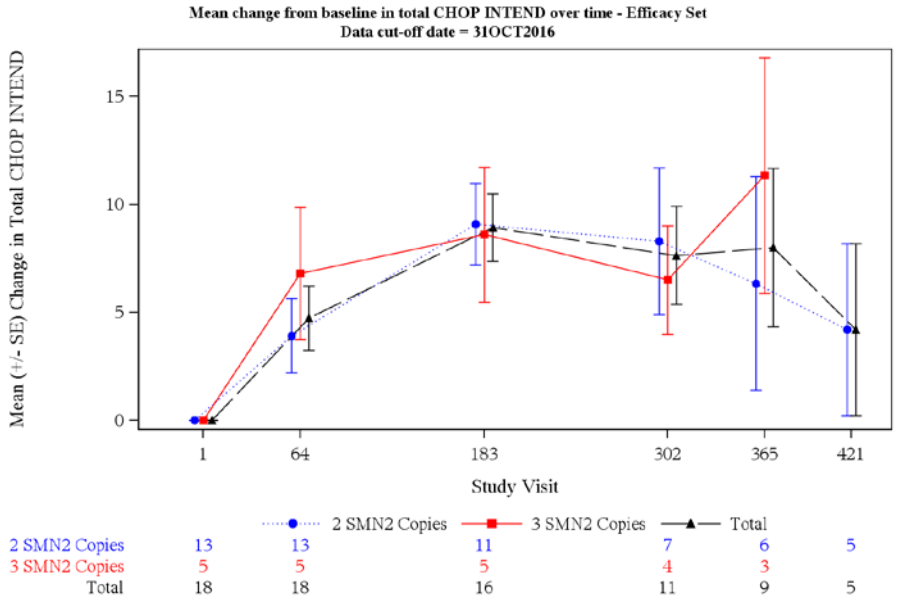



Abbildung 4-45: Mittlere Veränderung des CHOP INTEND von Baseline
SMN = Survival of Motor Neuron

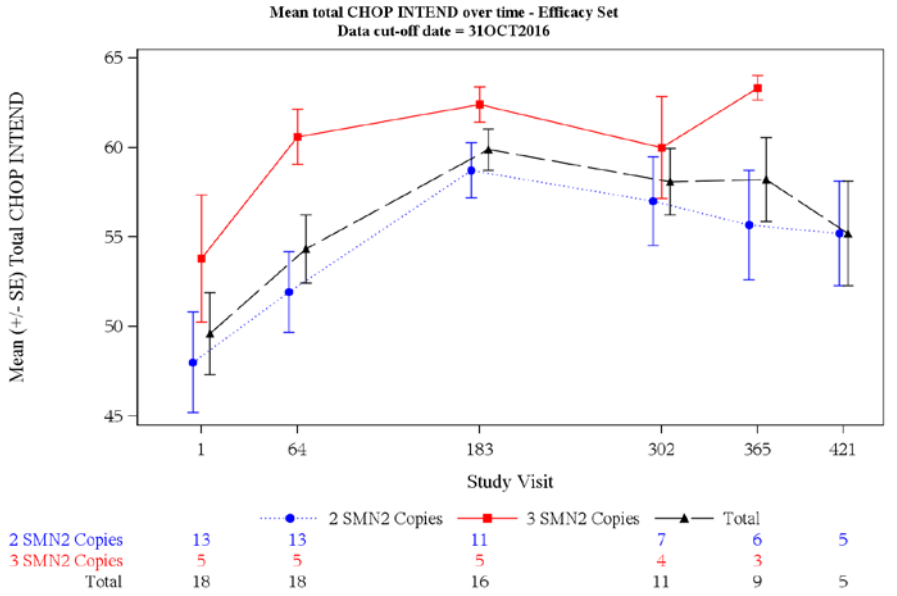



Abbildung 4-46: Mittelwerte des CHOP INTEND gemessen zum jeweiligen Studienbesuch
SMN = Survival of Motor Neuron

Von Baseline bis zum Studienbesuch an Tag 421 wurde eine mittlere Veränderung von 4,2 Punkten bei 5 von 18 Patienten gemessen (Tabelle 4-243). Zu jedem Studienbesuch konnte eine Verbesserung der Fähigkeiten im Vergleich zu Baseline verzeichnet werden. Dies ist auch an den Kurven für die mittlere Veränderung (Abbildung 4-45) sowie den erreichten Werten im CHOP INTEND über die Zeit zu ersehen (Abbildung 4-46).

#### 4.3.2.3.3.8 NURTURE: Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-244: NURTURE – Operationalisierung des Endpunktes „UEs“ – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| 232AM201<br>NURTURE | Für die Auswertung der Verträglichkeit von Nusinersen wurde die ITT Population herangezogen. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten haben. Als UE galt jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, welches während der klinischen Studie auftrat oder sich verschlechterte. Es musste nicht zwingend ein kausaler Zusammenhang zur Studienmedikation bestehen. Ein UE konnte demzufolge jegliches unangenehme und ungewollte körperliche Anzeichen, Symptom oder auch ein Laborparameter sein, welches während der Studie auftrat oder sich verschlechterte, unabhängig davon, ob dies mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht werden konnte.<br>Die Erfassung von UEs erfolgte gemäß den folgenden Annahmen:<br>• Das 1. UE trat vor der ersten Dosis auf, das 2. UE trat bei oder nach der 1. Dosis auf und der Schweregrad stieg: nur das 2. UE wurde gezählt.<br>• Das 1. UE trat vor der ersten Dosis auf, das 2. UE trat bei oder nach der 1. Dosis auf und der Schweregrad sank: keines der UEs wurde gezählt.<br>• Beide UEs traten bei oder nach der 1. Dosis auf: war die Schwere des 2. UEs höher als die Schwere des 1. UEs, so zählten beide UEs. Verringerte sich die Schwere, wurde nur das 1. UE gewertet.<br><br>Alle erfassten UEs wurden ebenfalls nach Systemorganklasse gemäß MedDRA (Version 16.1) klassifiziert.<br><br>Erlitt ein Patient das gleiche UE mehr als einmal, wurde es nur einmal gezählt.<br><br>Erhebungszeitraum: Die Erfassung der Anzahl und des Anteils von UEs erfolgte während des gesamten Studienzeitraums.<br><br>Auswertung: Häufigkeit gemäß MedDRA |

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.*

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und des offenen Designs besteht per se ein hohes Verzerrungspotenzial der in der Studie NURTURE gezeigten Effekte.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Tabelle 4-245: NURTURE – Ergebnisse für „UEs“ – weitere Untersuchungen

| | Mild | Moderat | Schwer | Total |
|---|---|---|---|---|
| **Studie NURTURE** | | | | |
| **N** | | | | **20 (100)** |
| **Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE** | | | | |
| n (%) | 5 (25) | 9 (45) | 2 (10) | 16 (80) |

Definition der Schwere von UEs:
Mild: Keine Einschränkung der üblichen Aktivitäten
Moderat: Gewisse Einschränkung der üblichen Aktivitäten
Schwer: Unfähigkeit üblichen Aktivitäten nachzugehen
N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, UE = unerwünschte Ereignisse, n = Anzahl der Patienten mit UE
Die Ergebnisse basieren auf allen vorhandenen Daten zum Datenschnitt 31. Oktober 2016
Quelle: Studienbericht [18]

Sechzehn von 20 Probanden (80 %) erlitten ein UE: fünf Patienten (25 %) erlitten ein mildes UE, neun Patienten (45 %) ein moderates UE und zwei Patienten (10 %) ein schweres UE.

Tabelle 4-246: NURTURE – Ergebnisse für „UEs gemäß SOC“ – weitere Untersuchungen

| | Mild | Moderat | Schwer | Total |
|---|---|---|---|---|
| **Studie NURTURE** | | | | |
| **N** | | | | **20 (100)** |
| **SOC n (%)** | | | | |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 6 (30) | 5 (25) | 2 (10) | 13 (65) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | 7 (35) | 2 (10) | 0 (0) | 9 (45) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 6 (30) | 2 (10) | 0 (0) | 8 (40) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 3 (15) | 3 (15) | 0 (0) | 6 (30) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 4 (20) | 1 (5) | 1 (5) | 6 (30) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 2 (10) | 2 (10) | 0 (0) | 4 (20) |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 2 (10) | 1 (5) | 0 (0) | 3 (15) |
| Untersuchungen | 2 (10) | 1 (5) | 0 (0) | 3 (15) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 2 (10) | 1 (5) | 0 (0) | 3 (15) |

| | Mild | Moderat | Schwer | Total |
|---|---|---|---|---|
| **Studie NURTURE** | | | | |
| **N** | | | | **20 (100)** |
| **SOC n (%)** | | | | |
| Erkrankungen des Nervensystems | 3 (15) | 0 (0) | 0 (0) | 3 (15) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 1 (5) | 1 (5) | 0 (0) | 2 (10) |
| Herzerkrankungen | 2 (10) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (10) |
| Erkrankungen des Immunsystems | 1 (5) | 1 (5) | 0 (0) | 2 (10) |
| Gefäßerkrankungen | 1 (5) | 1 (5) | 0 (0) | 2 (10) |
| Augenerkrankungen | 1 (5) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (5) |
| Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 1 (5) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (5) |
| Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen | 1 (5) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (5) |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | 1 (5) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (5) |

In der Spalte „Total“ wurde ein Patient nur einmal innerhalb jeder SOC gezählt.
Definition der Schwere von UEs:
Mild: Keine Einschränkung der üblichen Aktivitäten
Moderat: Gewisse Einschränkung der üblichen Aktivitäten
Schwer: Unfähigkeit üblichen Aktivitäten nachzugehen
N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, SOC = System Organ Class, n = Anzahl der Patienten mit UE
Die Ergebnisse basieren auf allen vorhandenen Daten zum Datenschnitt 31. Oktober 2016
Quelle: Studienbericht [18]

Die häufigsten UEs traten in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ auf [13 Patienten (65 %)] (Tabelle 4-246). Des Weiteren traten UEs in den SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ [9 Patienten (45 %)], „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ [8 Patienten (40 %)], „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ [6 Patienten (30 %] und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ [6 Patienten (30 %)] auf.

#### 4.3.2.3.3.9 NURTURE: Therapieabbrüche aufgrund von UEs – 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 4-247: NURTURE – Operationalisierung des Endpunktes „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| 232AM201 NURTURE | Für die Auswertung der Verträglichkeit von Nusinersen wurde die ITT Population herangezogen. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten haben. Bei „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ handelt es sich um alle Behandlungsabbrüche, die aufgrund eines UEs (Definition siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.8) erfolgten.<br><br>Eine Behandlung musste aus folgenden Gründen abgebrochen werden:<br>• Die Eltern/der Erziehungsberechtigte des Patienten zogen die Einwilligung zurück<br>• Der Patient erlitt ein UE, das ein dauerhaftes Absetzen der Studienmedikation erforderlich machte<br>• Nach Einschätzung des Prüfarztes war es aus medizinischen Gründen notwendig<br>• Nach Einschätzung des Prüfarztes oder des Sponsors war es aufgrund mangelnder Compliance notwendig<br><br>Ein Ausschluss des Patienten von der Studie erfolgte aufgrund nachfolgender Gründe:<br>• Die Eltern/der Erziehungsberechtigte des Patienten zogen die Einwilligung zurück<br>• Die Eltern/der Erziehungsberechtigte des Patienten konnten oder wollten sich nicht an die Vorgaben des Studienprotokolls halten<br><br><u>Erhebungszeitraum:</u> Die Erfassung der Anzahl und des Anteils von UEs, welche zu einem Therapieabbruch führten, erfolgte während des gesamten Studienzeitraums.<br><br><u>Auswertung:</u> Häufigkeit von UEs, die zu einem Therapieabbruch führten. |

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.*

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und des offenen Designs besteht per se ein hohes Verzerrungspotenzial der in der Studie NURTURE gezeigten Effekte.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Tabelle 4-248: NURTURE – Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ – weitere Untersuchungen

| | **Total** |
|---|---|
| **Studie NURTURE** | |
| **N** | **20 (100)** |
| **Therapieabbrüche aufgrund von UEs** | |
| n (%) | 0 (0) |

N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, UE = unerwünschte Ereignisse, n = Anzahl der Patienten mit UE, das zu einem Therapieabbruch führte

Die Ergebnisse basieren auf allen vorhandenen Daten zum Datenschnitt 31. Oktober 2016

Quelle: Studienbericht [18]

Es traten keine UEs, die zu einem Therapieabbruch führten, auf.

#### 4.3.2.3.3.10 NURTURE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse– weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-249: NURTURE – Operationalisierung des Endpunktes „SUE“ – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| 232AM201 NURTURE | Für die Auswertung der Verträglichkeit von Nusinersen wurde die ITT Population herangezogen. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten haben. SUEs sind unerwünschte medizinische Ereignisse, die dosisunabhängig:<br>• den Tod eines Patienten zur Folge haben<br>• ein lebensbedrohendes unerwünschtes Ereignis darstellen – das schließt keine Ereignisse ein, die bei einem schwereren Verlauf tödlich enden können<br>• einen Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts erforderlich machen<br>• eine bleibende oder bedeutsame Behinderung oder Invalidität zur Folge haben<br>• eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich ziehen<br>• ein bedeutendes medizinisches Ereignis darstellen, welches weder zum Tod führt, noch lebensbedrohlich ist oder eine Hospitalisierung erfordert, aber den Patienten gefährdet oder eine medizinische Behandlung nach sich zieht, um einen der oben genannten Punkte zu verhindern. Jegliche mutmaßliche Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation, wird als bedeutendes medizinisches Ereignis angesehen.<br><br>Erhebungszeitraum: Die Erfassung der Anzahl und des Anteils von SUEs erfolgte während des gesamten Studienzeitraums.<br><br>Auswertung: Häufigkeit von SUEs. |

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.*

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und des offenen Designs besteht per se ein hohes Verzerrungspotenzial der in der Studie NURTURE gezeigten Effekte.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Tabelle 4-250: NURTURE – Ergebnisse für „SUE“ – weitere Untersuchungen

| | **Total** |
|---|---|
| **Studie NURTURE** | |
| **N** | **20 (100)** |
| **Anzahl der Patienten mit ≥ 1 SUE** | |
| n (%) | 6 (30) |

N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, n = Anzahl der Patienten mit SUE

Die Ergebnisse basieren auf allen vorhandenen Daten zum Datenschnitt 31. Oktober 2016

Quelle: Studienbericht [18]

Bei 6 von 20 Patienten (30 %) trat ein SUE auf. Es trat kein SUE mit tödlichem Ausgang auf. Aufgetretene SUEs umfassten Bronchitis, Verschlucken, Pneumonie, Harnwegsinfektion, Gedeihstörungen, Fieber, abdominale Distension, Atemnot, Dehydratation und Rhinovirus-Infektion. Alle SUEs benötigen Krankenhausaufenthalt.

#### 4.3.2.3.3.11 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.***

Es waren a priori keine Subgruppen für die Studie NURTURE geplant.

### 4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

Im Rahmen der NURTURE-Studie wurde die Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Nusinersen in einer altersadjustierten Dosierung (ab einem Alter von 24 Monaten entspricht dies einer 12-mg-Dosis) untersucht. Die SMA-Erkrankung wurde anhand eines genetischen Tests vor Symptombeginn festgestellt und somit die Wirksamkeit von Nusinersen hinsichtlich der Verhinderung oder Verzögerung von respiratorischen Eingriffen oder des Todes bei Säuglingen untersucht.

Die vorgelegte Interimsanalyse beinhaltet die Bewertung von 20 Patienten. Für jeden Patienten wurden die drei Dimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit erfasst.

Tabelle 4-251: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie NURTURE

| **Dimension**<br><br>**Endpunkt** | **Ergebnis**<br><br>**N = 20** |
|---|---|
| **Mortalität** | |
| Überlebensrate | Es verstarb kein Patient. |
| **Morbidität: kombinierte Endpunkte** | |
| Zeit bis zum Tod oder zur Beatmung ≥ 6 Stunden/Tag durchgehend für ≥ 7 Tage oder Tracheotomie | Ein Patient benötigte eine Beatmung ≥ 6 Stunden/Tag durchgehend für ≥ 7 Tage oder Tracheotomie. |
| Zeit bis zum Tod oder zur Beatmung ≥ 6 Stunden/Tag für ≥ 1 Tag | Ein Patient benötigte eine Beatmung von ≥ 6 Stunden/Tag für ≥ 1 Tag. |
| **Morbidität: SMA-Erkrankung** | |
| Anteil der Patienten mit klinisch manifester SMA | Der Anteil an Patienten, die klinisch manifeste SMA-Symptome aufwiesen, betrug im Alter von 13 Monaten (n = 9 erreichten bisher 13 Monate im Studienverlauf) 44 % (4/9 Patienten). |

| **Dimension**<br><br>**Endpunkt** | **Ergebnis**<br><br>**N = 20** |
|---|---|
| **Morbidität: Motorik** | |
| Anzahl der HINE-Responder (Subskala 2)[1] | An Tag 64 betrug der Anteil der Responder 72 %. Bei allen weiteren Studienzeitpunkten Tag 183, 302, 365 und 421 zeigten alle Patienten (100 %) eine klinisch relevante Verbesserung des HINE. |
| Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2)[1] | An Tag 64 betrug die Veränderung im Vergleich zu Baseline bei 18 Patienten im Mittel drei Punkte. Beim Studienbesuch an Tag 421 wurde eine mittlere Veränderung von 18,2 Punkten beobachtet. Bei der Auswertung aller 18 Patienten zu ihrem jeweils letzten Studienbesuch war eine mittlere Veränderung um 14,6 Punkte gemessen worden. |
| Patienten, die einen motorischen Meilenstein gemäß WHO erreichen | Bis Tag 183 erreichten die Patienten stetig motorische Meilensteine. An Tag 302 hatte die Mehrheit der Patienten die Meilensteine freies Sitzen (82 %) erreicht und standen mit Unterstützung (64 %). An Tag 365 konnten alle Patienten, die eine Bewertung an Tag 365 hatten (n = 9), ohne Unterstützung sitzen sowie krabbeln auf Händen und Knien (56 %), Stehen mit Unterstützung (67 %) und Gehen mit Unterstützung (56 %). Am Tag 421 erreichten die Patienten mit einer Tag 421-Bewertung (n = 5) Gehen mit Unterstützung (20 %). Kein Patient erreichte freies Gehen. Beim letzten Studienbesuch (n = 5) standen 59 % der Patienten mit Unterstützung, 29 % konnten gehen mit Unterstützungen, 18 % erreichten freies Stehen und 12 % freies Gehen. |
| Veränderung motorischer Meilensteine gemäß WHO | Keiner der Patienten, die einen motorischen Meilenstein erreichten, verloren diesen in den darauffolgenden Studienbesuchen wieder. Zu Baseline und Tag 64 erreichte kein Patient erwartungsgemäß einen Meilenstein. In den folgenden Bewertungen erreichten die Patienten im Mittel 0,6 (Tag 183), 1,6 (Tag 302), 2,3 (Tag 365), 2,2 (Tag 421) und 1,4 (Letzter Studienbesuch) Meilensteine. |
| Veränderung des CHOP INTEND-Scores[1] | Von Baseline bis zum Studienbesuch an Tag 421 (n = 5) wurde eine mittlere Veränderung von 4,2 Punkten bei 5 von 18 Patienten gemessen. Zu jedem Studienbesuch konnte eine Verbesserung der Fähigkeiten im Vergleich zu Baseline verzeichnet werden. |

| **Dimension**<br><br>**Endpunkt** | **Ergebnis**<br><br>**N = 20** |
|---|---|
| **Sicherheit: Nebenwirkungen** | |
| UEs | Die häufigsten UEs traten in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ auf [13 Patienten (65 %)]. Des Weiteren traten UEs in den SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ [9 Patienten (45 %)], „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ [8 Patienten (40 %)], „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ [6 Patienten (30 %)] und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ [6 Patienten (30 %)] auf. |
| Therapieabbrüche aufgrund von UEs | Es traten keine UEs, die zu einem Therapieabbruch führten, auf. |
| SUEs | Bei 6 von 20 Patienten (30 %) trat ein SUE auf. Es trat kein SUE mit tödlichem Ausgang auf. Aufgetretene SUEs umfassten Bronchitis, Verschlucken, Pneumonie, Harnwegsinfektion, Gedeihstörungen, Fieber, abdominale Distension, Atemnot, Dehydratation und Rhinovirus-Infektion. Alle SUEs führten zu einem Krankenhausaufenthalt. |

[1] Ausgewertet wurde die als ES bezeichnete Population. Diese umfasst die Teilpopulation, die die Bewertungen an Tag 64 hatten oder verstorbene Patienten oder Patienten, die die Behandlung abbrachen. Für die Interimsanalyse mussten die Patienten zusätzlich die Bewertungen des HINE und CHOP INTEND an Tag 64 aufweisen.

N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit einer Bewertung am jeweiligen Studientag, SMA = Spinale Muskelatrophie, HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, WHO = World Health Organization, CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, UE = unerwünschtes Ereignis, SOC = System Organ Class, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

Quelle: Studienbericht [18]

Präsymptomatische Patienten mit zwei oder drei *SMN2*-Kopien entwickeln im Laufe ihres Lebens mit großer Wahrscheinlichkeit eine infantile SMA. Im Folgenden wird demnach ein Vergleich der Ergebnisse der Patienten mit infantiler SMA der ENDEAR-Studie gezogen.

Stellt man präsymptomatische Patienten (NURTURE-Studie) gegenüber Patienten mit symptomatischer infantiler SMA (ENDEAR-Studie), zeigt sich eine Verlängerung der Überlebensdauer, eine Verlängerung der Überlebensdauer oder der Zeit bis zu einer dauerhaften Beatmung sowie ein verbessertes Erreichen motorischer Meilensteine.

Im Rahmen der NURTURE-Studie (blaue Kurve) verstarb kein Patient (Abbildung 4-47). Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Behandlungsarme (pink: Nusinersen-Gruppe; grün: BSC-Gruppe) innerhalb der ENDEAR-Studie verlaufen nur zu Baseline zusammen, bis sie sich deutlich separieren. Es zeigt sich eine höhere Wahrscheinlichkeit nicht zu versterben unter Nusinersen. Das Risiko zu versterben war um 66 % statistisch signifikant unter Nusinersen-Behandlung verringert (HR = 0,367; 95 %-KI [0,1765; 0,7640]; p = 0,0074). Eine frühzeitige präsymptomatische Behandlung der Patienten führt demnach zu einer Verlängerung der Überlebensdauer.

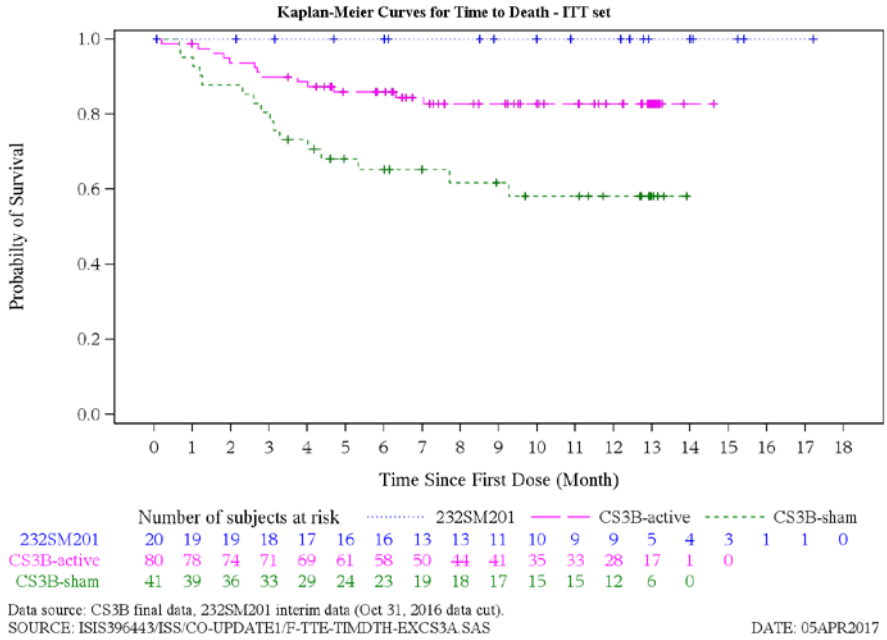



Abbildung 4-47: Auswirkungen einer frühzeitigen Therapie auf die Zeit bis zum Tod
NURTURE (232SM201): Patientenkollektiv für die Zwischenauswertung der Wirksamkeit vom 31. Oktober 2016; ENDEAR (CS3B): Patientenkollektiv für die finale Auswertung

Im Rahmen der NURTURE-Studie (blaue Kurve) verstarb kein Patient oder musste dauerhaft beatmet werden (Abbildung 4-48). Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Behandlungsarme (pink: Nusinersen-Gruppe; grün: BSC-Gruppe) der ENDEAR-Studie verlaufen bis Monat 3 zusammen, bis sie sich deutlich separieren. Es zeigt sich eine höhere Wahrscheinlichkeit nicht zu versterben oder dauerhaft beatmet werden zu müssen unter Nusinersen. Das Risiko war um

53 % statistisch signifikant unter Nusinersen-Behandlung verringert (HR = 0,467; 95 % KI [0,2797; 0,7806]; p = 0,0037). Eine frühzeitige präsymptomatische Behandlung der Patienten zeigt sich daher ebenfalls als wirkungsvoll in Bezug auf die Verhinderung bzw. Verzögerung des Todes oder der dauerhaften Beatmung.

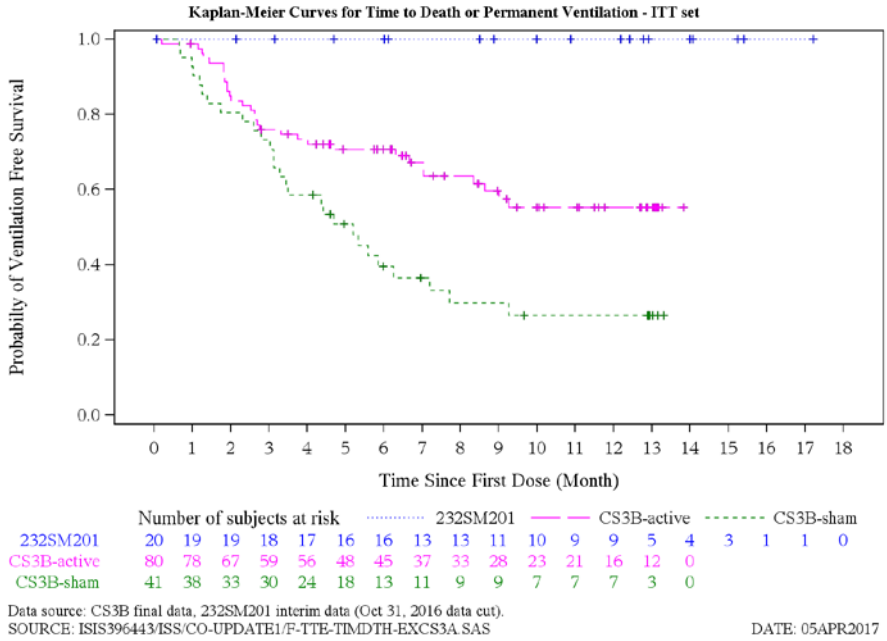



Abbildung 4-48: Auswirkungen einer frühzeitigen Therapie auf die Zeit bis zum Tod oder dauerhaften Beatmung

NURTURE (232SM201): Patientenkollektiv für die Zwischenauswertung der Wirksamkeit vom 31. Oktober 2016; ENDEAR (CS3B): Patientenkollektiv für die finale Auswertung

Anmerkung: Es bestanden Unterschiede in der Operationalisierung der Endpunkte

Jegliches Erreichen eines motorischen Meilensteins z. B. Drehen oder Sitzen ist patientenrelevant. De Sanctis (2016) zeigten in einer retrospektiven multizentrischen Studie bei 33 Patienten mit infantiler SMA, dass selbst beim Einsatz der derzeitigen BSC, Entwicklungsmeilensteine selten oder auch nur teilweise erreicht werden [19]. Alle Patienten hatten einen Wert von 0 auf einer Skala von 0 bis 4 in den Items Drehen, Krabbeln, Stehen oder Gehen. Lediglich in den Items Kopfkontrolle, Treten und Greifen wurde ein Wert von 1 erreicht.

Abbildung 4-49 zeigt, dass der Behandlungsunterschied in Bezug auf die motorische Funktion anhand des CHOP INTEND in der ENDEAR-Studie (pink: Nusinersen-Gruppe; grün: BSC-Gruppe) von Baseline zu Tag 183, 302 oder 394 statistisch signifikant verbessert zugunsten von Nusinersen war (Differenz der MW = 25,09; 95 %-KI [20,884; 29,299]; p < 0,0001). Die mittlere Gesamtpunktzahl bei präsymptomatischen Patienten in der NURTURE-Studie war zu Baseline höher (ca. 50 Punkte) und mit der von gesunden Säuglingen ohne SMA vergleichbar.

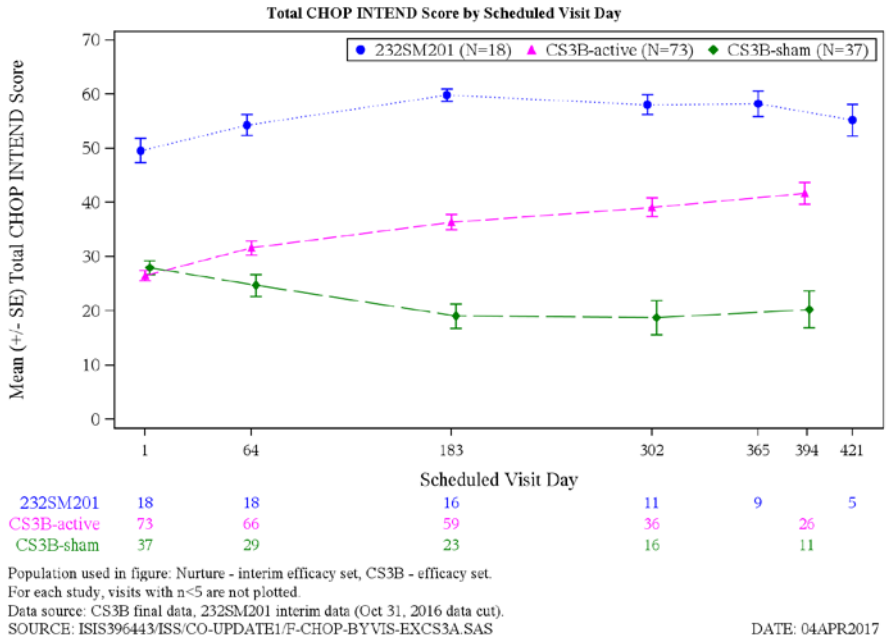



Abbildung 4-49: Auswirkungen einer frühzeitigen Therapie auf die motorische Entwicklung (CHOP INTEND)

NURTURE (232SM201): Patientenkollektiv der ES-Population für die Zwischenauswertung der Wirksamkeit vom 31. Oktober 2016; ENDEAR (CS3B): Patientenkollektiv der ES-Population für die finale Auswertung
Bei allen Studien sind Besuche mit n < 5 nicht abgebildet.

## 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.*

#### 4.4.1.1 Beurteilung der Aussagekraft der Studie ENDEAR

Für die Nutzenbewertung von Nusinersen als Therapie bei Patienten mit infantiler SMA liegt die Phase-III-Studie ENDEAR vor. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multinationale und multizentrische Studie, die der Evidenzstufe Ib laut VerfO des G-BA entspricht.

Im vorliegenden Dossier wurde der Zusatznutzen von Nusinersen gegenüber BSC dargelegt.

Die Darstellung des Zusatznutzens basiert auf einer umfassenden Analyse aller patientenrelevanter Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und Sicherheit. Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch die geforderte systematische Suche in Studienregistern bestätigt (siehe Abschnitt 4.2.3.3). Das Verzerrungspotenzial war sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene niedrig, die Studienqualität hoch und die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte valide und patientenrelevant. Die Aussagesicherheit ist durch signifikante Daten dieser Studie belegt. Im Hinblick auf die Evidenzstufe, die Studienqualität und die Validität der Endpunkte besitzen die erbrachten Nachweise zum Nutzen von Nusinersen im Vergleich zu BSC eine hohe Validität und Aussagekraft und sind geeignet den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen abzuleiten.

#### 4.4.1.2 Beurteilung der Aussagekraft der Studie CHERISH

Für die Nutzenbewertung von Nusinersen als Therapie bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn liegt die Phase-III-Studie CHERISH vor. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multinationale und multizentrische Studie, die der Evidenzstufe Ib laut VerfO des G-BA entspricht.

Im vorliegenden Dossier wurde der Zusatznutzen von Nusinersen gegenüber BSC dargelegt.

Die Darstellung des Zusatznutzens basiert auf einer umfassenden finalen Analyse aller patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit. Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch die geforderte systematische Suche in Studienregistern bestätigt (siehe Abschnitt 4.2.3.3). Das Verzerrungspotenzial war sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene niedrig, die Studienqualität hoch und die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte valide und patientenrelevant. Die Aussagesicherheit ist durch signifikante Daten dieser Studie belegt. Im Hinblick auf die Evidenzstufe, die Studienqualität und die Validität der Endpunkte weisen die erbrachten Nachweise zum Nutzen von Nusinersen im Vergleich zu BSC eine hohe Validität und Aussagekraft auf und sind geeignet, den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen abzuleiten.

### 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.*

#### 4.4.2.1 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Studie ENDEAR

In der Auswertung zeigt sich ein Vorteil für Nusinersen im Vergleich zu BSC. Der Zusatznutzen von Nusinersen basiert auf signifikanten Ergebnissen aus der Dimension „Mortalität“ mit den Endpunkten „Überlebensrate“ und „Zeit bis zum Tod“. In der Dimension „Morbidität“ zeigten sich signifikante Ergebnisse zugunsten Nusinersen bei den Endpunkten „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“, „Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung“, „Zeit bis zur Beatmung“, „Anzahl der Patienten ohne Beatmung“, „HINE-Responder (Subskala 2)“, „CHOP INTEND-Responder“, „Veränderung des HINE (Subskala 1)“ sowie „Veränderung des HINE (Subskala 3)“. In der Dimension „Sicherheit“ konnten signifikante Ergebnisse für die Endpunkte „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ und „SUEs“ gezeigt werden.

Für Nusinersen ergibt sich in der Zusammenfassung der Ergebnisse [erheblicher Zusatznutzen in den Dimensionen Mortalität und Morbidität; beträchtlicher Zusatznutzen in der Dimension Sicherheit] daher **ein erheblicher Zusatznutzen** für Patienten mit infantiler SMA. Damit

zeigt sich eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens von Nusinersen gegenüber BSC.

In Tabelle 4-252 sind die Effektschätzer für die einzelnen Endpunkte und die Einschätzung zum Zusatznutzen von Nusinersen gegenüber BSC dargestellt.

Tabelle 4-252: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie ENDEAR

| **Dimension**<br><br>**Endpunkt** | **BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 80)**<br><br>***Nusinersen vs. BSC***<br><br>**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert** | **Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** |
|---|---|---|
| **Mortalität** | | |
| Überlebensrate | 25 (61) vs. 67 (84) [Anzahl der Überlebenden, n (%)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 1,37 [1,056; 1,787] p = 0,0181<br>OR: 3,30 [1,390; 7,826] p = 0,0068<br>ARR: 0,23 [0,058; 0,398] p = 0,0086 | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| Zeit bis zum Tod | n/a [23,1; n/a] vs. n/a [n/a; n/a] (Median [95 %-KI])<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>HR = 0,367 [0,1765; 0,7640] p = 0,0074 | **Erheblicher Zusatznutzen** |
| **Morbidität: Beatmung** | | |
| Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung (Wochen)[1] | 22,6 [13,6; 31,3] vs. n/a [36,3; n/a] (Median [95 %-KI])<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>HR = 0,467 [0,2797; 0,7806] p = 0,0037 | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| Zeit bis zur dauerhaften Beatmung (Wochen)[1] | n/a [22,6; n/a] vs. n/a [n/a; n/a] (Median [95 %-KI])<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>HR = 0,561 [0,2742; 1,1492] p = 0,1142 | - |
| Anzahl der Stunden mit Beatmung[1] | 0,37 (0,294) vs. 0,30 (0,299) [MW (SD)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = -0,22 [-0,600; 0,155] p = 0,2474 | - |

| **Dimension**<br><br>**Endpunkt** | **BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 80)**<br>***Nusinersen vs. BSC***<br>**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert** | | **Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** |
|---|---|---|---|
| Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung[1] | 13 (32) vs. 49 (61) [n (%)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 1,93 [1,193; 3,128] p = 0,0074<br>OR: 3,40 [1,535; 7,553] p = 0,0026<br>ARR: 0,30 [0,117; 0,473] p = 0,0011 | | **Geringer Zusatznutzen** |
| Zeit bis zur Beatmung (Wochen)[2] | 9,1 [6,4; 12,9] vs. 15,0 [6,9; 37,3] (Median [95 %-KI])<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>HR = 0,584 [0,3578; 0,9544] p = 0,0318 | | **Geringer Zusatznutzen** |
| Anzahl der Patienten ohne Beatmung (Wochen)[2] | 1 (3) vs. 15 (25) [n (%)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 8,90 [1,228; 64,485] p = 0,0305<br>OR: 11,59 [1,458; 92,143] p = 0,0205<br>ARR: 0,23 [0,102; 0,350] p = 0,0004 | | **Geringer Zusatznutzen** |
| **Morbidität: Motorik** | | | |
| Anzahl der HINE-Responder (Subskala 2) | **ES[3]**<br>0 (0) vs. 37 (51) [n (%)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 38,51 [2,431; 610,135] p = 0,0096<br>OR: 77,05 [4,560; 1302,074] p = 0,0026<br>ARR: 0,49 [0,374; 0,613] p < 0,0001 | **ITT**<br>0 (0) vs. 41 (51)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 43,04 [2,715; 682,321] p = 0,0076<br>OR: 87,20 [5,186; 1466,333] p = 0,0019<br>ARR: 0,50 [0,387; 0,614] p < 0,0001 | **Erheblicher Zusatznutzen** |
| Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2) | **ES[4]**<br>-0,20 (1,436) vs. 4,38 (4,348) [MW (SD)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>MW Differenz = 4,58 [2,599; 6,559]<br>p < 0,0001 | **ITT**<br>-0,17 (1,263) vs. 3,43 (4,124) [MW (SD)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>MW Differenz = 3,60 [2,288; 4,904]<br>p < 0,0001 | **Wird unterstützend dargestellt.** |

| **Dimension**<br><br>**Endpunkt** | **BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 80)**<br>***Nusinersen vs. BSC***<br>**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert** | | **Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** |
|---|---|---|---|
| Anzahl der CHOP INTEND-Responder | **ES[3]**<br>1 (3) vs. 52 (71) [Anzahl der Responder, n (%)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 26,36 [3,792; 183,183] p = 0,0009 OR: 89,14 [11,469; 692,870] p < 0,0001<br>ARR: 0,69 [0,569; 0,802] p < 0,0001 | **ITT**<br>1 (2) vs. 58 (73)<br>Nusinersen vs. BSC<br>RR: 29,73 [4,269; 206,976] p = 0,0006<br>OR: 105,45 [13,656; 814,341] p < 0,0001<br>ARR: 0,70 [0,592; 0,809] p < 0,0001 | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| Veränderung des CHOP INTEND-Scores[4] | **ES[4]**<br>-12,85 (8,882) vs. 12,24 (7,887) [MW (SD)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>MW Differenz = 25,09 [20,884; 29,299] p < 0,0001 | **ITT**<br>-9,20 (8,727) vs. 9,46 (8,408)<br>Nusinersen vs. BSC<br>MW Differenz = 18,66 [15,419; 21,897] p < 0,0001 | **Wird unterstützend dargestellt.** |
| **Neurologische Funktionen** | | | |
| Veränderung des HINE-Scores (Subskala 1) | **ES[4]**<br>-8,60 (7,589) vs. 5,24 (8,456) [MW (SD)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = 1,68 [1,100; 2,248] p < 0,0001 | **ITT**<br>-5,17 (6,832) vs. 4,39 (7,616)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = 1,30 [0,886; 1,708] p < 0,0001 | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| Veränderung des HINE-Scores (Subskala 3) | **ES[4]**<br>-2,30 (2,993) vs. -0,37 (2,027)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = 0,84 [0,308; 1,359] p = 0,0019 | **ITT**<br>-1,66 (2,642) vs. -0,12 (2,061)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = 0,68 [0,290; 1,062] p = 0,0006 | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| **Sicherheit: Nebenwirkungen** | | | |
| Häufigkeit von Hospitalisierungen | 5,245 [4,007; 6,865] vs. 4,782 [3,992; 5,730] [adjustierte Jahresrate (95 %-KI)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Rate Ratio = 0,912 [0,661; 1,259] p = 0,5747 | | - |

| **Dimension**<br><br>**Endpunkt** | **BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 80)**<br>***Nusinersen vs. BSC***<br>**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert** | **Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** |
|---|---|---|
| Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse | 5,430 [3,797; 7,767] vs. 4,406 [3,432; 5,656] (adjustierte Jahresrate [95 %-KI])<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Rate Ratio = 0,811 [0,525; 1,254] p = 0,3463 | - |
| UEs | 40 (98) vs. 77 (96) [n (%)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 0,99 [0,925; 1,053] p = 0,6829<br>OR: 0,64 [0,065; 6,369] p = 0,7048<br>ARR: -0,01 [-0,076; 0,050] p = 0,6831 | - |
| Therapieabbrüche aufgrund von UEs | 16 (39) vs. 13 (16) [n (%)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 0,42 [0,222; 0,780] p = 0,0062<br>OR: 0,30 [0,128; 0,719] p = 0,0068<br>ARR: -0,23 [-0,398; -0,058] p = 0,0086 | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| SUEs | 39 (95) vs. 61 (76) [n (%)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 0,80 [0,696; 0,923] p = 0,0020<br>OR: 0,16 [0,036; 0,746] p = 0,0193<br>ARR: -0,19 [-0,303; -0,075] p = 0,0012 | **Geringer Zusatznutzen** |

[1] Definiert als Beatmung von ≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder bei Notwendigkeit einer Tracheotomie

[2] Unabhängig von der Dauer der Beatmung.

[3] Die Auswertung der Endpunktkategorie „Motorik“ und „Neurologische Funktionen“ erfolgte anhand des Efficacy Set (ES). Das ES wurde gewählt, um eine größtmögliche Verfügbarkeit von Daten sicherzustellen. Die ES-Population umfasst eine Teilpopulation, die die Bewertungen an Tag 183, 302 oder 394 durchlaufen hatte. Für Responderanalysen wurde die letzte verfügbare Bewertung jedes Patienten verwendet (BSC-Gruppe: N = 37, Nusinersen-Gruppe: N = 73). Für die Bestimmung der Veränderung zu Baseline wurden verstorbene Patienten und Patienten, die aus anderen Gründen aus der Studie ausgeschieden sind, nicht berücksichtigt (N = 20 vs. N = 58).

[4] Für die Bestimmung der Veränderung zu Baseline wurden verstorbene Patienten und Patienten, die aus anderen Gründen aus der Studie ausgeschieden sind, nicht berücksichtigt (BSC-Gruppe: N = 20, Nusinersen-Gruppe: N = 58). Von den 110 Patienten im ES verstarben 29 Patienten [13 Patienten (18 %) in der Nusinersen-Gruppe und 16 Patienten (43 %) unter BSC]. Drei Patienten schieden aus der Studie aus anderen Gründen aus [2 Patienten (3 %) der Nusinersen-Gruppe und 1 Patient

| **Dimension**<br><br>**Endpunkt** | **BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 80)**<br><br>***Nusinersen vs. BSC***<br><br>**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert** | **Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** |
|---|---|---|
| (3 %) unter BSC]. Diese wurden nicht in der Analyse berücksichtigt. Der primäre Endpunkt „Responserate motorischer Meilensteine“ basiert auf den letztmöglich verfügbaren Bewertungen an Tag 183, Tag 302 oder Tag 394 und definiert das ES (Teilmenge der ITT mit mindestens einer Tag-183-Bewertung). Aufgrund des frühzeitigen Studienabschlusses sind 11 Patienten nicht Teil des ES, da sie nicht lange genug in der Studie waren (keine Tag-183-Bewertung). Aufgrund dessen ist die Verwendung des ITT-Sets nicht mit der Definition des Endpunkts vereinbar.<br><br>N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, BSC = Best Supportive Care, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion, n/a = nicht zutreffend (im Folgenden not applicable genannt), KI = Konfidenzintervall, HR = Hazard Ratio, ES = Efficacy Set, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung (im Folgenden Standard Deviation genannt), (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis<br><br>Statistische Verfahren beinhalten für binäre Variablen das OR, das RR und die ARR. Die Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse bzw. Häufigkeit von Hospitalisierungen“ basieren auf einer negativen Binomial-Regression. Endpunkte, die die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses bewerten, wurden anhand einer Cox-Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategoriale Variable beurteilt. Kontinuierliche Variablen beruhen auf Kovarianzanalyse [Analysis of covariance (ANCOVA)] adjustiert für die Behandlung.<br><br>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [7] | | |

#### 4.4.2.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Studie CHERISH

**Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen anhand der Studie CHERISH**

In der Auswertung zeigt sich ein Vorteil für Nusinersen im Vergleich zu BSC bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn. Der Zusatznutzen von Nusinersen basiert auf signifikanten Ergebnissen aus der Dimension „Morbidität“, „Lebensqualität“ und „Sicherheit“ mit den Endpunkten „Anzahl der HFMSE-Responder“, „Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient gemäß WHO“, „Veränderung des RULM-Scores“, „Veränderung des ACEND-Scores“ sowie „Häufigkeit von Hospitalisierungen“.

Für Nusinersen ergibt sich in der Zusammenfassung der Ergebnisse [erheblicher Zusatznutzen in der Dimension Morbidität; beträchtlicher Zusatznutzen in der Dimension Sicherheit] gegenüber BSC daher ein **erheblicher Zusatznutzen** für Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn. Damit zeigt sich eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens.

In Tabelle 4-253 sind die Effektschätzer für die einzelnen Endpunkte und die Einschätzung zum Zusatznutzen von Nusinersen gegenüber BSC dargestellt.

Tabelle 4-253: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie CHERISH

| **Dimension**<br><br>**Endpunkt** | **BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84)**<br><br>**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert (Nusinersen vs. BSC)** | **Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** |
|---|---|---|
| **Mortalität** | | |
| Todesfälle | Es ist kein Patient innerhalb der Studie verstorben. | - |
| Zeit bis zum Tod | Es ist kein Patient innerhalb der Studie verstorben. | - |
| **Morbidität: Motorik** | | |
| Anzahl der HFMSE-Responder | Monat 6<br>34,0 vs. 47,6 (% Responder)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 1,40 [0,867; 2,272] p = 0,1681<br>OR: 1,77 [0,815; 3,838] p = 0,1489<br>ARR: 0,14 [-0,043; 0,316] p = 0,1363<br><br>Monat 9<br>28,6 vs. 59,5<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 2,08 [1,251; 3,468] p = 0,0048<br>OR: 3,68 [1,654; 8,172] p = 0,0014<br>ARR: 0,31 [0,137; 0,482] p = 0,0004<br><br>Monat 12<br>24,0 vs. 51,1<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 2,13 [1,192; 3,821] p = 0,0107<br>OR: 3,32 [1,438; 7,672] p = 0,0050<br>ARR: 0,27 [0,102; 0,442] p = 0,0017 | **Erheblicher Zusatznutzen** |

| **Dimension**<br><br>**Endpunkt** | **BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84)**<br><br>**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert (Nusinersen vs. BSC)** | | **Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** |
|---|---|---|---|
| | Monat 15<br>26,3 vs. 56,8<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 2,17 [1,231; 3,808] p = 0,0073<br>OR: 3,70 [1,582; 8,645] p = 0,0025<br>ARR: 0,31 [0,127; 0,483] p = 0,0008 | | |
| Veränderung des HFMSE-Scores | Monat 6<br>41 (98) vs. 84 (100) [N (%)]<br>1,83 (3,263) vs. 2,23 (3,345) [MW (SD)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>LS MW Differenz = 0,37 [-0,890; 1,625] p = 0,5639<br><br>Monat 9<br>42 (100) vs.84 (100)<br>0,50 (4,157) vs. 3,23 (4,034)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>LS MW Differenz = 2,70 [1,149; 4,242] p = 0,0008<br><br>Monat 12<br>41 (98) vs. 77 (92)<br>0,44 (4,770) vs. 3,45 (4,447)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>LS MW Differenz = 2,74 [1,019; 4,461] p = 0,0020<br><br>Monat 15<br>34 (81) vs. 66 (79)<br>-0,76 (4,697) vs. 3,97 (4,855)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>LS MW Differenz = 4,42 [2,456; 6,377] p < 0,0001 | | **Wird unterstützend dargestellt.** |
| Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO | **ES[1]**<br>Monat 6<br>42 vs. 84 (N)<br>4 (10) vs. 11 (13) [n (%)]<br>*Nusinersen vs. BSC* | **ITT**<br>Monat 6<br>4 (10) vs. 11 (13)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 1,38 [0,466; 4,060] p = 0,5643 | - |

| **Dimension**<br><br>**Endpunkt** | **BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84)**<br><br>**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert (Nusinersen vs. BSC)** | | **Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** |
|---|---|---|---|
| | RR: 1,38 [0,466; 4,060] p = 0,5643<br>OR: 1,43 [0,427; 4,799] p = 0,5611<br>ARR: 0,04 [-0,079; 0,150] p = 0,5406<br><br>Monat 9<br>42 vs. 84<br>3 (7) vs. 11 (13)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 1,83 [0,540; 6,220] p = 0,3308<br>OR: 1,96 [0,516; 7,440] p = 0,3234<br>ARR: 0,06 [-0,047; 0,166] p = 0,2718<br><br>Monat 12<br>42 vs. 81<br>4 (10) vs. 13 (16)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 1,69 [0,586; 4,849] p = 0,3331<br>OR: 1,82 [0,553; 5,963] p = 0,3252<br>ARR: 0,07 [-0,054; 0,185] p = 0,2843<br><br>Monat 15<br>34 vs. 66<br>2 (6) vs. 13 (20)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 3,35 [0,801; 13,993] p = 0,0977<br>OR: 3,92 [0,831; 18,528] p = 0,0842<br>ARR: 0,14 [0,014; 0,262] p = 0,0294 | OR: 1,43 [0,427; 4,799] p = 0,5611<br>ARR: 0,04 [-0,079; 0,150] p = 0,5406<br><br>Monat 9<br>3 (7) vs. 11 (13)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 1,83 [0,540; 6,220] p = 0,3308<br>OR: 1,96 [0,516; 7,440] p = 0,3234<br>ARR: 0,06 [-0,047; 0,166] p = 0,2718<br><br>Monat 12<br>4 (10) vs. 13 (15)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 1,63 [0,564; 4,679] p = 0,3683<br>OR: 1,74 [0,530; 5,706] p = 0,3611<br>ARR: 0,06 [-0,058; 0,177] p = 0,3218<br><br>Monat 15<br>2 (5) vs. 13 (15)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 3,25 [0,769; 13,743] p = 0,1091<br>OR: 3,66 [0,786; 17,053] p = 0,0982<br>ARR: 0,11 [0,006; 0,208] p = 0,0369 | |
| Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient gemäß WHO | **ES**[1]<br>Monat 6<br>0,07 (0,558) vs. 0,14 (0,385) [MW (SD)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = 0,16 [-0,212; 0,529] p = 0,4022 | **ITT**<br>Monat 6<br>0,10 (0,545 vs. 0,15 (0,391)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = 0,11 [-0,272; 0,486] p = 0,5787 | **Geringer Zusatznutzen** |

| **Dimension**<br><br>**Endpunkt** | **BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84)**<br><br>**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert (Nusinersen vs. BSC)** | | **Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** |
|---|---|---|---|
| | Monat 9<br>-0,07 (0,558) vs. 0,15 (0,478)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = 0,45 [0,071; 0,820] p = 0,0196<br><br>Monat 12<br>-0,07 (0,513) vs. 0,21 (0,541)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = 0,53 [0,149; 0,907] p = 0,0063<br><br>Monat 15<br>-0,21 (0,538) vs. 0,21 (0,512)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = 0,80 [0,372; 1,229] p = 0,0002 | Monat 9<br>-0,07 (0,565) vs. 0,16 (0,489)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = 0,46 [0,075; 0,837] p = 0,0190<br><br>Monat 12<br>-0,08 (0,526) vs. 0,22 (0,553)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = 0,54 [0,154; 0,931] p = 0,0062<br><br>Monat 15<br>-0,21 (0,538) vs. 0,23 (0,493)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = 0,86 [0,424; 1,288] p = 0,0001 | |
| Anzahl der Patienten, die frei stehen können | **ES[1]**<br>Monat 6<br>42 vs. 84 [N]<br>1 (2) vs. 2 (2) [n (%)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 1,00 [0,093; 10,716] p = 1,000<br>OR: 1,00 [0,088; 11,354] p = 1,000<br>ARR: 0,00 [-0,056; 0,056] p = 1,000<br><br>Monat 9<br>42 vs. 84<br>1 (2) vs. 2 (2)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 1,00 [0,093; 10,716] p = 1,000<br>OR: 1,00 [0,088; 11,354] p = 1,000<br>ARR: 0,00 [-0,056; 0,056] p = 1,000 | **ITT**<br>Monat 6<br>1 (2) vs. 2 (2)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 1,00 [0,093; 10,716] p = 1,0000<br>OR: 1,00 [0,088; 11,354] p = 1,0000<br>ARR: 0,00 [-0,056; 0,056] p = 1,0000<br><br>Monat 9<br>1 (2) vs. 2 (2)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 1,00 [0,093; 10,716] p = 1,0000<br>OR: 1,00 [0,088; 11,354] p = 1,0000<br>ARR: 0,00 [-0,056; 0,056] p = 1,0000<br><br>Monat 12 | - |

| **Dimension**<br><br>**Endpunkt** | **BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84)**<br><br>**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert (Nusinersen vs. BSC)** | | **Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** |
|---|---|---|---|
| | Monat 12<br>42 vs. 81<br>1 (2) vs. 1 (1)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 0,52 [0,033; 8,084] p = 0,6393<br>OR: 0,51 [0,031; 8,405] p = 0,6395<br>ARR: -0,01 [-0,063; 0,041] p = 0,6657<br><br>Monat 15<br>34 vs. 66<br>1 (3) vs. 1 (2)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 0,52 [0,033; 7,984] p = 0,6353<br>OR: 0,51 [0,031; 8,376] p = 0,6355<br>ARR: -0,01 [-0,078; 0,050] p = 0,6622 | 1 (2) vs. 1 (1)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 0,50 [0,032; 7,797] p = 0,6209<br>OR: 0,49 [0,030; 8,098] p = 0,6212<br>ARR: -0,01 [-0,064; 0,040] p = 0,6512<br><br>Monat 15<br>1 (3) vs. 1 (2)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 0,50 [0,032; 7,797] p = 0,6209<br>OR: 0,49 [0,030; 8,098] p = 0,6212<br>ARR: -0,01 [-0,064; 0,040] p = 0,6512 | |
| Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können | **ES[1]**<br>Monat 6<br>42 vs. 84<br>2 (5) vs. 1 (1)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 0,25 [0,023; 2,679] p = 0,2520<br>OR: 0,24 [0,021; 2,737] p = 0,2510<br>ARR: -0,04 [-0,104; 0,033] p = 0,3065<br><br>Monat 9<br>42 vs. 84<br>1 (2) vs. 0 (0)<br>RR: 0,17 [0,007; 4,053] p = 0,2725<br>OR: 0,16 [0,007; 4,106] p = 0,2710<br>ARR: -0,03 [-0,086; 0,028] p = 0,3204 | **ITT**<br>Monat 6<br>2 (5) vs. 1 (1)<br>Nusinersen vs. BSC<br>RR: 0,25 [0,023; 2,679] p = 0,2520<br>OR: 0,24 [0,021; 2,737] p = 0,2510<br>ARR: -0,04 [-0,104; 0,033] p = 0,3065<br><br>Monat 9<br>1 (2) vs. 0 (0)<br>Nusinersen vs. BSC<br>RR: 0,17 [0,007; 4,053] p = 0,2725<br>OR: 0,16 [0,007; 4,106] p = 0,2710<br>ARR: -0,03 [-0,086; 0,028] p = 0,3204<br><br>Monat 12 | - |

| **Dimension**<br><br>**Endpunkt** | **BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84)**<br><br>**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert (Nusinersen vs. BSC)** | | **Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** |
|---|---|---|---|
| | Monat 12<br>42 vs. 81<br>1 (2) vs. 2 (2)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 1,04 [0,097; 11,109] p = 0,9760<br>OR: 1,04 [0,091; 11,789] p = 0,9760<br>ARR: 0,00 [-0,056; 0,058] p = 0,9759<br><br>Monat 15<br>34 vs. 66<br>0 (0) vs. 1 (2)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 1,57 [0,066; 37,475] p = 0,7815<br>OR: 1,58 [0,063; 39,828] p = 0,7811<br>ARR: 0,01 [-0,045; 0,061] p = 0,7641 | 1 (2) vs. 2 (2)<br>Nusinersen vs. BSC<br>RR: 1,00 [0,093; 10,716] p = 1,0000<br>OR: 1,00 [0,088; 11,354] p = 1,0000<br>ARR: 0,00 [-0,056; 0,056] p = 1,0000<br><br>Monat 15<br>1 (2) vs. 1 (1)<br>Nusinersen vs. BSC<br>RR: 0,50 [0,032; 7,797] p = 0,6209<br>OR: 0,49 [0,030; 8,098] p = 0,6212<br>ARR: -0,01 [-0,064; 0,040] p = 0,6512 | |
| Veränderung des RULM-Scores | Monat 6<br>41 vs. 83 [N]<br>0,78 (2,734) vs. 2,25 (3,084) [MW (SD)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = 0,50 [0,115; 0,873] p = 0,0106<br><br>Monat 9<br>42 vs. 83<br>1,14 (3,097) vs. 3,04 (3,607)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = 0,55 [0,171; 0,926] p = 0,0044<br><br>Monat 12<br>41 vs. 76<br>1,02 (3,134) vs. 3,71 (4,052)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = 0,71 [0,322; 1,104] p = 0,0003 | | **Geringer Zusatznutzen** |

| **Dimension**<br><br>**Endpunkt** | **BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84)**<br><br>**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert (Nusinersen vs. BSC)** | **Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** |
|---|---|---|
| | Monat 15<br>34 vs. 65<br>1,91 (2,906) vs. 4,38 (4,866)<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Hedges' g = 0,57 [0,151; 0,996] p = 0,0078 | |
| **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** | | |
| Veränderung des ACEND-Scores | 15 Monate[2]<br>Bewegung<br>Hedges' g = 0,64 [0,211; 1,060] p = 0,0033<br>Fortbewegung<br>Hedges' g = 0,48 [0,061; 0,902] p = 0,0248 | **Geringer Zusatznutzen** |
| Veränderung des PedsQL-Scores | Es zeigten sich signifikante Ergebnisse bei den Fragebögen der Kinder in den Bereichen Schule/Kindergarten und im sozialen Bereich, jedoch mit einer geringen Rücklaufquote an Fragebögen < 70 %. | - |

| **Dimension**<br><br>**Endpunkt** | **BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84)**<br><br>**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert (Nusinersen vs. BSC)** | **Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** |
|---|---|---|
| **Sicherheit: Nebenwirkungen** | | |
| Häufigkeit von Hospitalisierungen | 0,313 [0,165; 0,592] vs. 0,109 [0,056; 0,210] (adjustierte Jahresrate [95 %-KI])<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Rate Ratio = 0,348 [0,139; 0,870] p = 0,0239 | **Beträchtlicher Zusatznutzen** |
| Häufigkeit von schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen | 0,274 [0,127; 0,591] vs. 0,109 [0,053; 0,222]<br>(adjustierte Jahresrate [95 %-KI])<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>Rate Ratio = 0,398 [0,139; 1,138) p = 0,0857 | - |
| UEs | 42 (100) vs. 78 (93) [n (%)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 0,93 [0,872; 1,001] p = 0,0547<br>OR: 0,14 [0,008; 2,584] p = 0,1873<br>ARR: -0,06 [-0,130; 0,000] p = 0,0504 | - |
| Therapieabbrüche aufgrund von UEs | Kein Patient brach die Therapie aufgrund eines UEs ab. | - |
| SUEs | 12 (29) vs. 14 (17) [n (%)]<br>*Nusinersen vs. BSC*<br>RR: 0,58 [0,297; 1,147] p = 0,1183<br>OR: 0,50 [0,207; 1,208] p = 0,1234<br>ARR: -0,12 [-0,277; 0,039] p = 0,1402 | - |

In ITT-Analyse wurden die fehelnden Daten imputiert.

[1] Das ES ist eine Teilpopulation, die die Bewertung in Monat 15 aufweist und einen Zeitunterschied von mindestens 463 Tagen (456 plus 7-Tage-Fenster) zwischen dem Datum der ersten Dosis und dem Datenschnitt hat. Für Patienten, die verstarben oder die Studie abgebrochen haben, galt ein Zeitunterschied von mindestens 449 Tagen (456 minus 7-Tage-Fenster).

| **Dimension**<br><br>**Endpunkt** | **BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84)**<br><br>**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert (Nusinersen vs. BSC)** | **Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** |
|---|---|---|

[2] Es sind hier nur die beiden signifikanten Domänen dargestellt. Die weiteren Daten befinden sich in Abschnitt 4.3.1.3.2.27

BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT/erhobenen Population, KI = Konfidenzintervall, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, ARR = Absolute Risikoreduktion, (LS) MW = (least squares) Mittelwert, SD = Standard Deviation, WHO = World Health Organization, RULM = Revised Upper Limb Module, ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

Statistische Verfahren beinhalten für binäre Variablen das OR, das RR und die ARR. Die Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit von Hospitalisierungen“ basieren auf einer negativen Binomial-Regression. Endpunkte, die die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses bewerten, wurden anhand einer stratifizierten Cox-Regression beurteilt. Kontinuierliche Variablen beruhen auf strukturierten Kovarianzanalysen.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

#### 4.4.2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens - Patienten mit 5q-assozierter SMA

**Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen für Patienten mit 5q-assoziierter SMA**

In der Auswertung zeigen sich statistisch signifikante Vorteile für Nusinersen bei Patienten mit infantiler SMA und Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn. Der Zusatznutzen von Nusinersen basiert auf signifikanten Ergebnissen in den Dimensionen „Mortalität“, „Morbidität“ „Lebensqualität“ und „Sicherheit“. Für Nusinersen ergibt sich in der Zusammenfassung der Ergebnisse daher ein **erheblicher Zusatznutzen** für Patienten mit 5q-assoziierter SMA. Damit zeigt sich eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens.

### 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 4-254: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|
| Patienten mit infantiler SMA | Erheblicher Zusatznutzen |
| Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn | 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 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.*

Es wurden nur randomisierte kontrollierte Studien oder eine nicht randomisierte, einarmige Studie für die Nutzenbewertung von Nusinersen herangezogen.

Es liegt lediglich für infantile SMA Patienten und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn Evidenz aus direkt vergleichenden RCTs vor (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1). Für die Herleitung des Zusatznutzens im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

Für die Fragestellungen der Patienten mit einer präsymptomatischen SMA existiert keine RCT, die zur Herleitung eines Zusatznutzens geeignet ist.

Es ist jedoch auf Basis der durchgeführten Studien mit Nusinersen, die unter anderem einarmige Studien und nicht kontrollierte vergleichende Studien umfassen, eine breite Zulassung für die Anwendung von Nusinersen bei Patienten mit 5q-assoziierter SMA erteilt worden.

Um den Nutzen bei allen Patientengruppen umfassend darzulegen, werden die Ergebnisse einer nicht randomisierten, einarmigen Studie (NURTURE) im Abschnitt „Weitere Untersuchungen“ supportiv dargestellt. Die NURTURE-Studie zeigt den Behandlungserfolg bei Patienten mit präsymptomatischer SMA. Die SMA-Erkrankung wurde bei diesen Patienten anhand eines genetischen Tests der 5q-Mutation vor Symptombeginn festgestellt.

Zwar haben Daten aus nicht randomisierten, nicht kontrollierten Studien naturgemäß eine geringere Validität und Ergebnissicherheit als RCTs (Abschnitt 4.4.1); allerdings können in einer sehr seltenen Erkrankung wie der SMA mit kleinen Stichproben zusätzliche Daten aus Studien mit geringerem Evidenzgrad im Kontext der Gesamtdatenlage durchaus helfen, die beobachteten Effekte zu unterstützen bzw. zusätzliche Informationen zu liefern.

Patienten, die keine SMA-Symptome vorweisen aber eine 5q-Mutation aufweisen, werden zudem aktuell nicht therapiert. Somit wäre eine Durchführung einer randomisierten Studie in dieser Therapiesituation unmöglich bzw. unangemessen, da sich kein Vergleichsarm aus der aktuellen Versorgungssituation ergibt.

### 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.*

Nicht zutreffend.

### 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[13],

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*

Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende 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[15]) 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[16]) 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.

[14] *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.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

## 4.6 Liste der eingeschlossenen 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).*

| **Studie** | **Registereintäge [Quelle]** | **Studienberichte**<br><br>**[Quelle]** |
|---|---|---|
| ENDEAR (CS3B) | Cliniclatrials.gov [47]<br><br>ICTRP [48; 49]<br><br>EU-CTR [50] | [55] |
| CHERISH (CS4) | Cliniclatrials.gov [51]<br><br>ICTRP [52; 53]<br><br>EU-CTR [54] | [56] |
| NURTURE (232SM201) | Clinicaltrials.gov [60]<br><br>ICTRP [61]<br><br>EU-CTR [62] | [18] |

## 4.7 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), 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. Biogen Idec Ltd 2017. Fachinformation Spinraza Stand: Mai 2017.

2. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV) 2016. *Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen* [Online]. Verfügbar unter: http://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/35a.html.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss 2016. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses* [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1331/VerfO_2016-10-20_iK-2017-01-20.pdf.

4. Wang, C. H., Finkel, R. S., Bertini, E. S., Schroth, M., Simonds, A., Wong, B., Aloysius, A., Morrison, L., Main, M., Crawford, T. O. & Trela, A. 2007. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *Journal of child neurology,* 22**,** 1027-49.

5. Bertini, E., Burghes, A. H., Bushby, K., Estournet-Mathiaud, B., Finkel, R. S., Hughes, R. A. C., Iannaccone, S. T., Melki, J., Mercuri, E. & Muntoni, F. 2005. 134th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Treatment of Spinal Muscular Atrophy11–13 February 2005Naarden, The Netherlands. *Neuromuscular Disord,* 15**,** 802-16.

6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2015. *Allgemeine Methoden. Version 4.2* [Online]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.

7. Biogen GmbH 2017. Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA – ENDEAR (CS3B).

8. Glanzman, A. M., McDermott, M. P., Montes, J., Martens, W. B., Flickinger, J., Riley, S., Quigley, J., Dunaway, S., O'Hagen, J., Deng, L., Chung, W. K., Tawil, R., Darras, B. T., Yang, M., Sproule, D., De Vivo, D. C., Kaufmann, P. & Finkel, R. S. 2011. Validation of the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND). *Pediatric physical therapy : the official publication of the Section on Pediatrics of the American Physical Therapy Association,* 23**,** 322-6.

9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2016. *Entwurf Allgemeine Methoden. Version 5.0* [Online]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.

10. Kleist, P. Vorsicht bei Subgruppenanalysen![Caution with subgroup analyses!]. Schweiz Med Forum, 2007. 794-9.

11. Biogen GmbH 2017. Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA – CHERISH (CS4).

12. O'Hagen, J. M., Glanzman, A. M., McDermott, M. P., Ryan, P. A., Flickinger, J., Quigley, J., Riley, S., Sanborn, E., Irvine, C., Martens, W. B., Annis, C., Tawil, R., Oskoui, M., Darras, B. T., Finkel, R. S. & De Vivo, D. C. 2007. An expanded version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients. *Neuromuscular disorders : NMD,* 17**,** 693-7.

13. Glanzman, A. M., O'Hagen, J. M., McDermott, M. P., Martens, W. B., Flickinger, J., Riley, S., Quigley, J., Montes, J., Dunaway, S., Deng, L., Chung, W. K., Tawil, R., Darras, B. T., De Vivo, D. C., Kaufmann, P. & Finkel, R. S. 2011. Validation of the Expanded Hammersmith Functional Motor Scale in spinal muscular atrophy type II and III. *Journal of child neurology,* 26**,** 1499-507.

14. Mercuri, E., Finkel, R., Montes, J., Mazzone, E. S., Sormani, M. P., Main, M., Ramsey, D., Mayhew, A., Glanzman, A. M., Dunaway, S., Salazar, R., Pasternak, A., Quigley, J., Pane, M., Pera, M. C., Scoto, M., Messina, S., Sframeli, M., Vita, G. L., D'Amico, A., van den Hauwe, M., Sivo, S., Goemans, N., Kaufmann, P., Darras, B. T., Bertini, E., Muntoni, F. & De Vivo, D. C. 2016. Patterns of disease progression in type 2 and 3 SMA: Implications for clinical trials. *Neuromuscular disorders : NMD,* 26**,** 126-31.

15. World Health Organization (WHO) 2006. WHO Motor Development Study: windows of achievement for six gross motor development milestones. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992). Supplement,* 450**,** 86-95.

16. Wijnhoven, T. M., de Onis, M., Onyango, A. W., Wang, T., Bjoerneboe, G. E., Bhandari, N., Lartey, A. & al Rashidi, B. 2004. Assessment of gross motor development in the WHO Multicentre Growth Reference Study. *Food and nutrition bulletin,* 25**,** S37-45.

17. Matsumoto, H., Clayton-Krasinski, D. A., Klinge, S. A., Gomez, J. A., Booker, W. A., Hyman, J. E., Roye, D. P., Jr. & Vitale, M. G. 2011. Development and initial validation of the assessment of caregiver experience with neuromuscular disease. *Journal of pediatric orthopedics,* 31**,** 284-92.

18. Biogen Idec Ltd 2016. Studienbericht NURTURE (232SM201).

19. De Sanctis, R., Coratti, G., Pasternak, A., Montes, J., Pane, M., Mazzone, E. S., Young, S. D., Salazar, R., Quigley, J., Pera, M. C., Antonaci, L., Lapenta, L., Glanzman, A. M., Tiziano, D., Muntoni, F., Darras, B. T., De Vivo, D. C., Finkel, R. & Mercuri, E. 2016. Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. *Neuromuscular disorders : NMD,* 26**,** 754-9.

20. Gemeinsamer Bundesausschuss 2017. Niederschrift zum Beratungsgespräch Beratungsanforderung 2016-B-174.

21. Ionis Pharmaceuticals Inc. 2016. Studienprotokoll ENDEAR.

22. Ionis Pharmaceuticals Inc. 2016. Statistischer Analyseplan ENDEAR.

23. ISIS Pharmaceuticals Inc. 2014. Studienprotokoll CHERISH.

24. ISIS Pharmaceuticals Inc. 2016. Statistischer Analyseplan CHERISH.

25. Sansone, V. A., Racca, F., Ottonello, G., Vianello, A., Berardinelli, A., Crescimanno, G. & Casiraghi, J. L. 2015. 1st Italian SMA Family Association Consensus Meeting: Management and recommendations for respiratory involvement in spinal muscular atrophy (SMA) types I-III, Rome, Italy, 30-31 January 2015. *Neuromuscular disorders : NMD,* 25**,** 979-89.

26. Gregoretti, C., Ottonello, G., Chiarini Testa, M. B., Mastella, C., Rava, L., Bignamini, E., Veljkovic, A. & Cutrera, R. 2013. Survival of patients with spinal muscular atrophy type 1. *Pediatrics,* 131**,** e1509-14.

27. Cobben, J. M., Lemmink, H. H., Snoeck, I., Barth, P. A., van der Lee, J. H. & de Visser, M. 2008. Survival in SMA type I: a prospective analysis of 34 consecutive cases. *Neuromuscular disorders : NMD,* 18**,** 541-4.

28. Farrar, M. A., Vucic, S., Johnston, H. M., du Sart, D. & Kiernan, M. C. 2013. Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy. *The Journal of pediatrics,* 162**,** 155-9.

29. Finkel, R. S., McDermott, M. P., Kaufmann, P., Darras, B. T., Chung, W. K., Sproule, D. M., Kang, P. B., Foley, A. R., Yang, M. L., Martens, W. B., Oskoui, M., Glanzman, A. M., Flickinger, J., Montes, J., Dunaway, S., O'Hagen, J., Quigley, J., Riley, S., Benton, M., Ryan, P. A., Montgomery, M., Marra, J., Gooch, C. & De Vivo, D. C. 2014. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology,* 83**,** 810-7.

30. Finkel, R. S., Sejersen, T., Mercuri, E. & Group, E. S. W. S. 2017. 218th ENMC International Workshop:: Revisiting the consensus on standards of care in SMA Naarden, The Netherlands, 19–21 February 2016. *Neuromuscular Disord*.

31. Haataja, L., Mercuri, E., Regev, R., Cowan, F., Rutherford, M., Dubowitz, V. & Dubowitz, L. 1999. Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age. *The Journal of pediatrics,* 135**,** 153-61.

32. Romeo, D. M., Cioni, M., Scoto, M., Mazzone, L., Palermo, F. & Romeo, M. G. 2008. Neuromotor development in infants with cerebral palsy investigated by the Hammersmith Infant Neurological Examination during the first year of age. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society,* 12**,** 24-31.

33. Glanzman, A. M., Mazzone, E., Main, M., Pelliccioni, M., Wood, J., Swoboda, K. J., Scott, C., Pane, M., Messina, S., Bertini, E., Mercuri, E. & Finkel, R. S. 2010. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. *Neuromuscular disorders : NMD,* 20**,** 155-61.

34. Montes, J., Glanzman, A. M., Mazzone, E. S., Martens, W. B., Dunaway, S., Pasternak, A., Riley, S. O., Quigley, J., Pandya, S., De Vivo, D. C., Kaufmann, P., Chiriboga, C. A., Finkel, R. S., Tennekoon, G. I., Darras, B. T., Pane, M., Mercuri, E. & McDermott, M. P. 2015. Spinal muscular atrophy functional composite score: A functional measure in spinal muscular atrophy. *Muscle & nerve,* 52**,** 942-7.

35. Krosschell, K. J., Maczulski, J. A., Crawford, T. O., Scott, C. & Swoboda, K. J. 2006. A modified Hammersmith functional motor scale for use in multi-center research on spinal muscular atrophy. *Neuromuscular disorders : NMD,* 16**,** 417-26.

36. Finkel, R., Bertini, E., Muntoni, F. & Mercuri, E. 2015. 209th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy 7-9 November 2014, Heemskerk, The Netherlands. *Neuromuscular disorders : NMD,* 25**,** 593-602.

37. Pera, M. C., Coratti, G., Forcina, N., Mazzone, E. S., Scoto, M., Montes, J., Pasternak, A., Mayhew, A., Messina, S., Sframeli, M., Main, M., Lofra, R. M., Duong, T., Ramsey, D., Dunaway, S., Salazar, R., Fanelli, L., Civitello, M., de Sanctis, R., Antonaci, L., Lapenta, L., Lucibello, S., Pane, M., Day, J., Darras, B. T., De Vivo, D. C., Muntoni, F., Finkel, R. & Mercuri, E. 2017. Content validity and clinical meaningfulness of the HFMSE in spinal muscular atrophy. *BMC neurology,* 17**,** 39.

38. Swoboda, K. J., Scott, C. B., Crawford, T. O., Simard, L. R., Reyna, S. P., Krosschell, K. J., Acsadi, G., Elsheik, B., Schroth, M. K., D'Anjou, G., LaSalle, B., Prior, T. W., Sorenson, S. L., Maczulski, J. A., Bromberg, M. B., Chan, G. M. & Kissel, J. T. 2010. SMA CARNI-VAL trial part I: double-blind, randomized, placebo-controlled trial of L-carnitine and valproic acid in spinal muscular atrophy. *PloS one,* 5**,** e12140.

39. Mazzone, E. S., Mayhew, A., Montes, J., Ramsey, D., Fanelli, L., Young, S. D., Salazar, R., De Sanctis, R., Pasternak, A., Glanzman, A., Coratti, G., Civitello, M., Forcina, N., Gee, R., Duong, T., Pane, M., Scoto, M., Pera, M. C., Messina, S., Tennekoon, G., Day, J. W., Darras, B. T., De Vivo, D. C., Finkel, R., Muntoni, F. & Mercuri, E. 2016. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. *Muscle & nerve.*

40. Mazzone, E., Bianco, F., Martinelli, D., Glanzman, A. M., Messina, S., De Sanctis, R., Main, M., Eagle, M., Florence, J., Krosschell, K., Vasco, G., Pelliccioni, M., Lombardo, M., Pane, M., Finkel, R., Muntoni, F., Bertini, E. & Mercuri, E. 2011. Assessing upper limb function in nonambulant SMA patients: development of a new module. *Neuromuscular disorders : NMD,* 21**,** 406-12.

41. SMA-Patientenregister-Newsletter 2017. Ausgabe Nr. 07.

42. Gemeinsamer Bundesausschuss 2016. *Nutzenberwertung Lumacaftor/Ivacaftor* [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1401/2016-06-02_AM-RL-XII_Lmacaftor-Ivacaftor_D-204_Addendum.pdf.

43. Varni, J. W., Seid, M. & Rode, C. A. 1999. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Medical care,* 37**,** 126-39.

44. Iannaccone, S. T., Hynan, L. S., Morton, A., Buchanan, R., Limbers, C. A. & Varni, J. W. 2009. The PedsQL in pediatric patients with Spinal Muscular Atrophy: feasibility, reliability, and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales and Neuromuscular Module. *Neuromuscular disorders : NMD,* 19**,** 805-12.

45. Dunaway, S., Montes, J., Montgomery, M., Battista, V., Koo, B., Marra, J., De Vivo, D. C., Hynan, L. S., Iannaccone, S. T. & Kaufmann, P. 2010. Reliability of telephone administration of the PedsQL Generic Quality of Life Inventory and Neuromuscular Module in spinal muscular atrophy (SMA). *Neuromuscular disorders : NMD,* 20**,** 162-5.

46. Gemeinsamer Bundesausschuss 2015. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ataluren* [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2252/2015-05-21_AM-RL-XII_Ataluren_2012-01-D-149_BAnz.pdf.

47. Clinicaltrials-Registereintrag Ionis Pharmaceuticals, I. 2014. A Study to Assess the Efficacy and Safety of IONIS-SMN Rx in Infants With Spinal Muscular Atrophy (ENDEAR). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02193074.

48. ICTRP-Registereintrag EUCTR2013-004422-29-IT 2014. A controlled clinical study to assess the effectiveness and safety of ISIS 396443 in patients with infantile-onset Spinal Muscular Atrophy (ENDEAR). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004422-29.

49. ICTRP-Registereintrag NCT02193074 2014. A Study to Assess the Efficacy and Safety of IONIS-SMN Rx in Infants With Spinal Muscular Atrophy (ENDEAR). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02193074.

50. EU-CTR-Registereintrag Isis Pharmaceuticals, I. 2014. EudraCT Number: 2013-004422-29; A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients with Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy (ENDEAR).

51. Clinicaltrials-Registereintrag Ionis Pharmaceuticals, I. 2014. A Study to Assess the Efficacy and Safety of IONIS-SMN Rx in Patients With Later-onset Spinal Muscular Atrophy (CHERISH). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02292537.

52. ICTRP-Registereintrag EUCTR2014-001947-18-DE 2014. A controlled clinical study to assess the effectiveness and safety of ISIS 396443 in patients with later-onset Spinal Muscular Atrophy (CHERISH). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001947-18.

53. ICTRP-Registereintrag NCT02292537 2014. A Study to Assess the Efficacy and Safety of IONIS-SMN Rx in Patients With Later-onset Spinal Muscular Atrophy (CHERISH). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02292537.

54. EU-CTR-Registereintrag Ionis Pharmaceuticals, I. 2014. EudraCT Number: 2014-001947-18; A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients with Later-onset Spinal MuscularAtrophy (CHERISH).

55. Ionis Pharmaceuticals Inc. 2017. Studienbericht ENDEAR (CS3B).

56. Ionis Pharmaceuticals Inc. 2017. Studienbericht CHERISH (CS4).

57. Matsuzawa, J., Matsui, M., Konishi, T., Noguchi, K., Gur, R. C., Bilker, W. & Miyawaki, T. 2001. Age-related volumetric changes of brain gray and white matter in healthy infants and children. *Cerebral cortex,* 11**,** 335-42.

58. Thomas, N. H. & Dubowitz, V. 1994. The natural history of type I (severe) spinal muscular atrophy. *Neuromuscular disorders : NMD,* 4**,** 497-502.

59. Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012. S1-Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Diagnostische Liquorpunktion.

60. clinicaltrials-Registereintrag Biogen; Ionis Pharmaceuticals, I. 2015. A Study of Multiple Doses of Nusinersen (ISIS 396443) Delivered to Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (NURTURE). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02386553.

61. ICTRP-Registereintrag NCT02386553 2015. A Study of Multiple Doses of Nusinersen (ISIS 396443) Delivered to Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (NURTURE). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02386553.

62. EU-CTR-Registereintrag Biogen Idec Research Limited 2015. EudraCT Number: 2014-002098-12; An Open-Label Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Subjects With Genetically Diagnosed and Presymptomatic SMA (NURTURE).

63. Chien, Y. H., Lee, N. C., Thurberg, B. L., Chiang, S. C., Zhang, X. K., Keutzer, J., Huang, A. C., Wu, M. H., Huang, P. H., Tsai, F. J., Chen, Y. T. & Hwu, W. L. 2009. Pompe disease in infants: improving the prognosis by newborn screening and early treatment. *Pediatrics,* 124**,** e1116-25.

64. Prior, T. W. 2010. Perspectives and diagnostic considerations in spinal muscular atrophy. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics,* 12**,** 145-52.

65. Swoboda, K. J., Prior, T. W., Scott, C. B., McNaught, T. P., Wride, M. C., Reyna, S. P. & Bromberg, M. B. 2005. Natural history of denervation in SMA: relation to age, SMN2 copy number, and function. *Annals of neurology,* 57**,** 704-12.

66. Schafer, J. L. 1997. *Analysis of incomplete multivariate data*, CRC press.

## Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

*Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):*

| | |
|---|---|
| **Datenbankname** | EMBASE |
| **Suchoberfläche** | Ovid |
| **Datum der Suche** | 08.12.2010 |
| **Zeitsegment** | 1980 to 2010 week 50 |
| **Suchfilter** | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity |

| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
|---|---|---|
| 1 | Meglitinide/ | 848 |
| 2 | Nateglinide/ | 1686 |
| 3 | Repaglinide/ | 2118 |
| 4 | (glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti. | 1069 |
| 5 | (starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti. | 32 |
| 6 | (105816-04-4 or 135062-02-1).rn. | 2854 |
| 7 | or/1-6 | 3467 |
| 8 | Diabetes mellitus/ | 224164 |
| 9 | Non Insulin dependent Diabetes mellitus/ | 91081 |
| 10 | (diabet* or niddm or t2dm).ab,ti. | 379777 |
| 11 | or/8-10 | 454517 |
| 12 | (random* or double-blind*).tw. | 650136 |
| 13 | placebo*.mp. | 243550 |
| 14 | or/12-13 | 773621 |
| 15 | and/7,11,14 | 719 |

[17] 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 | |
| Suchoberfläche | PubMed | |
| Datum der Suche | 08.05.2017 | |
| Zeitsegment | keine Einschränkung | |
| Suchfilter | kein Filter | |
| **Zeile** | **Suche** | **Treffer** |
| #1 | Nusinersen OR (ISIS 396443) OR ISIS-SMN OR IONIS-SMN OR BIIB058 | 16 |

| | | |
|---|---|---|
| Datenbankname | Cochrane Library | |
| Suchoberfläche | Cochrane Library | |
| Datum der Suche | 08.05.2017 | |
| Zeitsegment | Keine Einschränkung | |
| Suchfilter | nur klinische Studien [Trials] | |
| | | |
| **Zeile** | **Suche** | **Treffer** |
| #1 | Nusinersen OR (ISIS 396443) OR ISIS-SMN OR IONIS-SMN OR BIIB058 | 4 |

| | |
|---|---|
| All Results | 4 |
| Cochrane Reviews | 2 |
| Other Reviews | 0 |
| **Trials** | **1** |
| Methods Studies | 0 |
| Technology Assessments | 1 |
| Economic Evaluations | 0 |
| Cochrane Groups | 0 |

| | | |
|---|---|---|
| Datenbankname | EMBASE | |
| Suchoberfläche | Elsevier | |
| Datum der Suche | 08.05.2017 | |
| Zeitsegment | Keine Einschränkung | |
| Suchfilter | kein Filter | |
| **Zeile** | **Suche** | **Treffer** |
| #1 | Nusinersen OR (ISIS 396443) OR ISIS-SMN OR IONIS-SMN OR BIIB058 | 45 |

## Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

## Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

## Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die Suche aus Abschnitt 4-A1 ist ebenfalls geeignet, Publikationen für weitere Untersuchungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel zu identifizieren.

## Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

*Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern 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 jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:*

| | |
|---|---|
| **Studienregister** | clinicaltrials.gov |
| **Internetadresse** | http://www.clinicaltrials.gov |
| **Datum der Suche** | 08.12.2010 |
| **Suchstrategie** | (Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE] |
| **Treffer** | 23 |

## Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|---|---|
| **Studienregister** | clinicaltrials.gov |
| **Internetadresse** | https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced |
| **Datum der Suche** | 08.05.2017 |
| **Suchstrategie** | Nusinersen OR (ISIS 396443) OR ISIS-SMN OR IONIS-SMN OR BIIB058 |
| **Treffer** | 11 |

| | |
|---|---|
| **Studienregister** | ICTRP |
| **Internetadresse** | http://apps.who.int/trialsearch/ |
| **Datum der Suche** | 08.05.2017 |
| **Suchstrategie** | Nusinersen OR (ISIS 396443) OR ISIS-SMN OR IONIS-SMN OR BIIB058 |
| **Treffer** | 34 Treffer für 13 Studien |

| | |
|---|---|
| **Studienregister** | EU-CTR |
| **Internetadresse** | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search |
| **Datum der Suche** | 08.05.2017 |
| **Suchstrategie** | Nusinersen OR (ISIS 396443) OR ISIS-SMN OR IONIS-SMN OR BIIB058 |
| **Treffer** | 7 |

| | |
|---|---|
| **Studienregister** | PharmNet.Bund |
| **Internetadresse** | https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html |
| **Datum der Suche** | 08.05.2017 |
| **Suchstrategie** | Active Substance: Nusinersen OR (ISIS 396443) OR ISIS-SMN OR IONIS-SMN OR BIIB058 |
| **Treffer** | 0 |

### Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

### Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

### Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die Suche aus Abschnitt 4-B1 ist ebenfalls geeignet, Studien für weitere Untersuchungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel zu identifizieren.

## Anhang 4-C: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

*Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien 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

In der bibliografischen Literaturrecherche wurden keine Studien im Volltext ausgeschlossen.

### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

### Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

### Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

In der bibliografischen Literaturrecherche wurden keine Studien im Volltext ausgeschlossen.

## Anhang 4-D: 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-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Nummer | Register ID | Titel | Jahr | Ausschlusskriterium erfüllt |
|---|---|---|---|---|
| 1 | clinicaltrials.gov NCT01494701 | An Open-label Safety, Tolerability, and Dose-range Finding Study of ISIS SMNRx in Patients Muscular With Spinal Atrophy (SMNRx) | 2011 | A2 |
| 2 | clinicaltrials.gov NCT01703988 | An Open-label Safety, Tolerability and Dose-range Finding Study of Multiple Doses Patient With Spinal Muscular Atrophy (SMNRx - CS2) of ISIS SMNRx in | 2012 | A2 |
| 3 | clinicaltrials.gov NCT01780246 | An Open-label Safety and Tolerability Study of ISIS SMNRx in Patients With Spinal Muscular Previously Participated in Nusinersen-CS1 | 2013 | A2 |
| 4 | clinicaltrials.gov NCT01839656 | A Study to Assess the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of IONIS SMNRx in Infants With Spinal Muscular Atrophy | 2013 | A2 |
| 5 | clinicaltrials.gov NCT02052791 | An Open-label Safety and Tolerability Study of IONIS SMNRx in Patients With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in IONIS SMNRx-CS2 or IONIS SMNRx-CS10 | 2014 | A2 |
| 6 | clinicaltrials.gov NCT02193074 | A Study to Assess the Efficacy and Safety of IONIS-SMN Rx in Infants With Spinal Muscular Atrophy (ENDEAR) | 2014 | eingeschlossen |
| 7 | clinicaltrials.gov NCT02292537 | A Study to Assess the Efficacy and Safety of IONIS-SMN Rx in Patients With Later-onset Spinal Muscular Atrophy (CHERISH) | 2014 | eingeschlossen |
| 8 | clinicaltrials.gov NCT02386553 | A Study of Multiple Doses of Nusinersen (ISIS 396443) Delivered to Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (NURTURE) | 2015 | A2 |
| 9 | clinicaltrials.gov NCT02462759 | A Study to Assess the Safety and Tolerability of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA). (EMBRACE) | 2015 | A3 |

| Nummer | Register ID | Titel | Jahr | Ausschlusskriterium erfüllt |
|---|---|---|---|---|
| 10 | clinicaltrials.gov NCT02594124 | An Open-Label Study (SHINE) for Patients With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Who Participated in Studies With IONIS-SMNRx | 2015 | A2 |
| 11 | clinicaltrials.gov NCT02865109 | Expanded Access Program (EAP) for Nusinersen in Participants With Infantile-onset (Consistent With Type 1) Spinal Muscular Atrophy (SMA) | 2016 | A2 |
| 12 | ICTRP NCT01780246 | An Open-label Study to Assess the Safety and Tolerability of a Single Intrathecal Dose of Nusinersen in Patients With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in Nusinersen-CS1 | 2013 | A2 |
| 13 | ICTRP NCT01703988 | An Open-Label, Dose Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability and Dose-Range Finding of Multiple Doses of Nusinersen Delivered Intrathecally to Patients With Spinal Muscular Atrophy | 2012 | A2 |
| 14 | ICTRP DRKS00011547 | Expanded Access Program to provide Nusinersen to Patients with infantile-onset spinal muscular atrophy (SMA) | 2017 | A2 |
| 15 | ICTRP EUCTR2014-003657-33-DE | A phase 2, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study to assess the safety and tolerability and explore the efficacy of Nusinersen (BIIB058) administered intrathecally in subjects with spinal muscular atrophy who are not eligible to participate in the clinical studies (EMBRACE) | 2015 | A3 |
| 16 | ICTRP EUCTR2015-001870-16-DE | An Open-label Extension Study for Patients with Spinal Muscular Atrophy who Previously Participated in Investigational Studies of ISIS 396443 (SHINE) | 2015 | A3 |
| 17 | ICTRP EUCTR2017-000327-27 | An Open-Label, Dose Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability and Dose-Range Finding of Multiple Doses of Nusinersen Delivered Intrathecally to Patients With Spinal Muscular Atrophy | 2017 | A2 |
| 18 | ICTRP NCT01494701 | An Open-label, Escalating Dose Study to Assess the Safety, Tolerability and Dose-range Finding of a Single Intrathecal Dose of Nusinersen in Patients With Spinal Muscular Atrophy | 2011 | A2 |
| 19 | ICTRP NCT01839656 | A Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of Nusinersen Delivered Intrathecally to Patients With Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy | 2013 | A2 |
| 20 | ICTRP NCT02193074 | A Study to Assess the Efficacy and Safety of IONIS-SMN Rx in Infants With Spinal Muscular Atrophy (ENDEAR) | 2014 | eingeschlossen |

| Nummer | Register ID | Titel | Jahr | Ausschlusskriterium erfüllt |
|---|---|---|---|---|
| 21 | ICTRP NCT02292537 | A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of Nusinersen Administered Intrathecally in Patients With Later-onset Spinal Muscular Atrophy (CHERISH) | 2014 | eingeschlossen |
| 22 | ICTRP NCT02386553 | An Open-Label Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of Nusinersen Delivered Intrathecally to Subjects With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy. | 2015 | A2 |
| 23 | ICTRP NCT02865109 | Expanded Access Program (EAP) to Provide Nusinersen to Patients With Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy (SMA) | 2017 | A2 |
| 24 | ICTRP NCT02052791 | An Open-label Study to Assess the Safety and Tolerability of Nusinersen in Patients With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in 396443-CS2 or 396443-CS10 | 2014 | A2 |
| 25 | EU-CTR 2013-004422-29 | A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients with Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy (ENDEAR) | 2014 | eigeschlossen |
| 26 | EU-CTR 2014-001947-18 | A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients with Later-onset Spinal Muscular Atrophy (CHERISH) | 2014 | eingeschlossen |
| 27 | EU-CTR 2014-002098-12 | An Open-Label Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of Nusinersen Delivered Intrathecally to Subjects With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (NURTURE) | 2015 | A2 |
| 28 | EU-CTR 2014-003657-33 | A phase 2, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study to assess the safety and tolerability and explore the efficacy of Nusinersen (BIIB058) administered intrathecally in subjects with spinal muscular atrophy who are not eligible to participate in the clinical studies Nusinersen-CS3B or Nusinersen-CS4 (EMBRACE) | 2015 | A3 |
| 29 | EU-CTR 2015-001870-16 | An Open-label Extension Study for Patients with Spinal Muscular Atrophy who Previously Participated in Investigational Studies of Nusinersen (SHINE) | 2015 | A3 |
| 30 | EU-CTR 2017-000327-27 | An Open-Label, Dose Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability and Dose-Range Finding of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered | 2017 | A2 |

| Nummer | Register ID | Titel | Jahr | Ausschlusskriterium erfüllt |
|---|---|---|---|---|
| | | Intrathecally to Patients With Spinal Muscular Atrophy | | |
| 31 | EU-CTR 2017-000621-12 | A Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of Nusinersen Delivered Intrathecally to Patients With Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy | 2017 | A2 |

## Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

## Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

## Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

| Nummer | Register ID | Titel | Jahr | Einschlusskriterium nicht erfüllt |
|---|---|---|---|---|
| 1 | clinicaltrials.gov NCT01494701 | An Open-label Safety, Tolerability, and Dose-range Finding Study of ISIS SMNRx in Patients Muscular With Spinal Atrophy (SMNRx) | 2011 | E1a |
| 2 | clinicaltrials.gov NCT01703988 | An Open-label Safety, Tolerability and Dose-range Finding Study of Multiple Doses Patient With Spinal Muscular Atrophy (SMNRx - CS2) of ISIS SMNRx in | 2012 | E1a |
| 3 | clinicaltrials.gov NCT01780246 | An Open-label Safety and Tolerability Study of ISIS SMNRx in Patients With Spinal Muscular Atrophy Previously Participated in Nusinersen-CS1 | 2013 | E1a |
| 4 | clinicaltrials.gov NCT01839656 | A Study to Assess the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of IONIS SMNRx in Infants With Spinal Muscular Atrophy (CS3A) | 2013 | E1a |
| 5 | clinicaltrials.gov NCT02052791 | An Open-label Safety and Tolerability Study of IONIS SMNRx in Patients With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in IONIS SMNRx-CS2 or IONIS SMNRx-CS10 | 2014 | E1a |
| 6 | clinicaltrials.gov NCT02193074 | A Study to Assess the Efficacy and Safety of IONIS-SMN Rx in Infants With Spinal Muscular Atrophy (ENDEAR) | 2014 | E1a |
| 7 | clinicaltria.gov NCT02292537 | A Study to Assess the Efficacy and Safety of IONIS-SMN Rx in Patients With Later-onset Spinal Muscular Atrophy (CHERISH) | 2014 | E1a |

| Nummer | Register ID | Titel | Jahr | Einschlusskriterium nicht erfüllt |
|---|---|---|---|---|
| 8 | clinicaltrials.gov NCT02386553 | A Study of Multiple Doses of Nusinersen (ISIS 396443) Delivered to Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (NURTURE) | 2015 | eingeschlossen |
| 9 | clinicaltrials.gov NCT02462759 | A Study to Assess the Safety and Tolerability of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA). (EMBRACE) | 2015 | E1a |
| 10 | clinicaltrials.gov NCT02594124 | An Open-Label Study (SHINE) for Patients With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Who Participated in Studies With IONIS-SMNRx | 2015 | E1a |
| 11 | clinicaltrials.gov NCT02865109 | Expanded Access Program (EAP) for Nusinersen in Participants With Infantile-onset (Consistent With Type 1) Spinal Muscular Atrophy (SMA) | 2016 | E1a |
| 12 | ICTRP NCT01780246 | An Open-label Study to Assess the Safety and Tolerability of a Single Intrathecal Dose of Nusinersen in Patients With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in Nusinersen-CS1 | 2013 | E1a |
| 13 | ICTRP NCT01703988 | An Open-Label, Dose Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability and Dose-Range Finding of Multiple Doses of Nusinersen Delivered Intrathecally to Patients With Spinal Muscular Atrophy | 2012 | E1a |
| 14 | ICTRP DRKS00011547 | Expanded Access Program to provide Nusinersen to Patients with infantile-onset spinal muscular atrophy (SMA) | 2017 | E1a |
| 15 | ICTRP EUCTR2014-003657-33-DE | A phase 2, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study to assess the safety and tolerability and explore the efficacy of Nusinersen (BIIB058) administered intrathecally in subjects with spinal muscular atrophy who are not eligible to participate in the clinical studies (EMBRACE) | 2015 | E1a |
| 16 | ICTRP EUCTR2015-001870-16-DE | An Open-label Extension Study for Patients with Spinal Muscular Atrophy who Previously Participated in Investigational Studies of ISIS 396443 | 2015 | E1a |
| 17 | ICTRP EUCTR2017-000327-27 | An Open-Label, Dose Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability and Dose-Range Finding of Multiple Doses of Nusinersen Delivered Intrathecally to Patients With Spinal Muscular Atrophy | 2017 | E1a |
| 18 | ICTRP NCT01494701 | An Open-label, Escalating Dose Study to Assess the Safety, Tolerability and Dose-range Finding of a Single Intrathecal Dose of Nusinersen in Patients With Spinal Muscular Atrophy | 2011 | E1a |

| Nummer | Register ID | Titel | Jahr | Einschlusskriterium nicht erfüllt |
|---|---|---|---|---|
| 19 | ICTRP NCT01839656 | A Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of Nusinersen Delivered Intrathecally to Patients With Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy (CS3A) | 2013 | E1a |
| 20 | ICTRP NCT02193074 | A Study to Assess the Efficacy and Safety of IONIS-SMN Rx in Infants With Spinal Muscular Atrophy (ENDEAR) | 2014 | E1a |
| 21 | ICTRP NCT02292537 | A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of Nusinersen Administered Intrathecally in Patients With Later-onset Spinal Muscular Atrophy (CHERISH) | 2014 | E1a |
| 22 | ICTRP NCT02386553 | A Study of Multiple Doses of Nusinersen (ISIS 396443) Delivered to Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (NURTURE) | 2015 | eingeschlossen |
| 23 | ICTRP NCT02865109 | Expanded Access Program (EAP) to Provide Nusinersen to Patients With Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy (SMA) | 2017 | E1a |
| 24 | ICTRP NCT02052791 | An Open-label Study to Assess the Safety and Tolerability of Nusinersen in Patients With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in 396443-CS2 or 396443-CS10 | 2014 | E1a |
| 25 | EU-CTR 2013-004422-29 | A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients with Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy (ENDEAR) | 2014 | E1a |
| 26 | EU-CTR 2014-001947-18 | A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients with Later-onset Spinal Muscular Atrophy (CHERISH) | 2014 | E1a |
| 27 | EU-CTR 2014-002098-12 | An Open-Label Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of Nusinersen Delivered Intrathecally to Subjects With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (NURTURE) | 2015 | eingeschlossen |
| 28 | EU-CTR 2014-003657-33 | A phase 2, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study to assess the safety and tolerability and explore the efficacy of Nusinersen (BIIB058) administered intrathecally in subjects with spinal muscular atrophy who are not eligible to participate in the clinical studies Nusinersen-CS3B or Nusinersen-CS4 (EMBRACE) | 2015 | E1a |

| **Nummer** | **Register ID** | **Titel** | **Jahr** | **Einschlusskriterium nicht erfüllt** |
|---|---|---|---|---|
| 29 | EU-CTR 2015-001870-16 | An Open-label Extension Study for Patients with Spinal Muscular Atrophy who Previously Participated in Investigational Studies of Nusinersen | 2015 | E1a |
| 30 | EU-CTR 2017-000327-27 | An Open-Label, Dose Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability and Dose-Range Finding of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Patients With Spinal Muscular Atrophy | 2017 | E1a |
| 31 | EU-CTR 2017-000621-12 | A Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of Nusinersen Delivered Intrathecally to Patients With Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy | 2017 | E1a |

## Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-255 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

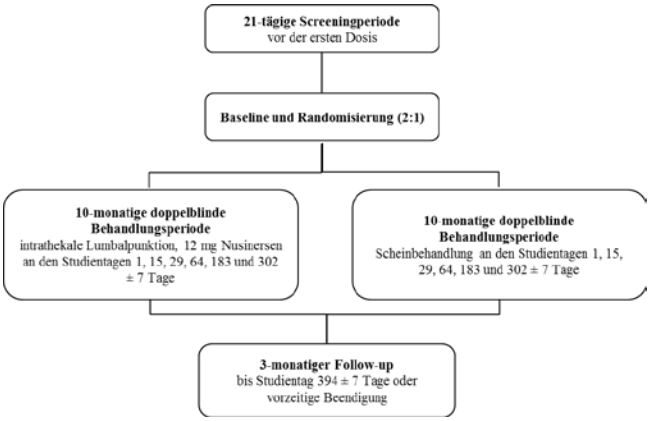
*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-255 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-255 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ENDEAR

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| **Studienziel** | | |
| **2 b** | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von intrathekal verabreichtem Nusinersen im Vergleich zu einer Scheinintervention bei Patienten mit infantiler spinaler Muskelatrophie (SMA).<br>Es wurde die Überlegenheit von Nusinersen in einer Dosierung von 12 mg gegenüber Scheinintervention untersucht. |
| **Methoden** | | |
| **3** | Studiendesign | |
| **3a** | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, scheininterventionskontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Nusinersen in einer altersadjustierten Dosis (ab einem Alter von 24 Monaten entspricht diese einer 12-mg-Dosis).<br>Nusinersen (2,4 mg/ml) wurde mittels einer intrathekalen Lumbalpunktion (LP) verabreicht. Das Volumen der Injektion wurde basierend auf dem Alter des Patienten am Tag der Dosierung mithilfe der nachstehenden Tabelle ermittelt. Jeder Patient erhielt damit eine Dosis, die dem Liquor [cerebrospinal fluid (CSF)] je nach Alter entspricht.<br><br>Injektionsvolumen basierend auf CSF-Volumen |

| Alter | Geschätztes CSF-Volumen (ml) | Injektions-volumen (ml) | Dosis (mg) |
|---|---|---|---|
| 0 – 3 Monate (0 – 90 Tage) | 120 | 4 | 9,6 |
| 3 – 6 Monate (91 – 180 Tage) | 130 | 4,3 | 10,3 |
| 6 – 12 Monate (181 – 365 Tage) | 135 | 4,5 | 10,8 |
| 12 – 24 Monate (366 – 730 Tage) | 140 | 4,7 | 11,3 |
| > 24 Monate (> 730 Tage) | 150 | 5,0 | 12 |

Die Studie bestand aus einer 21-tägigen Screeningphase und

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | einer anschließenden 10-monatigen Behandlungs- bzw. 3-monatigen Follow-up-Phase. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 in die Behandlungsarme Nusinersen oder Scheinintervention randomisiert. Die altersadjustierte Gabe von Nusinersen oder Scheinintervention erfolgte an den Studientagen 1, 15, 29 und 64, gefolgt von 2 Erhaltungsdosen einmal alle vier Monate (Dosierung an den Studientagen 183 und 302). Der Follow-up begann nach der letzten Nusinersen-Gabe oder Scheinintervention an Tag 302 bis Tag 394 ± 7 Tage oder der vorzeitigen Beendigung der Studie. Die gesamte Studiendauer betrug ca. 14 Monate. Nach dem letzten Studienbesuch konnten die Patienten an einer offenen Langzeitstudie teilnehmen.<br>  <br><br>Die Randomisierung wurde anhand der Krankheitsdauer stratifiziert: ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen (Alter bei Screening minus Alter bei Symptombeginn)<br>Die Durchführung einer Interimsanalyse wurde bei 80 Patienten in der Nusinersen-Gruppe und 41 Patienten in der Scheininterventionsgruppe durchgeführt, die für mindestens 183 Tage nach Studieneinschluss beobachtet werden konnten (einschließlich derjenigen Patienten, die starben oder vorzeitig abbrachen).<br><br>Die Studie wurde aufgrund vordefinierten Kriterien und erzieltem Wirksamkeitsnachweis frühzeitig beendet. Eine abschließende Analyse wurde zum Datenschnitt 16. Dezember 2016 durchgeführt. |
| **3b** | Relevante Änderungen der Methodik nach Baseline (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | Es gab 4 Amendments zum Studienprotokoll.<br>**Amendment 1** (25. April 2014): vor Behandlungsstart<br>- Die Änderung betraf Aspekte bzgl. des Studiendesigns.<br><br>**Amendment 2** (20. Juni 2014): vor Behandlungsstart<br>- Zusätzliche Erklärung, dass alle Ereignisse des primären Endpunkts von einem verblindeten zentralen Entscheidungskomitee (Endpoint Adjudication Committee [EAC]) beurteilt werden mussten.<br>- Zusätzliche Erklärung bzgl. der Zuständigkeiten und |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | der Verblindung des Personals, welches Entscheidungen in Bezug auf die Notwendigkeit einer Beatmung und der Durchführung von Wirksamkeitsbewertungen traf.<br><br>**Amendment 3** (26. September 2014) betrifft nur Studienzentren in Japan<br>- Festlegung eines Follow-ups mit geplanten Studienbesuchen zur Nachbeobachtung der Sicherheit bei Patienten, die die Behandlung abbrachen ohne ihr Einverständnis zurückgezogen zu haben.<br>- Einfügen von wesentlichen Erkenntnissen aus nichtklinischen Studien mit Nusinersen.<br>- Zusätzliche Erklärung, dass eine Vollnarkose oder eine Sedierung während der LP nicht erlaubt sind. Lokale Anästhesie (z. B. Lidocain) während der LP war zulässig.<br>- Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) und motorische Meilensteine wurden als Anhänge hinzugefügt.<br><br>**Amendment 3** (22. April 2016; 24. Mai 2016 für die Türkei) und **Amendment 4** (06. Mai 2016) betrifft nur Studienzentren in Japan (im Folgenden entsprechend für die einzelnen Länder gekennzeichnet)<br>- Im Falle einer frühzeitigen Beendigung der Studie basierend auf Daten der Interimsanalyse gab es nun die Möglichkeit zur Teilnahme an einer Langzeitstudie oder im Falle der Türkei einer offenen Studie für Patienten, die alle Untersuchungen durchlaufen hatten.<br>- Meetings für den Review der Daten durch das Data Safety Monitoring Board (DSMB) fanden vierteljährlich statt (nur Japan).<br>- Zusätzliche Erklärung bzgl. der Entblindung bestimmter Vertreter der Studie auf Seiten des Sponsors während der Durchführung der Interimsanalyse.<br>- Anpassung des Besuchsplanes für Patienten, bei denen es aufgrund einer Erkrankung zu Behandlungsverzögerungen kam.<br>- Die primären und sekundären Wirksamkeits-endpunkte wurden basierend auf neuen Informationen aus einer Phase II-Studie und der natürlichen Verlaufsstudie geändert. Dies erhöhte die Interpretierbarkeit bei frühzeitiger Beendigung der Studie.<br>- Eine Begründung für die Stichprobengröße wurde basierend auf der statistischen Power des neu definierten Endpunktes „Responder motorischer Meilensteine“ hinzugefügt. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | - Der Zeitplan für die Interims- und abschließende Analyse wurde verdeutlicht.<br>- Einfügen eines Updates klinischer Erkenntnisse basierend auf der neuesten Version der Prüfinformation.<br>- Es wurde eine Definition für das Interim-Wirksamkeits-Set (Interim Efficacy Set [IES]) hinzugefügt.<br>- Eine Beschreibung der Endpunkte und der Zeitpunkt der Interimsanalyse wurde hinzugefügt.<br>- Einzelheiten zu den Definitionen der Primär-, Sekundär- und Tertiärendpunkte wurden hinzugefügt.<br>- Verweise auf analytische Methoden wurden hinzugefügt. |
| **4** | Probanden / Patienten | |
| **4a** | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | Einschlusskriterien:<br>1. Schriftliche Einverständniserklärung der Eltern oder des Erziehungsberechtigten,<br>2. Genetische Dokumentation der homozygoten Deletion, der homozygoten Mutation oder der Compound-Heterozygotie von 5q SMA,<br>3. Survival of Motor Neuron (*SMN*)2-Kopienzahl = 2,<br>4. Einsetzen der SMA-typischen Symptome im Alter von ≤ 6 Monaten (180 Tagen),<br>5. Jungen und Mädchen im Alter von ≤ 7 Monaten (210 Tagen) zum Zeitpunkt des Screenings,<br>6. Bei Studieneintritt adäquate Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr (mit oder ohne Gastrostomie) nach Einschätzung des Prüfarztes,<br>7. Altersgerechtes Körpergewicht ≥ 3. Perzentil auf Basis landesspezifischer Richtlinien,<br>8. Vorliegen entsprechender medizinischer Versorgung wie z. B. Routineimpfungen (einschließlich Grippe-, Pneumokokken- und Pneumovirus (RSV)-Prophylaxe (Palivizumab), soweit verfügbar). Die Versorgung entspricht nach Einschätzung des Prüfarztes auch weiterhin den Richtlinien, die im Konsensus-Statement für die BSC für SMA aufgeführt werden,<br>9. Schwangerschaftsdauer zwischen 37 und 42 Wochen,<br>10. Lebt für die Dauer der Studie innerhalb von ca. 9 Stunden (auf dem Landweg) vom teilnehmendem Studienzentrum entfernt; ein Wohnsitz von > 2 Stunden (auf dem Landweg) von einem Studienzentrum entfernt muss durch den Prüfarzt und den medizinischen Monitor der Studie genehmigt werden,<br>11. Fähigkeit, alle Untersuchungen, Messungen und Studienbesuche vollständig zu absolvieren, sowie |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Vorliegen einer angemessenen psychosozialen Unterstützung für die Eltern oder den Erziehungsberechtigten/den Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes.<br><br>Ausschlusskriterien:<br>1. Hypoxämie (Sauerstoffsättigung wach < 96 % oder Sauerstoffsättigung schlafend < 96 % ohne Beatmung) während des Screenings,<br>2. Anzeichen oder Symptome von SMA von Geburt an oder innerhalb der ersten Woche nach der Geburt,<br>3. Vorliegen einer unbehandelten oder unzureichend behandelten aktiven Infektion, welche eine systemische antivirale oder antimikrobielle Therapie zu jeglichem Zeitpunkt während des Screenings erfordert,<br>4. Erkrankung des Gehirns oder Liquors, welche eine LP, die Zirkulation der Rückenmarksflüssigkeit oder die Sicherheitsbewertungen stören würde,<br>5. Vorliegen eines implantierten Shunts für die Drainage von Liquor oder eines implantierten Zentrales Nervensystem (ZNS)-Katheters,<br>6. Klinisch relevante Anomalien bei hämatologischen Parametern oder Parametern der klinischen Chemie bei Screening, welche den Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes ungeeignet für den Studieneinschluss machen würden,<br>7. Behandlung von SMA mit einem nicht zugelassenen Wirkstoff (z. B. Salbutamol/Salmeterol oral, Riluzol, Carnitin, Natriumphenylbutyrat, Valproat, Hydroxyharnstoff etc.), einem biologischen Wirkstoff oder einem Medizinprodukt innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening oder zu jedem Zeitpunkt während der Studie; jegliche Vorbehandlung mit Gentherapie, Antisense-Oligonukleotiden oder Zelltransplantation,<br>8. Eltern oder Erziehungsberechtigte des Patienten sind nicht in der Lage, die Art, den Umfang und die möglichen Konsequenzen der Studie zu verstehen oder stimmen nicht zu, den im Protokoll definierten Ablaufplan bezüglich der Untersuchungen einzuhalten,<br>9. Die Betreuungsperson des Patienten möchte die Richtlinien der BSC für die Pflege (einschließlich Impfungen und RSV-Prophylaxe, soweit verfügbar) sowie unterstützender Maßnahmen im Hinblick auf Nahrungszufuhr und Beatmung für die Dauer der Studie nicht einhalten,<br>10. Anhaltender medizinischer Zustand, der die Durchführung und die Untersuchungen der Studie nach Einschätzung des Prüfarztes stören würde. Beispiele hierfür sind medizinische Behinderungen |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | mit Ausnahme von SMA, welche die Untersuchung der Sicherheit stören würde oder die Fähigkeit des Patienten einschränken würde, sich den Untersuchungen zu unterziehen. |
| **4b** | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | Die Studie wurde an 31 Zentren in 13 Ländern durchgeführt.<br><br>Länder: Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Japan, Kanada, Korea, Schweden, Spanien, Türkei, Vereinigte Staaten von Amerika (USA)<br><br>Die Studie wurde durchgeführt von:<br>Ionis Pharmaceuticals, Inc.<br>2855 Gazelle Court<br>Carlsbad, Kalifornien, USA<br><br>Untersuchungsleiter:<br>Eugene Schneider, MD, Vice President, Klinische Entwicklung |
| **5** | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | Es gab 2 Behandlungsgruppen: Nusinersen und Scheinintervention. Patienten erhielten 6 Dosen Nusinersen oder 6 Scheininterventionen innerhalb von 10 Monaten.<br>Patienten, die in die Nusinersen-Behandlungsgruppe randomisiert wurden, erhielten Nusinersen mithilfe einer Spinalanästhesie-Nadel als intrathekale Bolusinjektion über 1 bis 3 Minuten an den Studientagen 1, 15, 29, 64, 183 und 302. Zur Sicherstellung der Verblindung wurde Nusinersen in einem separaten Raum von qualifiziertem Studienpersonal, das nicht verblindet war, verabreicht. Bei der Behandlung waren weder die Eltern noch Prüfärzte, Studienkoordinatoren oder Endpunkterheber im Behandlungsraum anwesend. Die bestmöglichste Einstichstelle für die Nadel war der Lendenwirbel (L)3/L4-Raum. Es konnte aber auch ein Segment oberhalb oder ein bis zwei Segmente unterhalb dieser Stelle appliziert werden. Ein Spinalultraschall konnte für die LP verwendet werden. Vor jeder Injektion der Studienmedikation wurden 4 bis 5 ml CSF für die Pharmakokinetik (PK) gesammelt. Das zu verabreichende Volumen wurde basierend auf dem Alter des Patienten am Tag der Dosierung nach obenstehender Tabelle „Injektionsvolumen basierend auf CSF-Volumen“ berechnet. So erhielten jüngeren Patienten eine niedrigere Dosis und es wurden geringere Volumina proportional zum geschätzten CSF-Volumen des entsprechenden Alters injiziert. Das so applizierte Dosisvolumen entspricht demnach 5 ml, welches bei Kindern ab einem Alter von zwei Jahren oder bei Erwachsenen verabreicht wird.<br><br>Patienten, die in die Scheininterventionsgruppe randomisiert wurden, erhielten an den Studientagen 1, 15, 29, 64, 183 und 302 eine Scheinintervention in Form eines Nadelstichs am unteren Rücken. Es erfolgt jedoch keine LP. Die Einstichstelle wurde mit dem gleichen Verbandsmaterial wie bei der LP versorgt. Die Patienten verweilten ebenso lange im |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Untersuchungsraum wie Patienten, die eine LP erhielten. Zur Sicherstellung der Verblindung wurde die Scheinintervention ebenfalls in einem separaten Raum von qualifiziertem Studienpersonal, das nicht verblindet war, verabreicht. Bei der Behandlung waren weder die Eltern noch Prüfärzte, Studienkoordinatoren oder Endpunkterheber anwesend. |
| **6** | Zielkriterien | |
| **6a** | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | Primäre Endpunkte:<br>- Anteil der HINE-Responder (Subskala 2),<br>- Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung (≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses ODER Tracheotomie).<br><br>Sekundäre Endpunkte:<br>- Anteil der “Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disease” (CHOP INTEND)-Responder,<br>- Überlebensrate,<br>- Prozentualer Anteil der Patienten, die keine dauerhafte Beatmung benötigen,<br>- Anteil der “Compound Muscle Action Potential” (CMAP)-Responder,<br>- Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung in den Subgruppen „Patienten unterhalb der mittleren Erkrankungsdauer“ bzw. „Patienten oberhalb der mittleren Erkrankungsdauer“.<br><br>Tertiäre Endpunkte:<br>- Änderung der Wachstumsparameter im Vergleich zu Baseline (Gewicht gemäß Alter/Größe, Brustumfang, Verhältnis Kopf- zu Brustumfang, Armumfang),<br>- Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse,<br>- Anzahl der Stunden mit Beatmung,<br>- Häufigkeit und Dauer der Hospitalisierungen.<br><br>Sicherheits-/Verträglichkeitsendpunkte:<br>- Unerwünschte Ereignisse,<br>- Vitalzeichen und Gewicht,<br>- Neurologische Untersuchungen,<br>- Körperliche Untersuchungen,<br>- Klinische Laboruntersuchungen (Klinisch-chemische Blutuntersuchungen, Differentialblutbild, Urin-Analyse),<br>- Elektrokardiogramm (EKG),<br>- Gleichzeitig angewendete Arzneimittel. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Pharmakokinetitische Endpunkte:<br>- Nusinersenspiegel im Liquor,<br>- Nusinersenspiegel im Plasma.<br><br>Immunogenitätsendpunkt:<br>- Nusinersenantikörper im Plasma |
| **6b** | Änderungen der Zielkriterien nach Baseline, mit Begründung | Vorgenommene Änderung mit Begründung |

| **Änderung** | **Rationale** |
|---|---|
| Im Falle einer frühzeitigen Beendigung der Studie basierend auf Daten der Interimsanalyse gab es die Möglichkeit zur Teilnahme an einer Langzeitstudie oder im Falle der Türkei einer offenen Studie für Patienten, die alle Untersuchungen durchlaufen haben. | Schriftliche Erklärung dieses Sachverhalts festgehalten. |
| Zusätzliche Erklärung bzgl. der Entblindung bestimmter Vertreter der Studie auf Seiten des Sponsors während der Durchführung der Interimsanalyse. | Für die Auswertung der Zwischenergebnisse ist eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal wird nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt sein. |
| Anpassung des Besuchsplanes für Patienten, bei denen es aufgrund einer Erkrankung zu Behandlungs-verzögerungen kommt. | Die Genehmigung des neuen Besuchsplanes durch den Studienmonitor ist vorab erforderlich, um sicherzustellen, dass eine angemessene Zeit zwischen zwei angrenzenden Dosen verstreicht. |
| Die motorische Funktion mittels HINE wird als zusätzlicher primärer Endpunkt berichtet statt wie ursprünglich geplant als sekundärer Endpunkt. Außerdem wurde die Auswertungsmethode von der Beobachtung der Veränderung im Vergleich zu Baseline in eine Responder-Analyse geändert. | Die Veränderung wurde basierend auf Phase II-Daten vorgenommen, die darauf hindeuten, dass eine funktionelle Antwort einen frühen Nachweis der Wirksamkeit liefern kann und somit eine frühere Interimsanalyse ermöglicht. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation | |
|---|---|---|---|
| | | Die Auswertungsmethode des CHOP INTEND wurde von der Beobachtung der Veränderung im Vergleich zu Baseline in eine Responder-Analyse geändert. | Eine funktionelle Antwort liefert einen frühen Nachweis der Wirksamkeit und ermöglicht somit eine frühere Interimsanalyse. |
| | | Die sekundären Endpunkte „Überlebensrate über 13 Monate“ und „Anteil der Patienten, die keine dauerhafte Beatmung über 13 Monate benötigen“ wurde in „Überlebensrate“ und „Anteil der Patienten, die keine dauerhafte Beatmung benötigen“ abgeändert. | Die Änderungen ermöglicht eine Interpretation der Ergebnisse im Falle einer Interimsanalyse (d. h. einige Patienten werden nicht eine 13-monatige Behandlung erhalten). |
| | | Der tertiäre Endpunkt „Anteil der CMAP-Responder“ wurde zum sekundären Endpunkt benannt. | Anhand der Daten der natürlichen Verlaufsstudie wurde ersichtlich, dass eine objektive Beurteilung der Elektrophysiologie wichtig ist. |
| | | Eine Begründung für die Stichprobengröße wurde basierend auf der statistischen Power des neu definierten Endpunktes „HINE-Responder“ hinzugefügt. | Durch die Änderung des primären Endpunktes wurde sichergestellt, dass die Fallzahl eine ausreichende statistische Power besitzt. |
| | | Der Zeitplan für die Interims- und abschließende Analyse wurde verdeutlicht. | Die Änderung des primären Endpunktes zu einem funktionalen Endpunkt führte zu Änderungen im Zeitplan. |
| | | Definition des IES (Patienten, die in die Interimsanalyse eingehen) | Patienten, die in die Interimsanalyse eingehen wurden klar definiert. |
| **7** | Fallzahl | | |
| **7a** | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | Die Stichprobengröße für diese Studie basiert auf einer Verdoppelung der medianen Zeit bis zum Tod oder Zeit bis zur dauerhaften Beatmung in der Nusinersen-Gruppe im Vergleich zu der Gruppe mit Scheinintervention. Basierend auf Finkel et al. 2014 beträgt die mediane Zeit bis zum Tod oder Zeit bis zur dauerhaften Beatmung ab Randomisierung in der Gruppe mit Scheinintervention fünf bis sechs Monate [29] Bei einer 2:1-Randomisierung und drei Monaten Follow-up, würde mit 111 Patienten eine etwa 80 %ige Power vorliegen um eine Verdoppelung in der medianen Zeit bis zum Tod oder Zeit bis zur dauerhaften Beatmung für die Nusinersen-Gruppe | |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | gegenüber der Gruppe mit Scheinintervention mit einem 5 %igen Signifikanzniveau erzielen zu können. Für den primären Endpunkt wird die Power auf etwa 60 % geschätzt, um einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Nusinersen-behandelten und Patienten unter Scheinintervention zum Zeitpunkt der Interimsanalyse (N ~ 80 Patienten) zu zeigen. Dies trifft zu, wenn sich drei Responder in der Gruppe mit Scheinintervention (3/26 = 11,5 %) sowie 20 Responder in der Nusinersen-Gruppe (20/52 = 38,5 %) befinden und alpha = 0,035 ist. Bei der abschließenden Auswertung, mit alpha = 0,03, würden bei 111 Patienten etwa 78 % der Patienten eine Ansprechrate von 38,5 % in der Nusinersen-Gruppe gegenüber 11,5 % in der Gruppe mit Scheinintervention aufweisen. |
| **7b** | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | Die Durchführung einer Interimsanalyse kann nach etwa 80 Patienten erfolgen, die für mindestens 183 Tage nach Studieneinschluss beobachtet werden konnten (einschließlich derjenigen Patienten, die starben oder vorzeitig abbrachen). |
| **8** | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| **8a** | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 in die Behandlungsarme Nusinersen oder Scheinintervention randomisiert. |
| **8b** | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Mit Hilfe eines interaktiven Voice/Web-Response-Systems (IXRS) wurden Patienten im Verhältnis 2:1 in die Behandlungsarme Nusinersen oder Scheinintervention randomisiert. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach:<br>- Krankheitsdauer (Alter des Patienten bei Screening minus Alter bei Symptombeginn): ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen<br>Es wurde eine permutierte Blockrandomisierung verwendet. |
| **9** | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Vor Beginn der Behandlung erfolgte die Zuweisung eines eindeutigen Randomisierungscodes für jeden Patienten. Diese waren bis zur Auswertung der Interimsanalyse geheim. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt. |
| **10** | Randomisierung, Durchführung<br>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | Die Qualitätssicherungsabteilung des Sponsors oder ein Beauftragter des Sponsors erhielt eine Kopie der vom IXRS-Hersteller erzeugten Randomisierungsliste. |
| **11** | Verblindung | |
| **11a** | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) | a) + b) Patienten und deren Eltern/Erziehungsberechtigte und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Studienpersonal, welches direkt an der Gabe der Studienmedikation oder der Scheinintervention |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | beteiligt war, war nicht verblindet. Studienpersonal, welches Entscheidungen in Bezug auf die Notwendigkeit von Beatmung und der Durchführung von Wirksamkeitsbewertungen traf, war stets verblindet. Erfuhr ein Patient ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) konnte der Prüfarzt mithilfe des IXRS die Verblindung aufheben. Zuvor sollte aber der medizinische Monitor informiert werden.<br>c) Für die Auswertung der Zwischenergebnisse war eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.<br>Das DSMB war gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet. |
| **11b** | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | |
| **12** | Statistische Methoden | |
| **12a** | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | Die Auswertungspopulationen waren wie folgt definiert:<br>1. Intention-to-treat (ITT) Set: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis/Scheinintervention erhalten haben.<br>2. (I)ES: umfasst die Teilpopulation, die die Bewertungen an Tag 183, 302 oder 394 durchlaufen hatte. Bei allen Patienten mussten mindestens 190 Tagen (183 Tage plus ein 7-Tage-Fenster) zwischen dem Datum der ersten Dosis und dem Datenschnitt für die Interimsanalyse liegen. Bei Patienten, die hingegen verstarben, mussten mindestens 176 Tagen (183 Tage minus ein 7-Tage-Fenster) zwischen dem Datum der ersten Dosis und dem angestrebten Datenschnitt liegen.<br>3. Per-protocol-Set (PPS): Teilpopulation der ITT, die mindestens die ersten vier Dosen der Studienmedikation/Scheinintervention erhielten und die Wirksamkeitsbewertungen zu Baseline und Tag 183 durchliefen. Zudem lagen keine signifikanten Protokollabweichungen, die Wirksamkeitsbewertungen beeinflussen würden, vor.<br>4. Safety Set: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis/Scheinintervention erhalten haben.<br>5. PK Set: alle randomisierten Patienten mit mindestens einer auswertbaren PK-Probe<br><br>Für kontinuierliche Variablen wurde eine zusammenfassende Statistik mit der Anzahl der analysierten Patienten, Mittelwert, Median, Standardabweichung sowie Minimum und Maximum dargestellt. Für kategoriale Variablen wurde eine zusammenfasende Statistik mit der Anzahl der randomisierten und/oder behandelten Patienten, der Anzahl der analysierten Patienten und dem Prozentsatz der Patienten mit Daten in jeder Kategorie sowie der Häufigkeitsverteilung dargestellt. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Baseline war definiert als die Messung während des Screenings, mit Ausnahme des CHOP INTEND, hierbei wurde der Mittelwert von zwei Bewertungen während des Screenings verwendet. Wenn es mehr als zwei Bewertungen während des Screenings gab, wurden die letzten zwei Bewertungen vor der 1. Dosis zur Ableitung des Baselinewertes des CHOP INTEND herangezogen.<br>Für alle „Zeit bis zum Ereignis“ (Time-to-Event)-Endpunkte (z. B. Zeit bis zum Tod oder dauerhafte Beatmung), wurde das Datum der ersten Dosis/Scheinintervention als Referenzzeitpunkt verwendet. Falls das Datum der ersten Dosis/Scheinintervention nicht vorlag, wurde das Datum der Randomisierung verwendet.<br>Die statistische Software, SAS® Version 9.3 (oder höher) wurde für alle Zusammenfassungen und statistischen Auswertungen verwendet.<br><br>**HINE-Responder – motorische Meilensteine**<br>Für die Interimsanalyse der motorischen Meilensteine wurde das IES verwendet. Für den primären Wirksamkeitsendpunkt der HINE-Responder wurde die Lan-DeMets linear alpha spending function angewendet. Dies erfolgte unter der Annahme, dass 70 % (78/111) der Patienten eine Bewertung erfahren haben. Bei der Interimsanalyse wurde von einem Signifikanzniveau von alpha = 0,035 ausgegangen. Bei der abschließenden Analyse von einem alpha = 0,03. Der Unterschied im Anteil der Responder zwischen Nusinersen und Patienten mit Scheinintervention wurde mit logistischer Regression mit der Anzahl der motorischen Meilensteine bei Baseline, Alter bei Symptombeginn und Krankheitsdauer bei Screening als Kovariaten berechnet. Wenn die Anzahl der Responder in jeder Gruppe weniger als fünf betrug, wurde stattdessen der exakte Fisher-Test verwendet.<br>Sensitivitätsanalysen:<br>• Ausschluss von Patienten, die keine Bewertung an Tag 183, 302 oder 394 erfuhren (ITT/IES),<br>• Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die nicht nur in mehr Kategorien des HINE eine positive Veränderung im Gegensatz zu einer Verschlechterung erfuhren, sondern nur diejenigen die eine positive Veränderungen des HINE aufwiesen (ITT/IES),<br>• Anteil der HINE-Responder, definiert als Patienten mit einer Verbesserung um zwei Punkte ohne bewusstes Greifen,<br>• Anteil der HINE-Responder ohne Patienten, die keine Bewertung zu Baseline aufwiesen,<br>• Anteil der HINE-Responder im Safety Set/IES,<br>• Anteil der HINE-Responder im PPS.<br><br>**Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung (≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei** |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | **Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses ODER Tracheotomie)**<br>Die Auswertung erfolgte anhand des Log-rank Test stratifiziert nach der Erkrankungsdauer bei Screening (ITT, bewertet durch das EAC).<br>Sensitivitätsanalysen:<br>• Analyse anhand der tatsächlichen Zuteilung der Studienmedikation,<br>• Analyse anhand Cox-Regression (ITT/EAC),<br>• Analyse anhand Log-rank Test und Cox-Regression mit den Variablen Behandlung und Krankheitsdauer bei Screening (PPS/EAC),<br>• Gewichteter Unterschied in den Kaplan-Meier-Kurven (ITT/EAC),<br>• Analyse anhand Log-rank Test und Cox-Regression mit den Variablen Behandlung und Krankheitsdauer bei Screening (ITT/Analyse der „falsch positiven“). „Falsch positive“ umfasst Patienten, die gemäß EAC permanent beatmet werden müssen, aber die Beatmung war unter 16 Stunden pro Tag zum Ende der Studie (insbesondere die letzten vier Wochen),<br>• Analyse anhand Log-rank Test und Cox-Regression mit den Variablen Behandlung und Krankheitsdauer bei Screening (ITT/ungeachtet der reversiblen Ereignisse),<br>• Analyse anhand des Fleming-Harrington Test stratifiziert nach Krankheitsdauer bei Screening mit p = 0 und q = 0,5 (ITT/EAC).<br><br>**CHOP INTEND-Responder**<br>Die Auswertung erfolgte anhand logistischer Regression (exakter Fisher-Test bei weniger als fünf Respondern pro Gruppe) (ITT/IES)<br>Sensitivitätsanalysen:<br>• Logistische Regression (exakter Fisher-Test bei weniger als fünf Respondern pro Gruppe) (ITT/ tatsächlichen Zuteilung der Studienmedikation),<br>• Logistische Regression (exakter Fisher-Test bei weniger als fünf Respondern pro Gruppe) (PPS).<br>• Ausschluss von Patienten mit fehlender Baseline-Bewertung<br><br>**Zusätzliche Auswertung: Veränderung des CHOP INTEND** zu Baseline<br>Die Auswertung erfolgte anhand:<br>• Joint rank Methode (unter Berücksichtigung von Tod und Studienabbruch) (ITT/IES),<br>• Trimmed mean Methode (unter Berücksichtigung von Tod und Studienabbruch) (ITT/IES). |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | **Zusätzliche Auswertung: Änderungsrate des Gesamtscores des CHOP INTEND**<br>• Kovarianzanalyse adjustiert für die Krankheitsdauer bei Screening, Alter bei Symptombeginn und CHOP INTEND Gesamtscore zu Baseline (ITT/IES; bei lebenden Patienten wurde die Änderungsrate anhand einer linearen Regression geschätzt),<br>• Kovarianzanalyse adjustiert für die Krankheitsdauer bei Screening, Alter bei Symptombeginn und CHOP INTEND Gesamtscore zu Baseline (ITT/IES; bei lebenden Patienten wurde die Änderungsrate anhand einer linearen Regression geschätzt; bei verstorbenen Patienten wurde ein Wert von Null angenommen),<br>• Kovarianzanalyse adjustiert für die Krankheitsdauer bei Screening, Alter bei Symptombeginn und CHOP INTEND Gesamtscore zu Baseline (ITT/IES; bei lebenden Patienten ohne dauerhafte Beatmung wurde die Änderungsrate anhand einer linearen Regression geschätzt).<br><br>**Überlebensrate**<br>Die Auswertung der „Zeit bis zum Tod“ erfolgte anhand des Log-rank Test stratifiziert nach der Erkrankungsdauer bei Screening (ITT)<br>Sensitivitätsanalysen:<br>• Cox-Regression mit den Variablen Behandlung und Krankheitsdauer bei Screening (ITT),<br>• Log-rank Test stratifiziert nach der Erkrankungsdauer bei Screening (PPS).<br><br>**Prozentualer Anteil der Patienten ohne dauerhafte Beatmung**<br>Die Auswertung „Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung (≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses ODER Tracheotomie)“ erfolgte anhand des Log-rank Test stratifiziert nach der Erkrankungsdauer bei Screening (ITT/EAC).<br>Sensitivitätsanalysen:<br>• Analyse anhand Cox-Regression mit den Variablen Behandlung und Krankheitsdauer bei Screening (ITT/EAC),<br>• Analyse anhand Log-rank Test stratifiziert nach Krankheitsdauer (PPS/EAC).<br><br>**CMAP-Responder mit CMAP Amplitude am Fibula Nerv von ≥ 1 mV**<br>Die Auswertung erfolgte anhand einer logistischen Regression |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | mit den Kovariaten CMAP Amplitude des Fibula Nervs, Alter bei Symptombeginn und Krankheitsdauer bei Screening (exakter Fisher-Test bei weniger als fünf Respondern pro Gruppe)<br><br>**Zusätzliche Analysen: CMAP-Responder**<br>• CMAP-Responder mit CMAP Amplitude am Ulnar Nerv von ≥ 1 mV: logistischen Regression mit den Kovariaten CMAP Amplitude des Ulnar Nervs, Alter bei Symptombeginn und Krankheitsdauer bei Screening (exakter Fisher-Test bei weniger als fünf Respondern pro Gruppe),<br>• CMAP-Responder mit CMAP Amplitude am Fibula Nerv von ≥ 0,5 mV: logistischen Regression mit den Kovariaten CMAP Amplitude des Ulnar Nervs, Alter bei Symptombeginn und Krankheitsdauer bei Screening (exakter Fisher-Test bei weniger als fünf Respondern pro Gruppe),<br>• CMAP-Responder mit CMAP Amplitude am Ulnar Nerv von ≥ 0,5 mV: logistischen Regression mit den Kovariaten CMAP Amplitude des Ulnar Nervs, Alter bei Symptombeginn und Krankheitsdauer bei Screening (exakter Fisher-Test bei weniger als fünf Respondern pro Gruppe).<br><br>**Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung in den Subgruppen „Patienten unterhalb der mittleren Erkrankungsdauer“ bzw. „Patienten oberhalb der mittleren Erkrankungsdauer“**<br>Die Auswertung „Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung (≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses ODER Tracheotomie)“ erfolgte anhand des Log-rank Test oder Cox-Regression mit der Variablen Behandlung (ITT/EAC: Subpopulation an Patienten, die eine Krankheitsdauer unterhalb/oberhalb des Medians in der Studie aufweisen [Patienten, die eine Krankheitsdauer gleich dem Median aufweisen, wurden in die Analyse eingeschlossen]).<br>Sensitivitätsanalysen:<br>• Log-rank Test oder Cox-Regression mit der Variablen Behandlung (PPS: Subpopulation an Patienten, die eine Krankheitsdauer unterhalb/oberhalb des Medians in der Studie aufweisen [Patienten, die eine Krankheitsdauer gleich dem Median aufweisen, wurden in die Analyse eingeschlossen]),<br>• Log-rank Test oder Cox-Regression mit der Variablen Behandlung (ITT: Subpopulation an Patienten, die eine Krankheitsdauer unterhalb/oberhalb des Medians in der Studie aufweisen [Patienten, die eine Krankheitsdauer gleich dem Median aufweisen, wurden in die Analyse eingeschlossen]); Analyse der „falsch |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | positiven“,<br>• Log-rank Test oder Cox-Regression mit der Variablen Behandlung (PPS: Subpopulation an Patienten, die eine Krankheitsdauer unterhalb/oberhalb des Medians in der Studie aufweisen [Patienten, die eine Krankheitsdauer gleich dem Median aufweisen, wurden in die Analyse eingeschlossen]; ungeachtet der akuten reversiblen Ereignisse).<br><br>**Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse**<br>Die Auswertung erfolgte anhand des Auftretens von Ereignissen gemäß Systemorganklasse (SOC) in den Kategorien respiratorische, thorakale und mediastinale Erkrankungen der ITT und PPS. Es wurde die Häufigkeit (Rate) des Auftretens berechnet. Eine kumulierte Rate wurde für jede Behandlungsgruppe mittels Division der Gesamtanzahl an Ereignissen durch die Gesamtzahl der Patientenjahre ermittelt. Die jährliche Rate wurde mittels Division ermittelt (Anzahl der Ereignisse jedes Patienten durch die Anzahl der Studientage und multipliziert mit 365). Aufgrund der Möglichkeit einer Überschätzung der Daten wurde die jährliche Rate auch anhand einer negativen Binomial-Regression adjustiert für die Krankheitsdauer bei Screening und dem Alter bei Symptombeginn analysiert. Zusätzlich wurde eine Off-Set-Variable mit logarithmischer Binomial-Regression ermittelt. Waren die Daten nicht hinreichend verteilt, konnte auch eine Poisson-Regression angewendet werden.<br><br>**Anzahl der Stunden mit Beatmung**<br>Die Auswertung erfolgte anhand einer Kovarianzanalyse adjustiert für die Krankheitsdauer bei Screening und dem Alter bei Symptombeginn für die ITT und PPS.<br>Eine zusätzliche Kovarianzanalyse beinhaltet Patienten mit Beatmung für ≥ 16 Stunden pro Tag.<br><br>**Häufigkeit und Dauer der Hospitalisierungen**<br>Die Auswertung erfolgte anhand des Auftretens von Hospitalisierungen in der ITT und PPS. Es wurde die Häufigkeit (Rate) des Auftretens berechnet. Eine kumulierte Rate wurde für jede Behandlungsgruppe mittels Division der Gesamtanzahl an Hospitalisierungen durch die Gesamtzahl der Patientenjahre ermittelt.<br>Die jährliche Rate wurde mittels Division der Anzahl der Ereignisse jedes Patienten durch die Anzahl der Studientage und multipliziert mit 365 ermittelt. Aufgrund der Möglichkeit einer Überschätzung der Daten wurde die jährliche Rate auch anhand einer negativen Binomial-Regression adjustiert für die Krankheitsdauer bei Screening und dem Alter bei Symptombeginn analysiert. Zusätzlich ist eine Off-Set-Variable mit logarithmischer Binomial-Regression. Waren die Daten nicht hinreichend verteilt, konnte auch eine Poisson- |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Regression angewendet werden.<br><br>**Änderung der Wachstumsparameter**<br>Die Auswertung erfolgte anhand einer Kovarianzanalyse adjustiert für die Krankheitsdauer bei Baseline, Alter bei Baseline, Geschlecht und Ethnie für die ITT und PPS.<br>Zwei zusätzliche Analysen betrafen Patienten, die Wachstumsparameter nicht erreichten (unzureichendes Wachstum). Die 1. Analyse betraf Patienten, die unter dem 5. Gewichtsperzentil lagen. Die 2. Analyse beinhaltete Patienten, deren Gewicht um mehr als zwei Hauptperzentilen abnahm. Der Anteil an Patienten mit unzureichendem Wachstum wurde anhand logistischer Regression mit den Variablen Behandlungsgruppe, Krankheitsdauer bei Screening, Alter bei Symptombeginn und Wachstumsparameter bei Baseline berechnet. |
| **12b** | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | A priori geplante Subgruppen umfassten:<br>• Alter bei Symptombeginn (≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen),<br>• Krankheitsdauer (≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen),<br>• Geographische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum). |
| **Resultate** | | |
| **13** | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| **13a** | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | a) Es wurden 122 Patienten in einem Verhältnis von 2:1 auf die Behandlungsarme Nusinersen (81 Patienten) und Scheinintervention (41 Patienten) randomisiert.<br>b) Es erhielten 121 Patienten die geplante Behandlung. Ein Patient der Nusinersen-Gruppe erhielt keine Studienmedikation.<br>c) Abschließende Analyse: Es wurde die ITT-Population von 121 Patienten berücksichtigt. |
| **13b** | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Die ITT-Population umfasst 121 Patienten.<br>89 (74 %) der Patienten beendeten die Studie (81 % der Nusinersen-Gruppe und 59 % der Scheininterventionsgruppe).<br>Die Häufigkeit eines Behandlungsabbruchs war niedriger in der Nusinersen-Gruppe im Vergleich zur Scheininterventionsgruppe (59 % vs. 63 % in der Scheininterventionsgruppe).<br>39 von 80 Patienten (49 %) in der Nusinersen-Gruppe und 13 von 41 Patienten (32 %) in der Scheininterventionsgruppe beendeten die Studie aufgrund der frühzeitigen Beendigung der Studie.<br>13 von 80 Patienten (16 %) in der Nusinersen-Gruppe und 16 von 41 Patienten (39 %) in der Scheininterventionsgruppe verstarben. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Für zwei Patienten (3 %) der Nusinersen-Gruppe wurde die Einverständniserklärung zurückgezogen und die Behandlung beendet.<br>Für einen Patienten (2 %) der Scheininterventionsgruppe wurde die Einverständniserklärung zurückgezogen, nachdem alle geplanten Scheininterventionen durchführt worden waren. |
| **14** | Aufnahme / Rekrutierung | |
| **14a** | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Studie frühzeitig aufgrund von erzieltem Wirksamkeitsnachweis beendet<br>Behandlungsstart: 21. August 2014<br>Behandlungsende: 21. November 2016<br>Finaler Datenschnitt: 16. Dezember 2016<br>Finale Daten: 10. Februar 2017 |
| **14b** | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Studie frühzeitig aufgrund von erzieltem Wirksamkeitsnachweis beendet, geplantes Studienende nach 14 Monaten |
| **a: nach CONSORT 2010.** | | |

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

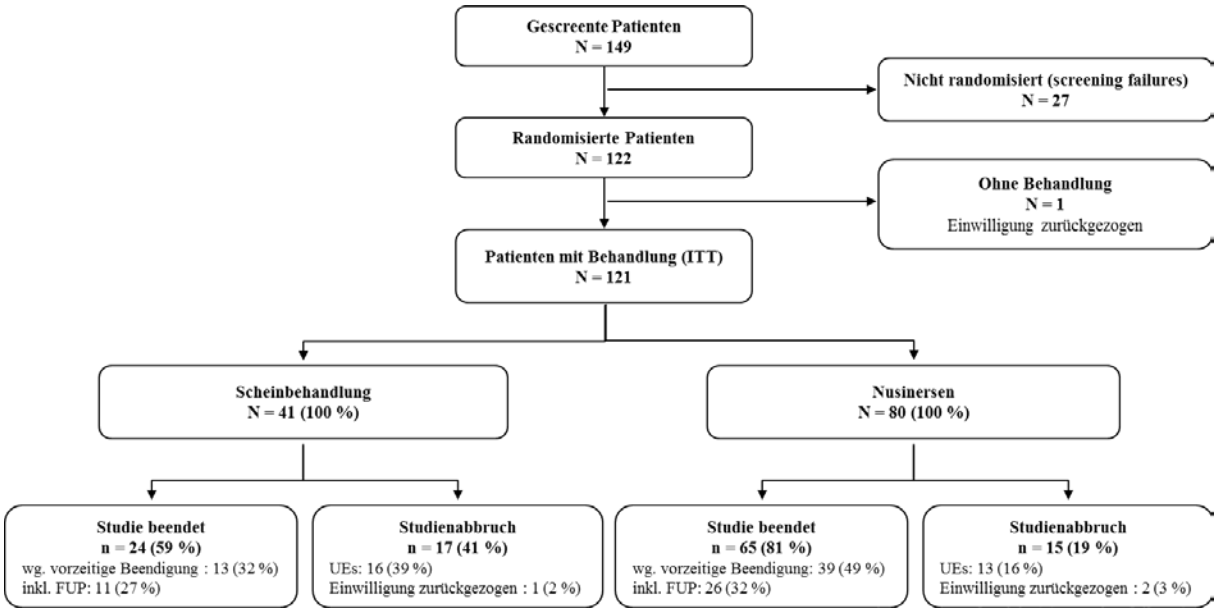
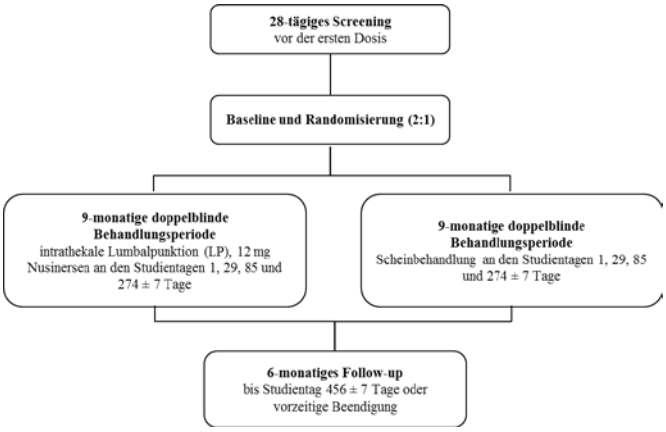



Abbildung 4-50: Patientenfluss der Studie ENDEAR
FUP = Follow-up Phase, UE = unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-256 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CHERISH

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td colspan="3">Studienziel</td></tr>
<tr><td>2 b</td><td>Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen</td><td>Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von intrathekal verabreichtem Nusinersen im Vergleich zu Scheinintervention bei Patienten mit späterem Krankheitsbeginn der spinalen Muskelatrophie. Es wurde die Gleichheit (Nullhypothese) von Nusinersen in einer Dosierung von 12 mg und einer Scheinintervention untersucht.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Methoden</td></tr>
<tr><td>3</td><td>Studiendesign</td><td></td></tr>
<tr><td>3a</td><td>Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis</td><td>Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, scheininterventionskontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Nusinersen in einer Dosis von 12 mg.<br>Nusinersen (2,4 mg/ml) wurde mittels einer intrathekalen Lumbalpunktion (LP) verabreicht.<br><br>Injektionsvolumen
<table>
<tr><th>Dosis (mg)</th><th>Konzentration (mg/ml)</th><th>Injektions volumen (ml)</th></tr>
<tr><td>12</td><td>2,4</td><td>5,0</td></tr>
</table>
Die Studie bestand aus einer 28-tägigen Screeningphase, einer anschließenden 9-monatigen Behandlungs- und. 6-monatigen Follow-up-Phase. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 in die Behandlungsarme Nusinersen oder Scheinintervention randomisiert. Die Verabreichung einer 12-mg-Dosis von Nusinersen oder einer Scheinintervention erfolgte an den Studientagen 1, 29 und 85 (Aufsättigungsphase), gefolgt von einer Erhaltungsdosis nach 6 Monaten (Dosierung an Studientag 274). Der Follow-up begann nach der letzten Verabreichung von Nusinersen oder Scheinintervention an Tag 274 bis Tag 456 ± 7 Tage oder der vorzeitigen Beendigung der Studie. Die gesamte Studiendauer beträgt ca. 15 Monate.<br>Nach dem letzten Studienbesuch konnten die Patienten an einer offenen Langzeitstudie teilnehmen.</td></tr>
</table>

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | |  <br>Die Randomisierung wurde anhand des Alters bei Screening stratifiziert: < 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre. |
| **3b** | Relevante Änderungen der Methodik nach Baseline (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | Es gab 3 Amendments zum Studienprotokoll.<br>**Amendment 1** (26. September 2014), Studienzentrum in Japan (7. November 2014), Studienzentrum Südkorea (16. Juli 2015)<br>- Überarbeitung der statistischen Methoden der Interimsanalyse<br>- Japan: Festlegung eines Follow-ups mit geplanten Studienbesuchen zur Nachbeobachtung der Sicherheit bei Patienten, die die Behandlung abbrachen, ohne ihr Einverständnis zurückgezogen zu haben.<br>- Japan: Einfügen von wesentlichen Erkenntnissen aus nichtklinischen Studien mit Nusinersen.<br>- Japan: Zusätzliche Erklärung, dass eine Vollnarkose oder eine Sedierung während der LP nicht erlaubt sind. Lokale Anästhesie (z. B. Lidocain) während der LP war zulässig.<br>- Japan: HFMSE und neurologische Beurteilung wurden als Anhänge hinzugefügt.<br>- Südkorea: Erklärung und Festlegung von Kriterien für die Durchführung der Interimsanalyse<br><br>**Amendment 2** (30. Juni 2016), Studienzentrum in England (22. Januar 2015), Deutschland (3. Februar 2015), aufgrund von Druckfehler und in Japan (15. Juli 2016), Südkorea (Ergänzung am 25. Juli 2016)<br>- Erklärung bzgl. des Interimsanalyseplans: Zeitpunkt, eingeschlossene Subpopulation, Endpunkte und Analysemethoden<br>- Festlegung des Vorgehens im Falle einer frühzeitigen Beendigung der Studie basierend auf positiven Daten der Interimsanalyse<br>- Zusätzliche Erklärung über mögliche Veränderungen bzgl. der Durchführung der Studie im Falle eines positiven Nutzen-Risiko-Profils und den Ergebnissen der Interimsanalyse |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | - Einfügen eines Updates klinischer Erkenntnisse basierend auf der neuesten Version der Investigator's brochure (Version 6.0 Januar 2016).<br>- Anpassung des Besuchsplanes für Patienten, bei denen es aufgrund einer Erkrankung zu Behandlungsverzögerungen kam.<br>- Einzelheiten zu den Definitionen der Wirksamkeitsendpunkte wurden hinzugefügt.<br>- Geringfügige Anpassungen zur Fehlerkorrektur und zum Einfügen zusätzlicher Erklärungen<br>- UK: Zusätzliche Erklärung, dass lediglich eine konsequente Abstinenz als akzeptierte Verhütungsmethode gilt. Zyklusbedingte Abstinenz, Abstinenz für die Dauer der Studie oder Studienabbruch gelten als nicht akzeptierte Verhütungsmethoden.<br>- UK: Streichen der Passage, die beschreibt, dass der Prüfarzt vor Entblindung der Behandlungszuteilung den klinischen Monitor kontaktieren sollte.<br>- Deutschland: Anpassung des Ausschlusskriteriums, welches den Einsatz von Röntgen zur Erfassung einer Skoliose beschreibt. Röntgen wird nur angewendet, wenn es klinisch indiziert ist. Dies entspricht der BSC in Deutschland.<br>- Deutschland: Streichen der Passage, die das Sammeln von Proben für zukünftige Untersuchungen beschreibt.<br>- Druckfehler/Japan: Korrektur des Besuchszeitraums an Tag 456 von + 7 Tage zu ± 7 Tagen<br>- Südkorea: Update gemäß den generellen Änderungen in Amendment 2<br><br>**Amendment 3** (14. Juli 2016) betrifft nur Studienzentren in Deutschland und Japan (15. Juli 2016)<br>- Generelle Änderungen aus Amendment 2 wurden auch in die länderspezifischen Amendments von Deutschland und Japan integriert.<br>- Druckfehler/Japan: Korrektur des Besuchszeitraums an Tag 456 von + 7 Tage zu ± 7 Tagen |
| **4** | Probanden / Patienten | |
| **4a** | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | Einschlusskriterien:<br>1. Schriftliche Einverständniserklärung der Eltern oder des Erziehungsberechtigten sowie, falls aufgrund des Alters des Patienten und der Richtlinien des Studienzentrums notwendig, die Zustimmung des Patienten<br>2. Genetische Dokumentation einer homozygoten Deletion oder homozygoten Mutation oder Compound-Heterozygotie von 5q SMA<br>3. Einsetzen der klinischen Anzeichen und Symptome von SMA im Alter von > 6 Monaten |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | 4. Männliche und weibliche Patienten im Alter von 2 – 12 Jahren<br>5. Patient muss in der Lage sein, frei zu sitzen, war aber nie in der Lage, frei zu gehen<br>6. Motor Function Score [Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded (HFMSE)] ≥ 10 und ≤ 54 bei Screening<br>7. Fähigkeit, alle Untersuchungen, Messungen und Studienbesuche vollständig zu absolvieren, sowie Vorliegen einer angemessenen psychosozialen Unterstützung der Eltern oder des Erziehungsberechtigten/des Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes<br>8. Geschätzte Lebenserwartung > 2 Jahre ab Screening nach Auffassung des Prüfarztes<br>9. Erfüllt altersgemäße Vorgaben des Prüfzentrums bezüglich der Anwendung einer Anästhesie und Sedierung, falls deren Verwendung im Rahmen der Studie erforderlich ist (nach Einschätzung des Prüfarztes, des Anästhesisten oder des Pneumologen)<br>10. Bei Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes geschlechtsreif sind, müssen eine der folgenden Voraussetzung erfüllen:<br>11. Frauen: negativer Schwangerschaftstest bei Screening sowie Zustimmung für die Anwendung angemessener Verhütungsmethoden für die Dauer der Studie. Zulässige Verhütungsmethoden können Abstinenz, Barriere-Kontrazeptiva, intrauterine Verhütungsmittel oder zugelassene hormonelle Verhütungsmittel sein<br>12. Männer mussten bis zum Ende der Studie abstinent bleiben<br>Ausschlusskriterien:<br>1. Bei Screening Ateminsuffizienz, definiert als medizinische Notwendigkeit einer invasiven oder nicht-invasiven Beatmung für > 6 Stunden während eines 24-Stunden-Zeitraums<br>2. Medizinische Notwendigkeit einer Magensonde, wenn der Großteil der Nahrungsaufnahme hierüber erfolgt (nach Einschätzung des Prüfarztes)<br>3. Schwere Kontrakturen oder schwere Skoliosen, nachweisbar im Rahmen der Röntgenuntersuchung beim Screening<br>4. Hospitalisierung aufgrund von chirurgischen Eingriffen (d. h. Skoliose-Operation, andere chirurgische Eingriff), pulmonalen Beschwerden oder Unterstützung der Nahrungszufuhr innerhalb von 2 Monaten des Screenings oder Planung desselben im Verlauf der Studie<br>5. Vorliegen einer unbehandelten oder unzureichend behandelten aktiven Infektion, welche eine systemische antivirale oder antimikrobielle Therapie zu jeglichem Zeitpunkt während des Screenings |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | erfordert<br>6. Erkrankung des Gehirns oder Rückenmarks, einschließlich Tumore oder Anomalien in MRT oder CT, welche eine LP oder die Zirkulation der Rückenmarksflüssigkeit stören würde<br>7. Vorliegen eines implantierten Shunts für die Drainage von Rückenmarksflüssigkeit oder eines implantierten ZNS-Katheters<br>8. Vorgeschichte einer bakteriellen Meningitis<br>9. Behandlung mit Nusinersen in einer vorangegangenen klinischen Studie<br>10. Vorherige Verletzung (z. B. Fraktur der oberen oder unteren Extremitäten) oder chirurgischer Eingriffe, von welchen der Patient sich noch nicht vollständig erholt bzw. noch unstabil ist, welche die Fähigkeit des Patienten beeinflussen einen der für die Ergebnismessung verwendeten und im Protokoll vorgeschriebenen Tests durchzuführen<br>11. Klinisch relevante Anomalien bei hämatologischen Parametern oder der klinischen Chemie oder EKG bei Screening, welche den Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes ungeeignet für den Studieneinschluss machen würden<br>12. Behandlung mit einem zur Behandlung von SMA nicht zugelassenen Wirkstoff (z. B. Salbutamol oder Salmeterol oral, Riluzol, Carnitin, Kreatin, Natriumphenylbutyrat etc.), einem biologischen Wirkstoff oder einem Medizinprodukt innerhalb von 1 Monat vor dem Screening oder 5 Halbwertszeiten des jeweiligen Wirkstoffs, je nachdem, welche Zeitspanne größer ist. Behandlung mit Valproat oder Hydroxyharnstoff innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening. Jegliche Vorbehandlung mit Gentherapie, Antisense-Oligonukleotiden oder Zelltransplantation<br>13. Anhaltender medizinischer Zustand, der die Durchführung und die Untersuchungen der Studie nach Einschätzung des Prüfarztes stören würde. Beispiele hierfür sind medizinische Behinderungen (z. B. Auszehrung, Kachexie oder schwere Anämie etc.), welche die Untersuchung der Sicherheit stören würde oder die Fähigkeit des Patienten einschränken würde, sich den Untersuchungen zu unterziehen. |
| **4b** | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | Die Studie wurde an 24 Zentren in 10 Ländern durchgeführt.<br><br>Länder: Deutschland, Frankreich, Hong Kong, Italien, Japan, Kanada, Schweden, Spanien, Südkorea und USA<br><br>Die Studie wurde finanziert von:<br>Isis Pharmaceuticals, Inc.<br>2855 Gazelle Court<br>Carlsbad, Kalifornien 92010, USA<br><br>Untersuchungsleiter: |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Kathie M. Bishop, Ph.D. Vice President, Klinische Entwicklung, 2855 Gazelle Court Carlsbad, CA 92010, USA |
| **5** | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | Es gab 2 Behandlungsgruppen: Nusinersen und Scheinintervention. Patienten erhielten 4 Dosen Nusinersen oder 4 Scheininterventionen innerhalb von 9 Monaten.<br>Charakteristika der Studienmedikation Nusinersen: 6-ml-Durchstechflaschen aus Glas, Lagerung bei 2° bis 8° C, lichtgeschützt<br>Patienten, die in die Nusinersen-Behandlungsgruppe randomisiert wurden, erhielten Nusinersen mithilfe einer Spinalanästhesie-Nadel als intrathekale Bolusinjektion über 1 bis 3 Minuten an den Studientagen 1, 29, 85 und 274. Zur Sicherstellung der Verblindung wurde Nusinersen in einem separaten Raum von qualifiziertem Studienpersonal, das nicht verblindet war, verabreicht. Bei der Behandlung waren weder die Eltern noch Prüfärzte, Studienkoordinatoren oder Endpunkterheber anwesend. Die bestmöglichste Einstichstelle für die Nadel war der Lendenwirbel (L)3/L4-Raum. Es konnte aber auch ein Segment oberhalb oder ein bis zwei Segmente unterhalb dieser Stelle appliziert werden. Ein Spinalultraschall konnte für die LP verwendet werden. Vor jeder Injektion der Studienmedikation wurden 5 ml CSF für die Pharmakokinetik (PK) gesammelt. Das zu verabreichende Volumen betrug 5 ml. Abhängig von lokalen Bestimmungen des Studienzentrums konnte eine Anästhesie oder Sedierung bei der LP angewendet werden. Die Patienten wurden nach der Behandlung angehalten, für 1 Stunde flach zu liegen.<br><br>Patienten, die in die Scheininterventionsgruppe randomisiert wurden, erhielten an den Studientagen 1, 29, 85 und 274 eine Scheinintervention in Form eines Nadelstichs am unteren Rücken. Es erfolgte jedoch keine LP. Die Einstichstelle wurde mit dem gleichen Verbandsmaterial wie bei der LP versorgt. Die Patienten verweilten ebenso lange im Untersuchungsraum wie Patienten, die eine LP erhielten. Zur Sicherstellung der Verblindung wurde die Scheinintervention in einem separaten Raum von qualifiziertem Studienpersonal, das nicht verblindet war, verabreicht. Bei der Behandlung waren weder die Eltern noch Prüfärzte, Studienkoordinatoren oder Endpunkterheber anwesend. Der Kit für die Scheinintervention beinhaltete künstliches CSF (6 ml), welches nicht injiziert wurde, aber das dem Patienten abgenommene CSF simulieren sollte. |
| **6** | Zielkriterien | |
| **6a** | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | Erhebungen im Vergleich zum Zeitpunkt 15 Monaten.<br>Primärer Endpunkt:<br>- Änderung in der motorischen Funktion im Vergleich zu Baseline mittels HFMSE<br>Sekundäre Endpunkte (Auswertung in Monat 15):<br>- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung ≥ 3 Punkte im Vergleich zu Baseline im HFMSE |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | - Anteil der Patienten, die einen neuen motorischen Meilenstein erreicht haben (gemäß WHO)<br>- Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient (gemäß WHO)<br>- Änderung im Revised Upper Limb Module (RULM)-Test im Vergleich zu Baseline<br>- Anteil der Patienten, die freies Stehen erreicht haben<br>- Anteil der Patienten, die das Gehen mit Unterstützung erreicht haben<br>Tertiäre Endpunkte:<br>- Änderung der SMN-Proteinkonzentration im Liquor im Vergleich zu Baseline<br>- Veränderung des klinischen Gesamteindrucks [Clinical Global Impression of Change (CGI), Bewertung durch den Prüfarzt und die Eltern/den Erziehungsberechtigten]<br>- Änderung der Lebensqualität [Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)] im Vergleich zu Baseline<br>- Änderung der neuromuskulären Erkrankung aus Sicht der Eltern/des Erziehungsberechtigten [Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease (ACEND)] im Vergleich zu Baseline<br>- Krankheitsbedingte Hospitalisierungen und unerwünschte Ereignisse<br>Sicherheits-/Verträglichkeitsendpunkte:<br>- Unerwünschte Ereignisse<br>- Vitalzeichen und Gewicht<br>- Neurologische Untersuchungen<br>- Körperliche Untersuchungen<br>- Klinische Laboruntersuchungen (Klinisch-chemische Blutuntersuchungen, Differentialblutbild, Urin-Analyse)<br>- EKGs<br>- Gleichzeitig angewendete Arzneimittel<br>Pharmakokinetische Endpunkte:<br>- Nusinersenspiegel im Liquor<br>- Nusinersenspiegel im Plasma<br><br>Immunogenitätsendpunkt:<br>- Nusinersenantikörper im Plasma |
| **6b** | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Vorgenommene Änderung mit Begründung<br><br>**Änderung** / **Rationale**<br>Japan: Festlegung eines Follow-ups mit geplanten Studienbesuchen / Nachbeobachtung der Sicherheit bei Patienten, die die Behandlung abbrachen, ohne ihr Einverständnis |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | zurückgezogen zu haben. |
| | | Japan: HFMSE und neurologische Beurteilung wurden als Anhänge hinzugefügt — Vervollständigung des Protokolls |
| | | Südkorea: Erklärung und festlegen von Kriterien für die Durchführung der Interimsanalyse — Definition einer Interimsanalyse |
| | | Deutschland: Anpassung des Ausschlusskriteriums, welches den Einsatz von Röntgen zur Erfassung einer Skoliose beschreibt. — Röntgen wird nur angewendet, wenn es klinisch indiziert ist. Dies entspricht der BSC in Deutschland. |
| **7** | Fallzahl | |
| **7a** | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | Die Stichprobengröße wurde auf Basis von wenigen verfügbaren Daten zum natürlichen Verlauf sowie den klinischen Studien CS1 und CS2 ermittelt.<br>Siebzig Patienten in der Nusinersen- und 35 Patienten in der Scheininterventionsgruppe ergeben mindestens eine 90%ige Power, einen 3-Punkte-Unterschied in der Veränderung des HFMSE zu erzielen (mit einer Standardabweichung von 4,4 unter Verwendung eines zweiseitigen t-Tests mit einem alpha-Wert von 0,05). Der Einschluss von 117 Patienten stellt sicher, dass eine geringe Dropout-Rate die Power der primären Wirksamkeitsanalyse nicht beeinflusst. |
| **7b** | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | Die Durchführung einer Interimsanalyse war möglich, falls alle Bewertungen des 6-Monats-Zeitpunktes abgeschlossen waren und mindestens 39 Patienten eine vollständige 15-monatige Bewertung durchlaufen haben. Da für einige Patienten die15-Monats-Daten nicht vorliegen werden, werden die fehlenden Werte gemäß der multiplen Imputationsmethode nach Schäfer 1997 imputiert [66]. |
| **8** | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| **8a** | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 in die Behandlungsarme Nusinersen oder Scheinintervention randomisiert. |
| **8b** | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Mit Hilfe eines interaktiven Voice/Web-Response-Systems (IXRS) werden Patienten im Verhältnis 2:1 in die Behandlungsarme Nusinersen oder Scheinintervention randomisiert. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach:<br>- Alter des Patienten bei Screening: < 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre |
| **9** | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur | Vor Beginn der Behandlung erfolgte die Zuweisung eines eindeutigen Randomisierungscodes für jeden Patienten. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | Zuteilung gewährleistet war | |
| **10** | Randomisierung, Durchführung<br>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | Die Qualitätssicherungsabteilung oder ein Beauftragte des Sponsors erhielt eine Kopie der vom IXRS-Hersteller erzeugten Randomisierungsliste. |
| **11** | Verblindung | |
| **11a** | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | a) + b) Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Studienpersonal, welches Entscheidungen in Bezug auf die Notwendigkeit von Beatmung und der Durchführung von Wirksamkeitsbewertungen traf, war stets verblindet. Zur Sicherstellung der Verblindung wurde Nusinersen in einem separaten Raum von qualifiziertem Studienpersonal, das nicht verblindet war, verabreicht. Bei der Behandlung waren weder die Eltern noch Prüfärzte, Studienkoordinatoren oder Endpunkterheber anwesend. Erlitt ein Patient ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) konnte der Prüfarzt mithilfe des IXRS die Verblindung aufheben. Zuvor sollte aber der klinische Monitor informiert werden.<br>c) Für die Auswertung der Zwischenergebnisse ist eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.<br>Das zusätzliche DSMB war gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet. |
| **11b** | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | |
| **12** | Statistische Methoden | |
| **12a** | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | Die Auswertungspopulationen waren wie folgt definiert:<br>• Intention-to-treat (ITT) Set: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis/Scheinintervention und mindestens eine Wirksamkeitsbewertung post Baseline erhalten haben.<br>• Per-protocol-Set (PPS): Teilpopulation der ITT, die mindestens die ersten 3 Dosen der Studienmedikation/Scheinintervention erhielten und die Wirksamkeitsbewertungen zu Baseline und Tag 169 durchliefen. Zudem lagen keine signifikanten Protokollabweichungen, die Wirksamkeitsbewertungen beeinflussen würden, vor.<br>• Interim Efficacy Set (IES): Das IES ist eine Teilpopulation, die die Bewertung in Monat 15 aufweist und einen Zeitunterschied von mindestens 463 Tagen (456 plus 7-Tage-Fenster) zwischen dem Datum der ersten Dosis und dem Datenschnitt der Interimsanalyse (d. h. Dosierung am oder vor dem 27. Mai 2015) hat. Für Patienten, die verstarben oder |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | die Studie abgebrochen haben, galt der 31. August 2016 und ein Zeitunterschied von mindestens 449 Tagen (456 minus 7-Tage-Fenster) (d. h. Dosierung am oder vor dem 10. Juni 2015). Im Falle, dass die Studie frühzeitig beendet wird, wird in ähnlicher Weise ein Efficacy Set definiert. Wenn jedoch die Studie wie geplant fortgesetzt wird, wird das ITT Set für die endgültige Analyse von motorischen Meilensteinen verwendet.<br>• Safety Set: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis/Scheinintervention erhalten haben.<br>• Pharmakokinetik (PK) Set: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Probe für die Pharmakokinetik nach einer Dosis/Scheinintervention besitzen.<br><br>Für die abschließende Analyse:<br>Das Signifikanzniveau für die abschließende Analyse beträgt 0,05. Die Analysen der primären und sekundären Endpunkte werden auf dem gleichen Signifikanzniveau durchgeführt.<br>Eine deskriptive zusammenfassende Statistik für kontinuierliche Variablen beinhaltet die Anzahl der analysierten Patienten, Mittelwert, Median, Standardabweichung, Standardfehler, Quartilen sowie Minimum und Maximum. Für kategoriale Variablen wurde eine zusammenfasende Statistik mit der Anzahl der randomisierten und/oder behandelten Patienten, der Anzahl der analysierten Patienten und dem Prozentsatz der Patienten mit Daten in jeder Kategorie sowie der Häufigkeitsverteilung dargestellt.<br>Baseline war definiert als die letzte vorhandene Messung vor der 1. Dosis.<br><br>**Änderung des HFMSE im Vergleich zu Baseline**<br>Für die Interimsanalyse des HFMSE wird eine Kovarianzanalyse mit dem fixen Effekt „Behandlung“ und dem Alter bei Screening und Baselinewert des HFMSE als Kovariaten für die ITT mit Imputation der fehlenden 15-Monats-Daten verwendet.<br>Sensitivitätsanalysen:<br>• Kovarianzanalyse mit dem fixen Effekt „Behandlung“ und dem Alter bei Screening und Baselinewert des HFMSE als Kovariaten für die PPS mit Imputation der fehlenden 15-Monats-Daten<br>• Kovarianzanalyse mit dem fixen Effekt „Behandlung“ und dem Alter bei Screening und Baselinewert des HFMSE als Kovariaten für die Teilpopulation der ITT ohne fehlende 15-Monats-Daten (Studie vollständig beendet)<br>• Kovarianzanalyse mit dem fixen Effekt „Behandlung“ und dem Alter bei Screening und Baselinewert des HFMSE als Kovariaten für die ITT |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | mit last observation carried forward (LOCF für die Imputation der fehlenden 15-Monats-Daten)<br>• Kovarianzanalyse mit dem fixen Effekt „Behandlung“ und dem Alter bei Screening und Baselinewert des HFMSE als Kovariaten für die ITT mit Imputation der fehlenden 15-Monats-Daten anhand der Annahme des schlechtesten Wertes (0) bei Patienten, die an der Studie nicht weiter teilnehmen werden. Für Patienten, die weiterhin an der Studie teilnehmen werden, wird LOCF angewendet.<br><br>**HFMSE-Responder**<br>Die Auswertung erfolgte anhand logistischer Regression adjustiert für das Alter der Patienten bei Screening und dem Baselinewert des HFMSE (basierend auf ITT und multipler Imputation der 15-Monats-Daten). Patienten, die die Studie vor der Bewertung nach 15 Monaten aufgrund eines UE, fehlender Wirksamkeit oder anderer Gründe für ein Therapieversagen abbrechen, gelten als Non-Responder.<br>Sensitivitätsanalysen:<br>• Logistische Regression adjustiert für das Alter der Patienten bei Screening und dem Baselinewert des HFMSE basierend auf PPS und multipler Imputation der 15-Monats-Daten. Patienten, die die Studie vor der Bewertung nach 15 Monaten aufgrund eines UE, fehlender Wirksamkeit oder anderer Gründe für ein Therapieversagen abbrechen, gelten als Non-Responder.<br>• Logistische Regression adjustiert für das Alter der Patienten bei Screening und dem Baselinewert des HFMSE basierend auf ITT und LOCF der 15-Monats-Daten für Patienten, die weiterhin an der Studie teilnehmen. Patienten, die eine Verbesserung um ≥ 3 Punkte erfahren, gelten als Responder.<br>• Logistische Regression adjustiert für das Alter der Patienten bei Screening und dem Baselinewert des HFMSE basierend auf ITT und Ausschluss derjenigen Patienten, die die Studie vollständig beendeten/nicht fortsetzen, aber keine 15-Monats-Bewertung besitzen. Anwendung der LOCF für die Imputation der Daten für die Patienten, die die Studie fortsetzen. Patienten, die die Studie vor der Bewertung nach 15 Monaten aufgrund eines UE, fehlender Wirksamkeit oder anderer Gründe für ein Therapieversagen abbrechen, gelten als Non-Responder.<br>• Logistische Regression adjustiert für das Alter der Patienten bei Screening und dem Baselinewert des HFMSE basierend auf ITT ohne fehlende 15-Monats-Daten (Studie vollständig beendet)<br><br>**Anteil der Patienten, die einen neuen motorischen** |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | **Meilenstein erreicht haben**<br>Die Auswertung erfolgte anhand logistischer Regression adjustiert für das Alter der Patienten bei Screening und die Anzahl an motorischen Meilensteinen zu Baseline (basierend auf ITT und multipler Imputation der 15-Monats-Daten). Patienten, die die Studie vor der Bewertung nach 15 Monaten aufgrund eines UE, fehlender Wirksamkeit oder anderer Gründe für ein Therapieversagen abbrechen, gelten als Non-Responder. Zudem gelten als Non-Responder Patienten, bei denen zu Monat 15 nicht sichergestellt werden kann, dass sie den Meilenstein zu Baseline noch erfüllen.<br>Sensitivitätsanalysen:<br>• Logistische Regression adjustiert für das Alter der Patienten bei Screening und der Anzahl an motorischen Meilensteinen zu Baseline (basierend auf PPS und multipler Imputation der 15-Monats-Daten). Patienten, die die Studie vor der Bewertung nach 15 Monaten aufgrund eines UE, fehlender Wirksamkeit oder anderer Gründe für ein Therapieversagen abbrechen, gelten als Non-Responder. Zudem gelten als Non-Responder Patienten, bei denen zu Monat 15 nicht sichergestellt werden kann, dass sie den Meilenstein zu Baseline noch erfüllen.<br>• Logistische Regression adjustiert für das Alter der Patienten bei Screening und der Anzahl an motorischen Meilensteinen zu Baseline (basierend auf ITT und LOCF für Patienten, die an der Studie weiterhin teilnehmen). Fehlen ≤ 5 Bewertung für jeden Patienten, wird der 15-Monats-Meilenstein als „nicht fähig“ imputiert. Patienten, die alle 6 Bewertungen in Monat 15 oder die nicht den Meilenstein zu Baseline erfüllen, gelten als Non-Responder.<br>• Logistische Regression adjustiert für das Alter der Patienten bei Screening und die Anzahl an motorischen Meilensteinen zu Baseline (basierend auf ITT und Ausschluss derjenigen Patienten, die die Studie vollständig beendeten/nicht fortsetzen, aber keine 15-Monats-Bewertung besitzen. Anwendung der LOCF für die Imputation der Daten für die Patienten, die die Studie fortsetzen. Fehlen ≤ 5 Bewertungen für jeden Patienten, wird der 15-Monats-Meilenstein als „nicht fähig“ imputiert. Patienten, die alle 6 Bewertungen in Monat 15 oder die nicht den Meilenstein zu Baseline erfüllen, gelten als Non-Responder.<br>• Logistische Regression adjustiert für das Alter der Patienten bei Screening und die Anzahl an motorischen Meilensteinen zu Baseline (basierend auf ITT und LOCF für Patienten, die an der Studie weiterhin teilnehmen). Als Responder gelten Patienten, die mindestens einen neuen Meilenstein erreichen, unabhängig davon, ob der Meilenstein zu |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Baseline weiterhin vorhanden ist. Patienten, die alle 6 Bewertungen in Monat 15 oder die nicht den Meilenstein zu Baseline erfüllen, gelten als Non-Responder.<br>• Logistische Regression adjustiert für das Alter der Patienten bei Screening und die Anzahl an Motorischen Meilensteinen zu Baseline (basierend auf ITT ohne fehlende 15-Monats-Daten, Studie vollständig beendet). Als Responder gelten Patienten, die mindestens einen neuen Meilenstein erreichen, unabhängig davon, ob der Meilenstein zu Baseline weiterhin vorhanden ist.<br><br>**Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient und Änderung im RULM im Vergleich zu Baseline**<br>Für die Interimsanalyse wird eine Kovarianzanalyse mit dem fixen Effekt „Behandlung“ und dem Alter bei Screening und Baselinewert als Kovariaten für die ITT mit Imputation der fehlenden 15-Monats-Daten verwendet.<br>Sensitivitätsanalysen:<br>• Kovarianzanalyse mit dem fixen Effekt „Behandlung“ und dem Alter bei Screening und Baselinewert als Kovariaten für die PPS mit Imputation der fehlenden 15-Monats-Daten<br>• MMRM-Modell mit Behandlungsgruppe und Zeitpunkt als kategoriale Variable, Interaktion Behandlung und Zeit, Alter des Patienten bei Screening als fixe Effekte. „Patienten“ werden als zufällige Effekte angesehen. Als Kovariate gelten der Wert zu Baseline und der Wert zu Baseline auf Basis der zeitlichen Interaktion (keine Imputation fehlender Daten).<br>• Kovarianzanalyse mit dem fixen Effekt „Behandlung“ und dem Alter bei Screening und Baselinewert als Kovariaten für die ITT mit multipler Imputation. Einsatz des schlechtesten Baselinewertes und des zuletzt erhobenen Wertes für Patienten, die die Behandlung (Therapieversager) abbrachen oder verstarben. Fehlende Werte aus anderen Gründen wurden anhand der multiplen Imputation ersetzt.<br>• Kovarianzanalyse mit dem fixen Effekt „Behandlung“ und dem Alter bei Screening und Baselinewert als Kovariaten für die ITT ohne fehlenden 15-Monats-Daten<br><br>**Anteil der Patienten, die freies Stehen/Gehen mit Unterstützung erreicht haben**<br>Die Auswertung erfolgte anhand logistischer Regression adjustiert für das Alter der Patienten bei Screening und die Fähigkeit, alleine zu stehen/mit Unterstützung zu gehen zu Baseline (basierend auf ITT und multipler Imputation der 15-Monats-Daten). Patienten, die die Studie vor der Bewertung |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | nach 15 Monaten aufgrund eines UE, fehlender Wirksamkeit oder anderer Gründe für ein Therapieversagen abbrechen, gelten als Non-Responder.<br>Sensitivitätsanalysen:<br>• Logistische Regression adjustiert für das Alter der Patienten bei Screening und der Fähigkeit alleine zu stehen/mit Unterstützung zu gehen zu Baseline (basierend auf PPS und multipler Imputation der 15-Monats-Daten). Patienten, die die Studie vor der Bewertung nach 15 Monaten aufgrund eines UE, fehlender Wirksamkeit oder anderer Gründe für ein Therapieversagen abbrechen, gelten als Non-Responder.<br>• Logistische Regression adjustiert für das Alter der Patienten bei Screening und der Fähigkeit alleine zu stehen/mit Unterstützung zu gehen zu Baseline (basierend auf ITT und LOCF für Patienten, die weiterhin an der Studie teilnehmen). Patienten, die die Studie vor der Bewertung nach 15 Monaten aufgrund eines UE, fehlender Wirksamkeit oder anderer Gründe für ein Therapieversagen abbrechen, gelten als Non-Responder.<br>• Logistische Regression adjustiert für das Alter der Patienten bei Screening und die Fähigkeit, alleine zu stehen/mit Unterstützung zu gehen zu Baseline basierend auf ITT und Ausschluss derjenigen Patienten, die die Studie vollständig beendeten/nicht fortsetzen, aber keine 15-Monats-Bewertung besitzen. Anwendung der LOCF für die Imputation der Daten für die Patienten, die die Studie fortsetzen. Patienten, die die Studie vor der Bewertung nach 15 Monaten aufgrund eines UE, fehlender Wirksamkeit oder anderer Gründe für ein Therapieversagen abbrechen, gelten als Non-Responder.<br>• Logistische Regression adjustiert für das Alter der Patienten bei Screening und die Fähigkeit, alleine zu stehen/mit Unterstützung zu gehen zu Baseline basierend auf ITT ohne fehlende 15-Monats-Daten (Studie vollständig beendet)<br><br>**Änderung der SMN-Proteinkonzentration im Liquor im Vergleich zu Baseline**<br>Es wird die prozentuale Veränderung zu Baseline dargestellt.<br><br>**Veränderung des klinischen Gesamteindrucks (CGI, Bewertung durch den Prüfarzt und die Eltern/den Erziehungsberechtigten)**<br>Prüfarzt und Eltern/Erziehungsberechtigte beurteilen zu jedem Studienbesuch auf einer 7-Punkte-Skala, inwieweit der Patient sich im Vergleich zum Beginn verändert hat (1 = sehr verbessert, 2 = verbessert, 3 = geringfügig verbessert, 4 = keine Veränderung, 5 = minimal verschlechtert, 6 = stark |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | verschlechtert, 7 = sehr stark verschlechtert).<br>Kategorie „Verbesserung“: Responder sind definiert als Patienten mit einem Wert ≤ 2. Patienten mit einem Wert ≥ 3 gelten als Non-Responder.<br>Kategorie „Jegliche Verbesserung“: Responder sind definiert als Patienten mit einem Wert ≤ 3. Patienten mit einem Wert ≥ 4 gelten als Non-Responder.<br>Kategorie „Keine Verschlechterung“: Responder sind definiert als Patienten mit einem Wert ≤ 4. Patienten mit einem Wert ≥ 5 gelten als Non-Responder.<br><br>Hauptauswertung gemäß der Kategorie „Verbesserung“.<br>Zusätzliche Analysen:<br>• Wiederholung der Hauptanalyse mit Patienten der Kategorie „Jegliche Verbesserung“ und „Keine Verschlechterung“<br><br>**Änderung der Lebensqualität (PedsQL) im Vergleich zu Baseline**<br>Je höher der Score ist, desto höher ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität.<br>Die Auswertung erfolgte anhand einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit der Behandlung als Faktor und dem Alter bei Screening und dem Wert zu Baseline als Kovariaten (basierend auf ITT und PPS). Fehlende Werte werden imputiert. Patienten im Alter von 2 bis 4 Jahren können nicht den Abschnitt zur Selbsteinschätzung ausfüllen und die Daten werden demnach nicht imputiert und diese Patienten von der Analyse ausgeschlossen.<br><br>**Änderung der neuromuskulären Erkrankung aus Sicht der Eltern/des Erziehungsberechtigten (ACEND) im Vergleich zu Baseline**<br>Je höher der Score ist, desto höher sind die Auswirkungen für die Eltern/den Erziehungsberechtigten.<br>Die Auswertung erfolgte anhand von ANCOVA.<br><br>**Krankheitsbedingte Hospitalisierungen und unerwünschte Ereignisse**<br>Die Auswertung erfolgte anhand des Auftretens von Hospitalisierungen in der ITT und PPS. Es wurde die Häufigkeit (Rate) des Auftretens berechnet. Eine kumulierte Rate wurde für jede Behandlungsgruppe mittels Division der Gesamtanzahl an Hospitalisierungen durch die Gesamtzahl der Patientenjahre ermittelt.<br>Die jährliche Rate wurde mittels Division der Anzahl der Ereignisse jedes Patienten durch die Anzahl der Studientage und Multiplikation mit 365 ermittelt. Aufgrund der Möglichkeit einer Überschätzung der Daten wurde die jährliche Rate auch anhand einer negativen Binomial-Regression adjustiert für die Krankheitsdauer bei Screening |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | und dem Alter bei Symptombeginn analysiert. Zusätzlich wird eine Off-Set-Variable mit logarithmischer Binomial-Regression angewendet. Waren die Daten nicht hinreichend verteilt, konnte auch eine Poisson-Regression angewendet werden.<br><br>**Sicherheitsendpunkte**<br>Die Auswertung erfolgte anhand des Auftretens von UEs, Therapieabbrüchen aufgrund von UEs oder des Auftretens von SUEs in der Safety-Population (Anzahl und Anteil der Patienten). |
| **12b** | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | A priori geplante Subgruppen umfassten:<br>• Alter bei Screening (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre)<br>• Geographische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum)<br>• Krankheitsdauer (< 25 Monate vs. ≥ 25 Monate bis < 44 Monate vs. ≥ 44 Monate) |
| **Resultate** | | |
| **13** | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| **13a** | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | a) Es wurden 126 Patienten in einem Verhältnis von 2:1 auf die Behandlungsarme Nusinersen (84 Patienten) und Scheinintervention (42 Patienten) randomisiert.<br>b) Es erhielten 126 Patienten die geplante Behandlung.<br>c) Es wurden 126 Patienten (ITT) berücksichtigt. |
| **13b** | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Zum finalen Zeitpunkt des Datenschnitts am 03. März 2017 erhielten 126 Patienten eine Behandlung.<br>126 Patienten (100 %) vollendeten die Studie (79 % vollendeten die Follow-up-Phase, 21 % beendeten die Studie aufgrund der frühzeitigen Beendigung).<br>125 Patienten (99 %) beendeten die Behandlung (99 % der Patienten in der Nusinersen-Gruppe und 100 % der Patienten in der Scheininterventionsgruppe).<br>Ein Patient brach die Behandlung aufgrund der frühzeitigen Beendigung der Studie ab. |
| **14** | Aufnahme / Rekrutierung | |
| **14a** | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Frühzeitig beendete Studie aufgrund von erzieltem Wirksamkeitsnachweis<br>Behandlungsstart: 24. November 2014<br>Behandlungsende: 20. Februar 2017<br>Finaler Datenschnitt: 03. März 2017<br>Finale Daten: 09. Juni 2017 |
| **14b** | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Geplantes Studienende nach 15 Monaten |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| **a: nach CONSORT 2010.** | | |

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar*

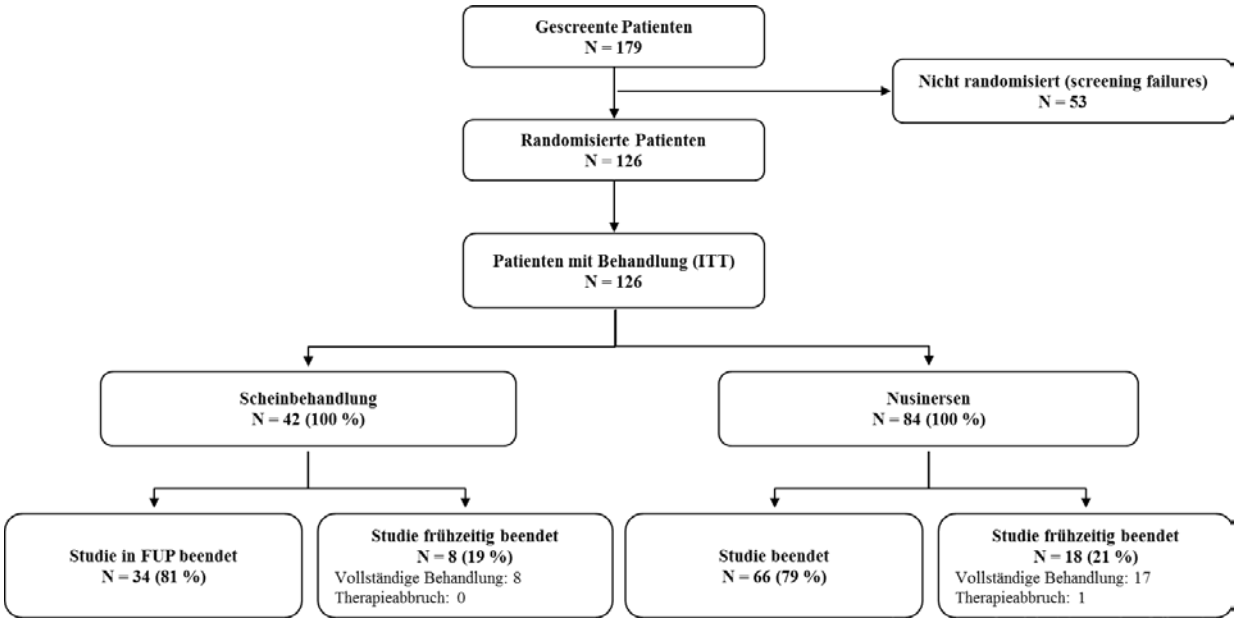
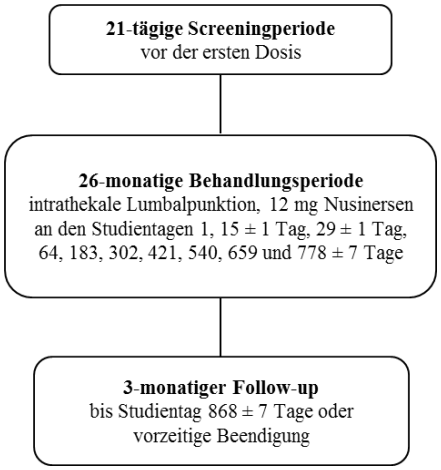



Abbildung 4-51: Patientenfluss der Studie CHERISH
FUP = Follow-up Phase, UE = unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-257 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NURTURE

| Item[a] | Charakteristikum | |
|---|---|---|
| **Titel und Zusammenfassung** | | |
| **1** | Titel<br>Zusammenfassung | Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von intrathekal verabreichtem Nusinersen bei präsymptomatischen Patienten mit SMA.<br>Die SMA-Erkrankung wurde anhand eines genetischen Tests vor Symptombeginn festgestellt und somit die Wirksamkeit von Nusinersen hinsichtlich der Verhinderung oder Verzögerung von respiratorischen Eingriffen oder des Todes bei Säuglingen untersucht. |
| **Einleitung** | | |
| **2** | Hintergrund | Die NURTURE-Studie ist eine offene, multizentrische, multinationale, einarmige Phase II-Studie zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Nusinersen in einer altersadjustierten Dosis (ab einem Alter von 24 Monaten entspricht diese einer 12-mg-Dosis).<br>Nusinersen (2,4 mg/ml) wurde mittels einer intrathekalen LP verabreicht. Das Volumen der Injektion wurde basierend auf dem Alter des Patienten am Tag der Dosierung ermittelt. Jeder Patient erhielt damit eine Dosis, die dem Liquor [cerebrospinal fluid (CSF)] je nach Alter entspricht.<br><br>Die Patienten waren zum Zeitpunkt der ersten Dosisverabreichung ≤ 6 Wochen alt und es liegt eine genetische Dokumentation der 5q SMA homozygoten Gendeletion oder -mutation oder heterozygote Compound-Heterozygotie vor. Zudem bestand eine genetische Dokumentation von zwei oder drei Kopien des *SMN2*-Gens.<br>Die Beobachtung der Patienten mit zwei oder drei *SMN2*-Kopien für etwa 2,5 Jahre sollte sicherstellen, ob die Patienten einen Symptombeginn aufweisen, der mit infantiler SMA oder späterem SMA-Krankheitsbeginn einhergeht.<br>  <br><br>Der Studienzeitraum pro Patient beträgt ca. 2,5 Jahre (889 Tage). Die Studie besteht aus einer 21-tägigen Screeningphase und einer anschließenden 26-monatigen Behandlungs- und 3-monatigen Follow-up-Phase. Die Patienten erhalten 10 Dosen Nusinersen (bis Tag 778 ± 7 Tage). Der Follow-up beginnt |

| Item[a] | Charakteristikum | |
|---|---|---|
| | | drei Monate nach der letzten Dosis oder der vorzeitigen Beendigung der Studie. Die Patienten werden bis Tag 868 ± 7 Tage nachbeobachtet. Nach dem letzten Studienbesuch können die Patienten an einer offenen Langzeitstudie teilnehmen.<br><br>Die Studie läuft derzeit noch. Das geplante Studienende ist September 2019. Behandlungsstart war der 20. Mai 2015.<br>Die in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Daten beziehen sich auf den Datenschnitt vom 31. Oktober 2016. |
| **Methoden** | | |
| **3** | Patienten (z.B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan) | Die Studie wird an 20 Zentren in 10 Ländern durchgeführt.<br><br>Länder: Australien, Argentinien, Deutschland, Großbritannien, Israel, Italien, Katar, Taiwan, Türkei, USA<br><br>Patienten qualifizierten sich für die Teilnahme an der Studie, wenn sie nachfolgende Kriterien erfüllten.<br><br>Einschlusskriterien:<br>1. Schriftliche Einverständniserklärung der Eltern oder des Erziehungsberechtigten,<br>2. Alter von ≤ 6 Wochen bei der 1. Dosis,<br>3. Genetische Dokumentation der homozygoten Deletion, der homozygoten Mutation oder der Compound-Heterozygotie von 5q SMA,<br>4. Genetische Dokumentation von zwei oder drei *SMN2*-Kopien,<br>5. CMAP von ≥ 1 mV bei Baseline,<br>6. Bei Studieneintritt adäquate Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr (ohne Gastrostomie) nach Einschätzung des Prüfarztes,<br>7. Altersgerechtes Körpergewicht ≥ 3. Perzentil auf Basis landesspezifischer Richtlinien,<br>8. Schwangerschaftsdauer zwischen 37 und 42 Wochen bei Einzelgeburten, 34 bis 42 Wochen bei Zwillingen<br>9. Fähigkeit, alle Untersuchungen, Messungen und Studienbesuche vollständig zu absolvieren, sowie Vorliegen einer angemessenen psychosozialen Unterstützung der Eltern oder des Erziehungsberechtigten/des Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes.<br><br>Ausschlusskriterien:<br>1. Hypoxämie (Sauerstoffsättigung wach oder schlafend < 96 % Sauerstoffsättigung ohne Beatmung oder mit Beatmung. In Höhen > 1 000 m: Sauerstoffsättigung < 92 % wach oder schlafend ohne Beatmung oder mit Beatmung),<br>2. Anzeichen oder Symptome von SMA bei Screening |

| Item[a] | Charakteristikum | |
|---|---|---|
| | | oder unmittelbar vor der 1. Dosis (Tag 1), die nach Einschätzung des Prüfarztes stark auf SMA hindeuten,<br>3. Vorliegen einer unbehandelten oder unzureichend behandelten aktiven Infektion, welche eine systemische antivirale oder antimikrobielle Therapie zu jeglichem Zeitpunkt während des Screenings erfordert,<br>4. Erkrankung des Gehirns oder des Liquors, welche eine LP, die Zirkulation der Rückenmarksflüssigkeit oder die Sicherheitsbewertungen stören würde,<br>5. Vorliegen eines implantierten Shunts für die Drainage von Liquor oder eines implantierten ZNS-Katheters,<br>6. Vorgeschichte von bakterieller Meningitis oder viraler Enzephalitis,<br>7. Klinisch relevante Anomalien bei hämatologischen Parametern oder Parametern der klinischen Chemie bei Screening, welche den Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes ungeeignet für den Studieneinschluss machen würden,<br>8. Behandlung mit einem zur Behandlung von SMA nicht zugelassenen Wirkstoff (z. B. Salbutamol/Salmeterol oral, Riluzol, Carnitin, Natriumphenylbutyrat, Valproat, Hydroxyharnstoff etc.), einem biologischen Wirkstoff oder einem Medizinprodukt innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening oder zu jedem Zeitpunkt während der Studie; jegliche Vorbehandlung mit Gentherapie, Antisense-Oligonukleotiden oder Zelltransplantation,<br>9. Diagnose des neonatalen Atemnotsyndroms, welches eine Surfactant-Ersatztherapie oder eine invasive Beatmung erfordert,<br>10. Eltern oder Erziehungsberechtigte des Patienten sind nicht in der Lage, die Art, den Umfang und die möglichen Konsequenzen der Studie zu verstehen oder stimmen nicht zu, den im Protokoll definierten Ablaufplan bezüglich der Untersuchungen einzuhalten,<br>11. Anhaltender medizinischer Zustand, der die Durchführung und die Untersuchungen der Studie nach Einschätzung des Prüfarztes stören würde. Beispiele hierfür sind medizinische Behinderungen mit Ausnahme von SMA, welche die Untersuchung der Sicherheit stören würde oder die Fähigkeit des Patienten einschränken würde, sich den Untersuchungen zu unterziehen,<br>12. Andere nicht näher bezeichnete Gründe, die nach Einschätzung des Prüfarztes oder Sponsors den Einschluss des Patienten nicht möglich machen.<br>Eine Behandlung musste aus folgenden Gründen abgebrochen werden:<br>• Die Eltern/Erziehungsberechtigten des Patienten |

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th></th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>zogen die Einwilligung zurück,<br>• Der Patient erfuhr ein UE, das ein dauerhaftes Absetzen der Studienmedikation erforderlich machte,<br>• Nach Einschätzung des Prüfarztes war es aus medizinischen Gründen notwendig,<br>• Nach Einschätzung des Prüfarztes oder des Sponsors war es aufgrund mangelnder Compliance notwendig.<br><br>Ein Ausschluss des Patienten von der Studie erfolgte aufgrund nachfolgender Gründe:<br>• Die Eltern/Erziehungsberechtigten des Patienten zogen die Einwilligung zurück,<br>• Die Eltern/Erziehungsberechtigten des Patienten konnten oder wollten sich nicht an die Vorgaben des Studienprotokolls halten.</td></tr>
<tr><td>4</td><td>Intervention</td><td>Eine altersadjustierte Dosis von Nusinersen wurde gemäß nachstehender Tabelle an den Studientagen 1, 15 ± 1 Tag, 29 ± 1 Tag, 64, 183, 302, 421, 540, 659, und 778 ± 7 verabreicht. Insgesamt erhielten die Patienten demnach 10 Dosen.<br>Altersadjustiertes Injektionsvolumen basierend auf CSF-Volumen
<table>
<tr><th>Alter</th><th>Geschätztes CSF-Volumen (ml)</th><th>Injektions-volumen (ml)</th><th>Dosis (mg)</th></tr>
<tr><td>0 – 3 Monate (0 – 90 Tage)</td><td>120</td><td>4</td><td>9,6</td></tr>
<tr><td>3 – 6 Monate (91 – 180 Tage)</td><td>130</td><td>4,3</td><td>10,3</td></tr>
<tr><td>6 – 12 Monate (181 – 365 Tage)</td><td>135</td><td>4,5</td><td>10,8</td></tr>
<tr><td>12 – 24 Monate (366 – 730 Tage)</td><td>140</td><td>4,7</td><td>11,3</td></tr>
<tr><td>> 24 Monate (> 730 Tage)</td><td>150</td><td>5,0</td><td>12,0</td></tr>
</table>
Nusinersen wird mithilfe einer Spinalanästhesie-Nadel als intrathekale Bolusinjektion über 1 bis 3 Minuten appliziert. Die bestmöglichste Einstichstelle für die Nadel war der L3/L4-Raum. Es konnte ein Segment oberhalb oder ein bis zwei Segmente unterhalb dieser Stelle appliziert werden. Ein Spinalultraschall konnte für die LP verwendet werden. Eine Lokalanästhesie konnte ebenfalls eingesetzt werden.<br>Nach der Gabe am 1. Tag sollten die Patienten mindestens 24 Stunden nach dem Eingriff zur Überwachung am Studienzentrum bleiben. Nach den Gaben an Tag 15 und an den folgenden Tagen nach Verabreichung sollten die Patienten für mindestens sechs Stunden am Studienzentrum verbleiben. Eine Übernachtung war nach Einschätzung des Prüfarztes optional. Zusätzliche Sicherheitsüberwachungen fanden via Telefon statt.</td></tr>
</table>

| Item[a] | Charakteristikum | |
|---|---|---|
| **5** | Ziele | Die SMA-Erkrankung wurde anhand eines genetischen Tests vor Symptombeginn festgestellt, um somit die Wirksamkeit von Nusinersen hinsichtlich der Verhinderung oder Abschwächung von SMA-Symptomen zu untersuchen. |
| **6** | Zielkriterien (z.B. Methoden zur Datengewinnung) | Primärer Endpunkt:<br>- Zeit bis zum Tod oder bis zur Beatmung (invasiv oder nicht invasiv für ≥ 6 Stunden/Tag durchgehend für > 7 Tage ODER Tracheotomie)<br><br>Sekundäre Endpunkte (diese wurden bei einem Alter von ca. 13 und 24 Monaten erfasst):<br>- Anteil der Patienten, die eine klinisch manifeste SMA gemäß folgender Definition bekamen:<br>  - Altersadjustiertes Gewicht < 5. Perzentil oder Abnahme um ≥ 2 Hauptperzentilen der Gewichts-Größen-Kurve (3., 5., 10., 25. oder 50. Perzentil) oder Nahrungszufuhr anhand einer perkutanen Magensonde,<br>  - Unfähigkeit, freies Sitzen zu erlernen,<br>  - Unfähigkeit, Stehen mit Unterstützung zu erlernen,<br>  - Unfähigkeit auf Händen und Knien zu krabbeln,<br>  - Unfähigkeit im Alter von 24 Monaten mit Unterstützung zu gehen,<br>  - Unfähigkeit im Alter von 24 Monaten frei zu stehen,<br>  - Unfähigkeit im Alter von 24 Monaten frei zu gehen,<br>- Überlebensrate,<br>- Erreichen motorischer Meilensteine gemäß HINE-Responder (Subskala 2),<br>- Erreichen motorischer Meilensteine anhand der Kriterien der World Health Organization (WHO),<br>- Änderung im Vergleich zu Baseline im CHOP INTEND,<br>- Änderung der Wachstumsparameter im Vergleich zu Baseline (Gewicht gemäß Alter/Größe, Kopfumfang, Brustumfang, Verhältnis Kopf- zu Brustumfang, Armumfang).<br><br>Sicherheits-/Verträglichkeitsendpunkte:<br>- Unerwünschte Ereignisse,<br>- Klinische Laborparameter,<br>- EKG,<br>- Vitalzeichen.<br><br>Pharmakokinetische Endpunkte:<br>- Nusinersenspiegel im Liquor, |

| Item[a] | Charakteristikum | |
|---|---|---|
| | | - Nusinersenspiegel im Plasma.<br><br>Zusätzliche Endpunkte:<br>- Veränderung im Vergleich zu Baseline im CMAP,<br>- Respiratorische Ereignisse: Infektionen der Atemwege, Hospitalisierungen aufgrund von respiratorischen Ereignissen, nicht invasive und invasive Beatmung, Sauerstoffsättigung,<br>- Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung (≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses ODER Tracheotomie),<br>- Zeit bis zum Tod oder bis zur Beatmung (≥ 6 Stunden/Tag durchgehend für > 1 Tage ODER Tracheotomie),<br>- Veränderung im Vergleich zu Baseline in der Konzentration des SMN-Proteins im Liquor. |
| **7** | Fallzahlbestimmung | Es wurde keine formalen Stichprobengrößenberechnungen durchgeführt. |
| **8** | Zuordnungsmethode (z.B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potentiellen Bias-Reduktion) | Es fand keine Zuordnung zu bestimmten Gruppen statt, da es sich um eine einarmige Studie handelte. Alle Patienten erhielten Nusinersen. |
| **9** | Verblindung | Es fand keine Verblindung statt, da es sich um eine einarmige, offene Studie handelte. |
| **10** | Analyseeinheit (z.B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode) | Kleinste Analyseeinheit: Patient |
| **11** | Statistische Methoden | Die Auswertungspopulationen waren wie folgt definiert:<br><br>• ITT Set: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten haben (gemäß Protokoll auch Full Analysis Set genannt),<br><br>• ES: umfasst die Teilpopulation, die die Bewertungen an Tag 64 erhielten ODER verstorbene Patienten oder Patienten, die die Behandlung abbrachen. Für die Interimsanalyse mussten die Patienten die Bewertungen des HINE und CHOP INTEND an Tag 64 aufweisen.<br><br>**Zeit bis zum Tod oder bis zur Beatmung (≥ 6 Stunden/Tag durchgehend für > 7 Tage oder ≥ 6 Stunden/Tag durchgehend für > 1 Tag ODER Tracheotomie)**<br>• Alter bei Einsetzen der Beatmung, Alter bei Tod, Alter bei Tracheotomie,<br>• Kaplan-Meier-Methode,<br>• Medianes Alter bei Beatmung oder Tod mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall (KI),<br>• Basis der Analyse stellt die ITT dar. |

| Item[a] | Charakteristikum | |
|---|---|---|
| | | **Klinisch manifeste SMA**<br>• Anteil der Patienten, die eine klinisch manifeste SMA aufweisen (bei Patienten mit einer Tag 365-Bewertung).<br><br>**Überlebensrate**<br>• Kaplan-Meier-Methode,<br>• Basis der Analyse stellt die ITT dar.<br><br>**Meilensteine gemäß HINE oder WHO (ES Population)**<br>• Anteil der Patienten, die einen motorischen Meilenstein gemäß HINE oder WHO erreichen,<br>• Anteil der Patienten, die einen motorischen Meilenstein gemäß dem Alter erreicht haben,<br>• Anteil der Patienten, die eine prädefinierten Schwellenwert (HINE: Verbesserung um ≥ 1, 2, 3, 4 und 5) des HINE- und WHO-Gesamtscores erreichen,<br>• Veränderung einzelner Komponenten des HINE zu Baseline,<br>• Veränderung des HINE im Vergleich zu Baseline,<br>• HINE-Responder: Ein Responder war wie folgt definiert:<br>i. Der Patient zeigte eine Verbesserung um mindestens 2 Punkte in der Kategorie „Fähigkeit zu treten“ oder erreichte in dieser Kategorie den Höchstwert (Zehen berühren) oder der Patient zeigte eine Verbesserung um 1 Punkt in der Kategorie Kopfkontrolle, Drehen, Sitzen, Krabbeln, Stehen oder Gehen UND<br>ii. Der Patient zeigte in mehr Kategorien (Ausnahme: bewusstes Greifen) eine Verbesserung [definiert in (i)] als eine Verschlechterung. Für die Kategorie „Fähigkeit zu treten“ galt hierbei analog zu (i), dass eine Abnahme um mindestens 2 Punkte oder auf den Wert 0 erfolgen musste, damit dies als Verschlechterung gilt.<br>Patienten, die verstarben oder die Studie abbrachen bei oder vor dem Studienbesuch wurden als Non-Responder betrachtet und im Nenner einbezogen.<br>**CHOP INTEND**<br>• Veränderung des CHOP INTEND im Vergleich zu Baseline,<br>• Anteil der Patienten, die Schwellenwerte (Verschlechterung um ≥ 1, 2 oder 6 Punkte; Verbesserung um ≥ 1, 2, 3, 4, 5 und 10) des Gesamtscores erreichen,<br>• Basis der Analyse stellt das ES dar. |

| Item[a] | Charakteristikum | |
|---|---|---|
| | | **Wachstumsparameter**<br>• Veränderung im Vergleich zu Baseline: Gewicht gemäß Alter, Gewicht gemäß Größe, Kopfumfang, Brustumfang, Verhältnis Kopf- zu Brustumfang, Armumfang,<br>• Anteil der Patienten:<br>  • Versagen des Wachstums: Gewicht gemäß Alter unter 5. Perzentil (basierend auf WHO Wachstumskurven),<br>  • Versagen bzgl. der Wachstumsgeschwindigkeit: Gewicht gemäß Alter ≥ 2 Hauptperzentilen über einen Zeitraum von 6 Monaten,<br>• Basis der Analyse stellt das ES dar.<br><br>**Nebenwirkungen**<br>Die Analysen der Sicherheitsdaten beinhaltete UEs, Labordaten, EKGs, Vitalzeichen und neurologische Untersuchungen und wurden am ITT Set durchgeführt<br>**UEs**<br>• Inzidenz der UEs (UEs des höchsten Schweregrades jedes Patienten wurden hierbei gezählt),<br>• Darstellung gemäß Schweregrad,<br>• Darstellung der UEs, welche durch die Studienmedikation bedingt sind.<br>**SUEs**<br>• Inzidenz der SUEs vor der Behandlung und SUEs.<br><br>**UEs, die zu Therapieabbruch führten**<br>• Inzidenz der UEs, die zu Therapieabbruch führten.<br><br>**Tod**<br>• Inzidenz der UEs, die zum Tod führten.<br><br>**Pharmakokinetische Parameter**<br>• CSF Konzentrationen,<br>• Plasmakonzentration,<br>• Positive Antikörperreaktionen (anhaltend vs. kurzzeitig),<br>• Basis der Analyse stellt das PK-Set dar.<br><br>**CMAP**<br>• Veränderung des CMAP am Ulnar Nerv im Vergleich zu Baseline,<br>• Veränderung zu Schwellenwerten (Verbesserung |

| Item[a] | Charakteristikum | |
|---|---|---|
| | | um ≥ 0,5; 1; 2),<br>• Basis der Analyse stellt das ES dar.<br><br>**Respiratorische Ereignisse, Vitalzeichen, EKG**<br>Darstellung für jeden einzelnen Patienten (patient listings).<br><br>**Neurologische Untersuchungen (anhand Subskala 1 und 3 des HINE)**<br>• Veränderung im Vergleich zu Baseline. |
| **Resultate** | | |
| **14a** | Patientenfluss (inklusive FlowChart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | Es wurden 25 Patienten gescreent.<br>Fünf Patienten erfüllten die Einschlusskriterien nicht (nicht zwei oder drei *SMN2*-Kopien: ein Patient, keine 5q Deletion/Mutation/Compound-Heterozygotie: ein Patient, CMAP < 1mV: ein Patient, CMAP < 1mV und keine SMA Symptome: zwei Patienten)<br>20 Patienten qualifizierten sich für die Studie und erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation.<br>Zwei *SMN2*-Kopien: N = 13<br>Hiervon erhielten 13 Patienten eine Dosis und eine Tag 64-Bewertung, 11 eine Dosis und eine Tag 183-Bewertung, sieben eine Dosis und eine Tag 302-Bewertung, sechs eine Dosis und eine Tag 421-Bewertung.<br>Kein Patient brach die Behandlung ab.<br><br>Protokollabweichungen in Bezug auf:<br>• Einverständniserklärung (ungültige Version): 2 Patienten (10 %),<br>• Laborparameter (unvollständige Parameter an Tag 184): ein Patient (5 %),<br>• Studiendurchführung (keine Durchführung des CMAP an Tag 64, WHO motorische Meilensteine an Tag 1, neurologische Untersuchungen und Vitalzeichen): vier Patienten (20 %),<br>• Andere: ein Patient (5 %). |
| **a: TREND Statement** | | |

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß TREND dar.*

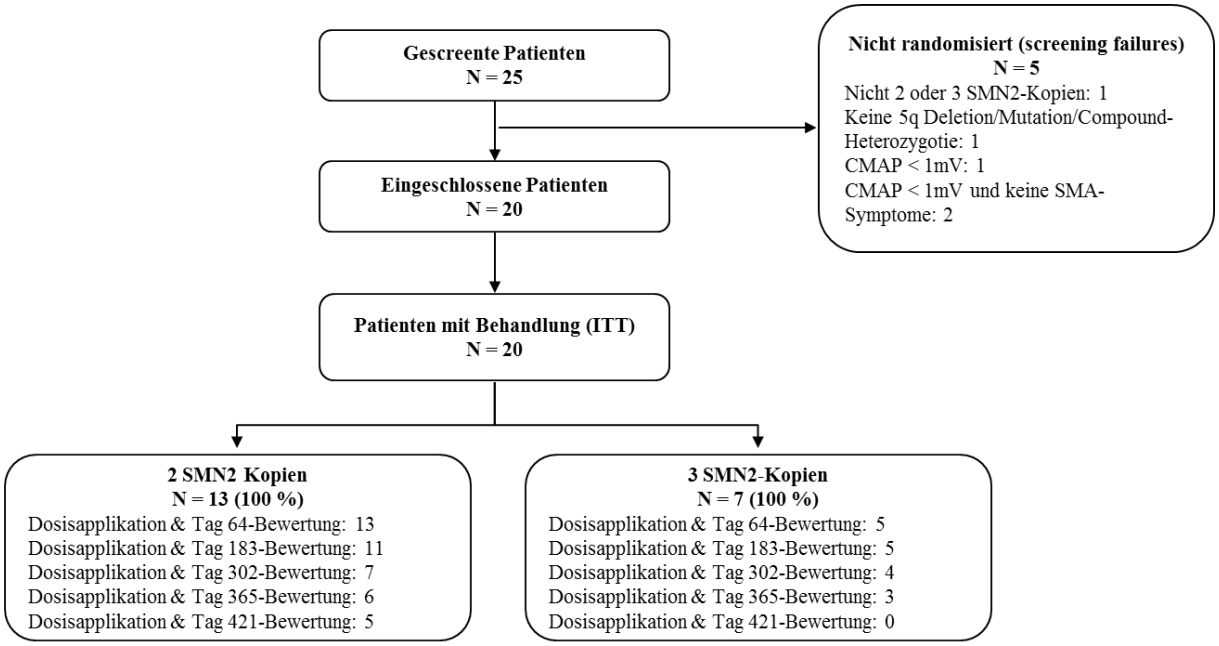



Abbildung 4-52: Patientenfluss der Studie NURTURE

SMN = Survival of Motor Neuron, CMAP = Compound muscle action potential, SMA = Spinale Muskelatrophie, ITT = intention-to-treat

**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 4-258 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ENDEAR

**Studie: ENDEAR (CS3B)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genaue Benennung der Quelle | Kürzel |
|---|---|
| Ionis Pharmaceuticals: Clinical Study Report 'Study Title: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients With Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy' [55] | A |
| clinicaltrials.gov NCT02193074: A Study to Assess the Efficacy and Safety of IONIS-SMN Rx in Infants With Spinal Muscular Atrophy (ENDEAR) [47] | B |
| ICTRP EUCTR2013-004422-29-IT: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of Nusinersen Administered Intrathecally in Patients with Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy (ENDEAR) [48] | C |
| ICTRP NCT02193074: A Study to Assess the Efficacy and Safety of IONIS-SMN Rx in Infants With Spinal Muscular Atrophy (ENDEAR) [49] | D |
| EU-CTR 2013-004422-29: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients with Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy (ENDEAR) [50] | E |

**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 ENDEAR ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, scheininterventionskontrollierte Phase-III-Studie, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit und Pharmakokinetik von intrathekal verabreichtem Nusinersen im Vergleich zu Scheinintervention bei Patienten mit infantiler spinaler Muskelatrophie, untersucht.

**1.**
**<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

**2.**

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Eltern/Erziehungsberechtigte und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Um die Verblindung sicherzustellen, durften sich die Eltern/Erziehungsberechtigte der Patienten während der Gabe nicht im Behandlungsraum aufhalten.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studienpersonal, welches Entscheidungen in Bezug auf die Notwendigkeit von Beatmung und der Durchführung von Wirksamkeitsbewertungen traf, war stets verblindet, es durfte sich ebenfalls nicht während der Behandlung im Behandlungszimmer aufhalten. Erfuhr ein Patient ein SUE konnte der Prüfarzt mithilfe des IXRS die Verblindung aufheben. Zuvor sollte aber der medizinische Monitor

informiert werden. Für die Auswertung der Zwischenergebnisse war eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.
Das DSMB war gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet.

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ENDEAR ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, scheininterventionskontrollierte Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit und Pharmakokinetik von intrathekal verabreichtem Nusinersen im Vergleich zu Scheinintervention bei Patienten mit infantiler spinaler Muskelatrophie, untersucht.
Patienten wurden verblindet und in einem Verhältnis von 2:1 in die beiden parallelen Gruppen Nusinersen mit einer altersadjustierten Dosierung oder Scheinintervention randomisiert. Mit Hilfe eines IXRS wurde eine Blockrandomisierung stratifiziert nach der Krankheitsdauer (Alter des Patienten bei Screening - Alter bei Symptombeginn: ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen) durchgeführt.
Die Patienten bekamen entweder 6 Dosen Nusinersen oder 6 Scheininterventionen für eine Behandlungsperiode von 10 Monaten mit anschließender 3-monatiger Follow-up Periode. Es gibt keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für endpunktübergreifende Verzerrungen. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

**Endpunkt: Überlebensrate**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Patienten, Eltern/Erziehungsberechtigte und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Überlebensrate“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

**Endpunkt: Zeit bis zum Tod**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

**Endpunkt: Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung (von ≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder bei Notwendigkeit einer Tracheotomie) wurde verblindet von dem zentralen, unabhängigen Entscheidungskomitee (EAC) bestimmt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

**Endpunkt: Zeit bis zur dauerhaften Beatmung**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die Notwendigkeit einer dauerhaften Beatmung (von ≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder bei Notwendigkeit einer Tracheotomie) wurde verblindet von dem zentralen, unabhängigen Entscheidungskomitee (EAC) bestimmt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

**Endpunkt: Anzahl der Stunden mit Beatmung**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die Notwendigkeit einer dauerhaften Beatmung (von ≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder bei Notwendigkeit einer Tracheotomie) wurde verblindet von dem zentralen, unabhängigen Entscheidungskomitee (EAC) bestimmt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anzahl der Stunden mit Beatmung“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

**Endpunkt: Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die Notwendigkeit einer dauerhaften Beatmung (von ≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder bei Notwendigkeit einer Tracheotomie) wurde verblindet von dem zentralen, unabhängigen Entscheidungskomitee (EAC) bestimmt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

**Endpunkt: Zeit bis zur Beatmung (unabhängig von der Beatmungsdauer)**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gehen alle Patienten, unabhängig von der Dauer der Beatmung, in die Bewertung ein. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Zeit bis zur Beatmung unabhängig von der Beatmungsdauer“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

**Endpunkt: Anzahl der Patienten ohne Beatmung (unabhängig von der Beatmungsdauer)**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gehen alle Patienten, unabhängig von der Dauer der Beatmung, in die Bewertung ein. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anzahl der Patienten ohne Beatmung (unabhängig von der Beatmungsdauer)“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

**Endpunkt: HINE-Responder (Subskala 2)**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „HINE-Responder (Subskala 2)“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

**Endpunkt: Veränderung des HINE (Subskala 1, 2 und 3)**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung des HINE (Subskala 1, 2 und 3)“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

**Endpunkt: CHOP INTEND-Responder**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „CHOP INTEND Responder“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

**Endpunkt: Veränderung des CHOP INTEND**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung des CHOP INTEND“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

**Endpunkt: Häufigkeit von Hospitalisierungen**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Die Operationalisierung des Endpunktes wurde in allen Studienzentren gleichermaßen umgesetzt und es ist daher nicht von regionalen Effekten auszugehen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Häufigkeit von Hospitalisierungen“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

**Endpunkt: Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung erfolgte anhand des Auftretens unerwünschter Ereignisse in den Systemorganklassen (SOC) „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ sowie „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „UEs“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

**Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund von UEs**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

**Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „SUEs“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Tabelle 4-259 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CHERISH

**Studie: CHERISH (CS4)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genaue Benennung der Quelle | Kürzel |
|---|---|
| Ionis Pharmaceuticals: Clinical Study Report: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients With Later-Onset Spinal Muscular Atrophy [CHERISH] [56] | A |
| clinicaltrials.gov NCT02292537: A Study to Assess the Efficacy and Safety of IONIS-SMN Rx in Patients With Later-onset Atrophy (CHERISH) [51] | B |
| ICTRP EUCTR2014-001947-18-DE: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of Nusinersen Administered Intrathecally in Patients with Later-onset Spinal Muscular Atrophy (CHERISH) [52] | C |
| ICTRP NCT02292537: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of Nusinersen Administered Intrathecally in Patients With Later-onset Spinal Muscular Atrophy (CHERISH) [53] | 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 CHERISH ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, scheininterventionskontrollierte Phase-III-Studie, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von intrathekal verabreichtem Nusinersen im Vergleich zu einer Scheinintervention bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn untersucht.

**1.**
**<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

**2.**

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Studienpersonal welches direkt an der Gabe der Studienmedikation oder der Scheinintervention beteiligt war, war nicht verblindet. Studienpersonal, welches Entscheidungen in Bezug auf die Notwendigkeit von Beatmung und der Durchführung von Wirksamkeitsbewertungen traf, war stets verblindet. Erlitt ein Patient ein SUE konnte der Prüfarzt mithilfe des IXRS die Verblindung aufheben. Zuvor sollte aber der klinische Monitor informiert werden.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung der Zwischenergebnisse war eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt. Das DSMB war gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet.

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie CHERISH ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, scheininterventionskontrollierte Phase-III-Studie, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von intrathekal verabreichtem Nusinersen im Vergleich zu einer Scheinintervention bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn untersucht.
Patienten wurden verblindet und in einem Verhältnis von 2:1 in die beiden parallelen Gruppen Nusinersen mit einer Dosierung von 12 mg oder Scheinintervention randomisiert. Mit Hilfe eines IXRS wurde eine Blockrandomisierung stratifiziert nach dem Alter bei Screening (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre) durchgeführt. Die Patienten bekamen entweder 4 Dosen Nusinersen oder 4 Scheininterventionen für eine Behandlungsperiode von 9 Monaten mit anschließender 6-monatiger Follow-up Periode. Es gibt keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für endpunktübergreifende Verzerrungen. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

**Endpunkt: Todesfälle**

**5. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Todesfälle“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

**Endpunkt: Zeit bis zum Tod**

**5. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

**Endpunkt: HFMSE-Responder**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „HFMSE-Responder“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

**Endpunkt: Veränderung des HFMSE-Scores**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung des HFMSE-Scores“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

**Endpunkt: Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

**Endpunkt: Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

**Endpunkt: Anzahl der Patienten, die frei stehen können**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anzahl der Patienten, die frei stehen können“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

**Endpunkt: Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

**Endpunkt: Veränderung des RULM-Scores**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung des RULM-Scores“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

**Endpunkt: Veränderung des ACEND-Scores**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung des ACEND-Scores“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

**Endpunkt: Veränderung des PedsQL-Scores**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung des PedsQL-Scores“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

**Endpunkt: Häufigkeit von Hospitalisierungen**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Häufigkeit von Hospitalisierungen“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

**Endpunkt: Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

**Endpunkt: UEs**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „UEs“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

**Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund von UEs**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

**Endpunkt: SUEs**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „SUEs“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Tabelle 4-260 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NURTURE

**Studie: NURTURE (CS5)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genaue Benennung der Quelle | Kürzel |
|---|---|
| Biogen Idec Research Limited: Clinical Study Report Interim 2: An Open-Label Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Subjects With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy [18] | A |
| clinicaltrials.gov NCT02386553: A Study of Multiple Doses of Nusinersen (ISIS 396443) Delivered to Infants With Genetically Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (NURTURE) [60] | B |
| EU-CTR 2014-002098-12: An Open-Label Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of Nusinersen Delivered Intrathecally to Subjects With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (NURTURE) [62] | C |
| ICTRP NCT02386553: A Study of Multiple Doses of Nusinersen (ISIS 396443) Delivered to Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (NURTURE) [61] | 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:

Es erfolgte keine Randomisierung oder Zuteilung in Gruppen.

**1.**

**<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

**<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einarmige Studie, daher erfolgte keine Zuteilung in Gruppen, welche eine zeitliche Parallelität der Gruppen zulassen.

**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:

Einarmige Studie, daher erfolgte keine Zuteilung in Gruppen, welche eine zeitliche Parallelität der Gruppen zulassen.

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

**Endpunkt: Überlebensrate**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Es handelt sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Zeit bis zum Tod oder zur Beatmung**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Es handelt sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Anteil von Patienten mit klinisch manifester SMA**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: HINE-Responder**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Veränderung des HINE im Vergleich zu Baseline**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Patienten, die einen motorischen Meilenstein gemäß WHO Kriterien erreichen**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Es handelt sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Veränderung des CHOP INTEND**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *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 Patientenanzahlen 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: