Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®)

AveXis EU Ltd.

Modul 4A

5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie mit biallelischer Mutation von SMN1 und klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2-Kopien

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 25.06.2020

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **5**
Abbildungsverzeichnis **21**
Abkürzungsverzeichnis **24**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **27**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 28
4.1.1 Fragestellung 28
4.1.2 Datenquellen 28
4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien 32
4.1.4 Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen 34
4.1.5 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen 35
4.1.6 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen 57
4.2 Methodik 65
4.2.1 Fragestellung 65
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 66
4.2.2.1 Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66
4.2.2.2 Studien, die den natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 untersuchen 70
4.2.3 Informationsbeschaffung 72
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 72
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 72
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 74
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 75
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 76
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 77
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 78
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 78
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 80
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika 80
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte 80
4.2.5.2.2.1 Mortalität 82
4.2.5.2.2.2 Morbidität 84
4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität 90
4.2.5.2.2.4 Sicherheit/Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse) 91
4.2.5.2.2.5 Berechnungen 91
4.2.5.2.2.6 Datenschnitte 92
4.2.5.3 Meta-Analysen 94
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 96
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 97
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 99
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 102

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 102
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 102
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 102
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 104
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 105
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 106
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 107
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 108
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 108
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 111
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 111
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT ... 112
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 116
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 118
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 119
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 119
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 119
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 119
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 120
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 120
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 123
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 123
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 123
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 124
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 124
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 125
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 125
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 127
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 127
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 128
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 129
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 130
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 133
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 138
4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 142
4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Kontrollen mit dem natürlichen Verlauf der Erkrankung ... 144
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 148

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 148
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 180
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 181
4.3.2.3.3.1 Tod oder dauerhafte Beatmung (Überleben) – weitere Untersuchungen ... 190
4.3.2.3.3.2 Gesamtmortalität – weitere Untersuchungen ... 209
4.3.2.3.3.3 Ventilatorische Unterstützung (Notwendigkeit unterstützender Maßnahmen zur Atmung) – weitere Untersuchungen ... 220
4.3.2.3.3.4 Erreichen von motorischen Meilensteinen (inklusive „unabhängiges Sitzen“) – weitere Untersuchungen ... 237
4.3.2.3.3.5 CHOP INTEND – weitere Untersuchungen ... 257
4.3.2.3.3.6 Bayley Scale – weitere Untersuchungen ... 283
4.3.2.3.3.7 Verwendung non-oraler Ernährungsunterstützung – weitere Untersuchungen ... 304
4.3.2.3.3.8 Gedeihfähigkeit – weitere Untersuchungen ... 309
4.3.2.3.3.9 Hospitalisierungen – weitere Untersuchungen ... 313
4.3.2.3.3.10 Unerwünschte Ereignisse/Sicherheit – weitere Untersuchungen ... 317
4.3.2.3.3.11 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 354
4.3.2.3.3.12 Zusammenfassung: Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Onasemnogen-Abeparvovec (abgeschlossenen Studien) mit dem natürlichen Verlauf der Erkrankung ... 355
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 368
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 369
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 369
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 371
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 399
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 399
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 399
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 399
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 402
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 402
4.6 Referenzliste ... 403
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 416
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 435
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 440
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ... 449
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 516
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 574

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec – Datenschnitte im Verlauf des Zulassungsverfahrens 29

Tabelle 4-2: Schrittweises Vorgehen zur Identifizierung von Datenquellen 31

Tabelle 4-3: Zusammenfassende Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien (Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel entsprechend Schritt 2 in Tabelle 4-2) 33

Tabelle 4-4: Zusammenfassende Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien, die den natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 untersuchen (entsprechend Schritt 3 in Tabelle 4-2) 33

Tabelle 4-5: Übersicht über das Studienprogramm 35

Tabelle 4-6: Ergebnisse der Studien CL-303 und CL-101 und Vergleich mit dem natürlichen Verlauf der Erkrankung und resultierender Zusatznutzen 39

Tabelle 4-7: Ergebnisse der Studie LT-001 und aus dem laufenden Phase-III-Studienprogramm (CL-304 und CL-302) 51

Tabelle 4-8: Zusammenfassende Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien (Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel) 70

Tabelle 4-9: Zusammenfassende Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien, die den natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 (2 *SMN2*-Kopien, Symptombeginn < 6 Monate) untersuchen 71

Tabelle 4-10: Patientenrelevante Endpunkte für die Nutzenbewertung von Onasemnogen-Abeparvovec 81

Tabelle 4-11: Überleben (ohne Ereignis Tod) von Patienten mit SMA Typ 1 nach [26] 82

Tabelle 4-12: Abweichende Operationalisierung der ventilatorischen Komponente (dauerhafte Beatmung) des Überlebensendpunkts in Vergleichsstudien 84

Tabelle 4-13: WHO Meilensteine (WHO Multicentre Growth Reference Study) [34, 35] 85

Tabelle 4-14: Motor Milestone Development Survey 86

Tabelle 4-15: Motorische Meilensteine, Definitionen nach Bayley Scale (ausgewählte Items) 87

Tabelle 4-16: Datengrundlage für die Zulassungsentscheidung – Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec 93

Tabelle 4-17: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103

Tabelle 4-18: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104

Tabelle 4-19: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 106

Tabelle 4-20: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 107

Tabelle 4-21: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108
Tabelle 4-22: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 109
Tabelle 4-23: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110
Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110
Tabelle 4-25: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 111
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 111
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 114
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 115
Tabelle 4-29: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 115
Tabelle 4 -30 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 117
Tabelle 4-31: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> 118
Tabelle 4-32: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 120
Tabelle 4-33: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 121
Tabelle 4-34: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 121
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 122
Tabelle 4-36: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 122
Tabelle 4-37: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 125
Tabelle 4-38: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 125
Tabelle 4-39: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 126
Tabelle 4-40: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 126
Tabelle 4-41: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers mit dem zu bewertenden Arzneimittel 130
Tabelle 4-42: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht oder nur teilweise für die Nutzenbewertung herangezogen wurden 132
Tabelle 4-43: Übersicht über die durchgeführten Recherchen und wesentliches Ergebnis ... 136

Tabelle 4-44: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 139

Tabelle 4-45: Relevante oder potenziell relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien, die den natürlichen Verlauf der Erkrankung SMA Typ 1 abbilden 140

Tabelle 4-46: Relevante Studien für die Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Referenzkohorten 143

Tabelle 4-47: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 145

Tabelle 4-48: Studienpool – Historische Kontrollen im Bericht RPT-806 146

Tabelle 4-49: Studienpool – Weitere Studien, die den natürlichen Verlauf der Erkrankung untersuchen 147

Tabelle 4-50: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien - Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 148

Tabelle 4-51: Charakterisierung der eingeschlossenen historischen Kontrollen, Zulassungsunterlagen („RPT-806“) 152

Tabelle 4-52: Charakterisierung weiterer Studien, die den natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 untersuchen (Ergebnis der Literaturrecherche) 153

Tabelle 4-53: Charakterisierung der Interventionen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 155

Tabelle 4-54: Charakterisierung der Interventionen – Studien, die den natürlichen Verlauf der Erkrankung (SMA Typ 1) untersuchen 156

Tabelle 4-55: Charakterisierung der Studienpopulationen (Baseline) – abgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 157

Tabelle 4-56: Charakterisierung der Studienpopulationen (Baseline) – laufende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Stand 31. Dezember 2019) 159

Tabelle 4-57: Charakterisierung der Studienpopulationen (Baseline) – Kohortenstudien zum natürlichen Verlauf (RPT-806) 161

Tabelle 4-58: Charakterisierung der Studienpopulationen (Baseline) – Weitere Studien, die den natürlichen Verlauf der Erkrankung SMA Typ 1 untersuchen 161

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Studien PNCR und NeuroNEXT, die der Zulassungsbehörde vorgelegt wurden (Bericht RPT-806) [47] 172

Tabelle 4-60: Ergebnisse der Studie ENDEAR– im G-BA-Beschluss dargestellte Ereignisraten [106] 174

Tabelle 4-61: Ergänzende Angaben aus der Studienpublikation [31] und dem Herstellerdossier [104] 175

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Studie ENDEAR (BSC) – Verfügbare Datenquellen 176

Tabelle 4-63: Ergebnisse aus europäischen Registern/Kohorten 179

Tabelle 4-64: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – eingeschlossene Studien 180

Tabelle 4-65: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 182

Tabelle 4-66: Matrix der Endpunkte in den Studien zum natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 ... 184
Tabelle 4-67: Mittleres Alter der Patienten und Zeit seit Behandlung zum 31. Dezember 2019 in den laufenden Studien ... 185
Tabelle 4-68: Datenschnitte der Studie CL-101 ... 186
Tabelle 4-69: Alter der Patienten zu den verschiedenen Datenschnitten der Studie CL-101 186
Tabelle 4-70: Datenschnitt zur Beantragung der Zulassung im Oktober 2018 (Datenschnitt vom 29. Juni 2018) ... 187
Tabelle 4-71: Datenschnitt der laufenden Studien (120-Tage-Update für die FDA) ... 187
Tabelle 4-72: Datenschnitt der laufenden Studien zum 8. März 2019 (Aktualisierung im Laufe des EMA-Zulassungsverfahrens, Tag 150) ... 188
Tabelle 4-73: Ergänzende Daten der laufenden Studien zum 31. Mai 2019 (weitere Aktualisierung im Laufe des EMA-Zulassungsverfahrens, Tag 150) ... 189
Tabelle 4-74: Ergänzende Daten der laufenden Studien zum 31. Dezember 2019 (weitere Aktualisierung im Laufe des EMA-Zulassungsverfahrens, Tag 180) ... 189
Tabelle 4-75: Operationalisierung von „Tod oder dauerhafte Beatmung (Überleben)“– weitere Untersuchungen ... 190
Tabelle 4-76: Finaler Datenschnitt zum 12. Dezember 2019 (Alter ≥ 18 Monate), Ergebnisse zum Überleben aus CL-303 ... 192
Tabelle 4-77: Ergebnisse zum Endpunkt „Tod oder dauerhafte Beatmung (Überleben)“ in der Studie CL-101 ... 193
Tabelle 4-78: Tod oder dauerhafte Beatmung (Überleben) im Alter von ≥ 13,6 Monaten in der Studie CL-101 im Vergleich zur historischen Kontrolle (Angaben aus dem CSR [102]) ... 193
Tabelle 4-79: „Tod oder dauerhafte Beatmung (Überleben)“ nach 24 Monaten nach Gentransfer in der Studie CL-101 im Vergleich zur historischen Kontrolle (Angaben aus dem CSR [102]) ... 194
Tabelle 4-80: Operationalisierung von „Tod oder dauerhafte Beatmung (Überleben)“– Kontrollen zum natürlichen Verlauf ... 195
Tabelle 4-81: Tod oder dauerhafte Beatmung (Überleben) in den Studien CL-101 und CL-303 im Vergleich zur historischen Kontrolle (PNCR und NeuroNEXT) ... 195
Tabelle 4-82: Tod oder dauerhafte Beatmung (Überleben) in der Studie CL-101 im Vergleich zu PNCR+NeuroNEXT ... 197
Tabelle 4-83: Effektschätzer (RR, OR, RD) für Tod oder dauerhafte Beatmung (Überleben) in der Studie CL-101 im Vergleich zu PNCR und NeuroNEXT (Alter 13 – 14 Monate) ... 198
Tabelle 4-84: Effektschätzer (RR, OR, RD) für Tod oder dauerhafte Beatmung (Überleben) in der Studie CL-101 im Vergleich zu PNCR und NeuroNEXT (gesamte Beobachtungsdauer) ... 198
Tabelle 4-85: Effektschätzer für „ereignisfreies Überleben“ in der Studie CL-303 im Vergleich zu PNCR und NeuroNEXT (Alter 13 – 14 Monate) ... 199

Tabelle 4-86: Effektschätzer für „ereignisfreies Überleben“ in der Studie CL-303 im Vergleich zu PNCR und NeuroNEXT (gesamte Beobachtungsdauer) ... 200
Tabelle 4-87: Ereignisraten für „Gesamtmortalität“ in den Studien CL-303+CL-101 (gepoolt) im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung (PNCR+NeuroNEXT) ... 200
Tabelle 4-88: Effektschätzer für „Ereignisfreien Überleben“ in den Studien CL-303+CL-101 (gepoolt) im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung (PNCR+NeuroNEXT) ... 201
Tabelle 4-89: Operationalisierung von „Tod oder dauerhafte Beatmung (Überleben)“ – ENDEAR ... 202
Tabelle 4-90: Überleben (Tod oder dauerhafte Beatmung) in den Studien CL-101 und CL-303 im Vergleich zur historischen Kontrolle (ENDEAR(BSC)) ... 202
Tabelle 4-91: Effektschätzer für ereignisfreies „Überleben“ in der Studie CL-101 im Vergleich zu ENDEAR (BSC) ... 202
Tabelle 4-92: Effektschätzer für ereignisfreies „Überleben“ in der Studie CL-303 im Vergleich zu ENDEAR (BSC) ... 203
Tabelle 4-93: Effektschätzer für ereignisfreies „Überleben“ in den Studien CL-303+CL-101 (gepoolt) im Vergleich zu ENDEAR (BSC) ... 203
Tabelle 4-94: Operationalisierung von „Tod oder dauerhafte Beatmung (Überleben)“– Finkel et al. 2014b ... 204
Tabelle 4-95: Alter bei Ereignis „Tod“ oder Ereignis „dauerhafte Beatmung“ der Patienten in Finkel et al. 2014b [32] ... 204
Tabelle 4-96: Operationalisierung von „Tod oder dauerhafte Beatmung (Überleben)“– Laufende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 205
Tabelle 4-97: Datenschnitt zum 31. Dezember 2019, Ergebnisse zum Überleben aus LT-001 ... 205
Tabelle 4-98: Datenschnitt zum 31. Dezember 2019 (Tag 180), Ergebnisse zum Überleben aus CL-304 ... 206
Tabelle 4-99: Datenschnitt zum 31. Dezember 2019, Ergebnisse zum Überleben aus CL-302 ... 207
Tabelle 4-100: Operationalisierung von „Gesamtmortalität“ – weitere Untersuchungen ... 209
Tabelle 4-101: Finaler Datenschnitt zum 31. Dezember 2019 (Alter ≥ 18 Monate), Ergebnisse zur Gesamtmortalität aus CL-303 ... 209
Tabelle 4-102: Ergebnisse zum Endpunkt „Gesamtmortalität“ in der Studie CL-101 ... 210
Tabelle 4-103: Operationalisierung von „Gesamtmortalität“, PNCR und NeuroNEXT – weitere Untersuchungen ... 211
Tabelle 4-104: Gesamtmortalität in den Studien CL-101 und CL-303 im Vergleich zur historischen Kontrolle (PNCR und NeuroNEXT) ... 211
Tabelle 4-105: Effektschätzer für „Gesamtmortalität“ in der Studie CL-101 im Vergleich zu PNCR und NeuroNEXT (Alter 13 – 14 Monate) ... 212
Tabelle 4-106: Effektschätzer für „Gesamtmortalität“ in der Studie CL-101 im Vergleich zu PNCR und NeuroNEXT (gesamte Beobachtungsdauer) ... 213

Tabelle 4-107: Effektschätzer für „Gesamtmortalität“ in der Studie CL-303 im Vergleich zu PNCR und NeuroNEXT (Alter 13 – 14 Monate) ... 214
Tabelle 4-108: Effektschätzer für „Gesamtmortalität“ in der Studie CL-303 im Vergleich zu PNCR und NeuroNEXT (Gesamte Beobachtungszeit) ... 214
Tabelle 4-109: Ereignisraten für „Gesamtmortalität“ in den Studien CL-303+CL-101 (gepoolt) im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung ... 215
Tabelle 4-110: Effektschätzer für „Gesamtmortalität“ in den Studien CL-303+CL-101 (gepoolt) im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung ... 215
Tabelle 4-111: Operationalisierung von „Gesamtmortalität“, ENDEAR ... 216
Tabelle 4-112: Gesamtmortalität in den Studien CL-101 und CL-303 im Vergleich zur historischen Kontrolle (ENDEAR(BSC)) ... 216
Tabelle 4-113: Effektschätzer für „Gesamtmortalität“ in der Studie CL-101 im Vergleich zu ENDEAR (BSC) ... 216
Tabelle 4-114: Effektschätzer für „Gesamtmortalität“ in der Studie CL-303 im Vergleich zu ENDEAR (BSC) ... 217
Tabelle 4-115: Effektschätzer für „Gesamtmortalität“ in den Studien CL-303+CL-101 (gepoolt) im Vergleich zu ENDEAR (BSC) ... 217
Tabelle 4-116: Alter bei Ereignis „Tod“ der Patienten in Finkel et al. 2014b [32] ... 217
Tabelle 4-117: Operationalisierung von Mortalität – laufende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 218
Tabelle 4-118: Datenschnitt zum 31. Dezember 2019, Ergebnisse zur Gesamtmortalität aus LT-001 ... 218
Tabelle 4-119: Datenschnitt zum 31. Dezember 2019 (Tag 180), Ergebnisse zur Gesamtmortalität aus CL-304 ... 219
Tabelle 4-120: Datenschnitt zum 31. Dezember 2019, Ergebnisse zur Gesamtmortalität aus CL-302 ... 219
Tabelle 4-121: Operationalisierung von „Ventilatorische Unterstützung“ – weitere Untersuchungen ... 220
Tabelle 4-122: Finaler Datenschnitt zum 12. Dezember 2019 (Alter ≥ 18 Monate), Ergebnisse zu „dauerhafte Beatmung“ aus CL-303 ... 221
Tabelle 4-123: Ergebnisse zu „Unabhängigkeit von ventilatorischer Unterstützung“ in CL-303 – weitere Untersuchungen ... 221
Tabelle 4-124: Datenschnitt zum 31. Mai 2019, Ergebnisse zur dauerhaften Beatmung aus CL-303 ... 222
Tabelle 4-125: Ergebnisse zu „Dauerhafter Beatmung“[a] (CL-101) – weitere Untersuchungen ... 222
Tabelle 4-126: Ergebnisse zu „Ventilatorische Unterstützung (Unabhängigkeit von täglicher Unterstützung)“ in CL-101, Angaben aus dem CSR [102] – weitere Untersuchungen ... 223
Tabelle 4-127: Ergebnisse zu „Invasiver Beatmung“ (CL-101) – weitere Untersuchungen ... 223

Tabelle 4-128: Operationalisierung von „Dauerhafter Beatmung“– Kontrollen zum natürlichen Verlauf 224
Tabelle 4-129: „Dauerhafte Beatmung“ und „Intubation“ in den Studien CL-101 und CL-303 im Vergleich zur historischen Kontrolle (PNCR und NeuroNEXT) 225
Tabelle 4-130: Effektschätzer für „Dauerhafte Beatmung“ in der Studie CL-101 im Vergleich zu PNCR 225
Tabelle 4-131: Effektschätzer für „Dauerhafte Beatmung“ in der Studie CL-303 im Vergleich zu PNCR 226
Tabelle 4-132: Effektschätzer für „Intubation“ in der Studie CL-101 im Vergleich zu NeuroNEXT 227
Tabelle 4-133: Effektschätzer für „Intubation“ in der Studie CL-303 im Vergleich zu NeuroNEXT 227
Tabelle 4-134: Ereignisraten für „dauerhafte Beatmung“ und Intubation in den Studien CL-303+CL-101 (gepoolt) im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung 228
Tabelle 4-135: Effektschätzer für „Dauerhafte Beatmung“ in den Studien CL-303+CL-101 (gepoolt) im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung (PNCR+NeuroNEXT) 228
Tabelle 4-136: Effektschätzer für „Invasive Beatmung/Intubation“ in den Studien CL-303+CL-101 (gepoolt) im Vergleich zu NeuroNEXT 229
Tabelle 4-137: Operationalisierung von „Dauerhafter Beatmung“– ENDEAR 230
Tabelle 4-138: Dauerhafte Beatmung in den Studien CL-101 und CL-303 im Vergleich zur historischen Kontrolle (ENDEAR(BSC)) 230
Tabelle 4-139: Effektschätzer für „Dauerhafte Beatmung“ in der Studie CL-101 im Vergleich zu ENDEAR (BSC) 230
Tabelle 4-140: Effektschätzer für „Dauerhafte Beatmung“ in der Studie CL-303 im Vergleich zu ENDEAR (BSC) 231
Tabelle 4-141: Effektschätzer für „Dauerhafte Beatmung“ in den Studien CL-303+CL-101 (gepoolt) im Vergleich zu ENDEAR 231
Tabelle 4-142: „Patienten ohne Beatmung“ in den Studien CL-101 und CL-303 im Vergleich zu ENDEAR (BSC) 232
Tabelle 4-143: Effektschätzer für „Patienten ohne tägliche ventilatorische Unterstützung“ in der Studie CL-101 im Vergleich zu ENDEAR (BSC) 232
Tabelle 4-144: Effektschätzer für „Patienten ohne ventilatorische Unterstützung“ in der Studie CL-303 im Vergleich zu ENDEAR (BSC) 232
Tabelle 4-145: Effektschätzer für „Freiheit von ventilatorischer Unterstützung“ in den Studien CL-303+CL-101 (gepoolt) im Vergleich zu ENDEAR (BSC) 233
Tabelle 4-146: Alter bei Ereignis „dauerhafte Beatmung“ der Patienten in Finkel et al. 2014b [32] 233
Tabelle 4-147: Operationalisierung von „Ventilatorische Unterstützung“ – laufende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 234

Tabelle 4-148: Datenschnitt zum 31. Dezember 2019, Ergebnisse zu Dauerhafter Beatmung aus LT-001 ... 234
Tabelle 4-149: Datenschnitt zum 31. Dezember 2019 (Tag 180), Ergebnisse zur Gesamtmortalität aus CL-304 ... 235
Tabelle 4-150: Datenschnitt zum 31. Dezember 2019, Ergebnisse zu dauerhafter Beatmung aus CL-302 ... 235
Tabelle 4-151: Datenschnitt zum 31. Mai 2019, Ergebnisse zu dauerhafter Beatmung aus CL-302 ... 236
Tabelle 4-152: Operationalisierung von „Erreichen motorischer Meilensteine“ – weitere Untersuchungen ... 237
Tabelle 4-153: Erreichte Meilensteine der Patienten in CL-303 (finaler Datenschnitt 12. Dezember 2019) ... 239
Tabelle 4-154: Medianes Alter beim Erreichen motorischer Meilensteine in CL-303 ... 240
Tabelle 4-155: Ergebnisse zu wesentlichen motorischen Meilensteinen – weitere Untersuchungen ... 241
Tabelle 4-156: Erreichte Meilensteine der Patienten aus Kohorte 2 (Daten der individuellen Patienten) innerhalb der Studie CL-101 und Erwartung im natürlichen Verlauf ... 242
Tabelle 4-157: Ergebnisse zu „Unabhängiges Sitzen (≥ 30 Sekunden)“, Angaben aus dem CSR [102]– weitere Untersuchungen ... 243
Tabelle 4-158: Maximal erreichte motorische Meilensteine während des Follow-Ups – weitere Untersuchungen ... 244
Tabelle 4-159: Effektschätzer für „Motorische Meilensteine“ (gesamte Beobachtungsdauer) in der Studie CL-101 im Vergleich zu PNCR und NeuroNEXT ... 244
Tabelle 4-160: Effektschätzer für „Motorische Meilensteine“ (gesamte Beobachtungsdauer) in der Studie CL-303 im Vergleich zu PNCR und NeuroNEXT ... 246
Tabelle 4-161: Ereignisraten für „Motorische Meilensteine“ in den Studien CL-303+CL-101 (gepoolt) im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung (PNCR und NeuroNEXT) ... 247
Tabelle 4-162: Effektschätzer für „Motorische Meilensteine“ in den Studien CL-303+CL-101 (gepoolt) im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung (PNCR und NeuroNEXT) ... 247
Tabelle 4-163: Maximal erreichte motorische Meilensteine während des Follow-Ups (CL-101, CL-303 und ENDEAR) – weitere Untersuchungen ... 248
Tabelle 4-164: Effektschätzer für „Motorische Meilensteine“ (gesamte Beobachtungsdauer) in der Studie CL-101 im Vergleich zu ENDEAR (BSC, ES-Population) ... 249
Tabelle 4-165: Effektschätzer für „Motorische Meilensteine“ in der Studie CL-303 im Vergleich zu ENDEAR (BSC, ES-Population) ... 250
Tabelle 4-166: Effektschätzer für „Motorische Meilensteine“ in den Studien CL-101 und CL-303 im Vergleich zu ENDEAR (BSC, ES-Population) ... 251

Tabelle 4-167: Erreichte Meilensteine der Patienten aus Kohorte 2 in LT-001(aktuell zum 31. Dezember 2019) ... 253
Tabelle 4-168: Erreichte Meilensteine der Patienten in Kohorte 1 (CL-304) bis zum 31. Dezember 2019 ... 254
Tabelle 4-169: WHO-Meilensteine der Patienten in Kohorte 1 (CL-304) und Alter der Patienten ... 255
Tabelle 4-170: Erreichte Meilensteine der Patienten in Kohorte 2 (CL-304) bis zum 31. Dezember 2019 ... 255
Tabelle 4-171: WHO-Meilensteine der Patienten in Kohorte 1 (CL-304) und Alter der Patienten ... 256
Tabelle 4-172: Erreichte Meilensteine (per Video bestätigt) der Patienten in CL-302 bis 31. Dezember 2019, ITT-Population, N = 32 ... 256
Tabelle 4-173: Operationalisierung von „CHOP INTEND“ – weitere Untersuchungen ... 257
Tabelle 4-174: CHOP-INTEND-Werte über die Zeit – CL-303 ... 258
Tabelle 4-175: Veränderung der CHOP-INTEND-Werte über die Zeit – CL-303 ... 259
Tabelle 4-176: Veränderung der CHOP-INTEND-Werte nach Alter – CL-303 ... 260
Tabelle 4-177: Erreichte CHOP-INTEND-Schwellenwerte der Patienten in CL-303 ... 261
Tabelle 4-178: Ergebnisse zu einer CHOP-INTEND-Verbesserung um mindestens 4 Punkte (Responder), CL-303 – weitere Untersuchungen ... 262
Tabelle 4-179: Ergebnisse zu CHOP INTEND; Werte über die Zeit – weitere Untersuchungen ... 262
Tabelle 4-180: Ergebnisse zu CHOP INTEND; Veränderung gegenüber Baseline pro Monat – weitere Untersuchungen ... 263
Tabelle 4-181: Ergebnisse zu CHOP INTEND; Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert (MMRM) – weitere Untersuchungen (Studienende, 24 Monate nach Gentransfer) ... 264
Tabelle 4-182: Ergebnisse zu einer CHOP-INTEND-Verbesserung um mindestens 4 Punkte (Responder), CL-101 – weitere Untersuchungen ... 265
Tabelle 4-183: Ergebnisse zu CHOP INTEND Erreichen eines Wertes von ≥ 40 in irgendeinem Alter – weitere Untersuchungen ... 266
Tabelle 4-184: Ergebnisse zu CHOP INTEND Erreichen eines Wertes von ≥ 50 in irgendeinem Alter – weitere Untersuchungen ... 266
Tabelle 4-185: Ergebnisse zu CHOP INTEND Erreichen eines Wertes von ≥ 60 in irgendeinem Alter – weitere Untersuchungen ... 266
Tabelle 4-186: CHOP-INTEND-Werte; Veränderung des Wertes in CL-101, CL-303 und NeuroNEXT – weitere Untersuchungen ... 267
Tabelle 4-187: CHOP-INTEND-Werte; Veränderung CL-101 vs. NeuroNEXT – weitere Untersuchungen ... 267
Tabelle 4-188: Effektschätzer für „CHOP INTEND Veränderung über die Studie“ in der Studie CL-303 im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung (vs. NeuroNEXT) ... 268

Tabelle 4-189: Ergebnisse zu CHOP INTEND Erreichen eines Wertes von > 40 in einem Alter von mind. 6 Monaten – weitere Untersuchungen 269
Tabelle 4-190: Effektschätzer für „CHOP INTEND ≥ 40 Punkte “ in der Studie CL-101 im Vergleich zu PNCR und NeuroNEXT 269
Tabelle 4-191: Effektschätzer für „CHOP INTEND ≥ 40 Punkte “ in der Studie CL-303 im Vergleich zu PNCR und NeuroNEXT 269
Tabelle 4-192: Ergebnisse zu CHOP INTEND Erreichen eines Wertes von ≥40 in einem Alter von mind. 6 Monaten (CL-303+CL-101) 270
Tabelle 4-193: Effektschätzer für „CHOP INTEND ≥ 40 in einem Alter von mind. 6 Monaten“ in den Studien CL-303+CL-101 (gepoolt) im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung 270
Tabelle 4-194: CHOP-INTEND-Werte; Veränderung des Wertes in CL-101, CL-303 und ENDEAR – weitere Untersuchungen 271
Tabelle 4-195: CHOP-INTEND-Werte; Veränderung im Verlauf der Studie CL-101 vs. ENDEAR (BSC), ITT-Population – weitere Untersuchungen 271
Tabelle 4-196: Effektschätzer für „CHOP INTEND Veränderung über die Studie“ in der Studie CL-303 im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung (ENDEAR(BSC)) .. 272
Tabelle 4-197: Ergebnisse zu CHOP INTEND Erreichen einer Verbesserung von mindestens 4 Punkten – weitere Untersuchungen, ENDEAR(BSC); ES-Population 273
Tabelle 4-198: Effektschätzer für „CHOP INTEND-Responder“ in der Studie CL-101 im Vergleich zu ENDEAR (BSC); ES-Population 273
Tabelle 4-199: Ergebnisse zu CHOP INTEND Erreichen einer Verbesserung von mindestens 4 Punkten – CL-101, ENDEAR(BSC), ITT-Population 274
Tabelle 4-200: Effektschätzer für „CHOP INTEND-Responder“ in der Studie CL-101 im Vergleich zu ENDEAR (BSC), ITT-Population 274
Tabelle 4-201: Effektschätzer für „CHOP INTEND-Responder“ in der Studie CL-303 im Vergleich zu ENDEAR (BSC); ES-Population 274
Tabelle 4-202: Ergebnisse zu CHOP INTEND Erreichen einer Verbesserung von mindestens 4 Punkten –CL-303+CL-101, ENDEAR(BSC); ES-Population 275
Tabelle 4-203: Effektschätzer für „CHOP INTEND-Responder (Verbesserung um mind. 4 Punkte) in den Studien CL-303+CL-101 (gepoolt) im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung 275
Tabelle 4-204: Operationalisierung von „CHOP INTEND“ – weitere Untersuchungen 275
Tabelle 4-205: CHOP INTEND Werte über die Zeit – CL-304, Kohorte 1 (Datenschnitt 31. Dezember 2019) 276
Tabelle 4-206: Veränderung der CHOP-INTEND-Werte über die Zeit – CL-304, Kohorte 1 (Datenschnitt 31. Dezember 2019) 277
Tabelle 4-207: Veränderung der CHOP-INTEND-Werte nach Alter – CL-304, Kohorte 1 . 278
Tabelle 4-208: Erreichte CHOP-INTEND-Schwellenwerte der Patienten in CL-304 bis zum 31. Dezember 2019 278

Tabelle 4-209: CHOP INTEND Werte über die Zeit – CL-302 (Datenschnitt 31. Dezember 2019, ITT-Population) 279
Tabelle 4-210: CHOP INTEND, Veränderung der Werte über die Zeit – CL-302 (Datenschnitt 31. Dezember 2019, ITT-Population) 280
Tabelle 4-211: Veränderung der CHOP-INTEND-Werte nach Alter – CL-302 281
Tabelle 4-212: Erreichte CHOP-INTEND-Schwellenwerte der Patienten in CL-302 bis zum 31. Dezember 2019 282
Tabelle 4-213: Operationalisierung von „Bayley Scale“ – weitere Untersuchungen 283
Tabelle 4-214: Bayley Scale Werte nach Alter, Grobmotorik – CL-303 (Datenschnitt 12. Dezember 2019) 284
Tabelle 4-215: Bayley Scale Werte nach Alter, Grobmotorik, Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert – CL-303 (Datenschnitt 12. Dezember 2019) 284
Tabelle 4-216: Bayley Scale Werte nach Alter, Feinmotorik – CL-303 (Datenschnitt 12. Dezember 2019) 285
Tabelle 4-217: Bayley Scale Werte nach Alter, Feinmotorik, Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert – CL-303 (Datenschnitt 12. Dezember 2019) 286
Tabelle 4-218: Bayley Scale Werte über die Zeit, Grobmotorik – CL-303 (Datenschnitt 31. Dezember 2019) 287
Tabelle 4-219: Bayley Scale Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert, Grobmotorik – CL-303 (Datenschnitt 31. Dezember 2019) 288
Tabelle 4-220: Bayley Scale Werte über die Zeit, Feinmotorik – CL-303 (Datenschnitt 31. Dezember 2019) 289
Tabelle 4-221: Bayley Scale Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert, Feinmotorik – CL-303 (Datenschnitt 31. Dezember 2019) 289
Tabelle 4-222: Bayley Scale – Weitere Subskalen 290
Tabelle 4-223: Ergebnisse zu „Bayley Scale“, Patienten mit CHOP INTEND-Werten ≥ 60 291
Tabelle 4-224: Operationalisierung von „Bayley Scale“ – Laufende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 293
Tabelle 4-225: Bayley Scale Werte über die Zeit, Grobmotorik – CL-304, Kohorte 1 (Datenschnitt 31. Dezember 2019) 293
Tabelle 4-226: Bayley Scale Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert, Grobmotorik – CL-304, Kohorte 1 (Datenschnitt 31. Dezember 2019) 294
Tabelle 4-227: Bayley Scale Werte über die Zeit, Feinmotorik – CL-304, Kohorte 1 (Datenschnitt 31. Dezember 2019) 295
Tabelle 4-228: Bayley Scale Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert, Feinmotorik – CL-304, Kohorte 1 (Datenschnitt 31. Dezember 2019) 296
Tabelle 4-229: Bayley Scale Werte über die Zeit, Grobmotorik – CL-304, Kohorte 2 (Datenschnitt 31. Dezember 2019) 297
Tabelle 4-230: Bayley Scale Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert, Grobmotorik – CL-304, Kohorte 2 (Datenschnitt 31. Dezember 2019) 297

Tabelle 4-231: Bayley Scale Werte über die Zeit, Feinmotorik – CL-304, Kohorte 2 (Datenschnitt 31. Dezember 2019) ... 298
Tabelle 4-232: Bayley Scale Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert, Feinmotorik – CL-304, Kohorte 2 (Datenschnitt 31. Dezember 2019) ... 299
Tabelle 4-233: Bayley Scale Werte über die Zeit, Grobmotorik – CL-302 (Datenschnitt 31. Dezember 2019) ... 300
Tabelle 4-234: Bayley Scale Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert, Grobmotorik – CL-302 (Datenschnitt 31. Dezember 2019) ... 301
Tabelle 4-235: Bayley Scale Werte über die Zeit, Feinmotorik – CL-302 (Datenschnitt 31. Dezember 2019) ... 302
Tabelle 4-236: Bayley Scale Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert, Feinmotorik – CL-302 (Datenschnitt 31. Dezember 2019) ... 303
Tabelle 4-237: Operationalisierung von „Verwendung non-oraler Ernährungsunterstützung“ – weitere Untersuchungen ... 304
Tabelle 4-238: Ergebnisse zur Verwendung nicht-oraler Ernährungsunterstützung in CL-303 – weitere Untersuchungen ... 305
Tabelle 4-239: Ergebnisse zur Verwendung nicht-oraler Ernährungsunterstützung in CL-101 – weitere Untersuchungen ... 306
Tabelle 4-240: Operationalisierung von „Verwendung non-oraler Ernährungsunterstützung“ – weitere Untersuchungen ... 307
Tabelle 4-241: Ergebnisse zur Verwendung nicht-oraler Ernährungsunterstützung in CL-303 – weitere Untersuchungen ... 308
Tabelle 4-242: Operationalisierung von „Gedeihfähigkeit“ – weitere Untersuchungen ... 309
Tabelle 4-243: Ergebnisse zur Gedeihfähigkeit in CL-303 – weitere Untersuchungen ... 310
Tabelle 4-244: Ergebnisse zur Gedeihfähigkeit in CL-303, Einzelkomponenten – weitere Untersuchungen ... 310
Tabelle 4-245: Ergebnisse zur Gedeihfähigkeit, Angaben aus dem CSR [102] – weitere Untersuchungen ... 311
Tabelle 4-246: Operationalisierung von „Gedeihfähigkeit“ – CL-304 und CL-302 ... 312
Tabelle 4-247: Operationalisierung von „Hospitalisierungen“ – weitere Untersuchungen ... 313
Tabelle 4-248: Ergebnisse zu Hospitalisierungen in CL-303 – weitere Untersuchungen ... 313
Tabelle 4-249: Ergebnisse zu Hospitalisierungen – weitere Untersuchungen ... 314
Tabelle 4-250: Ergebnisse zu Hospitalisierungen über die gesamte Studiendauer – weitere Untersuchungen ... 314
Tabelle 4-251: Operationalisierung von „Hospitalisierungen“ in ENDEAR ... 315
Tabelle 4-252: Ergebnisse zu Hospitalisierungen ENDEAR (BSC) – weitere Untersuchungen ... 315
Tabelle 4-253: Effektschätzer für „Jährliche Hospitalisierungsrate “ in der Studie CL-101 im Vergleich zu ENDEAR(BSC) ... 316

Tabelle 4-254: Effektschätzer für „Jährliche Hospitalisierungsrate “ in der Studie CL-303 im Vergleich zu ENDEAR(BSC) ... 316
Tabelle 4-255: Effektschätzer für „Jährliche Hospitalisierungsrate “ in den Studien CL-303+CL-101 (gepoolt) im Vergleich zu ENDEAR(BSC) ... 316
Tabelle 4-256: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse/Sicherheit“ – weitere Untersuchungen ... 317
Tabelle 4-257: Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) in der Studie CL-303 ... 318
Tabelle 4-258: Unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 2 Patienten aufgetreten sind, Studie CL-303 – weitere Untersuchungen ... 319
Tabelle 4-259: Unerwünschte Ereignisse mit möglichem Zusammenhang mit der Studienmedikation in der Studie CL-303– weitere Untersuchungen ... 321
Tabelle 4-260: Schwerwiegende und schwere unerwünschte Ereignisse in der Studie CL-303 – weitere Untersuchungen ... 323
Tabelle 4-261: Unerwünschte Ereignisse nach maximalem Schweregrad, CL-303 ... 324
Tabelle 4-262: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in der Studie CL-303 – weitere Untersuchungen ... 325
Tabelle 4-263: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen in der Studie CL-101; Übersicht – weitere Untersuchungen ... 326
Tabelle 4-264: Unerwünschte Ereignisse in ≥ 2 Patienten in der Studie CL-101 – weitere Untersuchungen ... 328
Tabelle 4-265: Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad – weitere Untersuchungen ... 329
Tabelle 4-266: Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad 3 oder 4 – weitere Untersuchungen ... 330
Tabelle 4-267: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – weitere Untersuchungen ... 331
Tabelle 4-268: Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen ... 333
Tabelle 4-269: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse/Sicherheit“ in der Studie ENDEAR ... 335
Tabelle 4-270: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen in den Studien CL-101 und ENDEAR(BSC); Übersicht – weitere Untersuchungen ... 335
Tabelle 4-271: Effektschätzer für „Unerwünschte Ereignisse“ in der Studie CL-101 im Vergleich zu ENDEAR(BSC) ... 335
Tabelle 4-272: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen in den Studien CL-101 und ENDEAR(BSC); Übersicht – weitere Untersuchungen ... 336
Tabelle 4-273: Effektschätzer für „Unerwünschte Ereignisse“ in der Studie CL-303 im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung ... 337
Tabelle 4-274: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen in den Studien CL-303+CL-101 (gepoolt) und ENDEAR(BSC); Übersicht – weitere Untersuchungen ... 337
Tabelle 4-275: Effektschätzer für „Unerwünschte Ereignisse“ in der Studie CL-303 im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung ... 338

Tabelle 4-276: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse/Sicherheit“ – laufende Studien ... 338
Tabelle 4-277: Mittleres Alter der Patienten zum 31. Dezember 2019 in LT-001 ... 339
Tabelle 4-278: Unerwünschte Ereignisse in LT-001 bis zum 31. Dezember 2019 (Übersicht) ... 339
Tabelle 4-279: Schwerwiegende und schwere unerwünschte Ereignisse der Studie LT-001, Kohorte 2 (Datenschnitt 31. Dezember 2019) – weitere Untersuchungen ... 340
Tabelle 4-280: Unerwünschte Ereignisse in der Studie CL-304 bis zum 31. Dezember 2019 ... 341
Tabelle 4-281: Unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 2 Patienten aufgetreten sind, Studie CL-304 – weitere Untersuchungen ... 341
Tabelle 4-282: Unerwünschte Ereignisse mit möglichem Zusammenhang mit der Studienmedikation in der Studie CL-304 (Datenschnitt 31. Dezember 2019) – weitere Untersuchungen ... 343
Tabelle 4-283: Schwerwiegende und schwere unerwünschte Ereignisse in der Studie CL-304 (Datenschnitt 8. Dezember 2019) – weitere Untersuchungen ... 344
Tabelle 4-284: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in der Studie CL-304 (Datenschnitt 31. Dezember 2019) – weitere Untersuchungen ... 345
Tabelle 4-285: Unerwünschte Ereignisse in CL-302 bis zum 8. Dezember 2019 (Übersicht) ... 347
Tabelle 4-286: Unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 2 Patienten aufgetreten sind, Studie CL-302 – weitere Untersuchungen ... 347
Tabelle 4-287: Unerwünschte Ereignisse mit möglichem Zusammenhang mit der Studienmedikation in der Studie CL-302 (Datenschnitt 31. Dezember 2019) – weitere Untersuchungen ... 349
Tabelle 4-288: Schwerwiegende und schwere unerwünschte Ereignisse in der Studie CL-302 (Datenschnitt 31. Dezember 2019) – weitere Untersuchungen ... 350
Tabelle 4-289: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in der Studie CL-302 – weitere Untersuchungen ... 352
Tabelle 4-290: Zusammenfassung der verfügbaren Studien, die für Vergleich herangezogen wurden ... 355
Tabelle 4-291: Durchgeführte Vergleiche (sofern Daten verfügbar) ... 356
Tabelle 4-292: Zusammenfassung der verfügbaren Daten im Bereich Mortalität ... 357
Tabelle 4-293: Zusammenfassung der verfügbaren Daten im Bereich Morbidität ... 357
Tabelle 4-294: Zusammenfassung der verfügbaren Daten im Bereich Sicherheit ... 358
Tabelle 4-295: Ergebnisse aus CL-303 und CL-101 sowie Studien, die den natürlichen Verlauf der Erkrankung abbilden ... 359
Tabelle 4-296: Ergebnisse pro Vergleich und Endpunkt ... 363
Tabelle 4-297: Liste der eingeschlossenen Studien ... 368

Tabelle 4-298: Ergebnisse der ENDEAR-Studie entsprechend G-BA-Beschluss, ausgewählte Endpunkte[a] [106] und entsprechende Ergebnisse in den Studien CL-303 und CL-101 ... 372
Tabelle 4-299: Ergebnisse der abgeschlossenen Studien CL-303 und CL-101 im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung ... 381
Tabelle 4-300: Ergebnisse der Studie LT-001 und aus dem laufenden Phase-III-Studienprogramm (CL-304 und CL-302) ... 393
Tabelle 4-301: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ... 399
Tabelle 4-302: Suchstrategie in EMBASE (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) ... 417
Tabelle 4-303: Suchstrategie in Medline (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) ... 418
Tabelle 4-304: Suchstrategie in Cochrane (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) ... 419
Tabelle 4-305: Suchstrategie in EMBASE (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) ... 420
Tabelle 4-306: Suchstrategie in Medline (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) ... 422
Tabelle 4-307: Suchstrategie in Cochrane (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) ... 423
Tabelle 4-308: Suchstrategie in EMBASE (Update 26.02.2020) ... 426
Tabelle 4-309: Suchstrategie in Medline (Update 26.02.2020) ... 427
Tabelle 4-310: Suchstrategie in Cochrane (Update 26.02.2020) ... 427
Tabelle 4-311: Suchstrategie in EMBASE (Suche nach Studien, die den natürlichen Verlauf der Erkrankung untersuchen) ... 429
Tabelle 4-312: Suchstrategie in Medline (Suche nach Studien, die den natürlichen Verlauf der Erkrankung untersuchen) ... 430
Tabelle 4-313: Suchstrategie in Cochrane (Suche nach Studien, die den natürlichen Verlauf der Erkrankung untersuchen) ... 431
Tabelle 4-314: Suchstrategie in EMBASE (natürlicher Verlauf, Aktualisierung) ... 433
Tabelle 4-315: Suchstrategie in Medline (Suche nach Studien, die den natürlichen Verlauf der Erkrankung untersuchen) ... 434
Tabelle 4-316: Suchstrategie in Cochrane (Suche nach Studien, die den natürlichen Verlauf der Erkrankung untersuchen) ... 434
Tabelle 4-317: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Studien (Recherche vom 6. Juni 2019 und Ergänzung/Aktualisierung am 06.04.2020) ... 441
Tabelle 4-318: In dem systematischen Literature Review [121] berücksichtigte Studien und Berücksichtigung/Nichtberücksichtigung im vorliegenden Dossier (Recherche vom 13. März 2019 und Ergänzung/Aktualisierung am 26.02.2020) ... 447
Tabelle 4-319: Ausgeschlossene Studien mit Ausschlussgrund (clinicaltrials.gov) ... 449

Tabelle 4-320: Ausgeschlossene Studien mit Ausschlussgrund (EU-CTR) 450
Tabelle 4-321: Ausgeschlossene Studien mit Ausschlussgrund (ICTRP) 451
Tabelle 4-322: Ausgeschlossene Studien mit Ausschlussgrund (clinicaltrials.gov)..... 453
Tabelle 4-323: Ausgeschlossene Studien mit Ausschlussgrund (EU-CTR) 454
Tabelle 4-324: Ausgeschlossene Studien mit Ausschlussgrund (ICTRP) 455
Tabelle 4-325: Gefundene Studien mit Aus- oder Einschlussgrund (clinicaltrials.gov)..... 458
Tabelle 4-326: Gefundene Studien mit Aus- oder Einschlussgrund (EU-CTR)..... 475
Tabelle 4-327: Gefundene Studien mit Aus- oder Einschlussgrund (ICTRP) 485
Tabelle 4-328 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> . 516
Tabelle 4-329 (Anhang): Verwendete Instrumente zur Darstellung der Studienmethodik ... 519
Tabelle 4-330 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CL-101 (START), LT-001 (long-term extension), nach CONSORT 520
Tabelle 4-331 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CL-303 (STR1VE-US) . 528
Tabelle 4-332 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CL-302 (STR1VE-EU). 536
Tabelle 4-333 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CL-304 (SPR1NT)..... 542
Tabelle 4-334 (Anhang): Studiendesign und -methodik der Studie PNCR [3] nach STROBE..... 551
Tabelle 4-335 (Anhang): Studiendesign und -methodik der Studie NeuroNEXT [22, 23] nach STROBE 554
Tabelle 4-336 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ENDEAR (aus [31, 104]) 559
Tabelle 4-337 (Anhang): Studiendesign und -methodik der Studie Finkel et al. 2014b [32] nach STROBE 570
Tabelle 4-338 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CL-303..... 575
Tabelle 4-339 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CL-101 und Langzeit-Follow-Up (LT-001)..... 587
Tabelle 4-340 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ENDEAR..... 599
Tabelle 4-341 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die laufenden Phase-III-Studien 608
Tabelle 4-342 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studien zum natürlichen Verlauf der Erkrankung 611

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Überlebenszeit (ereignisfreies Überleben) von Patienten mit SMA Typ 1 und *SMN2* = 2 in der PNCR- und in der NeuroNEXT-Kohorte 37

Abbildung 4-2: Motorische Meilensteine in der Studie CL-304..... 49

Abbildung 4-3: Ereignisfreies Überleben in der Studie CL-302 (Datenschnitt 31. Dezember 2019) 50

Abbildung 4-4: Ereignisfreies Überleben in der Studie CL-303..... 57

Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105

Abbildung 4-6: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 116

Abbildung 4-7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 134

Abbildung 4-8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien, die den natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 untersuchen (Systematic Literature Review, SLR [53]), bei „Added material“ handelt es sich um die Publikation der Studie ENDEAR [31] 136

Abbildung 4-9: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien, die den natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 untersuchen (ergänzende Suche nach aktuellen Publikationen)..... 138

Abbildung 4-10: Studiendesign CL-303 163

Abbildung 4-11: Studiendesign von CL-101, sowie LT-001 (Long-Term Follow-up)..... 164

Abbildung 4-12: Studiendesign CL-302 167

Abbildung 4-13: Studiendesign CL-304 (Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien) 167

Abbildung 4-14: Studiendesign CL-304 (Patienten mit 3 *SMN2*-Kopien) 168

Abbildung 4-15: Patienten im PNCR-Datensatz (a: Patienten mit *SMN2*-Kopienzahl ungleich 2; b: Alter bei Symptombeginn > 6 Monate oder Alter bei Diagnose > 24 Monate) 169

Abbildung 4-16: Patienten im NeuroNEXT-Datensatz (a: 2 *SMN2*-Kopien; b: 3 *SMN2*-Kopien; c: 4 *SMN2*-Kopien; d: keine Information zur *SMN2*-Kopienzahl)..... 171

Abbildung 4-17: Ereignisfreies Überleben in der Studie CL-303 (Datenschnitt 12. Dezember 2019, *ein Monat entspricht 30 Tagen) 191

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für das ereignisfreie Überleben in CL-303 im Vergleich mit Daten aus der PNCR-Kohorte 192

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve zum „Überleben (Tod oder dauerhafte Beatmung)“ in CL-101 (Kohorte 2, türkis) im Vergleich zur PNCR+NeuroNEXT (rot)..... 197

Abbildung 4-20: Ereignisfreies Überleben in der Studie CL-304, Kohorte 1 mit 2 *SMN2*-Kopien (Datenschnitt 31. Dezember 2019, *ein Monat entspricht 30 Tagen)..... 206

Abbildung 4-21: Ereignisfreies Überleben in der Studie CL-304, Kohorte 2 mit 3 *SMN2*-Kopien (Datenschnitt 31. Dezember 2019, *ein Monat entspricht 30 Tagen) 207

Abbildung 4-22: Ereignisfreies Überleben in der Studie CL-302 (Datenschnitt 31. Dezember 2019) 208

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve zu „Gesamtmortalität“ in CL-101 (Kohorte 2) und PNCR 212

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve zu „Gesamtmortalität“ in CL-101 (Kohorte 2) und NeuroNEXT 213

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve zu „Dauerhafte Beatmung“ in CL-101 (Kohorte 2) und PNCR 226

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve zu „Dauerhafte Beatmung“ in CL-101 (Kohorte 2) und NeuroNEXT 226

Abbildung 4-27: Entwicklung der CHOP-INTEND-Werte über die Zeit nach Patientenalter (CL-303, Datenschnitt 12. Dezember 2019) 260

Abbildung 4-28: Veränderung des CHOP-INTEND-Wertes gegenüber dem Baseline-Wert über die Zeit (Patienten aus beiden Kohorten plus mittlere Änderung in Kohorte 1 (blau), sowie Kohorte 2 (rot)) 264

Abbildung 4-29: Veränderung der CHOP-INTEND-Werte über die Zeit nach Alter der Patienten (CL-304, Kohorte 1, Datenschnitt 31. Dezember 2019) 277

Abbildung 4-30: Veränderung der CHOP-INTEND-Werte über die Zeit nach Alter (CL-302, Datenschnitt 31. Dezember 2019) 281

Abbildung 4-31: Veränderung des Bayley-Scales-Wertes (Subskala zur Grobmotorik) über die Zeit, nach Alter (CL-303, Datenschnitt 12. Dezember 2019) 285

Abbildung 4-32: Veränderung des Bayley-Scale-Wertes (Subskala zur Feinmotorik) über die Zeit, nach Alter (CL-303, Datenschnitt 12. Dezember 2019) 287

Abbildung 4-33: Veränderung des Bayley-Scale-Wertes (Subskala zur Grobmotorik) über die Zeit (4 Patienten) 292

Abbildung 4-34: Veränderung des Bayley-Scale-Wertes (Subskala zur Feinmotorik) über die Zeit (4 Patienten) 292

Abbildung 4-35: Veränderung des Bayley-Scale-Wertes (Subskala zur Grobmotorik) über die Zeit (CL-304 Kohorte 1, Datenschnitt 31. Dezember 2019) 295

Abbildung 4-36: Veränderung des Bayley-Scale-Wertes (Subskala zur Feinmotorik) über die Zeit (CL-304 Kohorte 1, Datenschnitt 31. Dezember 2019) 296

Abbildung 4-37: Veränderung des Bayley-Scale-Wertes (Subskala zur Grobmotorik) über die Zeit (CL-304 Kohorte 2, Datenschnitt 31. Dezember 2019) 297

Abbildung 4-38: Veränderung des Bayley-Scale-Wertes (Subskala zur Feinmotorik) über die Zeit (CL-304 Kohorte 2, Datenschnitt 31. Dezember 2019) 299

Abbildung 4-39: Veränderung des Bayley-Scale-Wertes (Subskala zur Grobmotorik) über die Zeit (CL-302, Datenschnitt 31. Dezember 2019) 301

Abbildung 4-40: Veränderung des Bayley-Scale-Wertes (Subskala zur Feinmotorik) über die Zeit (CL-302, Datenschnitt 31. Dezember 2019) 303

Abbildung 4-41: Ereignisfreies Überleben in der Studie CL-303 374
Abbildung 4-42: Motorische Meilensteine in der Studie CL-304 391
Abbildung 4-43: Ereignisfreies Überleben in der Studie CL-302 (Datenschnitt 31. Dezember 2019) 392
Abbildung 4-44: Suchstrategie EMBASE, Suche vom 13.03.2019 424
Abbildung 4-45: Suchstrategie Medline, Suche vom 13.03.2019 425
Abbildung 4-46: Suchstrategie Cochrane, Suche vom 13.03.2019 426
Abbildung 4-47: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien, die den natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 untersuchen (Systematic Literature Review, ursprüngliche Recherche und Aktualisierung) 428
Abbildung 4-48: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien, die den natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 untersuchen (ergänzende Suche) 432
Abbildung 4-49: Patientenfluss Studie CL-101 527
Abbildung 4-50: Patientenfluss Studie CL-303 535
Abbildung 4-51: Patientenfluss Studie ENDEAR 570

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAV	Adeno-assoziiertes Virus
AIMS	*Alberta Infant Motor Scale*
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
BiPAP	*Bi-level positive airway pressure*
BSC	*Best supportive care*
CHOP INTEND	*The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*
CMAP	*Compound muscle action potential*
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
CTCAE	*Common Terminology Criteria for Adverse Events*
ddPCR	*Droplet digital Polymerase Chain Reaction*
DILI	*Drug induced liver injury*
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DSMB	*Data Safety Monitoring Board*
EG	Europäische Gemeinschaft
EIM	*Electrical impedance myography*
EMA	*European Medicines Agency*
EU	Europäische Union (*European Union*)
EU-CTR	*EU Clinical Trials Register*
FAS	*Full analysis set*
GGT	Gammaglutamyltransferase
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GMS	*Gross Motor Skills*
HFMSE	*Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded*
Hgb	Hämoglobin
HINE	*Hammersmith Infant Neurological Examination*
HR	*Hazard Ratio*
ICTRP	*International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*
ITT	*Intention to treat*
Max	Maximum

MCID	*Minimally clinically important difference* (minimale klinisch relevante Differenz)
Min	Minimum
MIP	*Maximal inspiratory pressure*
MMRM	*Mixed Model of Repeated Measures*
MTC	*Mixed Treatment Comparison*
MUNE	*Motor unit number estimation*
NeuroNEXT	*National Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials*
NIV	*Non-invasive ventilation* (nicht-invasive Beatmung)
OMIM	*Online Mendelian Inheritance in Man*
OR	*Odds Ratio*
Peto-OR	*Peto Odds Ratio*
PNCR	*Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network for SMA*
PT	*Preferred Term* (bevorzugter Begriff)
qPCR	*Quantitative Polymerase Chain Reaction*
RCT	*Randomized Controlled Trial* (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RIP	*Respiratory inductive plethysmography*
RR	Relatives Risiko
RULM	*Revised Upper Limb Module*
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (*standard deviation*)
SE	Standardfehler (*standard error*)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLR	*Systematic Literature Review*
SMA	*Spinal Muscular Atrophy*
SMARD1	*Spinal muscular atrophy with respiratory distress* (Spinale Muskelatrophie mit Atemnot)
SMN-Protein	*Survival of Motor Neuron-Protein*
SOC	*System Organ Class* (Systemorganklasse)
STE	*Surrogate Threshold Effects*
STROBE	*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
SUE	Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)

TEAE	*Treatment emergent adverse event(s)*
TIMPSI	*Test of Infant Motor Performance Screening Items*
TREND	*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
ULN	Obere Grenze des Normwerts (*upper level of normal*)
vg	Vektorgenom(e)
WBC	Weiße Blutkörperchen (*white blood cells*)
WHO	*World Health Organization*
WHO-MGRS	*World Health Organization Multicenter Growth Reference*

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.

4.1.1 Fragestellung

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung[1] von Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®) wird untersucht, welches Ausmaß der Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels hat. Die dabei zu untersuchende Patientenpopulation sind Patienten mit 5q13-assoziierter spinaler Muskelatrophie (SMA) mit biallelischer Deletion des *SMN1*-Gens und entweder einer klinischen Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu drei Kopien des *SMN2*-Gens (zugelassenes Anwendungsgebiet). Bewertungsrelevant sind Studien mit einer intravenös verabreichten therapeutischen Dosis des Arzneimittels (fachinformationskonforme Anwendung).

Die Bewertung erfolgt auf Basis von Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien *Mortalität* (Tod oder dauerhafte Beatmung („Überleben“), Gesamtmortalität), *Morbidität* (Ventilatorische Unterstützung, Erreichen von motorischen Meilensteinen, CHOP INTEND, Bayley Scale, Verwendung nicht oraler Ernährungsunterstützung, Gedeihfähigkeit, Hospitalisierungen), *gesundheitsbezogener Lebensqualität* und *Sicherheit/Verträglichkeit*.

4.1.2 Datenquellen

Es werden Studien der höchsten verfügbaren Evidenzstufe, für die Ergebnisse vorliegen, für die Bewertung herangezogen. Da Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®) zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen ist, werden grundsätzlich alle Unterlagen herangezogen, die auch der Zulassung zugrunde liegen[2]. Obwohl eine Darstellung des Zusatznutzens in den Abschnitten 4.4.2 und 4.1.1 formal ausreichend ist [1], werden die Abschnitte 4.2 und 4.3 zur strukturierten Darstellung der Studien und der Studienergebnisse verwendet.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec liegen zwei abgeschlossene klinische Studien vor (CL-303 und CL-101). Ergänzt werden diese Daten von Daten der laufenden Studien (LT-001, CL-304, CL-302) und von Daten zum natürlichen Verlauf der Erkrankung, die für einen Vergleich mit den Studienpopulationen der

[1] Nutzenbewertung nach §35a SGB V; Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff; Zulassung zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999

[2] Nach Verfahrensordnung des G-BA ist bei der Erstellung von Modul 4 zu Orphan Drugs zu berücksichtigen, „dass die Angaben zum Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien erfolgen müssen“ [1]. Mit dem Zulassungsantrag, der im Oktober 2018 eingereicht wurde, wurden die finalen Unterlagen der Studie CL-101, sowie Daten aus LT-001, CL-303 und CL-304 und ein Report zum Vergleich mit dem natürlichen Verlauf (RPT-806, Vergleich mit den Studien PNCR und NeuroNEXT) eingereicht. Erste Daten der Studie CL-302 wurden im Verlauf der Zulassung nachgereicht (Details s. Tabelle 4-1). Im Verlauf des Zulassungsverfahrens wurde die erste Phase-III-Studie (CL-303) abgeschlossen, die somit die pivotale Studie für die Zulassung darstellt.

abgeschlossenen Studien geeignet sind (PNCR[3], NeuroNEXT[4], ENDEAR[5], Finkel et al. 2014b[6]). Zum Zeitpunkt der Zulassungseinreichung im Oktober 2018 lagen der Zulassungsbehörde die vollständigen Daten zu der Studie CL-101, sowie ein Vergleich der Daten mit PNCR und NeuroNEXT (Bericht RPT-806) vor. Für die zu diesem Zeitpunkt laufenden Studien wurde für die Einreichung des Zulassungsantrages im Oktober 2018 am 29.06.2018 ein Datenschnitt durchgeführt. Ferner wurden im Laufe des Zulassungsverfahrens (PRIME-Verfahren) für die Studien weitere Daten erhoben, um den Zulassungsbehörden eine für die Zulassungsentscheidung umfassende Datenbasis zur Verfügung zur stellen. Für die Ergebnisdarstellung werden als Schwerpunkt die Daten mit der längsten Beobachtungszeit herangezogen, für die der EMA ein Bericht übermittelt wurde, dies sind Daten des Datenschnitts vom Dezember 2019, für die pivotale Studie CL-303 ist dies der finale Datenschnitt. Alle durchgeführten Datenschnitt sind in der folgenden Tabelle 4-1 gelistet.

Tabelle 4-1: Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec – Datenschnitte im Verlauf des Zulassungsverfahrens

Verfahrens-schritt	**Vorliegende Daten der laufenden Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec**		**Datum des Daten-schnitts**
Einreichung der Zulassungs-unterlagen	• **CL-101:** Abgeschlossene Studie, Studienende 24 Monate nach Behandlung. • **RPT-806:** Interne Analyse der Daten, die in der studie CL-101 gewonnen wurden im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung (PNCR und NeuroNEXT)	Zu allen Studien wurden Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten erhoben und in den Zulassungs-dokumenten berücksichtigt.	14. Dezember 2017
	• **LT-001:** 9 Patienten aus Kohorte 2 der Studie CL-101 waren in die Langzeitbeobachtung LT-001 eingeschlossen worden. Die mittlere Beobachtungszeit lag bei 36 Monaten (30,8 – 43,5). • **CL-303:** Die Rekrutierung war abgeschlossen (22 Patienten), das mediane Alter der Patienten betrug 6,6 Monate. • **CL-304:** Eine Patientin war bereits rekrutiert. • **CL-302:** - (Es lagen noch keine Daten vor)		29. Juni 2018
120-Tage-Update für die FDA	• **LT-001:** 10 Patienten aus Kohorte 2 der Studie CL-101 waren in die Studie aufgenommen worden. Die mittlere Beobachtungszeit lag bei 3,5 Jahren (2,8 – 4,4).	Zu allen Studien wurden einzelne Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten	27. September 2018

[3] PNCR = Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network for SMA (die Studie ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.3 im Detail beschrieben)
[4] NeuroNEXT = National Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials (die Studie ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.3 im Detail beschrieben)
[5] Phase-III-Zulassungsstudie zu Nusinersen (SPINRAZA®), für die Darstellung ist ausschließlich die Best-Supportive-Care-Gruppe (plus Scheinintervention, “sham-control”) der Studie relevant.
[6] Bei Finkel et al. 2014b handelt es sich nicht um eine Studie, die zum Ziel hat, den natürlichen Verlauf der Erkrankung abzubilden, sondern um eine Studie zur Bewertung von Untersuchungsmethoden zu Erfassung der Funktion der respiratorischen Muskulatur.

Verfahrens-schritt	Vorliegende Daten der laufenden Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec		Datum des Daten-schnitts
	• **CL-303:** Die Rekrutierung war abgeschlossen (22 Patienten), das mediane Alter der Patienten betrug 9,5 Monate. • **CL-304:** Rekrutierung laufend, mittlerweile 7 Patienten eingeschlossen. • **CL-302:** Rekrutierung gestartet, 5 Patienten bereits eingeschlossen.	erhoben und in den Zulassungs-dokumenten berücksichtigt.	
Zusätzliche Analysen (Tag 120)	• **LT-001:** 10 Patienten aus Kohorte 2 der Studie CL-101, 3 Monate längere Beobachtungszeit als im September 2018 (37 – 49,7 Monate nach Gentransfer). • **CL-303:** 3 Monate längere Beobachtungszeit als im September 2018 (6,5 – 14,1 Monate nach Gentransfer, Alter: 8 – 16,3 Monate), aber nur selektive Endpunkte erhoben. • **CL-304:** - (keine Daten erhoben) • **CL-302:** - (keine Daten erhoben)	Es wurden ausschließlich Daten zum Überleben und zu motorischen Meilensteinen erhoben.	31. Dezember 2018
Aktualisierte Daten für EMA und FDA im Verlauf des Zulassungs-prozesses	• **LT-001:** - (keine Daten erhoben) • **CL-303:** Die Rekrutierung war abgeschlossen (22 Patienten), Alter 9,4 bis 18,5 Monate. • **CL-302:** 23 von geplanten 30 Patienten rekrutiert. • **CL-304:** 8 Patienten in Kohorte 1 (2 SMN2-Kopien) eingeschlossen.	Zu den Studien CL-303, CL-304 und CL-302 wurden aktualisierte Daten zur Wirksamkeit erhoben und in die Zulassungsunterlag en (CTD2.5) aufgenommen.	08. März 2019
Aktualisierte Daten für die EMA im Verlauf des Zulassungs-prozesses (Tag 150)	• **LT-001:** Beobachtungszeit der Patienten inzwischen 3,5 – 5,1 Jahre (3,5 – 4,6 Jahre für Patienten in Kohorte 2) • **CL-303:** Alter der Patienten 7,8 – 21,4 Monate (5,7 – 16,7 Monate nach Gentransfer) • **CL-302:** Rekrutierung abgeschlossen (33 Patienten), Alter 2,1 – 15 Monate • **CL-304:** 23 Patienten rekrutiert, Alter 1,5 – 12,3 Monate (10 mit 2 *SMN2*-Kopien, 12 mit 3 *SMN2*-Kopien, 1 mit 4 *SMN2*-Kopien)	Aktualisierung von Wirksamkeitsdaten (LT-001, CL-303, CL-304, CL-302). Sicherheitsupdate der Studien LT-001, CL-303, CL304 und CL-302.	31.Mai 2019 08. März 2019
Aktualisierte Daten für die EMA im Verlauf des Zulassungs-prozesses (Tag 180)	• **LT-001:** Beobachtungszeit der Patienten inzwischen 4,1 – 5,7 Jahre (MW = 4,8) Jahre • **CL-303:** Studie abgeschlossen, Alter der Patienten ≥ 18 Monate bei Studienende • **CL-302:** Alter 6,9 – 18,6 Monate • **CL-304:** Rekrutierung abgeschlossen (30 Patienten: 14 mit 2 *SMN2*-Kopien (Alter 6 – 18,6 Monate), 15 mit 3 *SMN2*-Kopien (Alter 3,3 – 15,1 Monate), 1 mit 4 SMN2-Kopien),	Aktualisierung von Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten Finaler Datenschnitt (Studienende) der Studie CL-303	31. Dezember 2019

Die Daten der abgeschlossenen Studie CL-101 wurden für die Zulassung dem natürlichen Verlauf der Erkrankung durch einen Vergleich mit den Kohortenstudien PNCR und NeuroNEXT gegenübergestellt (RPT-806). Mit diesen zwei Studien liegen hochwertige Studien zum natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 vor, die jeweils in einem prospektiven oder teilprospektiven Design durchgeführt wurden. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde zusätzlich eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, um die Vollständigkeit des Studienpools für die Abbildung des natürlichen Verlaufs der Erkrankung zu untersuchen. Die einzelnen Schritte der Informationsbeschaffung, bzw. der Identifizierung von Datenquellen, sind in der folgenden Tabelle 4-2 dargestellt.

Tabelle 4-2: Schrittweises Vorgehen zur Identifizierung von Datenquellen

Schritt	**Ergebnis**	**Berücksichtigung im Dossier**
1: Unterlagen, die der Zulassungsbehörde übermittelt wurden	Übermittelte Daten (Grundlage der Zulassung): • Studienbericht der abgeschlossenen Studie CL-303 • Studienbericht der abgeschlossenen Studie CL-101 • Daten zu den während des Zulassungsverfahrens laufenden Studien LT-001, CL-303, CL-304 und CL-302 (s. Tabelle 4-1) • Bericht RPT-806 (Vergleich der Daten aus CL-101 mit den Studien PNCR und NeuroNEXT zum natürlichen Verlauf der SMA Typ 1)	Entsprechend der formalen Vorgaben für Dossiers zur Bewertung eines Orphan Drugs sind die der Zulassung zugrunde liegenden Daten vollumfänglich im Dossier berücksichtigt.
2: Systematische Recherche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	Onasemnogen-Abeparvovec ist eine innovative Gentherapie, die 2017 von der EMA ins PRIME[7]-Verfahren aufgenommen wurde. Alle Studien, die mit Onasemnogen-Abeparvovec durchgeführt wurden und derzeit durchgeführt werden, sind Studien des pharmazeutischen Unternehmers. Zur formalen Absicherung des Studienpools wurde dennoch zusätzlich eine systematische Recherche sowohl in bibliographischen Datenbanken als auch in Studienregistern durchgeführt. Erwartungsgemäß wurden keine zusätzlichen Datenquellen identifiziert.	Es wurden keine zusätzlich zu berücksichtigenden Daten identifiziert.
3: Systematische Recherche nach Studien, die den natürlichen Verlauf der Erkrankung SMA Typ 1 untersuchen	Im Studienbericht zur abgeschlossenen Studie CL-101 wurde die PNCR-Kohorte zum natürlichen Verlauf als Referenz verwendet. Im eingereichten Bericht RPT-806 wurde zusätzlich die Studie NeuroNEXT als Vergleichsgruppe herangezogen. Um die Vollständigkeit des Studienpools zum natürlichen Verlauf zu überprüfen wurde eine systematische Recherche nach weiteren prospektiven Studien durchgeführt, die eine mit CL-101 und CL-303 vergleichbare Patientenpopulation untersuchen und den natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 (2 *SMN2*-Kopien,	Ein Vergleich mit den Daten der Vergleichsgruppe in der Studie ENDEAR (BSC)[8] wurde als Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Relevante Informationen zu patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie Finkel et al. 2014b sind in

[7] PRIME = Priority Medicines
[8] Bei „ENDEAR“ handelt es sich um eine Phase-III-Zulassungsstudie von Spinraza®, in der Nusinersen mit einer Scheinintervention in Kombination mit „Best supportive care“ (BSC) verglichen wird. Für die Beurteilung des natürlichen Verlaufs der Erkrankung ist ausschließlich die BSC-Gruppe relevant.

Schritt	Ergebnis	Berücksichtigung im Dossier
	Symptombeginn in einem Alter ≤ 6 Monate) abbilden. Über diese Recherche wurde der Vergleichsarm der Studie ENDEAR (BSC-Gruppe) als weitere relevante Kohorte identifiziert. Des Weiteren wurde die Studie Finkel et al. 2014b identifiziert, in der Angaben zum Überleben von 7 Patienten mit SMA Typ 1 gemacht werden.	die Ergebnisdiskussion integriert.

Die in Schritt 2 und 3 in Tabelle 4-2 beschriebenen Recherchen wurden in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt, sowie in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und über das International Clinical Trials Registry Search Portal (ICTRP) der WHO. Die Auswahl relevanter Studien wurde durch zwei Reviewer anhand prädefinierter Ein- und Ausschlusskriterien unabhängig voneinander vorgenommen.

Über die systematischen Recherchen wurden mit Finkel et al. 2014b und ENDEAR zwei weitere Studien identifiziert, die die prädefinierten Einschlusskriterien erfüllen und die im Bericht RPT-806 noch nicht berücksichtigt waren. Bei der ENDEAR-Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte prospektive Studie, bei der der Vergleichsarm („Best Supportive Care“, BSC) den natürlichen Verlauf der Erkrankung abbildet.

Im Verlauf des Zulassungsverfahrens hat die Phase-III-Studie CL-303 den finalen Datenschnitt erreicht und ist damit ebenfalls zum Zeitpunkt der Zulassung abgeschlossen. Diese Studie stellt für die europäische Zulassungsbehörde die pivotale Zulassungsstudie dar. Die Einschlusskriterien der Studie CL-303 sind mit den Einschlusskriterien der Studien CL-101 vergleichbar und es wurden ähnliche Patientenpopulationen eingeschlossen. Für die Ergebnisse der Phase-III-Studie wurde für das Zulassungsverfahren kein separater Bericht (entsprechend RPT-806) über einen Vergleich mit dem natürlichen Verlauf der Erkrankung vorgelegt. Da es sich bei CL-303 um die pivotale Zulassungsstudie handelt, wird für die Ableitung des Zusatznutzens der für die Studie CL-101 durchgeführte Vergleich jedoch ebenfalls für die Studie CL-303 durchgeführt, sowie für beide abgeschlossenen Studien gemeinsam (soweit möglich und sinnvoll).

4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Entsprechend den Kriterien der evidenzbasierten Medizin wurde die Vollständigkeit des Studienpools über eine systematische Literaturrecherche überprüft (s. Tabelle 4-2, Schritt 2). Es werden ausschließlich Studien eingeschlossen, die im zugelassenen Anwendungsgebiet von Onasemnogen-Abeparvovec durchgeführt wurden und in denen das zu bewertende Arzneimittel in einer fachinformationskonformen Dosierung und Applikationsform eingesetzt wurde. Da es sich bei der 5q-assoziierten SMA, zu deren Behandlung Onasemnogen-Abeparvovec zugelassen ist, um eine sehr seltene Erkrankung handelt und die Zulassung auf Basis von einarmigen Studien erfolgte, wird die Recherche nicht auf randomisierte kontrollierte

Studien eingeschränkt. Die festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien sind in der folgenden Tabelle 4-3 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-3: Zusammenfassende Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien (Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel entsprechend Schritt 2 in Tabelle 4-2)

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	Patienten-population	5q13-assoziierte SMA mit biallelischer Mutation von *SMN1* und klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 Kopien des *SMN2*-Gens	Andere Erkrankung Anderer Schweregrad (> 3 *SMN2*-Kopien)
2	Intervention	Onasemnogen-Abeparvovec, einmalige intravenöse Applikation entsprechend Fachinformation	Abweichende Intervention
3	Vergleichstherapie	-	-
4	Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbididät, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben
5	Studientyp	Keine Einschränkung[a]	Keine Einschränkung[a]
6	Studiendauer	≥ 1 Jahr	< 1 Jahr
7	Publikationstyp	Studienberichte, Volltextpublikationen, Ergebnisberichte in Studienregistern	Reviews, Letters, Editorials, Konferenzbeiträge

[a]Für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wird keine Einschränkung auf einen bestimmten Studientyp vorgenommen. Dieser Suche vorangestellt ist im vorliegenden Dossier eine Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien. Randomisierte kontrollierte Studien liegen für das zu bewertende Arzneimittel nicht vor, die entsprechende Recherche wurde lediglich der Vollständigkeit halber durchgeführt (s. Abschnitt 4.3.1.1).

Für die Zulassung wurden die Daten der Studie CL-101 dem natürlichen Verlauf der Erkrankung gegenübergestellt. Dafür wurden zwei prospektive Untersuchungen (PNCR und NeuroNEXT) mit vergleichbaren Patientenpopulationen herangezogen (detaillierte Beschreibung in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.3). Zur Überprüfung des Studienpools wurde zusätzlich eine systematische Literatur- und Studienregisterrecherche nach Untersuchungen durchgeführt, die entsprechend den Patientencharakteristika in CL-101 den natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 abbilden (2 *SMN2*-Kopien, Erkrankungsbeginn in einem Alter ≤ 6 Monate). Die entsprechenden Ein- und Ausschlusskriterien sind in der folgenden Tabelle 4-4 dargestellt.

Tabelle 4-4: Zusammenfassende Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien, die den natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 untersuchen (entsprechend Schritt 3 in Tabelle 4-2)

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	Patienten-population	Patienten mit 5q13-assoziierter SMA Typ 1 (Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien und einem Symptombeginn in einem Alter ≤ 6 Monate)	• Andere Erkrankung (z. B. ALS (amyotrophe Lateralsklerose) oder SMARD1 (spinale Muskelatrophie mit Atemnot)

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
			• Anderer Schweregrad (z. B. Typ 2 und/oder Typ 3) • Mehr als 2 *SMN2*-Kopien • Keine Patienten (Tiermodelle, in-vitro-Untersuchungen)
2	Intervention	Keine Intervention, Best Supportive Care	Studienmedikation mit (potenziellem) Effekt auf den Krankheitsverlauf, Untersuchung von nicht-medikamentösen Maßnahmen, Symptomtherapie
3	Vergleichs-therapie	-	-
4	Endpunkte/ Fragestellung	Patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbididät, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben Bewertung von Screening-Maßnahmen, Diagnoseverfahren, Bewertung/Validierung von Messinstrumenten, ausschließlich Untersuchung zur Prävalenz der Erkrankung, Behandlungsempfehlungen, Genanalysen
5	Studientyp	Prospektive Studien	Retrospektive Studien, Querschnittsstudien, Einzelfallberichte
6	Studiendauer	≥ 1 Jahr	< 1 Jahr
7	Publikationstyp	Studienberichte, Volltextpublikationen, Ergebnisberichte in Studienregistern	Reviews, Editorials, Konferenzbeiträge, keine verwertbaren Ergebnisse berichtet (z. B. bei laufenden Studien)
8	Weitere Einschränkung	Publikation in den letzen 10 Jahren Publikation in deutscher oder englischer Sprache	Ältere Publikationen Andere Sprache als Deutsch oder Englisch

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

Für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise werden gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung) sowohl endpunktübergreifende als auch endpunktspezifische Aspekte berücksichtigt. Zunächst erfolgt eine Bewertung des Evidenzgrads auf Studienebene. In die Bewertung auf Studienebene fließt maßgeblich das Design der eingeschlossenen Studien ein, wobei einarmige, unkontrollierte Studien als potenziell hoch verzerrt eingestuft werden. Diese Einschätzung hat nicht zur Konsequenz, dass aus den vorhandenen Daten bei guter Studienqualität und ausreichend großen Effekten („dramatischen Effekten“) keine Belege für einen Zusatznutzen abgeleitet werden können[9]. Für

[9] Gerade bei einer Erkrankung wie SMA Typ 1, deren natürlicher Verlauf gut dokumentiert ist und die ausnahmslos zu einem frühen Tod der Patienten führt, ist der Beleg eines Zusatznutzens auf Basis von unkontrollierten Studien möglich, wenn der beobachtete Effekt ausreichend groß ist. In einer ersten Näherung wird vom IQWiG vorgeschlagen, „einen beobachteten Effekt dann als nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen

die Bewertung kontrollierter Studien werden für die Bewertung, ob eine potenziell niedrige oder hohe Verzerrung auf Studienebene vorliegt, weitere Kriterien wie zum Beispiel Randomisierung, Verblindung, Ähnlichkeit der Patientenpopulationen, Umsetzung des ITT[10]-Prinzips und Eignung der statistischen Methoden herangezogen.

In einem zweiten Schritt wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene bewertet. In die Bewertung der Aussagekraft auf Endpunktebene fließen sowohl die Bewertung auf Studienebene, die Patientenrelevanz des Endpunkts, die Validität der Messinstrumente, weitere endpunkt- und krankheitsspezifische Aspekte sowie die beobachtete Effektstärke mit ein.

Als Grundlage für die Bewertung dient die Darstellung der Methodik der Studien nach CONSORT[11], so wie in Anhang 4-E vorgegeben. Für die Darstellung von Kohortenstudien, die den natürlichen Verlauf der Erkrankung untersuchen, wird das STROBE[12]-Statement verwendet und ebenfalls in Anhang 4-E dargestellt. Für die Bewertung des Verzerrungspotenzials werden die Bewertungsbögen in Anhang 4-F zugrunde gelegt.

Aus den Ergebnissen der Studie CL-101 und den im Bericht RPT-806 dargestellten Ergebnissen zum natürlichen Verlauf der Erkrankung (PNCR und NeuroNEXT) wurden auf Basis der resultierenden Vierfeldertafeln Effektschätzer berechnet, um die Einschätzung des Behandlungseffektes zu erleichtern („primäre Analyse“). Ergebnisse der Studie ENDEAR (Kontrollarm, BSC) wurden ebenfalls zur Berechnung von Effektschätzern (RR, OR, RD) herangezogen und den Ergebnissen der primären Analyse gegenübergestellt („Sensitivitätsanalyse“). Die durchgeführten Analysen wurden analog mit den Ergebnissen der Studie CL-303 durchgeführt. Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec nur einarmige Studien vorliegen, werden keine Meta-Analysen durchgeführt. Stattdessen wurden - wo möglich - neben den Vergleichen pro Studie auch ein Datenpool aus den Studien CL-101 und CL-303 gebildet und für den Vergleich genutzt.

4.1.5 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Studienprogramm und Zulassung

Tabelle 4-5: Übersicht über das Studienprogramm

Studie	Kohorte	SMN2-Kopien	Dosis	Patientenzahl	Studienstatus (Stand: Februar 2020)
Onasemnogen-Abeparvovec, intravenös					
CL-101	1	2	6,7 x 10^{13} vg/kg	3	Abgeschlossen
	2	2	1,1 x 10^{14} vg/kg	12	

erklärbar anzusehen, wenn er auf dem Niveau von 1 % signifikant ist und als relatives Risiko ausgedrückt den Wert 10 übersteigt“ [2].
[10] ITT = intention to treat
[11] CONSORT = Consolidated Standards of Reporting Trials
[12] STROBE = Strengthening the Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design

Studie	Kohorte	SMN2-Kopien	Dosis	Patientenzahl	Studienstatus (Stand: Februar 2020)
CL-303	-	2	1,1 x 10^{14} vg/kg	22	Abgeschlossen
CL-304	1	2	1,1 x 10^{14} vg/kg	14	Laufend
	2	3	1,1 x 10^{14} vg/kg	15	
	-	4	1,1 x 10^{14} vg/kg	1	
CL-302	-	2	1,1 x 10^{14} vg/kg	33	Laufend
CL-306	-	2	1,1 x 10^{14} vg/kg	1	Laufend
LT-001 (nicht-interventionell)	1	2	6,7 x 10^{13} vg/kg[a]	3	Laufend
	2	2	1,1 x 10^{14} vg/kg[a]	10	
Onasemnogen-Abeparvovec, intrathekal					
CL-102	1	3	6,0 x 10^{13} vg/kg	3	Abgeschlossen
	2		1,2 x 10^{14} vg/kg	25	
	3		2,4 x 10^{14} vg/kg	4	Laufend
[a]LT-001 ist eine nicht-interventionelle Studie, die Behandlung der Patienten mit Onasemnogen-Abeparvovec erfolgte im Rahmen der Studie CL-101					

Tabelle 4-5 gibt eine Übersicht über die klinischen Studien, die mit Onasemnogen-Abeparvovec durchgeführt werden oder worden sind. Hellgrau unterlegt sind die Studien bzw. Studienarme, in denen Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®) entsprechend der vorliegenden Zulassung angewendet wurde. Von der Zulassung umfasst sind Patienten mit bis zu drei *SMN2*-Kopien, die Onasemnogen-Abeparvovec in einer Dosis von 1,1 x 10^{14} vg/kg intravenös erhalten haben. Wesentliche Grundlage für die Nutzenbewertung sind die beiden abgeschlossenen Studien CL-101 und CL-303 (die Ergebnisse sind in Tabelle 4-6 dargestellt). In diese beiden Studien wurden Patienten eingeschlossen, die maximal 2 Kopien des *SMN2*-Gens aufwiesen und in einem Alter von < 6 Monaten bereits Symptome der Erkrankung zeigten. Patienten mit diesen Charakteristika entwickeln mit hoher Wahrscheinlichkeit SMA Typ 1 und lernen niemals sitzen. Allen Schweregraden der SMA liegt mit dem Mangel an SMN und dem resultierenden Verlust an Motorneuronen ein gemeinsamer Pathomechanismus zugrunde, eine Extrapolation von Ergebnissen bei Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien auf Patienten mit 3 *SMN2*-Kopien erscheint angesichts des erwarteten Fortschreitens der Krankheit möglich und gerechtfertigt. Patienten mit bis zu 3 *SMN2*-Kopien werden in der Studie CL-304 untersucht. Die Patienten in dieser Studie wurden vor Auftreten der SMA-Symptome behandelt und zeigen bisher in beiden Kohorten eine nahezu alterstypische Entwicklung (Tabelle 4-7).

Der natürliche Verlauf der SMA Typ 1 ist in der Literatur gut dokumentiert: Patienten mit SMA Typ 1 erfahren bereits in einem Alter von nur wenigen Monaten eine rapide Verschlechterung ihres Gesundheitszustands. In zwei repräsentativen Untersuchungen (PNCR und NeuroNEXT) zum natürlichen Verlauf der Erkrankung, die im Zulassungsverfahren als Referenzkohorten herangezogen wurden, wurde der Verlauf der Erkrankung

prospektiv/teilprospektiv untersucht. Die Ergebnisse in diesen beiden Studien, sowie in der Vergleichsgruppe der Studie ENDEAR (BSC-Gruppe) zeigen übereinstimmend und ausnahmslos den verheerenden Verlauf der Erkrankung. In der Studie PNCR überlebten z. B. nur 8 % der Patienten bis zu einem Alter von 20 Monaten („Überleben“ definiert als Zeit bis zum Tod oder der Notwendigkeit dauerhafter Beatmung).

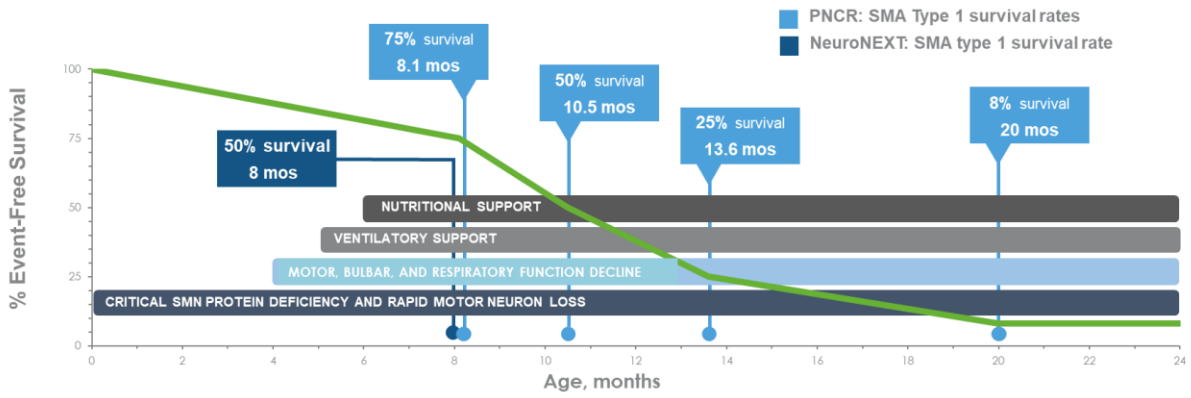


Abbildung 4-1: Überlebenszeit (ereignisfreies Überleben) von Patienten mit SMA Typ 1 und *SMN2* = 2 in der PNCR- und in der NeuroNEXT-Kohorte

Der irreversible Verlust an Motorneuronen führt bei den Patienten zu einer generellen Muskelschwäche und im Verlauf der Erkrankung zu der Unfähigkeit zu Atmen, Schlucken oder wichtige motorische Meilensteine (Kopfkontrolle, Rollen, Sitzen) zu erreichen. Todesursache sind häufig respiratorische Komplikationen. Patienten mit anderen Subtypen der Erkrankung erreichen zwar motorische Meilensteine, verlieren diese aber im Verlauf der Erkrankung wieder. Patienten mit SMA Typ 2, die meist 3 *SMN2*-Kopien aufweisen, versterben unbehandelt in der Regel im frühen Erwachsenenalter (im Alter von 20 – 40 Jahren) und sind Zeit ihres Lebens auf einen Rollstuhl angewiesen. Ohne Arzneimittel, die das Absterben der Motorneuronen verhindern, stellt die spinale Muskelatrophie eine extreme Belastung für die betroffenen Kinder, die Familien und auch die Behandler dar.

Onasemnogen-Abeparvovec ist eine Gentherapie und damit die erste Therapie, die bei Patienten mit SMA das defekte *SMN1*-Gen[13] ersetzt und damit an der direkten Krankheitsursache ansetzt. Onasemnogen-Abeparvovec wird als einmalige, intravenöse Infusion appliziert. Onasemnogen-Abeparvovec zeichnet sich zudem durch einen schnellen Wirkeintritt aus und unterbindet die Progression der SMA über eine dauerhafte, stabile SMN-Expression.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec liegen Daten aus zwei abgeschlossenen Studien mit symptomatischen Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien vor (CL-303 und CL-101), die eine dramatische Verbesserung des Krankheitsverlaufs zeigen: In den beiden Studien ist ein Patient verstorben (kein Zusammenhang mit der Studienmedikation) und ein

[13] SMN = Survival of Motor Neuron, Beschreibung der Erkrankung s. Modul 3

Patient hat den Endpunkt „dauerhafte Beatmung“ erreicht (beide Patienten in CL-303). 32 von 34 Kindern (94,1 %) haben ohne Ereignis überlebt (bis zu einem Alter von 18 Monaten in CL-303 und bis 2 Jahre nach Gentransfer innerhalb der Studie CL-101). Demgegenüber stehen 38,5 % in den Studien PNCR+NeuroNEXT sowie 31,7 % in der BSC-Gruppe von ENDEAR. Die Fähigkeit, freies Sitzen zu erlernen, war ein ko-primärer Endpunkt der Studie CL-303: Im natürlichen Verlauf wird dieser motorische Meilenstein bei diesen Patienten nicht beobachtet (0%), in den abgeschlossenen Studien bei 59,1 % (CL-303) bzw. 75,0 % (CL-101), was einen dramatischen Effekt der Behandlung demonstriert. Patienten der Studie CL-101 hatten die Möglichkeit in der Langzeitstudie LT-001 weiterbeobachtet zu werden, Patienten der Studie CL-303 in der Studie LT-002. Im Rahmen der Langzeitbeobachtung LT-001 sind die Patienten aus CL-101 inzwischen 4,1 – 5,2 Jahre unter Beobachtung[14]. Es zeigt sich ein nachhaltiger Effekt der Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec. Bis zum Datenschnitt vom 31. Dezember 2019 ist in der Studie LT-001 kein Patient verstorben, kein Patient aus Kohorte 2 (zulassungskonforme Behandlung) benötigte dauerhafte Beatmung. Zwei Patienten haben während der Langzeitbeobachtung neue Meilensteine erreicht („Stehen mit Unterstützung“, per Video bestätigt[15]), der Verlust einmal erreichter motorischer Meilensteine wurde bei diesen Patienten nicht berichtet. Die Studie CL-303 ist erst im Verlauf des Zulassungsverfahrens abgeschlossen worden, so dass für die Patienten der Phase-III-Studien noch keine verwertbaren Daten aus der Langzeitbeobachtung LT-002 vorliegen.

Zusätzlich zur Langzeitbeobachtung in LT-001 werden die Daten der Studien CL-303 und CL-101 auch durch Ergebnisse des noch laufenden Phase-III-Studienprogramms (CL-304 und CL-302) gestützt. Im Zusammenspiel des bekannten Pathomechanismus und der direkt dagegen gerichteten Wirkung von Onasemnogen-Abeparvovec besteht ein potenziell höherer Nutzen bei Patienten mit einer größeren Anzahl lebensfähiger Motorneuronen zum Zeitpunkt der Behandlung. In die Studie CL-304 wurden Patienten eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der Behandlung noch keine Symptome zeigten (Kohorte 1 mit 2 SMN2-Kopien und Kohorte 2 mit 3 *SMN2*-Kopien), d. h. Patienten, bei denen der Verlust der Motorneuronen noch nicht so weit fortgeschritten war. Entsprechend der Erwartung zeigen beide Kohorten bisher eine sehr gute Entwicklung, die über die beobachteten Effekte in den abgeschlossenen Studien noch deutlich hinausgehen. Für die Phase-III-Studien CL-304 und CL-302 wurde am 31. Dezember 2019 ein Datenschnitt durchgeführt, wodurch Daten zu einem breiteren Patientenkollektiv (auch mit 3 *SMN2*-Kopien) vorliegen.

Alle vorliegenden Ergebnisse, sowohl der abgeschlossenen als auch der laufenden Studien, sind in den folgenden Tabellen (Tabelle 4-6 und Tabelle 4-7) dargestellt. Der aus diesen Ergebnissen resultierende Zusatznutzen wird im nachfolgenden Abschnitt („Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen“) diskutiert.

---

[14] Stand: Dezember 2019, die Patienten sind weiter unter Beobachtung. Die Angabe bezieht sich auf die Patienten in Kohorte 2, die mit der zulassungskonformen Dosierung behandelt wurden. Die Patienten insgesamt (Kohorte 1 und Kohorte 2) sind bis zu 5,7 Jahren unter Beobachtung gewesen.

[15] Motorische Meilensteine, die berichtet wurden, für die jedoch ein entsprechender Videonachweis fehlt, sind an dieser Stelle nicht gelistet.

Tabelle 4-6: Ergebnisse der Studien CL-303 und CL-101 und Vergleich mit dem natürlichen Verlauf der Erkrankung und resultierender Zusatznutzen

Endpunkt	**CL-101**[16] **N = 12 (Kohorte 2)** **Studienende: Alter ≥ 24 Monate**	**CL-303** **N = 22** **Studienende: Alter ≥ 18 Monate**	**CL-101& CL-303** **N = 34**	**PNCR+Neuro NEXT**[17] **N = 39**[18]	**Vergleich der gepoolten Ergebnisse CL-101 und CL-303 versus PNCR& NeuroNEXT**	**Zusatznutzen**
Mortalität						
Tod oder dauerhafte Beatmung (kombinierter Überlebensendpunkt[a])						**Erheblicher Zusatznutzen** (dramatischer Effekt*)
Patienten <u>mit</u> Ereignis (Tod oder dauerhafte Beatmung), n (%) (Alter 13 – 14 Monate)	0 (0 %)	2 (9,1 %)	2 (5,9 %) 32 von 34 Kindern (94,1 %) ohne Ereignis.	24 (61,5 %)[b]	RR = 10,46[19] KI: [2,666; 41,06] p < 0,001 (Alter 13 – 14 Monate)[c]	
Gesamtmortalität (Todesfälle)						
Patienten mit Ereignis, n (%) (Alter 13 – 14 Monate)	0 (0 %)	1 (4,5 %)	1 (2,9 %) 33 von 34 Kindern (97,0 % ohne Ereignis)	14 (35,9 %)	RR = 12,21[20] KI: [1,692; 88,04] p < 0,001 (Alter 13 – 14 Monate)[c]	

[16] Werte zum Ende der Studie (Datenschnitt vom 14.12.2017, 24 Monate nach Gentransfer), sofern nicht anders angegeben.
[17] Sofern nicht anders angegeben. Wenn keine Daten aus PNCR und NeuroNEXT vorliegen, wird der Effekt nur gegen eine der beiden Kohorten oder Ergebnisse der BSC-Gruppe der ENDEAR-Studie berechnet.
[18] N = 23 in der PNCR-Kohorte, N = 16 in der NeuroNEXT-Kohorte
[19] Berechnet als das Risiko für ein Ereignis im natürlichen Verlauf im Vergleich zu dem Risiko in der Behandlungsgruppe.
[20] Berechnet als das Risiko für ein Ereignis im natürlichen Verlauf im Vergleich zu dem Risiko in der Behandlungsgruppe.

Endpunkt	**CL-101[16]** **N = 12 (Kohorte 2)** **Studienende: Alter ≥ 24 Monate**	**CL-303** **N = 22** **Studienende: Alter ≥ 18 Monate**	**CL-101& CL-303** **N = 34**	**PNCR+Neuro NEXT[17]** **N = 39[18]**	**Vergleich der gepoolten Ergebnisse CL-101 und CL-303 versus PNCR& NeuroNEXT**	**Zusatznutzen**
Morbidität						
Ventilatorische Unterstützung						**Erheblicher Zusatznutzen** (dramatischer Effekt*)
Dauerhafte Beatmung Patienten mit Ereignis, n (%)	0 (0 %)	1 (4,5 %)	1 (2,9 %) 33 von 34 Kindern (97,0 % ohne Ereignis)	13 (56,5 %) Nur PNCR	RR =19,22 KI: [2,696; 137] p < 0,001 Vergleich mit PNCR, weil keine Daten aus der Studie NeuroNEXT vorliegen	
Ventilatorische Unterstützung Patienten ohne Ereignis (d. h. keine ventilatorische Unterstützung), n (%)	7 (58,3 %)	15 (68,2 %) Anmerkung: 18 (81,8 %) benötigten im Alter von 18 Monaten keine ventilatorische Unterstützung [21]	22 (64,7 %)	1 (2,4 %) Ergebnis aus ENDEAR (ITT-Population), da keine Daten aus PNCR und NeuroNEXT vorliegen	RR = 26,53 KI: [3,768; 186,8] p < 0,001 Vergleich mit der BSC-Gruppe aus ENDEAR, da aus PNCR+NeuroNEXT keine Daten für einen Vergleich vorliegen.	
Dauerhafte invasive Beatmung/Intubation Patienten mit Ereignis, n (%)	0 (0 %)[d]	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (12,5 %) Nur NeuroNEXT	RR = 10,29[g] KI: [0,5226; 202,8] p = 0,0541[k] Vergleich mit NeuroNEXT,	

[21] Prädefinierter Endpunkt der Studie CL-303 ist die Anzahl der Patienten ohne ventilatorische Unterstützung im Alter von 18 Monaten, für den Vergleich mit dem natürlichen Verlauf wurde der Wert über die gesamte Studie, d. h. die konservativere Betrachtung, gewählt. Fünf Patienten hatten in der Studie nicht-invasive BiPAP-Unterstützung und zwei Patienten andere nicht-invasive Maßnahmen.

Endpunkt	**CL-101[16]** **N = 12 (Kohorte 2)** **Studienende: Alter ≥ 24 Monate**	**CL-303** **N = 22** **Studienende: Alter ≥ 18 Monate**	**CL-101& CL-303** **N = 34**	**PNCR+Neuro NEXT[17]** **N = 39[18]**	**Vergleich der gepoolten Ergebnisse CL-101 und CL-303 versus PNCR& NeuroNEXT**	**Zusatznutzen**
					weil keine Daten aus PNCR vorliegen	
Motorische Meilensteine[l] (motorische Funktion)						**Erheblicher Zusatznutzen** (dramatischer Effekt*)
Kopfkontrolle, n (%)	11 (91,7 %)	17/20[22] (85,0 %)	28/32 (87,5 %)	0 (0%) Ergebnis aus ENDEAR, da keine Daten aus PNCR und NeuroNEXT vorliegen	RR = 65,64[j] KI: [4,167; 1034] p < 0,001 Vergleich mit der BSC-Gruppe aus ENDEAR, da aus PNCR+NeuroNEXT keine Daten für einen Vergleich vorliegen.	
Rollen (von der Rückenlage auf die Seite, beide Seiten), n (%)	9 (75 %)	13 (59,1 %)	22 (64,7 %)	0 (0%) Ergebnis aus ENDEAR, da keine Daten aus PNCR und NeuroNEXT vorliegen	RR = 48,86[j] KI: [3,078; 775,5] p < 0,001 Vergleich mit der BSC-Gruppe aus ENDEAR, da aus PNCR+NeuroNEXT keine Daten für einen Vergleich vorliegen	
Freies Sitzen ≥ 10 Sekunden, n (%) Definition nach WHO	10 (83,3 %)	14 (63,6 %)	24 (70,6 %)	0 (0 %)	RR = 56 KI: [3.534; 887.4] p < 0,001	

[22] Zwei Patienten hatten den Meilenstein bereits zur Screening-Visite, d. h. vor Behandlung mit Onasemnogen abeparvovec erreicht.

Endpunkt	**CL-101[16]** **N = 12 (Kohorte 2)** **Studienende: Alter ≥ 24 Monate**	**CL-303** **N = 22** **Studienende: Alter ≥ 18 Monate**	**CL-101& CL-303** **N = 34**	**PNCR+Neuro NEXT[17]** **N = 39[18]**	**Vergleich der gepoolten Ergebnisse CL-101 und CL-303 versus PNCR& NeuroNEXT**	**Zusatznutzen**
Freies Sitzen ≥ 30 Sekunden, n (%) Definition entsprechend #26 des Bayley Scale	9 (75 %)	13 (59,1 %)	22 (64,7 %)	0 (0 %	RR = 51.43 KI: [3.237; 817] p < 0,001	
Freies Stehen, n (%)	2 (16,7 %)	1 (4,5 %)	3 (8,8 %)	0 (0 %)	RR= 8 KI: [0.4279; 149.6] p = 0,0925[k]	
Freies Gehen, n (%)	2 (16,7 %)	1 (4,5 %)	3 (8,8 %)	0 (0 %)	RR= 8 KI: [0.4279; 149.6] p = 0,0925[k]	
CHOP INTEND (motorische Funktion)						**Erheblicher Zusatznutzen** (dramatischer Effekt*)
Mittlere Veränderung pro Monat, LS-Mittelwert (SE)	2,81 (0,309)	-	-	-2,15 (0,763) Nur NeuroNEXT	4,960 KI: [3,35; 6,57] p < 0,001 Hedges‘ g: 2,52 [1,70; 3,34][f] (ausschließlich CL-101 vs. NeuroNEXT, da aus den anderen Studien keine entsprechenden Auswertungen vorliegen)	
Absolute Veränderung über die Studie, Mittelwert (SE)	22,58[i] (2,647)	14,6 (SD = 7,04) Änderung nach 6 Monaten, Daten für 90,9 % der Patienten liegen vor n = 20, fehlende	- Keine Kombination der beiden Studien, weil für die Studie CL-303 nur bis zu einem Zeitpunkt	-9,50 (2,701) Nur NeuroNEXT	**CL-101** 32,1 KI: [24,14; 40,03] p < 0,001 Hedges‘ g: 3,31 [2,49; 4,13][f] **CL-303**	

Endpunkt	**CL-101[16]** **N = 12 (Kohorte 2)** **Studienende: Alter ≥ 24 Monate**	**CL-303** **N = 22** **Studienende: Alter ≥ 18 Monate**	**CL-101& CL-303** **N = 34**	**PNCR+Neuro NEXT[17]** **N = 39[18]**	**Vergleich der gepoolten Ergebnisse CL-101 und CL-303 versus PNCR& NeuroNEXT**	**Zusatznutzen**
		Werte wurden nicht ersetzt	von 6 Monaten Werte für ≥ 80 % der Patienten vorliegen		24,1 KI: [17,97; 30,23] p < 0,001 Hedges‘ g 3,104 [2,011; 4,196][f] Nur versus NeuroNEXT, weil keine Daten aus PNCR vorliegen.	
CHOP-INTEND-Wert von ≥40 in einem Alter von ≥ 6 Monaten, n (%)	11 (91,7 %)	21 (95,5 %)	32 (94,1 %)	1 (2,6 %)	RR = 36,71 [5,293; 254,5] p < 0,001	
CHOP-INTEND-Wert von ≥50	11 (91,7 %)	14 (63,6 %)	25 (73,5 %)	-	Keine Daten zum natürlichen Verlauf vorhanden.	
CHOP-INTEND-Wert von ≥60	4 (33,3 %)	5 (22,7 %)	9 (26,5 %)	-		
CHOP INTEND Responder (definiert als Verbesserung um mindestens 4 Punkte)	12 (100 %)	22 (100 %)	34 (100 %)	1 (2,7 %) Ergebnis aus ENDEAR (ES-Population, N = 37), da keine Daten aus PNCR und NeuroNEXT vorliegen	24,97[j] [5,201; 119,9] p< 0,001	

Endpunkt	**CL-101[16]** **N = 12 (Kohorte 2)** **Studienende: Alter ≥ 24 Monate**	**CL-303** **N = 22** **Studienende: Alter ≥ 18 Monate**	**CL-101& CL-303** **N = 34**	**PNCR+Neuro NEXT[17]** **N = 39[18]**	**Vergleich der gepoolten Ergebnisse CL-101 und CL-303 versus PNCR& NeuroNEXT**	**Zusatznutzen**
Bayley Scale (motorische Funktion), mittlere Veränderung						**Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen**
Grobmotorik	21,5 Punkte	17,2 (±9,10) Punkte bis zu einem Alter von 18 Monaten	-	-	Im Rahmen der Studie CL-101 wurde der Bayley Scale nur bei 4 Patienten erhoben, da dies gemäß Studienprotokoll nur für Patienten vorgesehen war, die einen CHOP INTEND Wert von 60 Punkten überschritten. Daten aus dem natürlichen Verlauf liegen nicht vor. Im natürlichen Verlauf erreichen die Patienten in der Regel keine CHOP INTEND-Werte von über 40.	
Feinmotorik	23,3 Punkte	24,9 (±5,42) Punkte bis zu einem Alter von 18 Monaten	-	-		
Verwendung non-oraler Ernährungsunterstützung						**Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen**
Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (50 %)	7 (31,8 %)	13 (38,2 %)	16 (69,6 %) Nur PNCR	-[h]	
Erhalt der Gedeihfähigkeit, Schluckfähigkeit, Sprachfähigkeit						**Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen**
Patienten mit Erhalt der Gedeihfähigkeit, n (%)	5 (71,4 %)[e]	9 (40,9 %)	14/29 (48,3 %)	-	Keine Daten zum natürlichen Verlauf vorhanden.	
Patienten mit Erhalt oder Erreichen der Fähigkeit zu schlucken, n (%)	11 (91,7 %)	12 (54,5 %)	13 (38,2 %)	-		

Endpunkt	**CL-101[16]** **N = 12 (Kohorte 2)** **Studienende: Alter ≥ 24 Monate**	**CL-303** **N = 22** **Studienende: Alter ≥ 18 Monate**	**CL-101& CL-303** **N = 34**	**PNCR+Neuro NEXT[17]** **N = 39[18]**	**Vergleich der gepoolten Ergebnisse CL-101 und CL-303 versus PNCR& NeuroNEXT**	**Zusatznutzen**
Patienten, die sprechen gelernt haben, n (%)	11 (91,7 %)	-	-	-		
Hospitalisierungen						**Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen**
Annualisierte Hospitalisierungsrate, Mittelwert (SE)	2,08 (0,638)	0,833 (0,1818)	1,4494 (0,1708)	4,687 Ergebnis aus ENDEAR, da keine Daten aus PNCR und NeuroNEXT vorliegen	Rate Ratio = 0,3094 [0,2309; 0,4145] p < 0,0001 (CL-303+CL-101 versus ENDEAR, weil für PNCR+NeuroNEXT keine Auswertungen vorliegen)	
Sicherheit/Verträglichkeit						
Unerwünschte Ereignisse						
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	12 (100 %)	22 (100 %)	34 (100 %)	40 (98 %) Ergebnis aus ENDEAR, da keine Daten aus PNCR und NeuroNEXT vorliegen	RR = 1,022 KI: [0,9526; 1,097] p = 0,5561[k] (CL-303+CL-101 versus ENDEAR, weil für PNCR+NeuroNEXT keine Auswertungen vorliegen)	**Kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	10 (83, 3 %)	10 (45,4 %)	20 (58,8 %)	39 (95 %) Ergebnis aus ENDEAR, da keine Daten aus PNCR und	RR = 0,6184 KI: [0,4629; 0,8262] p < 0,001 (CL-303+CL-101 versus ENDEAR, weil für PNCR+NeuroNEXT keine Auswertungen vorliegen)	**Nicht quantifizierbar**

Endpunkt	**CL-101[16]** **N = 12 (Kohorte 2)** **Studienende: Alter ≥ 24 Monate**	**CL-303** **N = 22** **Studienende: Alter ≥ 18 Monate**	**CL-101& CL-303** **N = 34**	**PNCR+Neuro NEXT[17]** **N = 39[18]**	**Vergleich der gepoolten Ergebnisse CL-101 und CL-303 versus PNCR& NeuroNEXT**	**Zusatznutzen**
				NeuroNEXT vorliegen		
Schwere unerwünschte Ereignisse (≥ Grad 3), n (%)	10 (83,3 %)	10 (45,5 %)	20 (58,8 %)	33 (80 %) Ergebnis aus ENDEAR, da keine Daten aus PNCR und NeuroNEXT vorliegen	RR = 0,7308 KI: [0,5312; 1,006] p = 0,0464 (CL-303+CL-101 versus ENDEAR, weil für PNCR+NeuroNEXT keine Auswertungen vorliegen)	**Nicht quantifizierbar**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (%)	Nicht zutreffend. Bei einer Einmaltherapie wie Onasemnogen-Abeparvovec ist nach erfolgreicher Infusion ein Abbruch der Therapie nicht möglich.				-	-

Anmerkung:

Die Berechnungen der Effektschätzer sind mit SAS Version 9.4 durchgeführt. Die p-Werte entstammen aus einem exakten Test (Fisher's exakter Test), soweit nicht anders angegeben.

*Sogenannter „dramatischer Effekt" entsprechend den vorgeschlagenen Kriterien im IQWiG-Methodenpapier V5.0, d. h. RR ≥ 10 und p < 0,01 [2].

[a]Definiert als Zeit bis zum (a) Tod oder (b) dauerhafter Beatmung. Dauerhafte Beatmung war in diesem Kontext definiert als die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung oder ≥ 16 Stunden respiratorischer Unterstützung pro Tag (inklusive nicht-invasiver Beatmung) über einen Zeitraum von mindestens 14 aufeinanderfolgenden Tagen in Abwesenheit einer akuten reversiblen Erkrankung und exklusive perioperativer Beatmung. Für den kombinierten Überlebensendpunkt und seine Teilkomponenten „Gesamtmortalität" und „dauerhafte Beatmung" wurden die Effektschätzer aus dem Risiko eines Ereignisses im natürlichen Verlauf der Erkrankung im Vergleich zu der mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelten Gruppe berechnet.

[b]Abweichende Operationalisierung in NeuroNEXT: Tod oder invasive Beatmung

[c]RR berechnet für den Zeitpunkt, wo die Patienten 13 – 14 Monate alt sind, für den vergleichbare Daten aus den verschiedenen Kohorten vorliegen. Ein Vergleich mit den insgesamt vorliegenden Daten der Studien ergibt für das ereignisfreie Überleben ein RR von 12,21 [3,136; 47,5] und für das Gesamtüberleben ein RR von 16,56 [2,339; 117,3]. Die in der Tabelle angegebenen RR stellen daher möglicherweise eine Unterschätzung des Effektes von Onasemnogen-Abeparvovec dar. Die Patienten wurden über das Studienende von CL-101 hinaus in der Studie LT-001 weiter beobachtet. Zum Datenschnitt vom 31. Dezember 2019 haben die Patienten aus Kohorte 2 ein mittleres Alter von 4,8 Jahren erreicht, alle 10 weiter beobachteten Patienten aus Kohorte 2 sind weiterhin ohne Ereignis am Leben.

Endpunkt	CL-101[16] N = 12 (Kohorte 2) Studienende: Alter ≥ 24 Monate	CL-303 N = 22 Studienende: Alter ≥ 18 Monate	CL-101& CL-303 N = 34	PNCR+Neuro NEXT[17] N = 39[18]	Vergleich der gepoolten Ergebnisse CL-101 und CL-303 versus PNCR& NeuroNEXT	Zusatznutzen

[d]5 Patienten in Kohorte 2 der Studie CL-101 benötigten im Rahmen von chirurgischen Eingriffen oder bei akuten Atemwegsinfektionen invasive Beatmung, aber in allen Fällen < 14 Tage und nicht dauerhaft, kein Patient bekam eine Tracheostomie.

[e]Bezogen auf die Patienten, die zum Baseline-Zeitpunkt nicht bereits auf nicht-orale Ernährung angewiesen waren (N = 7)

[f]Eine Irrelevanzschwelle von [-0,2; 0,2] ist deutlich überschritten.

[g]Dauerhafte invasive Beatmung ist mit der Operationalisierung „dauerhafte Beatmung“ bereits abgedeckt. In der Studie NeuroNEXT war „dauerhafte Beatmung“ als Intubation definiert. Wie viele Patienten dauerhafte, nicht invasive Maßnahmen zur Beatmung erhielten, ist unklar.

[h]Kein Effektschätzer berechnet, weil sich die Angaben zu Patienten mit nicht-oraler Ernährungsunterstützung zum Baseline-Zeitpunkt unterschieden und somit eine Vergleichbarkeit der berichteten Ergebnisse nicht gegeben ist.

[i]LS-Mittelwert aus MMRM-Modell

[j]ES-Population als Berechnungsgrundlage

[k]Der exakte Test nach Fischer ergab kein verwertbares Ergebnis. Der hier angegebene p-Wert wurde mit einem Chi^2-Test berechnet. Ein Chi^2-Test ist für die geringe Anzahl an Ereignissen pro Zelle möglicherweise kein geeigneter Test, im Rahmen der Beschreibung der Ergebnisse pro Endpunkt wurde eine alternative Berechnung mittels csz-Methodik durchgeführt, die Berechnung führte zu keiner abweichenden Aussage.

[l]Für das Erreichen motorischer Meilensteine wurde jeweils die längste vorliegende Follow-up-Zeit innerhalb der jeweiligen Studien herangezogen, d. h. 24 Monate nach Gentransfer für CL-101 und bis zu einem Alter von 18 Monaten für CL-303.

BSC = Best supportive care, ES = Efficacy Set; KI = Konfidenzintervall, MMRM = Mixed Model of Repeated Measures, NeuroNEXT = National Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials, PNCR = Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network for SMA, RR = Relatives Risiko, SE = standard error (Standardfehler)

Übersicht über die aktuellen Zwischenergebnisse der Studien LT-001, CL-302 und CL-304

LT-001

In der Studie LT-001 werden Patienten der Studie CL-101 weiter beobachtet, es ist ein Follow-Up von bis zu 15 Jahren geplant. Aus Kohorte 2 nehmen 10 Patienten am Langzeit-Follow-up teil. Zum 31. Dezember 2019 wurde der letzte verfügbare Datenschnitt durchgeführt. Es zeigt

sich ein nachhaltiger Effekt der Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec. Alle Patienten aus Kohorte 2[23], die in LT-001 weiter beobachtet wurden, waren auch zu diesen Datenschnitten ereignisfrei[24].

Das Alter der Patienten betrug zum 31. Dezember 2019 für Kohorte 2 im Mittel 4,8 Jahre (4,3 – 5,6), die Patienten wurden 4,1 – 5,2 Jahre nach Behandlung weiterbeobachtet. In der Studie LT-001 haben zwei zusätzliche Kinder per Video bestätigt den Meilenstein „Stehen mit Unterstützung“ erreicht, ein Verlust von motorischen Meilensteinen wurde bisher nicht berichtet. Es wurden keine weiteren relevanten Sicherheitssignale identifiziert.

CL-304

In die Studie CL-304 wurden 30 Patienten eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der Behandlung noch keine Symptome der Behandlung aufwiesen, davon haben 14 zwei *SMN2*-Kopien (Kohorte 1), 15 drei *SMN2*-Kopien (Kohorte 2) und ein Patient vier *SMN2*-Kopien. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 31. Dezember 2019 waren die Patienten 3,3 – 18,6 Monate alt, keiner der Patienten hatte den Überlebensendpunkt (Tod oder dauerhafte Beatmung) erreicht. Kein Patient benötigte unterstützende Maßnahmen zur Beatmung oder Ernährung.

Für 12 Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien (85,7 % der Kohorte) lagen 2-Monats-Daten für den CHOP INTEND vor. Es konnte unmittelbar nach Gentransfer ein rapider Anstieg der Werte beobachtet werden, im Mittel um 8,7 (±8,32) Punkte von Baseline zu Monat 2. 13 von 14 Patienten (92,9 %) mit 2 *SMN2*-Kopien haben einen CHOP INTEND-Wert von > 58 erreicht, jeder Patient einen Wert von über 50 Punkten. Dieses Ergebnis korreliert gut mit der Beobachtung, dass trotz des noch jungen Alters der Patienten einige motorische Meilensteine bereits erreicht wurden: 8/14 Patienten (57,1 %) erreichten den Meilenstein „Rollen von der Rückenlage auf die Seite“, 8/14 (57,1 %) „Unabhängiges Sitzen für ≥ 30 Sekunden“ und 5 Patienten (35,7 %) konnten mit Unterstützung stehen (Definition nach WHO).

Das Erreichen des Meilensteins „Unabhängiges Sitzen für ≥ 30 s“ ist in CL-304 der primäre Endpunkt für Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien. Der motorische Meilenstein „freies Sitzen“ wird bei gesunden Kindern bis zu einem Alter von 9,2 Monaten erreicht, 6 Kinder der Kohorte 1 hatten zum Zeitpunkt des Datenschnitts ein Alter von 9,2 Monaten noch nicht erreicht, 8 Kinder waren ≥ 8 Monate alt. Diese Patienten haben

[23] Für die Bewertung des Zusatznutzens werden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse der Kohorte 2 herangezogen, da nur in dieser Behandlungsgruppe eine zulassungskonforme Dosierung eingesetzt wurde.
[24] Ereignis = Tod oder dauerhafte Beatmung für ≥ 16 Stunden pro Tag über einen Zeitraum von mindestens 14 Tagen in Abwesenheit einer akuten Infektion oder eines operativen Eingriffs.

alle den Meilenstein „Unabhängiges Sitzen für ≥ 30 s“ erreicht, 7 von 8 Patienten innerhalb des alterstypischen Zeitfensters (Abbildung 4-2).

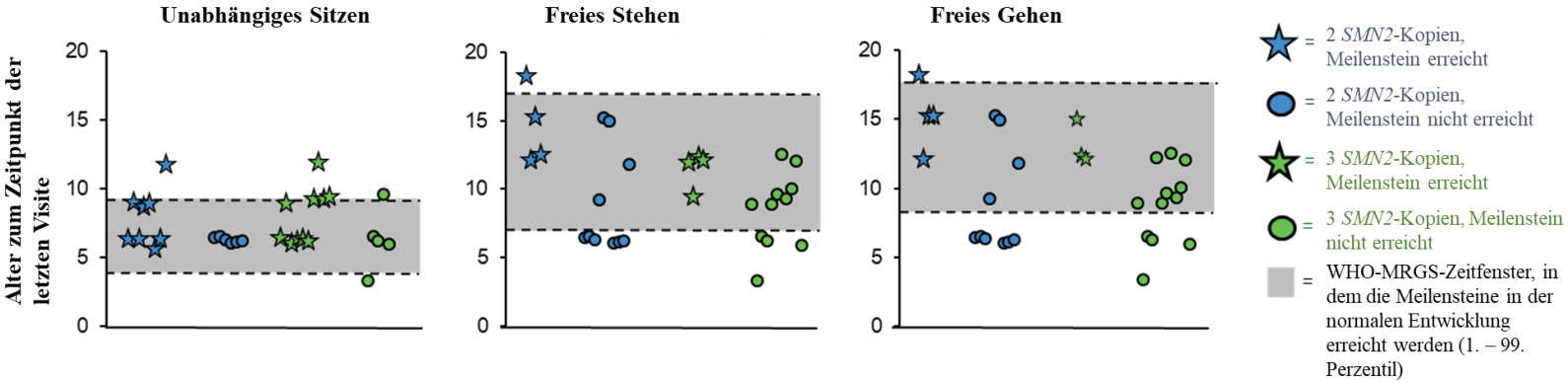


Abbildung 4-2: Motorische Meilensteine in der Studie CL-304

Für Patienten mit 3 *SMN2*-Kopien in der Studie CL-304, die mit hoher Wahrscheinlichkeit SMA Typ 2 entwickeln, ist freies Stehen für mind. 3 s bis zu einem Alter von 24 Monaten der primäre Wirksamkeitsendpunkt. 4/15 Patienten (26,7 %) haben den Endpunkt zum Datenschnitt vom 31. Dezember 2019 bereits erreicht. Die Patienten erreichten den Meilenstein in einem Alter zwischen 9,5 und 12,4 Monaten, d. h. in einem Alter, in dem dieser Meilenstein auch in der normalen Entwicklung beobachtet wird. Alle Patienten, die den Meilenstein nicht erreicht hatten, waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts jünger als 12,4 Monate (Abbildung 4-2).

In Kohorte 2 wurde gemäß Studienprotokoll der CHOP INTEND nicht erhoben. Für den Bayley-Scale lagen Daten zur Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert für 14 von 15 Patienten (93,3 %) für einen Zeitraum von 2 Monaten vor, in dieser Zeit zeigten die Patienten bereits Verbesserungen von im Mittel 6,9 Punkten (Grobmotorik) und 4,1 Punkten (Feinmotorik).

CL-302

In die Studie CL-302 wurden 33 Patienten in europäischen Behandlungszentren eingeschlossen. Aufgenommen wurden Patienten mit biallelischer Mutation von *SMN1*, zwei *SMN2*-Kopien[25] und einem Alter ≤ 6 Monate zum Zeitpunkt des Gentransfers. Daten der Studie CL-302 waren noch nicht Bestandteil des initial zur Zulassung eingereichten Datensatzes. Zum Datenschnitt vom 31. Dezember 2019 betrug das Alter der Patienten 6,9 – 18,6 Monate. Ein Patient war verstorben, der Todesfall stand nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang. Alle weiteren Patienten (32/33, entsprechend 97,0 %) waren am Leben und nicht dauerhaft beatmet (Abbildung 4-3).

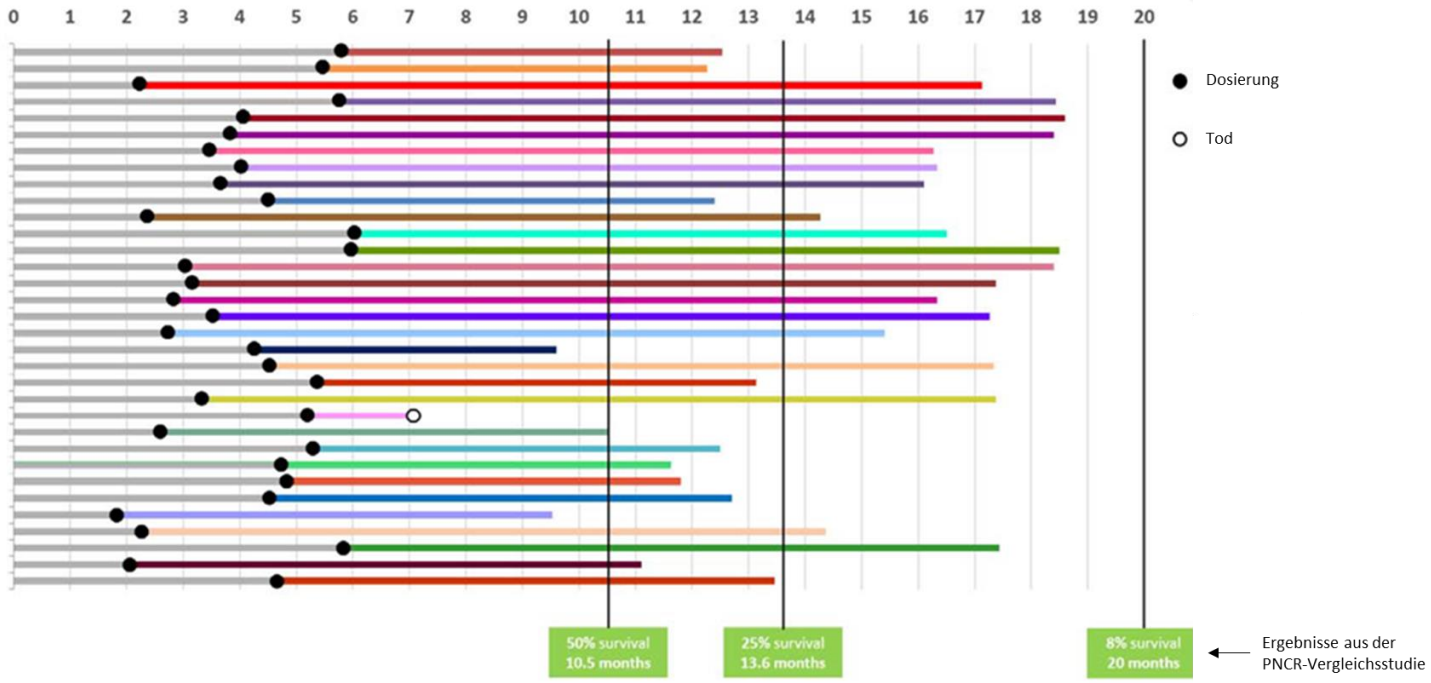


Abbildung 4-3: Ereignisfreies Überleben in der Studie CL-302 (Datenschnitt 31. Dezember 2019)

[25] Entsprechend der Einschlusskriterien wurden Patienten mit einer *SMN2*-Kopie nicht ausgeschlossen, die tatsächlich rekrutierten Patienten weisen jedoch ausnahmslos 2 *SMN2*-Kopien auf.

Auch die Patienten in der Studie CL-302 zeigen eine rasche Verbesserung ihrer CHOP-INTEND-Werte. Für 27 von 32 Patienten (84,4 %) liegen Daten über 6 Monate vor, über diesen Zeitraum wurden mittlere Verbesserungen von 13,3 (± 6,54) Punkten beobachtet. In Übereinstimmung mit den Verbesserungen der CHOP-INTEND-Werte, wurde auch für den Bayley-Scale eine Verbesserung beobachtet (nach 7 Monaten von im Mittel 6,6 Punkten im Bereich Grobmotorik und 13,7 Punkten im Bereich Feinmotorik). 20 Patienten (62,5 %) hatten den motorischen Meilenstein „Kopfkontrolle“ erreicht und acht Patienten (25 %) den motorischen Meilenstein „Unabhängiges Sitzen für ≥ 30 s“.

Tabelle 4-7: Ergebnisse der Studie LT-001 und aus dem laufenden Phase-III-Studienprogramm (CL-304 und CL-302)

Endpunkt	**Studie**	**LT-001**	**CL-304**		**CL-302**
	Datenschnitt	**31. Dezember 2019**			
	N	**10 (Zulassungs-konforme Dosierung; Kohorte 2)**	**14 (2 *SMN2* Kopien; Kohorte 1)**	**15 (3 *SMN2*-Kopien; Kohorte 2)**	**32 (ITT)**
	Alter der Patienten; Mittelwert (Spanne)	**4,8 (4,3 – 5,6)**	**0,9 (0,5 – 1,6)**	**0,8 (0,3 – 1,3)**	**1,22 (0,6 – 1,6), N = 33**
Mortalität					
Tod oder dauerhafte Beatmung (kombinierter Überlebensendpunkt[26])					
Patienten mit Ereignis (Tod oder dauerhafte Beatmung), n (%)		0/10 (0 %)	0/14 (0 %)	0/15 (0 %)	1/32 (3,1%)
Gesamtmortalität (Todesfälle)					
Patienten mit Ereignis, n (%)		0/10 (0 %)	0/14 (0 %)	0/15 (0 %)	1/32 (3,1%)

[26] Definiert als Zeit bis zum (a) Tod oder (b) dauerhafter Beatmung. Dauerhafte Beatmung war in diesem Kontext definiert als die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung oder ≥ 16 Stunden respiratorischer Unterstützung pro Tag (inklusive nicht-invasiver Beatmung) über einen Zeitraum von mindestens 14 aufeinanderfolgenden Tagen in Abwesenheit einer akuten reversiblen Erkrankung und exklusive perioperativer Beatmung.

Endpunkt	Studie	LT-001	CL-304		CL-302
	Datenschnitt	31. Dezember 2019			
	N	10 (Zulassungs-konforme Dosierung; Kohorte 2)	14 (2 *SMN2* Kopien; Kohorte 1)	15 (3 *SMN2*-Kopien; Kohorte 2)	32 (ITT)
	Alter der Patienten; Mittelwert (Spanne)	**4,8 (4,3 – 5,6)**	**0,9 (0,5 – 1,6)**	**0,8 (0,3 – 1,3)**	**1,22 (0,6 – 1,6), N = 33**
Morbidität					
Ventilatorische Unterstützung					
Dauerhafte Beatmung Patienten mit Ereignis, n (%)		0/10 (0 %)	0/14 (0 %)	0/15 (0 %)	1/32 (3,1%)[27]
Ventilatorische Unterstützung unabhängig von der Dauer Patienten ohne Ereignis n (%)		-[c]	14/14 (100 %)	15/15 (100 %)	14/32 (43,75 %)
Motorische Meilensteine					
Kopfkontrolle, n (%)		Kein Verlust von motorischen Meilensteinen wurde berichtet. 2 Patienten erreichten zusätzlich den Meilenstein „Stehen mit Unterstützung“ (per Video bestätigt)	10/10[a] (100 %)	10/10[b] (100 %)	20 (62,5 %)
Rollen, n (%)			8 (57,1 %)	9 (60,0 %)	8 (25,0 %)
Freies Sitzen ≥ 10 Sekunden, Definition nach WHO, n (%)			7 (50,0 %)	10 (66,7 %)	6 (18,8 %)
Freies Sitzen ≥ 30 Sekunden, #26 Bayley Scale, n (%)			8 (57,1 %)	10 (66,7 %)	8 (25,0 %)
Krabbeln (WHO und Bayley)			3 (21,4 %)	6 (40,0 %)	1 (3,1 %)
Stehen mit Unterstützung (Bayley)			5 (35,7 %)	9 (60,0 %)	1 (3,1 %)
Stehen mit Unterstützung (WHO)			5 (35,7 %)	9 (60,0 %)	1 (3,1 %)
Freies Stehen (Bayley), n (%)			4 (28,6 %)	4 (26,7 %)	0
Freies Stehen (WHO), n (%)			3 (21,4 %)	3 (20,0 %)	0

[27] Der verstorbene Patient benötigte vor seinem Tod invasive Beatmung (Intubation).

Endpunkt	**Studie**	**LT-001**	**CL-304**		**CL-302**
	Datenschnitt	**31. Dezember 2019**			
	N	**10 (Zulassungs-konforme Dosierung; Kohorte 2)**	**14 (2 *SMN2* Kopien; Kohorte 1)**	**15 (3 *SMN2*-Kopien; Kohorte 2)**	**32 (ITT)**
	Alter der Patienten; Mittelwert (Spanne)	**4,8 (4,3 – 5,6)**	**0,9 (0,5 – 1,6)**	**0,8 (0,3 – 1,3)**	**1,22 (0,6 – 1,6), N = 33**
Gehen mit Unterstützung (Bayley), n (%)			5 (35,5 %)	6 (40,0 %)	0
Gehen mit Unterstützung (WHO), n (%)			4 (28,6 %)	5 (33,3 %)	0
Freies Gehen (Bayley), n (%)			3 (21,4 %)	2 (13,3 %)	0
Freies Gehen (WHO), n (%)			4 (28,6 %)	3 (20,0 %)	0
CHOP INTEND (motorische Funktion)					
Absolute Veränderung über die Studie, Mittelwert (SE)		-[c]	Angaben für Kohorte 1[h]: Mittlere Verbesserung nach 2 Monaten (85,7 % % der Patienten): 8,7 (±8,32)		Mittlere Verbesserung nach 6 Monaten (Daten für ≥ 84,4 % der Patienten): 13,3 (±6,54) Punkte
Patienten mit Erreichen der Schwellenwerte: • 40 Punkte • 50 Punkte • 60 Punkte (58 Punkte)[28]		-[c]	Angaben für Kohorte 1[f] • 14/14 (100 %) • 14/14 (100 %) • 13/14 (92,9 %) mind. 58 Punkte[29]		• 21/32 (65,5 %) • 12/32 (37,5 %) • 1/32 (3,1 %)

[28] In der Studie CL-101 wurde der Cut-off mit 60 Punkten definiert, für die Phase-III-Studien CL-302, CL-303 und CL-304 mit 58 Punkten. Analysen liegen jedoch für den Cut-off-wert 60 Punkte vor, so dass – sofern nichts anderes angegeben ist – die Ergebnisse für ein Erreichen eines Wertes von 60 Punkten angegeben sind.
[29] Gemäß Studienprotokoll wird der CHOP INTEND nicht mehr erhoben, wenn an drei aufeinanderfolgenden Visiten ein Wert von mindestens 58 Punkten erreicht wurde. Dies war bis Dezember 2019 bei 9 Patienten der Fall. Ein Patient hat die Werte mit 59, 58 und 58 erreicht und kann somit einen Wert von 60 Punkten nicht mehr erreichen.

Endpunkt	Studie	LT-001	CL-304		CL-302
	Datenschnitt	31. Dezember 2019			
	N	10 (Zulassungs-konforme Dosierung; Kohorte 2)	14 (2 *SMN2* Kopien; Kohorte 1)	15 (3 *SMN2*-Kopien; Kohorte 2)	32 (ITT)
	Alter der Patienten; Mittelwert (Spanne)	**4,8 (4,3 – 5,6)**	**0,9 (0,5 – 1,6)**	**0,8 (0,3 – 1,3)**	**1,22 (0,6 – 1,6), N = 33**
Bayley Scale (motorische Funktion), mittlere Veränderung					
Grobmotorik		-[c]	• Mittlere Verbesserung nach 1 Monat [30] (100 % der Patienten): 0,9 (±1,94 Punkte)	• Mittlere Verbesserung nach 2 Monaten (93,3 % der Patienten): 6,9 (±3,00) Punkte	• Mittlere Verbesserung nach 7 Monaten (90,6 % der Patienten): 6,6 (±7,44) Punkte
Feinmotorik			• Mittlere Verbesserung nach 1 Monat [31] (92,9 % der Patienten): 1,5 (±2,18 Punkte)	• Mittlere Verbesserung nach 2 Monaten (93,3 % der Patienten): 4,1 (±1,64) Punkte	• Mittlere Verbesserung nach 7 Monaten (90,6 % der Patienten): 13,7 (±6,31) Punkte

[30] Längste Beobachtungszeit, für die für mind. 80 % der Patienten Daten vorliegen.
[31] Längste Beobachtungszeit, für die für mind. 80 % der Patienten Daten vorliegen.

Endpunkt	Studie	LT-001	CL-304		CL-302
	Datenschnitt	31. Dezember 2019			
	N	10 (Zulassungs-konforme Dosierung; Kohorte 2)	14 (2 *SMN2* Kopien; Kohorte 1)	15 (3 *SMN2*-Kopien; Kohorte 2)	32 (ITT)
	Alter der Patienten; Mittelwert (Spanne)	**4,8 (4,3 – 5,6)**	**0,9 (0,5 – 1,6)**	**0,8 (0,3 – 1,3)**	**1,22 (0,6 – 1,6), N = 33**
Verwendung non-oraler Ernährungsunterstützung					
Patienten mit Ereignis, n (%)		-[c]	0/10 (0 %)	0/12 (0 %)	11/33 (33,3 %)
Erhalt der Gedeihfähigkeit, Sprachfähigkeit, Hospitalisierungen					
Patienten mit Erhalt der Gedeihfähigkeit, die sprechen gelernt haben, sowie annualisierte Hospitalisierungsrate		-[c]	-[d]		
Sicherheit/Verträglichkeit					
Unerwünschte Ereignisse					
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)		7/10[e] (70,0 %)	14 (100 %)	15 (100 %)	32/33 (97,0 %)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)			4 (28 %)	2 (13,3 %)	19/33 (57,6 %)
Schwere unerwünschte Ereignisse (≥ Grad 3), n (%)			4 (28 %)	2 (13,3 %)	13/33 (39,4 %)
Studienabbruch aufgrund von einem unerwünschten Ereignis[h]		0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0[g]

k. A. = keine Angabe

[a]Patienten, die den Meilenstein während der Studie erreicht haben, 4 Kinder hatten den Meilenstein bereits zum Screening-Zeitpunkt erreicht.

[b]Patienten, die den Meilenstein während der Studie erreicht haben, 5 Kinder hatten den Meilenstein bereits zum Screening-Zeitpunkt erreicht.

[c]Bei der Studie LT-001 handelt es sich um eine Langzeit-Sicherheitsstudie, die Beurteilung der Wirksamkeit ist beschränkt auf die Bewertung neuer motorischer Meilensteine. Meilensteine, die in der Studie CL-101 noch nicht erreicht worden waren, müssen per Video bestätigt werden.

[d]Die Studien laufen noch, einige Endpunkte, z. B. der Erhalt der Gedeihfähigkeit können erst dann sinnvoll ausgewertet werden, wenn die Patienten ein Alter von mindestens 12 Monaten erreicht haben. Die Zwischenergebnisse sind in der Ergebnisdarstellung in Modul 4 berücksichtigt.

	Studie	**LT-001**	**CL-304**		**CL-302**
Endpunkt	**Datenschnitt**	**31. Dezember 2019**			
	N	**10 (Zulassungs-konforme Dosierung; Kohorte 2)**	**14 (2 *SMN2* Kopien; Kohorte 1)**	**15 (3 *SMN2*-Kopien; Kohorte 2)**	**32 (ITT)**
	Alter der Patienten; Mittelwert (Spanne)	**4,8 (4,3 – 5,6)**	**0,9 (0,5 – 1,6)**	**0,8 (0,3 – 1,3)**	**1,22 (0,6 – 1,6), N = 33**

[e]In der LT-001 wurden nur schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Gentherapie, Erhöhungen von Leberenzymen, Auftreten von Malignitäten oder hämatologischen Erkrankungen, neurologische oder autoimmune Neuerkrankungen oder Exazerbationen von existierenden neurologischen oder autoimmunen Erkrankungen) dokumentiert.

[f]Der CHOP INTEND wurde in CL-304 nur in Kohorte 2 erhoben

[g]Ein Patienten hat die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses von Atemnot abgebrochen, welches zu hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie mit tödlichem Ausgang führte.

[h]Ein Behandlungsabbruch ist bei der Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec nicht möglich, da es sich um eine einmalige Therapie handelt.

4.1.6 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die detaillierten Ergebnisse, die in Tabelle 4-6 und Tabelle 4-7 dargestellt sind, werden im Folgenden aufgeschlüsselt nach Endpunktkategorien erläutert. Zusammenfassend zeigten SMA-Typ-1-Patienten, die mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt wurden, in den klinischen Studien CL-101 und CL-303 eine bisher noch nicht beobachtete Wirksamkeit mit ereignisfreiem Überleben (Vermeidung von Tod und dauerhafter Beatmung), einer raschen Verbesserung der motorischen Funktion und dem Erreichen von wesentlichen motorischen Meilensteinen. Die verbesserte motorische Funktion ermöglicht es den Patienten funktionell unabhängiger zu sein, z. B. durch die Fähigkeit zu schlucken und zu sprechen und führt zu einem Erhalt der Gedeihfähigkeit. In Kohorte 2 der Studie LT-001 sind die Patienten mittlerweile im Mittel 4,5 Jahre unter Beobachtung (4,1 – 5,2 Jahre) und haben ein mittleres Alter von 4,8 Jahren erreicht (4,3 – 5,6). Zwischenergebnisse der Studie CL-304 zeigen den therapeutischen Nutzen von SMA-Patienten mit bis zu 3 *SMN2*-Kopien. Auf Basis der verfügbaren Studiendaten scheint Onasemnogen-Abeparvovec sicher und gut verträglich zu sein.

<u>Mortalität</u>

SMA Typ 1 ist eine sehr seltene schwerwiegende Erkrankung und die häufigste genetische Todesursache bei Säuglingen, ohne krankheitsmodifizierende Wirkstoffe kann das Überleben nur durch intensive Beatmungsmaßnahmen verlängert werden. Das ereignisfreie Überleben (Überleben <u>ohne</u> dauerhafte Beatmung) in einem Alter von 14 Monaten war einer der ko-primären Endpunkte der Studie CL-303. Der Endpunkt wurde auf Basis der Beobachtungen aus der PNCR-Studie gewählt, in der nur 25 % der Patienten eine entsprechende Zeit ereignisfrei überleben. In der Studie CL-303 waren es hingegen 90,9 % (20 /22 Patienten, Abbildung 4-4).

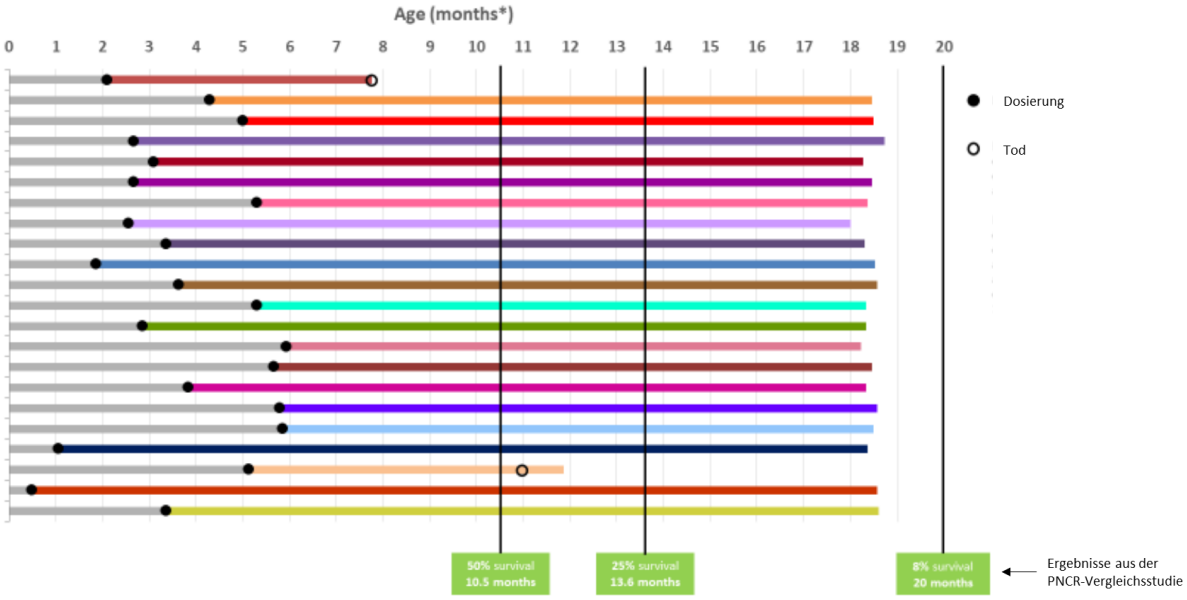


Abbildung 4-4: Ereignisfreies Überleben in der Studie CL-303

Die finalen Ergebnisse der beiden Studien CL-303 und CL-101 zeigen im Bereich Mortalität eine dramatische Veränderung des natürlichen Krankheitsverlaufs: Während ohne Behandlung nur wenige Patienten ereignisfrei[32] 2 Jahre überleben (< 10 % in der Studie PNCR) [3], waren es nach Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec 94,1 % (im Alter von 18 Monaten in CL-303 sowie 24 Monate nach Gentransfer in Studie CL-101). Dieser dramatische Effekt konnte über mehrere Jahre aufrechterhalten werden, nach im Mittel 4,5 Jahren nach Gentherapie in einem Alter zwischen 4,3 und 5,6 Jahren sind alle Patienten der Studie CL-101 (Kohorte 2[33]) weiterhin am Leben und frei von dauerhafter Beatmung (die weitere Beobachtung der Patienten über 2 Jahre hinaus erfolgte in der Studie LT-001).

Ein Vergleich der Studienpopulationen gegenüber Kohorten, die den natürlichen Verlauf der Erkrankung untersuchen, ergibt in einem Alter von 13 – 14 Monaten[34] ein relatives Risiko von 10,46 [2,666; 41,06] (vs. PNCR+NeuroNEXT) für das ereignisfreie Überleben (5,9 % vs. 61,5 % mit Ereignis), sowie 12,21 [1,692; 88,04] (vs. PNCR+NeuroNEXT) für Todesfälle alleine (2,9 % bzw. 35,8 % der Patienten waren verstorben)[35]. Die Ergebnisse sind in guter Übereinstimmung mit einer Sensitivitätsanalyse, in der die Ergebnisse mit den Ergebnissen der BSC-Gruppe der Studie ENDEAR verglichen wurden (s. Abschnitt 4.3.2.3.3.12). Die Effekte sind statistisch signifikant ($p < 0{,}001$) und von einer Größenordnung („dramatischer Effekt“[36]), die sich nicht alleine durch Verzerrung aufgrund des einarmigen Studiendesigns erklären lässt.

Das Ausmaß der Verlängerung des Überlebens durch die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec entspricht einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer und damit nach AM-NutzenV in der Kategorie Mortalität einem **erheblichen Zusatznutzen** [4].

Morbidität

Neben dem erheblichen Überlebensvorteil wurde in CL-303 und CL-101 auch in Bezug auf die Morbidität eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gezeigt. Dies äußert sich maßgeblich in der motorischen Funktion (Erreichen von motorischen Meilensteinen, CHOP INTEND, Bayley Scale). Im Verlauf der Erkrankung gehen die Motorneuronen irreversibel verloren, eine Umkehr des deterministischen Verlaufs gibt es nicht. Ohne eine den Krankheitsverlauf beeinflussende Therapie erreichen Patienten mit SMA Typ 1 keine wesentlichen motorischen Meilensteine (z. B. wird das Sitzen

[32] Als Ereignis wird für den Endpunkt „Überleben“ sowohl der Tod als auch die Notwendigkeit dauerhafter Beatmung gewertet. Dauerhafte Beatmung ist dabei definiert als mind. 16 h/Tag über einen Zeitraum von ≥ 14 Tagen, ohne dass eine akute Erkrankung vorliegt oder eine Operation vorgenommen wird.
[33] Für die Bewertung des Zusatznutzens werden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse der Kohorte 2 herangezogen, da nur in dieser Behandlungsgruppe eine zulassungskonforme Dosierung eingesetzt wurde.
[34] In der Studie CL-101 sind die Patienten 24 Monate beobachtet worden und hatten im Anschluss die Möglichkeit in die Langzeitbeobachtung LT-001 aufgenommen zu werden. Der frühere Vergleichszeitpunkt von 13 – 14 Monaten wurde gewählt, um einen adäquateren Vergleich mit den Studien zum natürlichen Verlauf zu ermöglichen (13,6 Monate in CL-101, 14 Monate in PNCR und NeuroNEXT, sowie finale Daten in ENDEAR mit einer maximalen Beobachtungszeit von 13 Monaten).
[35] Berechnet als Risiko für ein Ereignis in der Kontrollgruppe im Vergleich zum Behandlungsarm.
[36] Der Begriff „dramatischer Effekt“ wird hier entsprechend den vorgeschlagenen Kriterien im IQWiG-Methodenpapier V5.0 verwendet, d. h. wenn die folgenden Kriterien erfüllt sind: RR ≥ 10 und $p < 0{,}01$.

nicht und Kopfkontrolle nur selten erlernt). Ein CHOP-INTEND-Wert von > 40 in einem Alter von über 6 Monaten wird ebenfalls nur in Einzelfällen beobachtet (detaillierte Ergebnisse sind in Tabelle 4-6 dargestellt) [3, 5].

Erreichen motorischer Meilensteine

Nach Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec ist in Bezug auf die motorische Funktion eine dramatische Verbesserung zu beobachten: In beiden abgeschlossenen Studien wurden von einem Großteil der Patienten mindestens der Meilenstein Kopfkontrolle erreicht (87,5 %). Bis zum Ende der beiden Studien konnten 24 von 34 Kindern (70,6 %) für mindestens 10 s ohne Hilfe sitzen (Definition nach WHO), 22 von 34 Kindern (64,7 %) konnten mindestens 30 s ohne Unterstützung (Definition entsprechend #26 des Bayley-Scale) sitzen. 3 Kinder (8,8 %) konnten sowohl stehen als auch laufen.

Im weiteren Follow-Up (LT-001) erreichten 2 weitere Kinder den Meilenstein „Stehen mit Unterstützung“.

64,7 % Patienten, die freies Sitzen erlernen, im Vergleich zu 0 % im natürlichen Verlauf entspricht relativen Risiken von 51,43 [3,237; 817] (vs. PNCR+NeuroNEXT) und 48,86 [3,078; 775,5] (vs. ENDEAR(BSC)) und damit einem deutlichen, signifikanten ($p < 0,001$) und dramatischen Effekt. Dies entspricht einer nachhaltigen und bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und ebenfalls einem **erheblichen Zusatznutzen**.

Erste Ergebnisse der Kohorte 1 aus CL-304 (2 S*MN2*-Kopien) zeigen, dass eine frühere Behandlung zu einem noch besseren Ergebnis führt, alle Patienten, die zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts ein Alter von 9,2 Monaten überschritten haben, haben den motorischen Meilenstein „freies Sitzen (Definition nach WHO)“ erreicht. Angesichts des bekannten Pathomechanismus und des erwarteten Fortschreitens der Erkrankung erscheint eine Extrapolation der Ergebnisse von Patienten mit zwei auf Patienten mit drei *SMN2*-Kopien möglich und gerechtfertigt. Ein entsprechendes Patientenkollektiv wird in CL-304 (Kohorte 2) untersucht. Diese Patienten entwickeln ohne Behandlung in der Regel SMA Typ 2, d. h. sie lernen niemals stehen. Bei der Bewertung des patientenrelevanten Nutzens dieser Patienten liegt der Fokus weniger auf der frühen Sterblichkeit und mehr auf der Morbidität und der motorischen Funktion, wodurch die Patienten im natürlichen Verlauf eine hohe physische Einschränkung erfahren. Im Gegensatz dazu haben in der Studie CL-304 4/15 Patienten (26,7 %) mit 3 *SMN2*-Kopien diesen Meilenstein jedoch bereits erreicht. Obwohl die Studie noch nicht abgeschlossen ist, lässt sich auf Basis dieser Daten bereits ein erheblicher Zusatznutzen ableiten.

CHOP INTEND

Die erhebliche Verbesserung beim Erreichen motorischer Meilensteine korreliert mit einer entsprechenden Verbesserung des CHOP-INTEND-Wertes. Im natürlichen Verlauf werden nach Symptombeginn kontinuierliche Verschlechterungen des CHOP-INTEND-Wertes beobachtet. Im Gegensatz dazu zeigten die mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelten

Kinder eine Verbesserung des Wertes und zwar um im Mittel 22,58 Punkte über die Studie CL-101 hinweg, was einer Verbesserung von 2,81 Punkten pro Monat entspricht[37]. Bereits nach einem Monat war eine Zunahme des Wertes um im Mittel 9,8 Punkte zu verzeichnen. Vergleicht man die erreichten Veränderungen gegenüber den Baseline-Werte zwischen der Kohorte 2 in CL-101 und dem natürlichen Verlauf der Erkrankung, so ergeben sich statistisch signifikante standardisierte Mittelwertdifferenzen (Hedges‘ g) von 3,31 [2,49; 4,13] (vs. NeuroNEXT) sowie 3,48 [2,84; 4,12] (vs. ENDEAR(BSC))[38], wobei die unteren Grenzen der Konfidenzintervalle deutlich über der generellen Irrelevanzschwelle von 0,2 liegen [2]. Zu Monat 6 hatte sich der CHOP INTEND-Wert in der Studie CL-303 um 14,6 Punkte verbessert, was im Vergleich zu NeuroNEXT einer Mittelwertdifferenz von 24,1 [17.97; 30.23] Punkten entspricht. Dieser signifikante Unterschied ($p < 0,001$) ist auch hier von hoher klinischer Relevanz (Hedges‘ g = 3,104 [2,011; 4,196]) und in guter Übereinstimmung mit einem entsprechenden Vergleich mit den Daten aus ENDEAR(BSC) (s. Tabelle 4-6).

Ein Ansprechen definiert als eine Verbesserung von mindestens 4 Punkten wurde von allen Patienten in den Studien CL-303 und CL-101 erreicht (34/34), jedoch nur von einem Patienten der ENDEAR(BSC)-Vergleichsgruppe (1/37 Patienten). Aus diesem Ergebnis berechnet sich ein statistisch signifikanter Effekt von RR = 24,97 [5,201; 119,9] mit $p < 0,001$.

In den beiden Studien (CL-101 und CL-303) erreichten nahezu alle Kinder (32 von 34, 94,1 %) einen CHOP-INTEND-Wert von mindestens 40 Punkten. 73,5 % erreichten ≥ 50 Punkte und 26,5 % sogar ≥ 60 Punkte. Im natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 wird ein CHOP-INTEND-Wert von 40 Punkten in einem Alter von über 6 Monaten nur in Ausnahmefällen erreicht (1 Patient in den beobachteten Kohorten), woraus sich im Vergleich zu PNCR und NeuroNEXT ein relatives Risiko von 36,71 [5,293; 254,5], $p < 0,001$ berechnet.

Unabhängig von der genauen Operationalisierung zeigt sich in Bezug auf die Veränderung des CHOP INTEND-Wertes ein dramatischer Effekt zugunsten von Onasemnogen-Abeparvovec.

Die Ergebnisse in Bezug auf die motorischen Fähigkeiten stellen eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen und somit nach AM-NutzenV in der Kategorie Morbidität einen **erheblichen Zusatznutzen** dar [4].

Auch in Bezug auf den CHOP-INTEND-Wert zeigt sich in der Studie CL-304, dass eine frühere Behandlung zu noch besseren Ergebnissen führt: Alle Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien haben einen CHOP-INTEND-Wert von mindestens 40 erreicht, 13 von 14 Patienten (92,9 %) sogar einen Wert ≥ 58 Punkten.

[37] Eine entsprechende Analyse liegt für die Ergebnisse der Studie CL-303 (Studienende Dezember 2019) zum derzeitigen Zeitpunkt noch nicht vor.
[38] Die klinische Relevanz dieses Unterschiedes ist evident, die zugehörigen Mittelwertdifferenzen betrugen 32,080 [24,14; 40,03] sowie 31,780 [25,97; 37,59].

Weitere Effekte auf die Morbidität (Beatmung, Ernährungsunterstützung, Gedeihfähigkeit, Sprachvermögen)

Neben den Effekten auf die generelle motorische Funktion zeigt sich durch die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec auch eine Wirkung auf die respiratorische und die bulbäre Muskulatur. Aufgrund dieser Wirksamkeit benötigte in der Studie CL-303 nur ein Patient dauerhafte Beatmung, in der Studie CL-101 brauchte nach 2 Jahren kein Patient der Kohorte 2 dauerhafte Beatmung (s. „Überleben"). Im Alter von 18 Monaten benötigten 81,8 % der CL-303-Studie keine unterstützenden Maßnahmen bei der Beatmung, was einen prädefinierten Endpunkt in der Studie darstellte. In beiden Studien zusammen waren insgesamt 22/34 Patienten (64,7 %) im Verlauf der Studie frei von unterstützenden Maßnahmen bei der Atmung, was im natürlichen Verlauf im Prinzip nicht zu beobachten ist [3]. Dementsprechend wurde auch in der BSC-Gruppe der ENDEAR Studie Unabhängigkeit von ventilatorischer Unterstützung nur bei 1 Patienten (2,4 %) erreicht. Daraus ergibt sich ein relatives Risiko von 26,53 [3,768; 186,8] mit $p < 0,001$, welches ebenfalls als dramatischer Effekt eingestuft werden kann.

Darüber hinaus behielt ca. die Hälfte der Patienten (14/29, 48,3 %), die zu Beginn der Studien nicht auf non-orale Ernährung angewiesen waren, ihre Gedeihfähigkeit[39] auch über den Studienverlauf bei. Im natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 ist dahingegen nicht zu erwarten, dass eine ausschließlich orale Ernährung bei Kindern in diesem Alter möglich ist [3, 6].

Durch die Entwicklung der bulbären Muskulatur haben 11 der Patienten (91,7 %) der Kohorte 2 in Studie CL-101 sprechen gelernt[40], ein wichtiger Parameter für die Lebensqualität der Kinder. Auch dies ist im natürlichen Verlauf der Erkrankung bei den Patienten der Zielpopulation nicht üblich, der Anteil der SMA-Typ-1-Patienten, die sprechen lernen, ist niedrig [7, 8].

Auch die Vermeidung täglicher unterstützender Maßnahmen in Bezug auf Atmung und Ernährung entsprechen einer Vermeidung schwerwiegender Symptome und belastender Maßnahmen und damit nach AM-NutzenV einem **erheblichen Zusatznutzen** in der Kategorie Morbidität [4].

<u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u>

Die Patienten, die in der Studie CL-101 untersucht wurden, sind in einem Alter von 0,5 – 7,9 Monaten in die Studie eingeschlossen worden (s. Tabelle 4-55). Ein validiertes und etabliertes

[39] Gedeihfähigkeit definiert als Erfüllen der folgenden drei Kriterien:
- Toleranz von dünnflüssigen Flüssigkeiten innerhalb eines formalen Schlucktests
- Keine Ernährung über mechanischen Support, z. B. über eine Ernährungssonde
- Keine Gewichtsabnahme (> drittes Perzentil für Alter und Geschlecht in Bezug auf die Werte der WHO Leitlinien)

[40] Entsprechende Daten liegen für die Studie CL-303 zum derzeitigen Zeitpunkt (Studienende 12. Dezember 2019) noch nicht vor.

Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dieser jungen Patienten liegt nicht vor.

Die erheblichen Verbesserungen in Bezug auf die motorischen Fähigkeiten, die Reduktion unterstützender Maßnahmen bei Ernährung und Beatmung, sowie die Vermeidung dauerhafter Beatmung (Abschnitt 4.3.2.3.3.3) und der Erhalt oder das Erlernen selbstständigen Schluckens und ein Erlangen von Sprachfähigkeit (Abschnitt 4.3.2.3.3.7) stellen Faktoren dar, die einen maßgeblichen positiven Einfluss im Sinne eines patientenrelevanten Nutzens auf die Qualität des alltäglichen Lebens haben.

Sicherheit/Verträglichkeit

In den Studien CL-303 und CL-101 war bei jedem Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis aufgetreten. Die Kinder wurden über 18 Monate (CL-303) bzw. 24 Monate nach Behandlung (CL-101) in der Studie beobachtet, die Kinder sind zudem bei Studieneinschluss mit in der Regel mit < 6 Monaten sehr jung. Alle Patienten wiesen zu diesem Zeitpunkt bereits Symptome ihrer schwerwiegenden Erkrankung auf. Dementsprechend werden hohe Raten nicht nur an unerwünschten Ereignissen allgemein, sondern auch schweren bzw. schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen erwartet.

Die Studie CL-101 hatte als PhaseI/II-Studie die Sicherheit, definiert als das Auftreten jeglichen behandlungsassoziierten unerwünschten Ereignisses von Grad 3 oder höher als primären Endpunkt. Insgesamt sind in der Studie bei 83,3 % der Patienten schwere bzw. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aufgetreten. In der Mehrzahl der Fälle handelte es sich um Infektionskrankheiten (Abschnitt 4.3.2.3.3.10). Insgesamt entspricht das Spektrum der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse dem für das betroffene Patientenkollektiv erwarteten Bild. Dies zeigt sich auch daran, dass auch in der Best-Supportive-Care-Gruppe der Studie ENDEAR vergleichbare Ereignisraten beobachtet wurden. Die Ergebnisse der Phase-III-Studie CL-303 ergeben keine neuen Sicherheitssignale. Mit jeweils 45,4 % waren die Ereignisraten für schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse niedriger als in der Phase I-Studie. Auch in dieser Studie waren die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse Fieber (54,5 %), Infektionen der oberen Atemwege (50,5 %), Verstopfung (40,9 %) und Skoliose (40,9 %) und damit konsistent mit erwarteten Beobachtungen für das Patientenkollektiv. Ein Vergleich der kombinierten Ergebnisse aus CL-101 und CL-303 mit den Ergebnissen der ENDEAR-Studie (BSC) ergibt relative Risiken von 1,022 [0,9526; 1,097] für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, sowie 0,7308 [0,5312; 1,006] und 0,6184 [0,4629; 0,8262] für schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

In den klinischen Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec waren Erhöhungen der Lebertransaminasen mit insgesamt 12 % sehr häufig. In der Studie CL-101 wurden insgesamt bei 3 Patienten (25,0 %) der Kohorte 2 Ereignisse beobachtet, die als behandlungsassoziiert eingestuft wurden. Bei allen diesen Ereignissen handelt es sich um Anstiege der Transaminasen

(ALT und AST[41]), die in einem Fall als schwer bzw. schwerwiegend eingestuft wurden (CTCAE[42] Grad 4). Keines dieser Ereignisse ging mit klinischen Symptomen oder einem relevanten Anstieg des Bilirubin-Wertes einher. Alle Ereignisse waren nach Prednisolon-Behandlung vollständig reversibel. In CL-303 hatten 7 Patienten unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Leberfunktion, für die ein möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation festgestellt wurde: Erhöhung der Lebertransaminasen, der Alanin-Aminotransferase, Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase, der Leberfunktion und/ oder der hepatischen Enzyme. Kein Ereignis erfüllte die Kriterien für Hy's Law. Ein Patient wies Erhöhungen der Transaminasespiegel auf ein > 20faches des Normwerts auf, auch diese Erhöhung ging nicht mit einem erhöhten Bilirubinspiegel einher und war durch Behandlung mit Prednisolon vollständig reversibel. Bei den Patienten in der Studie CL-303 wurde eine temporäre Abnahme der Thrombozytenzahl beobachtet (ca. 1 Woche nach der Behandlung), die nach ca. 2 Wochen wieder zu Normwerten bzw. zu Werten vor Behandlung zurückgekehrt war. Kein Patient wies klinische Symptome, die mit einer Thrombozytopenie assoziiert werden können, auf, wie z. B. Hämatome, Blutungen oder Petechien.

Es gibt nach 2 Jahren Beobachtungszeit keine Hinweise auf relevante Sicherheitssignale. Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Onasemnogen-Abeparvovec, die gepoolten Daten aus CL-101 und CL-303 ergeben einen signifikanten Vorteil von Onasemnogen-Abeparvovec in Bezug auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

Zusammenfassende Beschreibung des Zusatznutzens

Im Vergleich zum natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 wird durch die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec eine dramatische Veränderung des Krankheitsverlaufs erreicht, die sich über ein breites Spektrum an Endpunkten und bisher über zwei abgeschlossene und drei laufende Studien zeigt. Die Kinder überleben erheblich länger als im natürlichen Verlauf der Erkrankung. Die Patienten, die in den Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt worden sind, erlernen motorische Fähigkeiten, die bei der Schwere ihrer Erkrankung im natürlichen Verlauf nicht zu erwarten sind. Das für die SMA Typ 1 typische und schwerwiegende Symptom nicht sitzen zu können (0 % im natürlichen Verlauf) wurde in der Studie CL-101 langfristig vermieden (bei 91,7 % der Kinder in der Studie CL-101/LT-001 wurde der Meilenstein beobachtet). Die Patienten der Studie CL-101/LT-001 sind mit im Mittel 4,1 – 5,2 Jahren sehr lange unter Beobachtung[43]. In der Studie CL-303 waren die Kinder zum Studienende 18 Monate alt, bereits in diesem Alter hatten 13 (59,1 %) der Patienten den Meilenstein „Unabhängiges Sitzen für ≥ 30s" erreicht, was bereits einen dramatischen Effekt und erheblichen Zusatznutzen der Therapie darstellt, das Erreichen weiterer Meilensteine in der Langzeitbeobachtung ist noch möglich. CHOP-INTEND-Werte von ca. 50 Punkten, die für einen milderen Verlauf der Erkrankung typisch sind, werden im natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 im Prinzip nicht, in der Studie CL-101/LT-001 jedoch von 11 von 12 Kindern erreicht

[41] ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase
[42] CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events
[43] Stand: Dezember 2019: Die Patienten sind weiter unter Beobachtung. Die Angabe bezieht sich lediglich auf die zulassungskonform behandelte Kohorte 2, insgesamt waren die Patienten bis zu 5,7 Jahren unter Beobachtung.

(91,7 %) und in der Studie CL-303 bereits von 63,6 %. Der bereit nach einem Monat feststellbare schnelle Anstieg der CHOP-INTEND-Werte zeugt von einem raschen Wirkungseintritt von Onasemnogen-Abeparvovec, der, wie in LT-001 gezeigt, auch langfristig aufrechterhalten wird.

Über die dramatischen Effekte in Bezug auf die Mortalität und die motorische Funktion hinaus wird bei den behandelten Patienten die Notwendigkeit unterstützender Beatmung reduziert. Patienten, die zum Studienbeginn nicht auf Unterstützung bei der Ernährung angewiesen waren, erhalten ihre Gedeihfähigkeit zu einem relevanten Anteil aufrecht.

Insgesamt sind die beobachteten Effekte für objektive Endpunkte wie Tod oder dauerhafte Beatmung (Überleben), dauerhafte Beatmung und die Verbesserung der motorischen Funktion von einer solchen Größenordnung („dramatischer Effekt“), dass ein erheblicher Zusatznutzen ableitbar ist.

Der Zusatznutzen wird des Weiteren durch die vorhandenen Daten aus dem laufenden Studienprogramm unterstützt: Mit den Phase-III-Studien CL-304 und CL-302 liegen Daten zu einem breiteren Patientenkollektiv vor. In die Studie CL-304 waren Patienten mit 2 (Kohorte 1) und mit 3 *SMN2*-Kopien eingeschlossen (Kohorte 2). Die Ergebnisse schließen damit Patienten ein, die von den Studienpopulationen in CL-101 und CL-303 noch nicht abgedeckt waren und zeigen zudem, dass mit einer frühzeitigen Behandlung noch bessere Effekte erzielt werden können: Die Patienten in der Studie CL-304 waren zum Zeitpunkt der Behandlung symptomfrei und zeigen bisher eine nahezu alterstypische Entwicklung der motorischen Funktion. Die beobachteten Ergebnisse aus dem laufenden Studienprogramm sind insgesamt in guter Übereinstimmung mit dem Ergebnissen der abgeschlossenen Studien CL-303 und CL-101, auf deren Basis ein erheblicher Zusatznutzen abgeleitet werden kann. Mit der Beobachtungsstudie LT-001 liegen Daten für diesen Zusatznutzen für inzwischen ≥ 4,1 Jahre vor (4,1 – 5,2 Jahre nach Gentransfer für Kohorte 2 und bis zu 5,7 Jahre für Kohorte 1). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom Dezember 2019 waren die Patienten in Kohorte 2 im Mittel 4,8 Jahre alt.

Fazit: Die vorliegenden Ergebnisse stellen eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar, der sich aus einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer und einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen ergibt [4]. Damit besteht für Onasemnogen-Abeparvovec nach AM-NutzenV ein **erheblicher Zusatznutzen**.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

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

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung[44] von Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®) wird untersucht, welches Ausmaß der Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels hat. Die dabei zu untersuchende Patientenpopulation (Zielpopulation) sind Patienten mit 5q-assoziierter spinaler Muskelatrophie (SMA) mit biallelischer Mutation des *SMN1*-Gens und entweder klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 *SMN2*-Kopien, für deren Behandlung Onasemnogen-Abeparvovec zugelassen ist [9].

Bewertungsrelevant sind Studien mit einer therapeutischen Dosis des Arzneimittels, in denen Onasemnogen-Abeparvovec als einmalige intravenöse Infusion verabreicht wird (fachinformationskonforme Anwendung). Die Bewertung erfolgt auf Basis von Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten (für eine ausführliche Darstellung der relevanten Endpunkte s. Abschnitt 4.2.5.2).

[44] Nutzenbewertung nach §35a SGB V; Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff; Zulassung zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999, eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde nicht festgelegt.

Es werden Studien der höchsten verfügbaren Evidenzstufe, für die Ergebnisse vorliegen, für die Bewertung herangezogen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

4.2.2.1 Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientenpopulation

Onasemnogen-Abeparvovec ist zur Behandlung von Patienten mit 5q-assoziierte SMA zugelassen, die eine biallelische Mutation von *SMN1* aufweisen und entweder eine klinische Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 *SMN2*-Kopien haben [9]. Dies entspricht der bewertungsrelevanten Zielpopulation. Patienten mit > 3 SMN2-Kopien, die aller Wahrscheinlichkeit vom Phänotyp SMA Typ 3 oder 4 entsprechen, sind von der Zulassung nicht umfasst.

Entsprechend der Fachinformation ist die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec nicht explizit hinsichtlich des Alters eingeschränkt [9]. Aufgrund der Natur der Erkrankung handelt es sich bei den Patienten mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 jedoch um Säuglinge, die in einem Alter von < 6 Monaten die ersten Symptome zeigen (s. Beschreibung der Erkrankung in Modul 3). Patienten mit biallelischer Mutation von SMN1 und bis zu 3 *SMN2*-Kopien entwickeln mit hoher Wahrscheinlichkeit SMA Typ 1 oder 2 und haben den höchsten Nutzen von der Behandlung, wenn dieses in einem frühen Alter erfolgt, da der Verlust an Motorneuronen irreversibel zu sein scheint. In die beiden abgeschlossenen Studien CL-101 und CL-303 wurden Patienten < 6 Monate eingeschlossen, die bereits Symptome der Erkrankung aufwiesen. Dosierungsempfehlungen liegen für Patienten mit einem Gewicht von 2,6 bis 21,0 kg vor [9]. Trotz dieser Sachlage wird im Rahmen der Definition von Ein- und Ausschlusskriterien für die Studiensuche keine Alterseinschränkung vorgenommen.

Intervention

Die zu untersuchende Intervention ist Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®) als einmalige intravenöse Applikation (fachinformationskonforme Anwendung).

Die zu applizierende Dosis wird über das Körpergewicht des Patienten ermittelt. Die nominelle empfohlene therapeutische Dosis sind 1,1 x 10^{14} Vectorgenome (vg)/kg[45] [9].

Vergleichstherapie

Onasemnogen-Abeparvovec ist als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden zugelassen (Orphan Drug). Der Zusatznutzen von Onasemnogen-Abeparvovec gilt somit mit der Zulassung als belegt und eine zweckmäßige Vergleichstherapie wird nicht festgelegt [10] (s. auch Modul 3.1).

Endpunkte

Die Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec erfolgt nach den Vorgaben der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) [4]. Demnach definiert sich der medizinische Nutzen bzw. Zusatznutzen als der „patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [4]. An diesen Aspekten, die zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden, orientiert sich auch die Definition bewertungsrelevanter Endpunkte, die in die Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit eingeteilt werden. Im Folgenden sind die für die Bewertung von Onasemnogen-Abeparvovec relevanten Endpunkte gelistet, eine genauere Beschreibung erfolgt in Abschnitt 4.2.5.2.2.

Verlängerung des Überlebens (Mortalität)

- Überleben, d. h. Tod oder dauerhafte Beatmung (invasive Beatmung oder nicht-invasive Beatmung für ≥ 16 Stunden/Tag für mind. 14 aufeinanderfolgende Tage[46])
- Todesfälle und Zeit bis zum Tod (Gesamtmortalität)

[45] Die Konzentration von 1,1 x 10^{14} vg/kg entspricht der in der Phase I-Studie (CL-101) verwendeten Konzentration des zu bewertenden Arzneimittels und zwar bestimmt über ddPCR (droplet-digital PCR). In der Studie ist die Konzentration mit 2,0 x 10^{14} vg/kg angegeben; diese Angabe beruht auf einer weniger exakten Methode (qPCR = quantitative PCR) zur Bestimmung der Konzentration, nicht aber auf einer tatsächlich unterschiedlichen Konzentration.

[46] Alternative Definitionen des Endpunkts, z. B. dauerhafte Beatmung definiert als invasive Beatmung (NeuroNEXT) oder abweichende Zeitangaben wie „dauerhaft“ erst ab 21 Tagen (ENDEAR) sind ebenfalls patientenrelevant schränken jedoch die Vergleichbarkeit mit den Daten der vorliegenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein.

Verbesserung des Gesundheitszustandes (Morbidität)

- Beeinträchtigung der respiratorischen Muskulatur (Symptome einer eingeschränkten Lungenfunktion)
  - Ventilatorische Unterstützung, Beatmungspflichtigkeit
- Motorische Funktion, körperliche Funktionalität (z. B. unabhängiges Sitzen, Gehen, Feinmotorik)
  - Erreichen von motorischen Meilensteinen
  - CHOP INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders)
  - Bayley Scale
- Beeinträchtigung bulbärer Muskulatur
  - Notwendigkeit von non-oraler Ernährungsunterstützung
  - Schluckfähigkeit
  - Sprachfähigkeit
  - Erhalt der Gedeihfähigkeit
- Hospitalisierungen

Verbesserung der Lebensqualität (gesundheitsbezogene Lebensqualität)

Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Säuglingen mit SMA liegen keine validen Messinstrumente vor (s. auch Abschnitt 4.2.5.2.2.3).

Verringerung von Nebenwirkung (Sicherheit/Verträglichkeit)

- Unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)

- Unerwünschte Ereignisse mit Zusammenhang mit der Studienmedikation[47]/spezifische unerwünschte Ereignisse

Studientyp

Eine Festlegung auf einen bestimmten Studientyp erfolgt nicht. Alle Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Onasemnogen-Abeparvovec in zulassungskonformer Dosierung anhand von patientenrelevanten Endpunkten im Anwendungsgebiet A untersuchen, werden unabhängig vom Studientyp in die Untersuchung eingeschlossen. Für die Bewertung des therapeutischen Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec werden grundsätzlich alle Daten dargestellt, die die Grundlage der Zulassungsentscheidung bilden (Orphan Drug).

Für die Bewertung des Zusatznutzens werden schwerpunktmäßig die Daten herangezogen, die die beste verfügbare Evidenz darstellen.

Studiendauer

Alle abgeschlossenen Studien mit einer Mindeststudiendauer von 1 Jahr werden ausnahmslos für die Bewertung herangezogen, ggf. können endpunktspezifisch auch längere Beobachtungszeiträume notwendig sein. Das zu bewertende Arzneimittel wird nur einmalig appliziert, die Effekte werden teilweise jedoch nicht unmittelbar nach Gentransfer, sondern in der weiteren Entwicklung der Kinder beobachtbar, z. B. im Erreichen von motorischen Meilensteinen und in einem längeren Überleben. Für eine adäquate Beurteilung dieser Endpunkte ist eine ausreichend lange Beobachtungszeit notwendig.

Publikationstyp

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec werden Studien eingeschlossen, für die Ergebnisberichte in ausreichender Qualität vorliegen. In erster Linie sind dies Studienberichte (inklusive Anhänge) sowie „peer-reviewed“ Volltextpublikationen der Studien. Liegen diese Dokumente nicht vor, werden, soweit vorhanden, auch Ergebnisberichte aus Studienregistern für die Bewertung herangezogen.

[47] In der Regel werden unerwünschte Ereignisse, die mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen, vom Gemeinsamen Bundesausschuss nicht für die frühe Nutzenbewertung herangezogen, da es sich um eine subjektive Bewertung durch die Prüfärzte handelt. Nach Einschätzung von AveXis ist diese Prüfarzteinschätzung für die Bewertung von Onasemnogen abeparvovec davon abweichend jedoch von hoher Relevanz: Die Patienten der Zielpopulation sind schwer krank, werden häufig hospitalisiert und weisen ein breites Spektrum an Krankheitssymptomen und Folgeerscheinungen auf, die mit der Primärerkrankung in direktem Zusammenhang stehen und als unerwünschte Ereignisse gezählt werden. Für eine differenzierte Analyse des Risikoprofils von Onasemnogen abeparvovec ist die Einschätzung der Experten in Bezug auf einzelne Ereignisse somit eine relevante Information.

Zusammenfassende Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien

Tabelle 4-8: Zusammenfassende Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien (Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	Patienten-population	5q13-assoziierte SMA mit biallelischer Mutation von *SMN1* und klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 Kopien des *SMN2*-Gens	Andere Erkrankung (z. B. SMARD1[48]) Anderer Schweregrad (> 3 *SMN2*-Kopien)
2	Intervention	Onasemnogen-Abeparvovec, einmalige intravenöse Applikation entsprechend Fachinformation	Abweichende Intervention
3	Vergleichstherapie	-	-
4	Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbididät, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben
5	Studientyp	Keine Einschränkung[a]	Keine Einschränkung[a]
6	Studiendauer	≥ 1 Jahr	< 1 Jahr
7	Publikationstyp	Studienberichte, Volltextpublikationen, Ergebnisberichte in Studienregistern	Reviews, Letters, Editorials, Konferenzbeiträge

[a]Für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wird keine Einschränkung auf einen bestimmten Studientyp vorgenommen. Dieser Suche vorangestellt ist im vorliegenden Dossier eine Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien. Randomisierte kontrollierte Studien liegen für das zu bewertende Arzneimittel nicht vor, die entsprechende Recherche wurde lediglich der Vollständigkeit halber durchgeführt.

4.2.2.2 Studien, die den natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 untersuchen

Im Rahmen der Zulassung wurden den Zulassungsbehörden Informationen zum natürlichen Verlauf der Erkrankung (Bericht „RPT-806“) übermittelt und die Ergebnisse den Ergebnissen aus der Studie CL-101 gegenübergestellt. Für die Nutzenbewertung in Deutschland erfolgte zusätzlich eine systematische Recherche nach weiteren relevanten Publikationen zum natürlichen Verlauf der SMA Typ 1, um entweder die Vollständigkeit des abgebildeten Studienpools zu bestätigen oder weitere relevante Untersuchungen zu identifizieren, die prospektiv eine mit CL-101 und CL-303 vergleichbare Studienpopulation untersuchen.

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Recherche (Tabelle 4-9) entsprechen weitestgehend den Kriterien, die für den Einschluss in die abgeschlossene Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec herangezogen werden (Tabelle 4-8), da eine mit den Studien CL-303 und CL-101 vergleichbare Studienpopulation mit ausreichender Ähnlichkeit untersucht werden soll. Im Gegensatz zu den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind nur Patienten für einen Vergleich relevant, die nicht mit einer zumindest potenziell den Krankheitsverlauf beeinflussenden Therapie

[48] SMARD1 = Spinale Muskelatrophie mit Atemnot (spinal muscular atrophy with respiratory distress); SMARD1 wird nicht durch Mutationen im *SMN1*-Gen auf Chromosom 5q13 verursacht, sondern durch Mutationen in einem anderen Gen (IGHMBP2) auf Chromosom 11q13.

(Onasemnogen-Abeparvovec, Nusinersen oder andere Wirkstoffe wie z. B. Risdiplam, Branaplam, Riluzol, Natriumphenylbutyrat, Valproinsäure oder Levocarnitin) behandelt werden. Um einen adäquaten Vergleich mit den Daten der Studien CL-303 und CL-101 zu gewährleisten, werden zudem nur Studien betrachtet, die zumindest teilweise prospektiver Natur sind, retrospektive Studien z. B. auf Basis von Patientenakten sind für einen solchen Vergleich nur sehr eingeschränkt geeignet. Die ausreichende Ähnlichkeit der Patientenpopulationen kann zudem nicht angemessen überprüft werden. Retrospektive Studien, die abgesehen vom Studiendesign die Einschlusskriterien erfüllen, wurden jedoch im Volltext gesichtet und sind somit vollumfänglich in Anhang 4-C gelistet.

Es wird eine Jahreseinschränkung auf die letzten 10 Jahre vorgenommen, für die entsprechende Begründung s. Abschnitt 4.2.3.2.

Tabelle 4-9: Zusammenfassende Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien, die den natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 (2 *SMN2*-Kopien, Symptombeginn < 6 Monate) untersuchen

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	Patienten-population	SMA Typ 1 (2 *SMN2*-Kopien und Symptombeginn < 6 Monate)	• Andere Erkrankung (z. B. ALS (amyotrophe Lateralsklerose) oder SMARD1 (spinale Muskelatrophie mit Atemnot) • Anderer Schweregrad (z. B. Typ 2 und/oder Typ 3) • Mehr als 2 *SMN2*-Kopien • Keine Patienten (Tiermodelle, in-vitro-Untersuchungen)
2	Intervention	Keine Intervention, Best Supportive Care	Studienmedikation mit (potenziellem) Effekt auf den Krankheitsverlauf, Untersuchung von nicht-medikamentösen Maßnahmen, Symptomtherapie
3	Vergleichstherapie	-	-
4	Endpunkte/Frage-stellung	Patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbididät, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben Bewertung von Screening-Maßnahmen, Diagnoseverfahren, Bewertung/Validierung von Messinstrumenten, ausschließlich Untersuchung zur Prävalenz der Erkrankung, Behandlungsempfehlungen, Genanalysen
5	Studientyp	Prospektive Studien	Retrospektive Studien und Querschnittsstudien, Einzelfallberichte
6	Studiendauer	≥ 1 Jahr	< 1 Jahr
7	Publikationstyp	Studienberichte, Volltextpublikationen, Ergebnisberichte in Studienregistern	Reviews, Editorials, Konferenzbeiträge, keine verwertbaren Ergebnisse berichtet (z. B. bei laufenden Studien)

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
8	Weitere Einschränkung	Publikation in den letzen 10 Jahren Publikation in deutscher oder englischer Sprache	Ältere Publikationen Andere Sprache als Deutsch oder Englisch

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 4.1.1.1) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

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

Eine Literaturrecherche ist für die Bewertung von Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden (Orphan Drugs) optional, wird im Rahmen der Bewertung von Onasemnogen-Abeparvovec jedoch durchgeführt, vor allem um die Vollständigkeit des Studienpools systematisch zu belegen. Die bibliografische Literaturrecherche wird in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ durchgeführt. Eine Suche in weiteren Datenbanken erfolgt nicht.

Für jede Datenbank wird eine für die jeweilige Datenbank adaptierte Suchstrategie verwendet, die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Von den oben beschriebenen Vorgaben wird nicht abgewichen.

Für die Suche nach Studien, die den natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 untersuchen, wird eine Einschränkung auf Studien vorgenommen, die innerhalb der letzten 10 Jahre durchgeführt worden sind. Das Wissen über diese sehr seltene Erkrankung hat sich in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert, v. a. seit in den 1990er Jahren die Ursache entdeckt wurde. Die ersten strukturierten internationalen Behandlungsempfehlungen sind im Jahr 2007 von Wang et al. veröffentlicht worden [11], eine Aktualisierung dieser Empfehlungen ist in 2018 erfolgt [12, 13]. Im Rahmen dieser Entwicklung haben sich die Empfehlungen tendenziell eher zu einem früheren und rigoroseren Einsatz von unterstützenden Maßnahmen bei Ernährung und Beatmung geändert, was u. a. auf einen technischen Fortschritt (z. B. Verfügbarkeit von passenden Beatmungsmasken für Säuglinge) zurückzuführen ist. Der Verlauf der Erkrankung (frühes Absterben von Motorneuronen, maximal erreichte Meilensteine, unaufhaltsame Verschlechterung) hat sich durch diese Maßnahmen nicht verändert, es gibt jedoch Untersuchungen, die von einer Verlängerung des Überlebens durch diese verbesserten unterstützenden Maßnahmen berichten [14, 15]. Für die Suche nach Studien über den natürlichen Verlauf, bzw. dem besten verfügbaren Behandlungsstandard (Best supportive care, BSC) ist eine Beschränkung auf Publikationen der letzten 10 Jahre somit gerechtfertigt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.1.1.1) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei

Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Analog zu der bibliografischen Literaturrecherche ist auch die Suche in Studienregistern für die Bewertung von einem Orphan Drug optional, wird für die Bewertung von Onasemnogen-Abeparvovec jedoch durchgeführt. Die Studienregisterrecherche erfolgt in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP). Für Studien, die in die Ergebnisdarstellung eingeschlossen wurden, wurde zusätzlich in der AMIS-Datenbank und über das Suchprotal der EMA gesucht (Anhang 4-B). Eine zusätzliche Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern wurde nicht durchgeführt.

Die Suche erfolgte in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Register angepassten Suchstrategie, welche in Anhang 4-B dokumentiert ist.

Von den oben beschriebenen Vorgaben wird nicht abgewichen.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[49]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.1.1.1) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und

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

Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Nach Ergebnisberichten zu Studien, die im Rahmen der Informationsbeschaffung identifiziert wurden (Studienpool) wurde zusätzlich auf der Internetseite des G-BA gesucht. Potenziell relevant sind die Studien des zu bewertenden Arzneimittels Onasemnogen-Abeparvovec (noch keine veröffentlichte Vorgangsnummer), sowie Informationen zur Studie ENDEAR, die als relevante Studie für den natürlichen Verlauf der Erkrankung identifiziert wurde. Die Studie ENDEAR ist eine Zulassungsstudie von Nusinersen, welches beim G-BA unter der Vorgangsnummer 2017-07-01-D-294 bewertet wurde.

Von den oben beschriebenen Vorgaben wurde nicht abgewichen.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.1.1.1 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Der Selektion relevanter Studien liegen die in Abschnitt 4.2.2 angegebenen Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde. Die Selektion der relevanten Studien aus den über die bibliografische Literaturrecherche und die Recherche in Studienregistern erhaltenen Treffern erfolgt nach Ausschluss von Dubletten. In einem ersten Schritt werden die Treffer ausgeschlossen, die bei Sichtung der Titel und Abstracts bereits eindeutig die Einschlusskriterien nicht erfüllen bzw. die Ausschlusskriterien erfüllen. Treffer, die in diesem Prozessschritt nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden können, werden im Volltext gesichtet. Nach Erfassen und Bewertung der Volltexte werden diese Treffer ein- oder ausgeschlossen.

Die Sichtung der Treffer wird von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Nach der Durchführung werden die Ergebnisse der beiden Personen verglichen. Diskrepanzen werden durch Diskussion – ggf. unter Hinzuziehen einer dritten Person – gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgt nach den oben beschriebenen Vorgaben, von der Vorgehensweise wird nicht abgewichen.

Im ersten Schritt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene bewertet. Im Rahmen dieser endpunktübergreifenden Bewertung werden sowohl das grundsätzliche Studiendesign (kontrolliert, randomisiert, offen, ...) als auch spezifische Aspekte der Studiendurchführung (z. B. Verblindung und Verdeckung der Gruppenzuteilung) berücksichtigt. Bei unkontrollierten Studien wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse unabhängig von der sonstigen Qualität der Studie grundsätzlich als hoch bewertet. Diese Einschätzung hat nicht zur Konsequenz, dass aus den vorhandenen Daten bei guter Studienqualität und ausreichend großen Effekten („dramatischen Effekten“) keine Belege für einen Zusatznutzen abgeleitet werden können[50].

Im zweiten Schritt erfolgt eine Bewertung auf Endpunktebene. In die Bewertung auf Endpunktebene fließen sowohl die Ergebnisse der Bewertung auf Studienebene mit ein als auch weitere Aspekte, die unabhängig vom grundsätzlichen Design die Aussagesicherheit auf Endpunktebene beeinflussen. Dazu gehören z. B. die Umsetzung des ITT-Prinzips, der Umgang mit fehlenden Werten oder die Validität der verwendeten Messinstrumente. In der Regel wird das Verzerrungspotenzial für Endpunkte, die im Rahmen von Studien mit hohem Verzerrungspotenzial erhoben sind, ebenfalls als hoch bewertet. In seltenen Fällen kann aufgrund der Qualität der Studie, der Art des erhobenen Endpunkts und des Ausmaßes des beobachteten Effektes trotz hoher potenzieller Verzerrung eine Aussage mit hoher Aussagesicherheit abgeleitet werden. Eine entsprechende Bewertung erfolgt im Rahmen der Darstellung und Diskussion der Ergebnisse der einzelnen Endpunkte sowie bei der Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise in Abschnitt 4.4.1.

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

[50] Gerade bei einer Erkrankung wie SMA Typ 1, deren natürlicher Verlauf gut dokumentiert ist und die ausnahmslos zu einem frühen Tod der Patienten führt, ist der Beleg eines Zusatznutzens auf Basis von unkontrollierten Studien möglich, wenn der beobachtete Effekt ausreichend groß ist. In einer ersten Näherung wird vom IQWiG vorgeschlagen, „einen beobachteten Effekt dann als nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar anzusehen, wenn er auf dem Niveau von 1 % signifikant ist und als relatives Risiko ausgedrückt den Wert 10 übersteigt“ [2].

soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[51]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[52] bzw. STROBE-Statements[53] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Informationen zur Methodik der Studien sollen für RCT die Anforderungen des CONSORT-Statements Items #2b bis #14 erfüllen. Randomisierte kontrollierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder zur Durchführung adjustierter indirekter Vergleiche liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec nicht vor (s. Ergebnisse der Informationsbeschaffung in Abschnitt 4.3.1.1.5).

Bei den Zulassungsstudien zu Onasemnogen-Abeparvovec, die den relevanten Studienpool für die Nutzenbewertung darstellen (Abschnitt 4.3.2.3.1.5), handelt es sich um interventionelle Studien ohne Kontrollgruppe. Für diesen Studientyp sind weder das CONSORT-Statement, noch das TREND- noch das STROBE-Statement konzipiert. Sowohl das TREND- als auch das STROBE-Statement bauen auf dem CONSORT-Statement auf, dabei sind Items, die die Randomisierung betreffen, entfernt und durch zusätzliche Fragen zur Auswahl und Charakterisierung der Kontrollgruppe ersetzt [16, 17]. Damit eignen sich für die Beschreibung einarmiger Interventionsstudien TREND und STROBE nicht besser für die Darstellung des Studiendesigns als das CONSORT-Statement. Dementsprechend werden für die Darstellung des Studiendesigns der abgeschlossenen Zulassungsstudien CL-303 und CL-101 die Items #2b bis #14 des CONSORT-Statements verwendet und jeweils nichtzutreffende Items kommentiert. Entsprechend wird auch mit den laufenden Phase-III-Studien CL-304 und CL-302 verfahren. Die ausgefüllten Formulare sind in Anhang 4-E dokumentiert. Laufende Studien, für die noch keine abschließenden Daten vorliegen, werden entsprechend den Vorgaben der VerfO für Orphan Drugs[54] in die Beschreibung des Zusatznutzens integriert und zur strukturierten Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.2 beschrieben.

Studien zum natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 (2 *SMN2*-Kopien, Symptombeginn < 6 Monate), bei denen es sich weder um randomisierte kontrollierte Studien, noch um nicht

[51] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[52] 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.
[53] 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.
[54] Angaben zum Ausmaß des Zusatznutzens beruhen auf der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien.

randomisierte Interventionsstudien, noch um Beobachtungsstudien mit epidemiologischer Fragestellung handelt, werden in Design und Methodik detailliert in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.3 beschrieben, in Anhang 4-E werden die Items #2 – #13 des STROBE-Statements zur Darstellung der Methodik der Studien herangezogen.

Mit der Studie ENDEAR ist eine RCT in die Bewertung eingeschlossen, von der jedoch lediglich die Kontrollgruppe („Best supportive care“, „sham control“) in die Bewertung eingeschlossen wird. Für die Studie ENDEAR wird ein CONSORT-Statement (Items #2b – #14) ausgefüllt (s. Anhang 4-E).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Für die Patienten, die in die Studien CL-303 und CL-101 eingeschlossen wurden, wurden das Alter, das Geschlecht, das Gewicht, das mittlere Alter bei Auftreten der ersten Symptome und das mittlere Alter bei genetischer Diagnose als Baseline-Charakteristika erfasst. Des Weiteren wurde zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie (Baseline) der CHOP-INTEND-Wert erhoben, sowie die Notwendigkeit unterstützender Maßnahmen bei Atmung und Ernährung.

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Nach Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) § 2 Abs. 3 ist der Nutzen eines Arzneimittels der „patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der

Verbesserung des Gesundheitszustand, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkung oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [4]. Dementsprechend sind für die Bewertung grundsätzlich Endpunkte relevant, die eine Einschätzung der Verbesserung oder Verschlechterung in Bezug auf die genannten Aspekte zulassen. Darüber hinaus sollen Endpunkte „patientenrelevant“ sein, d. h. der Endpunkt soll abbilden, wie eine „Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ [2].

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec im Anwendungsgebiet A sind die in Tabelle 4-10 aufgelisteten Endpunkte patientenrelevant.

Tabelle 4-10: Patientenrelevante Endpunkte für die Nutzenbewertung von Onasemnogen-Abeparvovec

Endpunkt	**Beschreibung (Abschnitt)**
Mortalität	
Überleben (Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung)	4.2.5.2.2.1
Gesamtmortalität	
Morbidität	
Beeinträchtigung der respiratorischen Muskulatur • Ventilatorische Unterstützung	4.2.5.2.2.2
Motorische Funktion • Erreichen von motorischen Meilensteinen • CHOP INTEND • Bayley Scale	
Beeinträchtigung bulbärer Muskulatur • Notwendigkeit von non-oraler Ernährungsunterstützung • Schluckfähigkeit • Entwicklung des Kindes, Gewichtszunahme, Gedeihfähigkeit • Fähigkeit zu Sprechen	
Hospitalisierungen	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Keine geeignete Operationalisierung vorhanden	4.2.5.2.2.3
Sicherheit/Verträglichkeit	
Unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate)	4.2.5.2.2.4
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)	
Unerwünschte Ereignisse mit Zusammenhang mit der Studienmedikation	

4.2.5.2.2.1 Mortalität

Mortalität ist ein patientenrelevanter Endpunkt und wird in den bewertungsrelevanten Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec als kombinierter Überlebensendpunkt Zeit bis zum Tod oder bis zur Beatmung für ≥ 16 Stunden am Tag an mindestens 14 aufeinanderfolgenden Tagen (= dauerhafte Beatmung) operationalisiert. Für eine adäquate Auswertung des Endpunktes und einer Einschätzung potenzieller qualitativer oder quantitativer Heterogenität werden ebenfalls die einzelnen Komponenten des Endpunkts berichtet, wobei das Ereignis „Tod“ der Kategorie „Mortalität“ zugeordnet wird. Der kombinierte Endpunkt als auch seine einzelnen Komponenten werden auch vom G-BA im Anwendungsgebiet SMA als patientenrelevant angesehen [18, 19]. Entsprechend publizierten Daten zum natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 erreichen ca. 90 % der Patienten diesen kombinierten Endpunkt bis zu einem Alter von 2 Jahren [3].

Die Lebenserwartung von Patienten mit SMA Typ 1 ist niedrig. Ohne intensive Intervention verstirbt ein Großteil der Patienten in einem Alter von < 2 Jahren [11, 20-25].

Tabelle 4-11: Überleben (ohne Ereignis Tod) von Patienten mit SMA Typ 1 nach [26]

Phänotyp	**Prozentualer Anteil der Überlebenden im Angegebenen Alter (in Jahren)**					
	1	**2**	**4**	**10**	**20**	**40**
SMA Typ 1	40	25	6	0	0	0

Das tatsächliche Überleben (kein Eintreten des Todes) der Patienten kann durch intensive unterstützende Maßnahmen (v. a. in Bezug auf Atmung und Ernährung) im Vergleich zum natürlichen Verlauf verlängert werden [12, 15, 22, 24, 25]. Eine Verlängerung des Überlebens ist aufgrund der Schwere der Erkrankung jedoch nicht das primäre Ziel bei der Behandlung der Erkrankung, weil unklar ist, ob ein Überleben mit akzeptabler Lebensqualität erreicht werden kann oder ob es sich um eine „Verlängerung des Leidens“ handelt (s. auch Ausführungen zum therapeutischen Bedarf in Modul 3.2.2). Auch in kürzlich veröffentlichten Studien zum natürlichen Verlauf der SMA Typ 1[55] ist das Überleben der Patienten stark davon abhängig, ob und in welchem Ausmaß unterstützende Maßnahmen zur Beatmung angeboten werden: Pane et al. berichten 2018, dass ein Überleben in einem Alter über 2 Jahre in der Regel nur dann möglich ist, wenn eine Sonde gelegt wird und über 16 Stunden/Tag beatmet wird [7]. Gregoretti et al. 2013 beobachteten ein Überleben von 2 Jahren nur bei 1,3 % der Kinder, für die keine unterstützenden Maßnahmen eingesetzt wurden und deutlich höhere Anteile bei nicht-invasiver oder invasiver Beatmung (über 90 % der Patienten mit Tracheotomie) [15]. De Sanctis et al. untersuchten eine Kohorte von Patienten, bei denen 50 % mit typischem Verlauf bis zum Alter von 2 Jahren verstorben waren. Die Patienten, die nach 2 Jahren nicht verstorben und noch unter Beobachtung waren, hatten alle eine Gastrostomie und entweder eine Tracheotomie oder andere ventilatorische Unterstützung [27]. In den Niederlanden werden invasive Maßnahmen zur Beatmung in der Behandlung von SMA-Typ-1-Patienten nur zurückhaltend eingesetzt, weil

[55] Für eine Übersicht an Studien zum natürlichen Verlauf, die publiziert wurden, s. Abschnitt 4.3.2.3.1.5.2 sowie Anhang 4-C.

der Vorteil für die Lebensqualität der Kinder nicht klar ist. Dementsprechend wird in zwei Publikationen zu niederländischen Kollektiven berichtet, dass 14/16 Patienten (88 %) nach 19 Monaten verstorben waren [28] bzw. 74 % (von 34) innerhalb eines Jahres [21]. Ohne Therapien, die den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen, ist die individuelle Behandlung von Patienten mit SMA Typ 1 somit eine Abwägung zwischen invasiven supportiven Maßnahmen und einem frühen Versterben der Patienten. Damit trägt die Operationalisierung des Überlebens als kombinierter Endpunkt den spezifischen Charakteristika der SMA Typ 1 Rechnung.

Kombinierte Endpunkte sollen sich grundsätzlich aus einzelnen Komponenten zusammensetzen, die jede für sich sowohl patientenrelevant als auch separat ausgewertet sind [2]. Die einzelnen Komponenten sollen darüber hinaus von vergleichbarer Schwere und gleichgerichtet sein. Eine dauerhafte Beatmung kann den Tod eines Patienten hinauszögern [14]. Auf der anderen Seite würden Patienten, die über 16 Stunden pro Tag einer künstlichen Beatmung bedürfen, mit hohem Risiko ohne die Möglichkeit dieser intensiven Behandlung zeitnah an der Erkrankung versterben. Atemwegsversagen ist eine der häufigsten Todesursachen für Patienten mit SMA Typ 1 [21, 26, 29]. Wenn eine Intubation oder Tracheotomie nicht angeboten oder nicht angenommen wird, führt ein akutes Atemversagen in der Regel zum Tod [30]. Ob eine dauerhafte künstliche Beatmung durchgeführt wird, ist dabei nicht ausschließlich davon abhängig, ob damit akut das Versterben des Patienten verhindert werden kann, sondern von der individuellen Entscheidung der Patienten bzw. der Familien. Von der Schwere des Krankheitszustands ist der Tod und die Notwendigkeit dauerhafter Beatmung somit näherungsweise gleichzusetzen.

Der kombinierte Überlebensendpunkt wurde in den für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel als Endpunkt prädefiniert, es wurde kein relevanter Endpunkt, der zusätzlich in die Kombination gepasst hätte, aus dem kombinierten Endpunkt ausgeschlossen.

In weiteren bewertungsrelevanten Studien (NeuroNEXT [22, 23], ENDEAR [31], Finkel et al. 2014b [32]) weicht die Operationalisierung der ventilatorischen Komponente des Endpunkts ab, in allen eingeschlossenen Studien wird die Kombination der Ereignisse Tod und dauerhafte Beatmung als adäquate Operationalisierung des Überlebens eingestuft („Surrogat für Tod“).

Tabelle 4-12: Abweichende Operationalisierung der ventilatorischen Komponente (dauerhafte Beatmung) des Überlebensendpunkts in Vergleichsstudien

Studie	Operationalisierung	Kommentar
NeuroNEXT	Intubation	In der Studie NeuroNEXT wurde ein Ereignis nur dann als dauerhafte Beatmung gewertet, wenn invasive Beatmungsmaßnahmen eingeleitet wurden, nicht aber eine dauerhafte nicht-invasive Beatmung. In den Studien ENDEAR und Finkel et al. 2014b wurde – so wie in den Studien CL-101 und PNCR – sowohl invasive als auch nicht-invasive Beatmung für mind. 16 Stunden am Tag als „dauerhaft“ gewertet. Die Operationalisierungen unterscheiden sich jedoch darin, ab wie vielen aufeinanderfolgenden Tagen dieses Kriterium erfüllt sein muss: In CL-101 und PNCR ist der Zeitraum mit 14 Tagen kürzer als in ENDEAR (21 Tage) und Finkel et al. 2014b (1 Monat) und damit der Endpunkt eher erreicht.
ENDEAR	Mindestens 16 Stunden Beatmung pro Tag für > 21 aufeinanderfolgende Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder Notwendigkeit einer Tracheotomie	
Finkel et al. 2014b	Notwendigkeit von Beatmung über >16 Stunden pro Tag über einen Zeitraum von mindestens einem Monat.	

4.2.5.2.2.2 Morbidität

Die Morbidität von Patienten mit SMA steht in direktem Zusammenhang mit der auftretenden Muskelschwäche (s. auch Beschreibung der Erkrankung in Modul 3.2). Intensive supportive Maßnahmen z. B. in Bezug auf Atmung und Ernährung können den allgemeinen Gesundheitszustand der Kinder verbessern, aber dem Verlust der motorischen Funktion wird mit diesen Maßnahmen nicht entgegengewirkt und zusätzliche motorische Meilensteine werden nicht erreicht [27].

Die Muskelschwäche wirkt sich auf verschiedene Aspekte der körperlichen Funktionsfähigkeit aus, die als Endpunkte erhoben werden können:

- Motorische Funktion, körperliche Funktionalität (z. B. unabhängiges Sitzen, Gehen, Feinmotorik)
    - Erreichen von motorischen Meilensteinen
    - CHOP INTEND (Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders)
    - Bayley Scale
- Beeinträchtigung der respiratorischen Muskulatur
- Beeinträchtigung der bulbären Muskulatur

Des Weiteren ist auch die Vermeidung von Hospitalisierungen ein relevanter Aspekt bei der Beurteilung des Gesundheitszustandes von SMA-Typ-1-Patienten.

Motorische Funktion: Erreichen von motorischen Meilensteinen, CHOP INTEND und Bayley Scale

Erreichen von motorischen Meilensteinen

Die Bewertung des Erreichens von motorischen Meilensteinen erlaubt eine Einschätzung der motorischen Entwicklung der Kinder. SMA Typ 1 ist nach der klassischen Definition der Erkrankung darüber definiert, dass freies Sitzen als motorischer Meilenstein niemals erreicht wird [5, 30, 33]. SMA Typ 2 ist entsprechend definiert als das Erreichen des motorischen Meilensteins „Freies Sitzen“, nicht aber „Freies Stehen“ oder „Freies Gehen“.

Es gibt unterschiedliche Definitionen motorischer Meilensteine, z. B. von der WHO Multicentre Growth Reference Study Group (Tabelle 4-13) oder nach dem standardisierten „Motor Milestone Development Survey“ (Tabelle 4-17), die sich darin unterscheiden, über welchen Entwicklungszeitraum Meilensteine definiert werden.

Auch der für SMA Typ 1 wesentliche Meilenstein „unabhängiges Sitzen“ wird teilweise unterschiedlich definiert, z. B. als Sitzen für ≥ 30 Sekunden (Bayley Scale) oder als aufrechtes Sitzen mit aufrechtem Kopf für mindestens 10 Sekunden ohne Zuhilfenahme von Armen oder Händen um die Position zu stützen (Tabelle 4-13). In der Studie CL-101 werden verschiedene Definitionen verwendet, um eine Vergleichbarkeit mit anderen Studiendaten zu gewährleisten (≥ 5 Sekunden entsprechend Item #22 des Bayley Scales, sowie ≥ 30 Sekunden entsprechend Item #26 des Bayley Scales und ≥ 10 Sekunden). Kopfkontrolle wurde definiert als mindestens ≥ 3 Sekunden ohne Unterstützung (entsprechend Item #4 des Bayley Scales).

Tabelle 4-13: WHO Meilensteine (WHO Multicentre Growth Reference Study) [34, 35]

Meilenstein	**Beschreibung**	**Alter (gesunde Kinder)** • **Mittelwert (SD)** • **Erstes Perzentil bis neunundneunzigstes Perzentil** **[Monate]**
Sitzen ohne Unterstützung	Aufrechtes Sitzen mit aufrechter Kopfhaltung für mindestens 10 Sekunden. Das Kind verwendet weder die Arme noch die Hände als Unterstützung.	• 6,0 (1,1) • 3,8 – 9,2
Krabbeln	Das Kind bewegt sich vorwärts oder rückwärts auf Händen und Knien. Der Bauch berührt dabei nicht den Boden. Mindestens drei kontinuierliche Bewegungsabläufe.	• 8,5 (1,7) • 5,2 – 13,5
Stehen mit Unterstützung	Das Kind steht in aufrechter Haltung auf beiden Füßen und hält sich dabei an einem stabilen Gegenständ (z. B. einem Möbelstück) fest ohne sich darauf zu lehnen. Der Körper berührt den stabilen Gegenstand nicht und das Körpergewicht liegt überwiegend auf den Beinen.	• 7,6 (1,4) • 4,8 – 11,4
Freies Stehen	Das Kind steht in aufrechter Position auf beiden Füßen (nicht auf den Zehen) mit einem geraden Rücken. Die Beine tragen 100 % des Gewichts. Es besteht kein Kontakt zu	• 11,0 • 6,9 – 16,9

Meilenstein	**Beschreibung**	**Alter (gesunde Kinder)** • **Mittelwert (SD)** • **Erstes Perzentil bis neunundneunzigstes Perzentil** **[Monate]**
	einem Gegenstand oder zu einer Person. Das Kind steht für mindestens 10 Sekunden.	
Gehen mit Unterstützung	Das Kind befindet sich in aufrechter Position mit geradem Rücken. Das Kind macht seitliche oder vorwärts gerichtete Schritte während es sich an einem stabilen Gegenstand (z. B. einem Möbelstück) festhält. Ein Bein bewegt sich vorwärts, während das andere einen Teil des Körpergewichts hält. Das Kind vollzieht mindestens 5 Schritte auf diese Art und Weise.	• 9,2 • 5,9 – 13,7
Freies Gehen	Das Kind geht mindestens 5 Schritte unabhängig und in aufrechter Position mit geradem Rücken. Ein Bein bewegt sich vorwärts während das andere Bein den Großteil des Körpergewichts trägt. Es besteht kein Kontakt zu einem Gegenstand oder zu einer Person.	• 12,1 • 8,2 – 17,6

Die Festlegung der WHO-Arbeitsgruppe basiert auf sechs einfachen, leicht voneinander abzugrenzenden Meilensteinen. Die Bestimmung, ob eine Meilenstein erreicht wird ist eindeutig und damit wenig fehleranfällig [36]. Ähnliche Meilensteine werden mit dem Standardinstrument „Motor Milestone Development Survey“ abgefragt (Tabelle 4-14). Zusätzlich werden mit dem Anheben des Kopfes und dem Rollen von der Rücken- in die Bauchlage Meilensteine abgefragt, die bereits in den ersten 6 Lebensmonaten erreicht werden können.

Tabelle 4-14: Motor Milestone Development Survey

Meilenstein	**Alter (gesunde Kinder)** **[Monate]**
Bauchlage: Das Kind hält den Kopf hoch, Beine ausgestreckt	• 4 Monate
Rückenlage: Das Kind rollt von der Rücken- in die Bauchlage	• 6 Monate
Freies Sitzen, gerader Rücken	• 9 Monate
Das Kind bewegt sich im Raum, hält sich fest und steht ggf. ohne Hilfe	• 12 Monate
Freies Gehen	• 15 Monate
Das Kind rennt, geht an der Hand gehalten Treppen hinunter	• 18 Monate
Das Kind geht stufenweise Treppen hoch und runter, springt vom Boden ab	• 24 Monate
Das Kind geht Treppen hoch (ein Fuß pro Stufe), steht auf einem Bein	• 30 Monate
Das Kind geht Treppen runter (ein Fuß pro Stufe), fährt Dreirad	• 36 Monate
Das Kind hüpft auf einem Bein; wirft Bälle mit dem Handrücken nach oben	• 48 Monate
Das Kind ist in der Lage zu springen	• 60 Monate

In den Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec wurden die motorischen Funktionen mit dem Bayley-Scale erfasst (s. unten). Der Bayley Scale beinhaltet in der Skala zur motorischen Funktion (Subskala Grobmotorik) unter anderem auch Definitionen motorischer Meilensteine (Tabelle 4-15).

Tabelle 4-15: Motorische Meilensteine, Definitionen nach Bayley Scale (ausgewählte Items)

Item im Bayley Scale (Grobmotorik)	**Kurzbezeichnung**	**Beschreibung (Übersetzung)**
#4 Child holds head erect for at least 3 secons without support	• Kopfkontrolle	Das Kind hält den Kopf ohne Unterstützung für mindestens 3 Sekunden aufrecht
#19 Child sits with slight support for at least 30 Seconds	• Sitzen mit Unterstützung	Das Kind sitzt mit leichter Unterstützung für mindestens 30 Sekunden.
#20 Child turns from back to both right and left sides	• Rollen	Das Kind rollt sich von der Rückenlage sowohl auf die rechte als auch auf die linke Seite.
#22 Child sits alone without support for at least 5 seonds	• Unabhängiges Sitzen ≥ 5 s	Das Kind sitzt alleine ohne Unterstützung für mindestens 5 Sekunden.
#26 Childs sits alone without support for at least 30 seconds	• Unabhängiges Sitzen ≥ 30 s	Das Kind sitzt alleine ohne Unterstützung für mindestens 30 Sekunden.
#33 Child supports own weight for at least 2 seconds	• -	Das Kind trägt das eigene Gewicht für mindestens 2 Sekunden.
#34 Child makes forward progress of at least 5 feet by crawling on hands and knees	• Krabbeln	Das Kind bewegt sich für mindestens 5 Fuß weit vorwärts durch Krabbeln auf Händen und Knien.
#35 Child raises self to a standing position, using a chair or other convienient object for support.	• Stehen mit Unterstützung	Das Kind zieht sich in eine stehende Position unter Verwendung eines Stuhls oder eines anderen geeigneten Gegenstands zur Unterstützung.
#37 Child walks by making coordinated, alternating stepping movements.	• Gehen mit Unterstützung	Das Kind läuft, indem es koordinierte alternierende Schrittbewegungen macht.
#40 Child stands alone for at least 3 seconds after you release his or her hands	• Unabhängiges Stehen	Das Kind steht alleine für mindestens 3 Sekunden, nachdem seine Hand losgelassen wurde.
#43 Child takes at least five steps independently, displaying coordination and balance	• Freies Gehen	Das Kind macht mindestens 5 unabhängige Schritte und zeigt dabei Koordination und Balance

Weitere Messinstrumente der motorischen Funktion[56]

CHOP INTEND (The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders)

The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND) wurde speziell für die Bewertung motorischer Fähigkeiten bei Patienten mit SMA Typ 1 entwickelt und validiert [37, 38]. Der CHOP INTEND kann Werte von 0 bis 64 Punkten annehmen.

Die Validität des Messinstruments wurde in mehreren Arbeiten bestätigt. Die Publikationen berichten gute psychometrische Eigenschaften des Messinstruments („fit“, „targeting“, „dependency“, „reliability“ and „stability“ [39]). Der CHOP INTEND ist in der Lage zwischen Patienten verschiedener Schweregrade zu differenzieren, was vornehmlich für die Notwendigkeit und des Ausmaßes nicht-invasiver Beatmung gezeigt wurde [38].

Im natürlichen Verlauf der Erkrankung wird nach Beginn der SMA-Symptome eine kontinuierliche Verschlechterung der CHOP-INTEND-Werte beobachtet [3, 5, 22, 23], eine Verbesserung des aktuellen Gesundheitszustandes ist ohne eine Therapie, die den tatsächlichen Verlauf der Erkrankung beeinflussen kann, nicht zu erwarten. Aus diesen Gründen erachtet auch der G-BA jeglichen über den CHOP INTEND gemessenen Fortschritt motorischer Fähigkeiten als patientenrelevant, auch wenn keine formal validierte MCID[57] vorliegt [18].

CHOP INTEND-Werte von > 40 werden bei Patienten mit SMA Typ 1 im natürlichen Verlauf nicht oder fast nie erreicht [5], so dass 40 Punkte als ein geeigneter Schwellenwert zur Bewertung der Wirksamkeit von Onasemnogen-Abeparvovec angesehen wird. Ein Wert von ≥ 50 Punkten ist von der Größenordnung in einem Bereich, der in der PNCR-Studie[58] für Kinder mit SMA Typ 2 berichtet wurde [3]. Dementsprechend würde das Erreichen eines solchen Wertes mit hoher Wahrscheinlichkeit auch mit dem Erreichen wesentlicher Meilensteine wie z. B. unabhängigem Sitzen korrelieren, ein Meilenstein, welcher ebenfalls mit einem SMA-Typ-2-Phänotyp in Verbindung gebracht wird. Ein Wert von ≥ 60 stellt den effektiven Maximalwert des CHOP INTEND dar. Bei Erreichen solch hoher Werte ist der Bayley Scale ein Messinstrument, welches dann eine weiter differenzierte Bewertung ermöglicht.

[56] In diese Übersicht ist der Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded (HFMSE) nicht eingeschlossen. Die Relevanz und Validität wurde im Rahmen des Beratungsgesprächs mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss erörtert [19], das Messinstrument ist jedoch nur für SMA Typ 2 und 3 entwickelt. Die Erhebung erfordert, dass die Kinder kooperieren und Befehlen folgen, weswegen ein Einsatz bei Kindern < 2 Jahre nicht valide ist. Onasemnogen abeparvovec ist derzeit in Europa lediglich zur Behandlung von SMA Typ 1 zugelassen, Studien, in denen der HFMSE als Messinstrument verwendet wurde, wurden für die Bewertung nicht herangezogen.
[57] MCID = minimally clinically important difference (minimale klinisch relevante Differenz)
[58] PNCR = Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network for SMA; es handelt sich um eine Studie zum natürlichen Verlauf der spinalen Muskelatrophie. Die Studie wird als Referenz zur Bewertung der Studienergebnisse von Onasemnogen abeparvovec herangezogen und ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.3 näher beschrieben.

Bayley Scale

Der “Bayley Scale” (Bayley Scale of Infant and Toddler Development v.3; BSIDv03) ist ein umfassendes Bewertungsinstrument zur Erfassung von Entwicklungsverzögerungen bei ansonsten gesunden Kindern. Das Instrument ist validiert für die Verwendung im Baby- und Kleinkindalter [40]. Dacheffekte oder Alterseinschränkung, wie diese für den CHOP INTEND beschrieben sind, sind für den Bayley Scale nicht zu berücksichtigen. Der Bayley Scale misst motorische Meilensteine und motorische Fähigkeiten über das Entwicklungsspektrum.

Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE); Studie ENDEAR

Die Subskala 2 des HINE umfasst bewusstes Greifen, die Fähigkeit zu treten, Kopfkontrolle, Drehen, Sitzen, Krabbeln, Stehen und Gehen und somit die relevanten motorischen Meilensteine. Der Hammersmith Infant Neurological Examination-Scale bewertet patientenrelevante Komponenten der motorischen Funktion. Im Gegensatz zu der Bewertung des unabhängigen Sitzens nach WHO bzw. Bayley Scale ist die Dauer der Aufrechterhaltung des sitzenden Zustands nicht miterfasst, als unabhängiges/freies Sitzen werden die beiden Kategorien „stable sit“ und „pivots“ gewertet.

Beeinträchtigung der respiratorischen Muskulatur (Symptome einer eingeschränkten Lungenfunktion, Beatmungspflichtigkeit)

Alle Kinder mit SMA Typ 1 sind von Einschränkungen der respiratorischen Muskulatur betroffen [41]. Ateminsuffizienz und Atemwegsinfektionen stellen eine der häufigsten Todesursachen dieser Patienten dar [11, 42]. Ohne Unterstützung bei der Atmung sterben fast alle SMA-Typ-1-Patienten vor dem Erreichen des 2. Lebensjahres. Durch intensive Maßnahmen (BiPAP, Intubation, Absaugen von Sekreten) kann das Überleben verlängert werden [12, 15, 22, 24, 25]. Die Notwendigkeit solcher Maßnahmen gibt Auskunft über die Schwere der aktuellen Symptomatik und ist damit ein wichtiger Endpunkt für klinische Studien mit SMA-Typ-1-Patienten.

Die Beeinträchtigung der respiratorischen Muskulatur kann in klinischen Studien als ventilatorische Unterstützung operationalisiert werden, z. B.

- Tägliche Notwendigkeit von unterstützenden Maßnahmen zur Beatmung
- Notwendigkeit invasiver Beatmung (endotracheale Intubation oder Tracheotomie)
- Notwendigkeit von dauerhafter Beatmung über mehr als 16 Stunden pro Tag

Die Notwendigkeit dauerhafter Beatmung stellt in der abgeschlossenen Studie mit Onasemnogen-Abeparvovec einen Teilendpunkt des kombinierten Überlebensendpunkts dar (s. 4.2.5.2.2.1).

Beeinträchtigung der bulbären Muskulatur und des Gastrointestinaltraktes

Von der generalisierten Muskelschwäche der Patienten mit SMA ist auch die bulbäre Muskulatur betroffen, wodurch es zu Schluck-, Saug- und Sprachstörungen kommt. Damit sind wesentliche Aktivitäten des täglichen Lebens, vor allem die Nahrungsaufnahme betroffen [12]. Weitere gastrointestinale Probleme sind verzögerte Magenentleerung, Obstipation und gastroösophagealer Reflux [11, 20]. Unterernährung der Patienten sollte unbedingt vermieden werden, da dadurch die Entwicklung zusätzlich negativ beeinträchtigt, die Muskelschwäche verstärkt wird und Infekte schlechter abgewehrt werden können [13]. Ist die Nahrungsaufnahme auf normalen Weg nicht möglich oder nur unzureichend möglich sind zusätzliche Maßnahmen notwendig.

Die Beeinträchtigungen der bulbären Muskulatur und des Gastrointestinaltraktes können in klinischen Studien operationalisiert werden als

- Notwendigkeit von non-oraler Ernährung
- Schluckfähigkeit
- Entwicklung des Kindes, Gewichtszunahme, Gedeihfähigkeit
- Fähigkeit zu Sprechen

Hospitalisierung

SMA ist eine schwerwiegende Erkrankung, die durch eine rapide Verschlechterung des Gesundheitszustands und eine niedrige Lebenserwartung gekennzeichnet ist. Die generalisierte Muskelschwäche führt zu diversen Komplikationen, die häufig zu stationären Krankenhausaufenthalten der Kinder führen [8]. Für eine Erhöhung der Lebensqualität der Patienten und ihrer Familie ist eine überwiegende Heimversorgung anzustreben. Darüber hinaus signalisiert eine Hospitalisierung eine akute schwerwiegende Verschlechterung des Zustandes.

Sowohl die Anzahl an Hospitalisierungen als auch die durchschnittliche Dauer der Krankenhausaufenthalte sind patientenrelevante Endpunkte [18].

4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist grundsätzlich ein patientenrelevanter Endpunkt, der direkt den Einfluss der Erkrankung sowie der Interventionen auf das Leben der Patienten abbildet. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung präferiert der G-BA die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowohl mit einem generischen als auch mit einem krankheitsspezifischen Messinstrument, sofern dies für die jeweilige Altersgruppe angemessen und verfügbar ist [19]. Bei älteren Patienten mit SMA Typ 2 oder 3 kommt der spezifische Fragebogen PedsQL zum Einsatz. Der PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory) vereint generische Aspekte mit krankheitsspezifischen Modulen. Der PedsQL 3.0 Neuromuscular Module wurde entwickelt um die Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei

Kindern von 2-18 Jahren mit neuromuskulären Erkrankungen inklusive SMA zu erfassen [43]. Die Patienten, die mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt werden, sind in der Regel < 1 Jahr alt, so dass das Messinstrument für diese Patienten nicht geeignet ist.

Die Erhebung patientenberichteter Endpunkte gestaltet sich für Patienten mit SMA Typ 1 und früh behandelte Patienten mit bis zu 3 *SMN2*-Kopien als schwierig. Zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studien CL-303 und CL-101 waren die Patienten < 8 Monate alt und konnten nicht sprechen oder sich zu ihrem Gesundheitszustand und ihrer Lebensqualität äußern. Eine Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist somit bei Patienten der Zielpopulation nicht möglich.

4.2.5.2.2.4 Sicherheit/Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse)

Unerwünschte Ereignisse werden in klinischen Studien standardmäßig erfasst und sind in der Regel patientenrelevant. Für die frühe Nutzenbewertung werden schwerwiegende (SUE) und schwere (CTCAE Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten und spezifische unerwünschte Ereignisse berücksichtigt, sowie die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ergänzend dargestellt.

Die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec (einmalige intravenöse Applikation) lässt sich nicht abbrechen, so dass lediglich der Abbruch der Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse berichtet werden kann. Eine Langzeitbeobachtung dieser neuen innovativen Behandlungsmethode ist wichtig und wird von AveXis im Rahmen der klinischen Studien durchgeführt (Follow-Up bis 15 Jahre nach Gentransfer).

Für die frühe Nutzenbewertung von Onasemnogen-Abeparvovec sind zusätzlich schwerwiegende behandlungsassoziierte bzw. spezifische unerwünschte Ereignisse relevant. Als spezifische unerwünschte Ereignisse werden Ereignisse definiert, die entweder von der Art oder von der Häufigkeit von dem Bild abweichen, das ohne Intervention bei dem beobachteten Patientenkollektiv erwartet wird oder die mit dem Wirkmechanismus von Onasemnogen-Abeparvovec in Verbindung gebracht werden können.

4.2.5.2.2.5 Berechnungen

Die Studie CL-101 ist eine einarmige Studie, in der keine konfirmatorischen Analysen geplant waren. Analysen im Vergleich zum natürlichen Verlauf, die im Studienbericht enthalten sind, liegen für die Endpunkte „Überleben“, „ventilatorische Unterstützung“, „unabhängiges Sitzen (≥ 30s)“, sowie „Gedeihfähigkeit“ vor. Es handelt sich um binomiale Regressionen, denen die Beobachtungen aus der PNCR-Studie zugrunde liegen. Die Ergebnisse dieser Berechnungen sind in der Darstellung des jeweiligen Endpunkts berücksichtigt, die Begründung des Zusatznutzens beruht nicht auf diesen Ergebnissen, sondern den zusätzlich durchgeführten Effektschätzern, die als Referenzkohorte sowohl PNCR als auch NeuroNEXT einschließen.

Der Zulassungsbehörde wurde zusätzlich zu den vorliegenden Unterlagen der Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Bericht RPT-806 übermittelt, in welchem Ergebnisse der Studie CL-101 Ergebnissen der beiden Studien PNCR und NeuroNEXT gegenübergestellt sind.

Mit diesem Bericht liegen vergleichende Ergebnisse zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten vor:

- Überleben (Tod oder dauerhafte Beatmung)
- Gesamtmortalität
- Dauerhafte Beatmung
- Motorische Meilensteine (Freies Sitzen ≥ 10 Sekunden, Freies Sitzen ≥ 30 Sekunden, Freies Stehen, Freies Gehen)
- Erreichen eines CHOP-INTEND-Wertes von ≥ 40 in einem Alter von mindestens 6 Monaten
- Veränderung des CHOP-INTEND-Wertes im Vergleich zur Baseline und pro Monat

Für die genannten binären Endpunkte wurden Effektschätzer (Relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Risikodifferenz (RD)) post hoc auf Basis der entstehenden Vierfeldertafel berechnet. Für die Berechnungen der zugehörigen p-Werte wurde ein exakter Text gewählt (Fisher's exakter Test). In Fällen, wo mittels des exakten Tests nach Fisher kein Ergebnis erhalten wurde, sind die Ergebnisse eines Chi^2-Tests und eines exakten Tests nach csz-Methodik [44] zusätzlich angegeben. Bei Vorliegen von Nullzellen wurde ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellhäufigkeit addiert. Dies stellt gemäß IQWiG-Methodenpapier einen adäquaten Umgang mit Nullzellen dar [2].

Für berechnete Mittelwertdifferenzen wurde zur abschließenden Einschätzung der klinischen Relevanz zusätzlich noch Hedges' g bestimmt.

Die Berechnungen wurden mit SAS in der Version 9.4 durchgeführt (PROC FREQ), standardisierte Mittelwertdifferenzen (Hedges' g) wurden mit Excel berechnet.

4.2.5.2.2.6 Datenschnitte

Die Ergebnisdarstellung im vorliegenden Dossier folgt dem grundsätzlichen Prinzip, die beste vorhandene Evidenz vorzulegen und die Daten, die der Zulassung zugrunde liegen, vollumfänglich darzustellen. Aufgrund der überzeugenden Wirksamkeit von Onasemnogen-Abeparvovec in der Studie CL-101 wurde die Zulassung vor Abschluss aller Phase-III-Studien erteilt (lediglich eine von vier Phase-III-Studien, CL-303, wurde kurz vor Zulassung abgeschlossen), eine besondere Situation, als deren Konsequenz der Zulassungsbehörde im Verlauf des Zulassungsverfahrens weitere Daten zur Verfügung gestellt wurden. Die nun abgeschlossene Phase-III-Studie CL-303 ist die pivotale Studie für die Zulassung. Die weiteren Phase-III-Studien (CL-304, CL-302 und CL-306) sind zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht abgeschlossen, die durchgeführten Datenschnitte waren nicht a priori geplant und es liegen keine Studienberichte für diese Datenschnitte vor. Die folgende Tabelle 4-16 bildet diese Datenerhebungen mit dem jeweiligen Stand des Patienteneinschlusses ab. Die

Ergebnisberichte, die den Zulassungsbehörden übermittelt wurden, wurden dem G-BA ebenfalls vollständig übermittelt. Die Ergebnisdarstellung in Abschnitt 4.3 basiert maßgeblich auf den Daten des Datenschnitts vom 31. Dezember 2019, mit dem Ziel die längste verfügbare Beobachtungsdauer zugrunde zu legen.

Tabelle 4-16: Datengrundlage für die Zulassungsentscheidung – Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec

Verfahrens-schritt	**Vorliegende Daten der laufenden Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec**		**Datum des Daten-schnitts**
Einreichung der Zulassungs-unterlagen	• **CL-101:** Abgeschlossene Studie, Studienende 24 Monate nach Behandlung. • **RPT-806:** Interne Analyse der Daten, die in der studie CL-101 gewonnen wurden im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung (PNCR und NeuroNEXT)	Zu allen Studien wurden Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten erhoben und in den Zulassungsdokume nten berücksichtigt.	14. Dezember 2017
	• **LT-001:** 9 Patienten aus Kohorte 2 der Studie CL-101 waren in die Langzeitbeobachtung LT-001 eingeschlossen worden. Die mittlere Beobachtungszeit lag bei 36 Monaten (30,8 – 43,5). • **CL-303:** Die Rekrutierung war abgeschlossen (22 Patienten), das mediane Alter der Patienten betrug 6,6 Monate. • **CL-304:** Eine Patientin war bereits rekrutiert. • **CL-302:** - (Es lagen noch keine Daten vor)		29. Juni 2018
120-Tage-Update für die FDA	• **LT-001:** 10 Patienten aus Kohorte 2 der Studie CL-101 waren in die Studie aufgenommen worden. Die mittlere Beobachtungszeit lag bei 3,5 Jahren (2,8 – 4,4). • **CL-303:** Die Rekrutierung war abgeschlossen (22 Patienten), das mediane Alter der Patienten betrug 9,5 Monate. • **CL-304:** Rekrutierung laufend, mittlerweile 7 Patienten eingeschlossen. • **CL-302:** Rekrutierung gestartet, 5 Patienten bereits eingeschlossen.	Zu allen Studien wurden Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten erhoben und in den Zulassungsdokume nten berücksichtigt.	27. September 2018
Zusätzliche Analysen (Tag 120)	• **LT-001:** 10 Patienten aus Kohorte 2 der Studie CL-101, 3 Monate längere Beobachtungszeit als im September 2018 (37 – 49,7 Monate nach Gentransfer). • **CL-303:** 3 Monate längere Beobachtungszeit als im September 2018 (6,5 – 14,1 Monate nach Gentransfer, Alter: 8 – 16,3 Monate), aber nur selektive Endpunkte erhoben. • **CL-304:** - (keine Daten erhoben) • **CL-302:** - (keine Daten erhoben)	Es wurden ausschließlich Daten zum Überleben und zu motorischen Meilensteinen erhoben.	31. Dezember 2018
Aktualisierte Daten für EMA	• **LT-001:** - (keine Daten erhoben)	Zu den Studien CL-303, CL-304 und	08. März 2019

Verfahrens-schritt	Vorliegende Daten der laufenden Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec		Datum des Daten-schnitts
und FDA im Verlauf des Zulassungs-prozesses	• **CL-303:** Die Rekrutierung war abgeschlossen (22 Patienten), Alter 9,4 bis 18,5 Monate. • **CL-302:** 23 von geplanten 30 Patienten rekrutiert. • **CL-304:** 8 Patienten in Kohorte 1 (2 SMN2-Kopien) eingeschlossen.	CL-302 wurden aktualisierte Daten zur Wirksamkeit erhoben und in die Zulassungsunterlagen (CTD2.5) aufgenommen.	
Aktualisierte Daten für die EMA im Verlauf des Zulassungs-prozesses (Tag 150)	• **LT-001:** Beobachtungszeit der Patienten inzwischen 3,5 – 5,1 Jahre (3,5 – 4,6 Jahre für Patienten in Kohorte 2) • **CL-303:** Alter der Patienten 7,8 – 21,4 Monate (5,7 – 16,7 Monate nach Gentransfer) • **CL-302:** Rekrutierung abgeschlossen (33 Patienten), Alter 2,1 – 15 Monate • **CL-304:** 23 Patienten rekrutiert, Alter 1,5 – 12,3 Monate (10 mit 2 *SMN2*-Kopien, 12, mit 3 *SMN2*-Kopien, 1 mit 4 *SMN2*-Kopien)	Aktualisierung von Wirksamkeitsdaten (LT-001, CL-303, CL-304, CL-302). Sicherheitsupdate der Studien LT-001, CL-303, CL304 und CL-302.	31.Mai 2019 08. März 2019
Aktualisierte Daten für die EMA im Verlauf des Zulassungs-prozesses (Tag 180)	• **LT-001:** Beobachtungszeit der Patienten inzwischen 4,1 – 5,7 Jahre (MW = 4,8) Jahre • **CL-303:** Studie abgeschlossen, Alter der Patienten ≥ 18 Monate bei Studienende • **CL-302:** Alter 6,9 – 18,6 Monate • **CL-304:** Rekrutierung abgeschlossen (30 Patienten: 14 mit 2 SMN2-Kopien (Alter 6 – 18,6 Monate), 15 mit 3 SMN2-Kopien (Alter 3,3 – 15, 1 Monate), 1 mit 4 SMN2-Kopien),	Aktualisierung von Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten Finaler Datenschnitt (Studienende) der Studie CL-303 («data base lock» am 12. Dezember 2019)	31. Dezember 2019

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-

Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[59] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[60] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[61, 59] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec liegen mit CL-303 und CL-101 zwei abgeschlossene Studien des pharmazeutischen Unternehmers vor (Abschnitt 4.3.2.3.1.1). Es handelt sich um einarmige Studien, deren Ergebnisse im Rahmen der Zulassung den Ergebnissen von natürlichen Kohorten (PNCR und NeuroNEXT, s. Abschnitt 4.3.2.3.2.1.3) gegenübergestellt wurden (Bericht „RPT-806").

---

[59] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[60] 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.
[61] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Da keine Ergebnisse aus RCTs vorliegen wurden keine Meta-Analysen der Ergebnisse aus mehreren Studien durchgeführt.

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.

CL-101

Um die Aussagen im Bericht RPT-806 (Vergleich der Studiendaten der Studie CL-101 mit dem natürlichen Verlauf in den PNCR- und NeuroNEXT-Kohorten) zu validieren, wurden als Sensitivitätsanalyse die folgenden Schritte durchgeführt:

1. Systematische Recherche nach Studien, die den natürlichen Verlauf der Erkrankung abbilden
2. Selektion relevanter Studien
3. Überprüfung, ob zu RPT-806 zusätzlich relevante Daten vorliegen
4. Bei Vorliegen relevanter zusätzlicher Daten Vergleich mit den Daten aus CL-101, werden diese ebenfalls im Dossier berücksichtigt und überprüft, ob eine grundsätzliche Übereinstimmung mit den Aussagen im Bericht RPT-806 gegeben ist.

Die einzelnen Schritte sind in den entsprechenden Abschnitten des Dossiers dargestellt, d. h. die Ein- und Ausschlusskriterien sind in Abschnitt 4.2.2 gelistet, methodische Aspekte zur Recherche sind in Abschnitt 4.3.2.3.1 dargestellt, alle Ergebnisse sind in Abschnitt 4.1.1.1 integriert und Details zur Recherche und den erhaltenen Treffern finden sich in den Anhängen A – D.

<u>Ergebnis</u>
Im Rahmen der Recherche wurden mit der Studie ENDEAR und mit Finkel et al. 2014b zwei zusätzliche Studien identifiziert, die den natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 ebenfalls in einem

prospektiven Design erfassen. Beide Studien wurden im Gegensatz zu PNCR und NeuroNEXT nicht konkret mit dem Studienziel durchgeführt, den natürlichen Verlauf der Erkrankung zu untersuchen (ENDEAR: Zulassungsstudie von Nusinersen; Finkel et al. 2014b: Bewertung von Untersuchungsmethoden der respiratorischen Muskulatur), beide Studien erfassen jedoch für die Fragestellung des Dossiers relevante Endpunkte an einer vergleichbaren Studienpopulation in einem prospektiven Design. Für alle relevanten Ergebnisse der Studie ENDEAR, die einen Vergleich mit den Daten der Studie CL-101 ermöglichen, wurden wie in Abschnitt 4.2.5.2.2.5 beschrieben Effektschätzer berechnet (RR, OR und RD auf Grundlage der Vierfeldertafel für binäre Endpunkte und Mittelwertdifferenz für die Änderung der Mittelwertdifferenz). Diese Effektschätzer wurden mit den Ergebnissen des Vergleichs mit PNCR+NeuroNEXT gegenübergestellt und qualitativ verglichen. Aus der Studie Finkel et al. 2014b liegen lediglich limitierte Aussagen zum Überleben vor, die im Rahmen der Diskussion der Ergebnisse dargestellt und kommentiert werden (Abschnitte 4.3.2.3.3.1.2, 4.3.2.3.3.2.2 und 4.3.2.3.3.3.2).

CL-303

Die pivotale Zulassungsstudie CL-303 wurde im Verlauf des Zulassungsverfahrens abgeschlossen. Ein Bericht zum Vergleich mit dem natürlichen Verlauf der Erkrankung wie für die Ergebnisse aus CL-101 liegt nicht vor. Entsprechend der für die Bewertung der Daten aus CL-101 identifizierten relevanten Studien werden mit den Daten der Studie CL-303 folgende Vergleiche durchgeführt:

1. Vergleich der Ergebnisse aus CL-303 versus PNCR+NeuroNEXT
2. Vergleich der Ergebnisse aus CL-303 versus ENDEAR(BSC)
3. Vergleich der gepoolten Ergebnisse aus CL-303+CL-101 versus PNCR+NeuroNEXT
4. Vergleich der gepoolten Ergebnisse aus CL-303+CL-101 versus ENDEAR(BSC)

Die Berechnung von Effektschätzern erfolgt analog zum Vorgehen für CL-101 (s. Abschnitt 4.2.5.2.2.5). Die Ergebnisse der Analysen sind in den Ergebnisdiskussionen pro Endpunkt dargestellt (4.3.2.3.3) eine Zusammenfassung der Ergebnisse aller durchgeführten Vergleiche findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.12.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere

Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

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

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

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

Bei den abgeschlossenen Studien CL-303 und CL-101 handelt sich um eine einarmige Studie. Subgruppenanalysen waren nicht a priori im Protokoll festgelegt.

Für die Studie CL-303 ist im Studienprotokoll angegeben, dass folgende Subpopulationen gesondert ausgewertet werden sollten:

- Patienten mit 1 *SMN2*-Kopie
- Präsymptomatische Patienten
- Patienten mit der modifizierenden Mutation c.859G>C im *SMN2*-Gen

Patienten mit diesen Charakteristika erfüllten zwar die Einschlusskriterien der Studie, entsprechende Patienten waren in der tatsächlich untersuchten Patientenpopulation jedoch nicht enthalten.

In die Studie CL-303 wurden 22 Patienten eingeschlossen, in der Studie CL-101 wurden 12 Patienten untersucht. Bei dem primären Wirksamkeitsendpunkt Überleben (Tod oder dauerhafte Beatmung) wurden in der Studie CL-303 zwei Ereignisse beobachtet, in CL-101 null. Aufgrund des Studiendesigns, der Größe der resultierenden Subgruppen und der niedrigen Ereignisrate werden im vorliegenden Nutzendossier keine posthoc durchgeführten Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[62]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[63] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung

[62] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[63] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[64] und Rücker (2012)[65] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[66].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[67, 68, 69]

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*

[64] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[65] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[66] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[67] 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.
[68] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[69] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Ein adjustierter indirekter Vergleich oder eine Netzwerk-Metaanalyse auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien wurde für die Nutzenbewertung von Onasemnogen-Abeparvovec nicht durchgeführt.

Obwohl es sich bei Onasemnogen-Abeparvovec um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) handelt und daher das Ausfüllen der Abschnitte 4.4.2 und 4.1.1 formal ausreichen würde, wurden sowohl die Abschnitte 4.2 und 4.3 zur strukturierten Darstellung der Daten verwendet als auch eine systematische Literaturrecherche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt. Weder AveXis noch Dritte haben randomisierte kontrollierte Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec durchgeführt (zur Begründung s. Abschnitte 4.1.1.1 und 4.5.2). Damit ist auch die Durchführung adjustierter indirekter Vergleiche nicht möglich.

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 4.1.1.1)

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-17: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
<Studie 1>	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	Medikament A, Medikament B, Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-17 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.

Es wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt. Diese Information ist im Juni 2020 aktuell.

Die zum Zeitpunkt der Zulassung bereits abgeschlossenen Studien CL-303 und CL-101 sind einarmige Studien. CL-101 ist eine Phase-I-Studie mit dem ursprünglichen primären Ziel die Sicherheit der Gentherapie zu untersuchen und eine Einschätzung der Wirksamkeit zu erhalten. Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung waren keine Therapien zur Behandlung der SMA verfügbar. Der in der Studie CL-101 beobachtete dramatische Effekt ermöglichte einerseits die Zulassung auf Basis von einarmigen Studien, führte auf der anderen Seite jedoch dazu, dass Placebo-kontrollierte Studien von einem ethischen Standpunkt aus nicht mehr vertretbar sind (Details zum Zulassungsstudienprogramm sind in Abschnitt 4.1.1.1 zu finden). Ergebnisse der abgeschlossenen Studie CL-303 stellen die maßgebliche Datenbasis für die Zulassungsentscheidung der EMA dar. Ergebnisse der laufenden Studien LT-001, CL-304 und CL-302 wurden der Zulassungsbehörde übermittelt, sind ebenfalls für die Zulassungsentscheidung relevant und sind zusätzlich zu den Ergebnissen der Studien CL-303 und CL-101 in Abschnitt 4.1.1.1 dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-17 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**

Nicht zutreffend, es wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

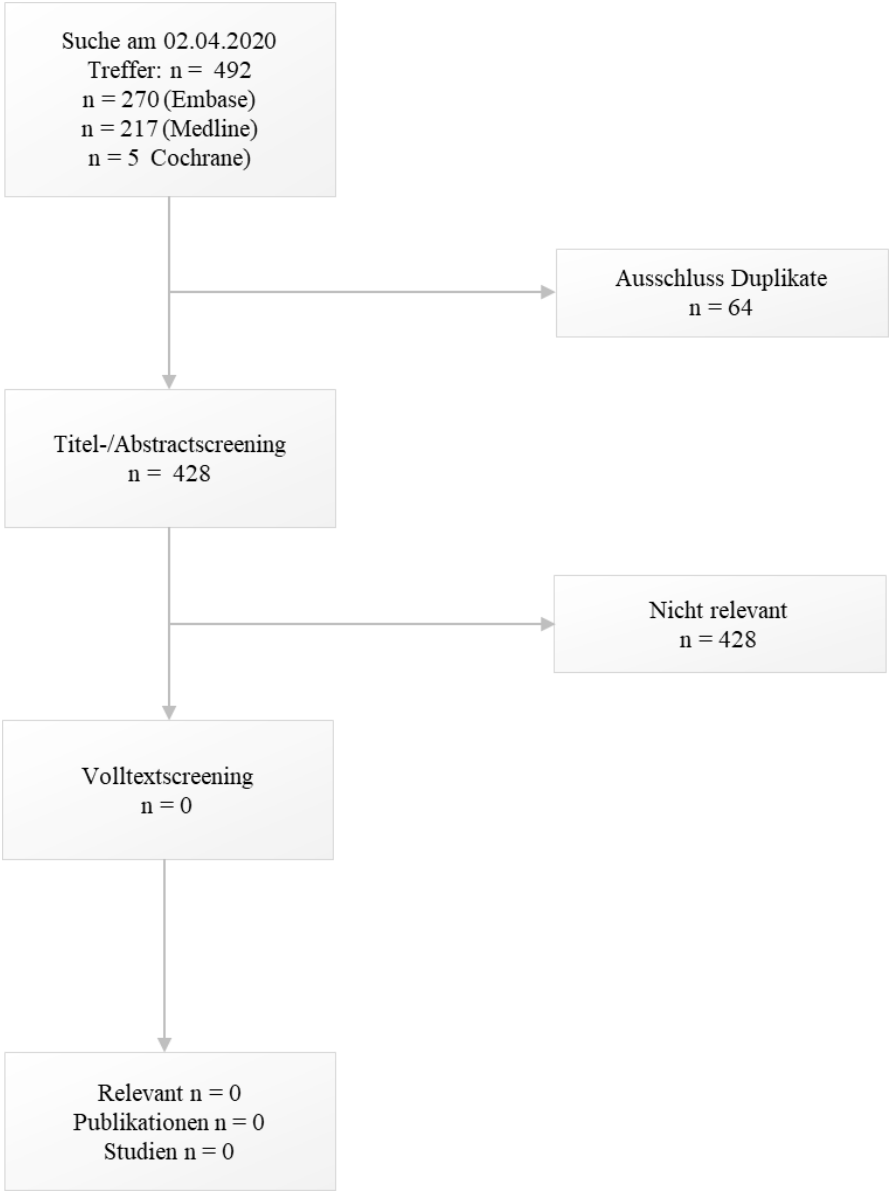


Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die in Abbildung 4-5 graphisch dargestellte Literaturrecherche wurde am 02.04.2020 durchgeführt. Es wurden an die jeweiligen Datenbanken angepasste Suchstrategien verwendet, die in Anhang 4-A dokumentiert sind.

Es wurden 428 Treffer erhalten (ohne Dubletten), Publikationen zu randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind erwartungsgemäß nicht enthalten.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-17) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-19: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank 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)**
<Studie 1>	NCT 12345 [6, 7]	ja	nein	abgeschlossen
	EudraCT 1223456 [8, 9]			
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-19 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.

Es wurden weder vom pharmazeutischen Unternehmer noch von Dritten randomisierten kontrollierte Studien (RCT) im Anwendungsgebiet durchgeführt. Eine systematische Recherche in Studienregistern nach RCT ergab dementsprechend keine Treffer. Die ausgeschlossenen Treffer mit dem jeweiligen Ausschlussgrund sind in Anhang 4-D gelistet. Die Studienregisterrecherche wurde am 02.04.2020 (clinicaltrials.gov, EU-CTR) sowie am 22.05.2020 (ICTRP) durchgeführt.

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

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

pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-17) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-20: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)**
-	-	-	-	-
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-20 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Auf der Internetseite des G-BA wurde am 02.04.2020 nach „Onasemnogen“ und „Zolgensma“ gesucht und keine Treffer erhalten.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-21: 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)**	**Studienberichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
- NICHT ZUTREFFEND -						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
- NICHT ZUTREFFEND -						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

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.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

Es wurden weder vom pharmazeutischen Unternehmer noch von Dritten randomisierten kontrollierte Studien (RCT) im Anwendungsgebiet durchgeführt. Der Studienpool enthält keine randomisierten kontrollierten Studien.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-22: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate 1. Datenschnitt: 1.7.2015 (z.B. geplante Interimsanalyse) 2. Datenschnitt: 1.1.2016 (z.B. Anforderung EMA, ungeplant)	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<Gruppe 1>**	**<Gruppe 2>**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa

Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)**	**Geschlecht w/m (%)**	***ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika*** ***z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig***
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				

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

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

Nicht zutreffend. Es wurden keine randomisierten kontrollierten Studien identifiziert, die zur Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec herangezogen werden können.

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**			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend. Es wurden keine randomisierten kontrollierten Studien identifiziert, die zur Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec herangezogen werden können.

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>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

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

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

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war.

Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

Tabelle 4-27: 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 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<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.

Nicht zutreffend. Es wurden keine randomisierten kontrollierten Studien identifiziert, die zur Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec herangezogen werden können.

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 4-29: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend. Es wurden keine randomisierten kontrollierten Studien identifiziert, die zur Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec herangezogen werden können.

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-6: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend. Es wurden keine randomisierten kontrollierten Studien identifiziert, die zur Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec herangezogen werden können.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [70]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

[16] unbesetzt

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.

- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.

- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Tabelle 4 -30 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-31 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-31: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	**p=0,003**	**p=0,041**	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	**p<0,001**	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Nicht zutreffend. Es wurden keine randomisierten kontrollierten Studien identifiziert, die zur Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec herangezogen werden können.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Nicht zutreffend. Es wurden keine randomisierten kontrollierten Studien identifiziert, die zur Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec herangezogen werden können.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend. Randomisierte kontrollierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel liegen nicht vor. Dementsprechend sind indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien nicht durchführbar.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-32: 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 drei 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 4-33: 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.

Nicht zutreffend. Randomisierte kontrollierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel liegen nicht vor. Dementsprechend sind indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien nicht durchführbar.

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

Tabelle 4-34: 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 4-35: 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.

Nicht zutreffend. Randomisierte kontrollierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel liegen nicht vor. Dementsprechend sind indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien nicht durchführbar.

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 4-36: 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>	

Nicht zutreffend. Randomisierte kontrollierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel liegen nicht vor. Dementsprechend sind indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien nicht durchführbar.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

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

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

Nicht zutreffend. Randomisierte kontrollierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel liegen nicht vor. Dementsprechend sind indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien nicht durchführbar.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend. Randomisierte kontrollierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel liegen nicht vor. Dementsprechend sind indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien nicht durchführbar.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

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 4-37: 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-38: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

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 4-39: 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 4-40: 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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

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.

Onasemnogen-Abeparvovec ist zur Behandlung der 5q13-assoziierten SMA zugelassen, bei Patienten mit biallelischer Mutation des *SMN1*-Gens und entweder einer klinischen Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 *SMN2*-Kopien. Patienten der Zielpopulation leiden an einer sehr seltenen und extrem schwerwiegenden Erkrankung (für eine Beschreibung der Erkrankung s. Modul 3.2). Bei Onasemnogen-Abeparvovec handelt es sich um die erste Gentherapie zur kausalen Behandlung dieser Erkrankung, wobei eine funktionelle Kopie des *SMN*-Gens mittels AAV9-Vektor in den Zellkern transportiert wird.

Mit Onasemnogen-Abeparvovec wurden intensive Dosisfindungsstudien an einem Mausmodell durchgeführt. In diesen Studien zeigte die Behandlung eine erhebliche Verlängerung des Überlebens der Tiere im Vergleich zu den Kontrollgruppen bei gleichzeitig guter Verträglichkeit: Das Überleben wurde mit einer niedrigen Dosis von 15 auf 28,5 Tage verlängert und auf über 250 Tage mit einer höheren Dosis von 1,1 x 10^{14} vg/kg (therapeutische Dosis). Basierend auf diesen präklinischen Daten wurde die Phase-I/II-Studie CL-101 mit einer schrittweisen Dosiseskalation (abhängig von den beobachteten Effekten) geplant (s. Beschreibung der Studie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.1). Als Phase-I/II-Studie, die die erste Gentherapie zur Behandlung mit Patienten mit SMA Typ 1 untersucht, war CL-101 als einarmige Studie konzipiert. Die Rekrutierung für diese Studie erfolge in den Jahren 2014 und 2015 (Tabelle 4-50), zu einem Zeitpunkt als keine Therapien zur Behandlung der Erkrankung verfügbar waren. Im Verlauf der Studie CL-101 zeigte sich ein rascher und dramatischer Effekt der Behandlung bei gleichzeitig guter Verträglichkeit, der die Erwartungen an die Therapie deutlich übertroffen hat.

Die beobachteten Ergebnisse in der Studie CL-101 hatten einen vielschichtigen Einfluss auf die weitere Entwicklung und Zulassung von Onasemnogen-Abeparvovec: Onasemnogen-Abeparvovec ist von der EMA in das PRIME-Programm aufgenommen worden und erhält seine Zulassung vor Abschluss eines großen Teils der Phase-III-Studien, um den Patienten diese wirksame Therapie zeitnah zur Verfügung stellen zu können. Den Ergebnissen der Studie CL-101 werden nicht nur von der EMA, sondern auch global ein ähnlich hoher Stellenwert eingeräumt: Am 15. Juli 2016 hat Onasemnogen-Abeparvovec von der FDA eine „Breakthrough Therapy Designation“ erhalten, am 27. März 2018 erfolgte dann die „SAKIGAKE Designation“ durch die japanische Behörde. Die FDA-Zulassung wurde am 24.05.2019 erteilt. In den USA erfolgte die Zulassung auf Basis der Ergebnisse dieser Phase-I/II-Studie und Zwischenergebnissen der Studie CL-303. Für die europäische Zulassung ist zusätzlich die Phase-III-Studie CL-303 abgeschlossen (der finale Datenschnitt erfolgte am 31. Dezember 2019). Auch bei der Studie CL-303 handelt es sich um eine einarmige Studie.

Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und den beobachteten Effekten in der Studie CL-101 war für die Planung der Phase-III-Studien ein randomisiertes Placebo-kontrolliertes

Studiendesign nicht mehr vertretbar. Eine solche Studie würde bedeuten, dass Kindern mit einer Erkrankung, die universell zu schwerer Behinderung und zu einem frühen Tod führt, eine wirksame Therapie vorenthalten wird, was den ethischen Grundsätzen bei der Durchführung von Studien widerspricht [45]. Ein solcher Ansatz wäre bei Patienten mit SMA Typ 1 besonders deswegen kritisch, weil alle Studiendaten darauf hinweisen, dass eine frühzeitige Behandlung notwendig ist, um einem irreversiblen Verlust von Motorneuronen, die resultierenden Behinderungen und den frühen Tod zu vermeiden. Um trotz dieser therapeutischen Situation adäquate klinische Daten generieren zu können, hat AveXis die Beratung und Expertise der EMA in Anspruch genommen [46]. Auch nach Auffassung der Zulassungsbehörde handelt es sich bei der SMA Typ 1 um eine progressive Erkrankung, die im Baby- oder Kleinkindalter zum Tod führt und deren natürlicher Verlauf zusätzlich sehr gut dokumentiert ist. Alle vorhandenen Daten, Studien und Einzelfallbeobachtungen zu SMA Typ 1 zeigen eindeutig und ausnahmslos den verheerenden Verlauf der Erkrankung [3, 22, 23]. Unabhängig von unterstützenden Maßnahmen bei Atmung und Nahrungsaufnahme werden wesentliche Meilensteine in der Entwicklung nicht erreicht: Es ist beispielsweise hinreichend gut belegt, dass unabhängiges Sitzen (Abschnitt 4.1.1.1.1.1) und das Erreichen eines CHOP-INTEND-Wertes von über 40 Punkten in einem Alter von über 6 Monaten (Abschnitt 4.3.2.3.3.5) im natürlichen Verlauf nicht zu beobachten sind. Ohne krankheitsmodifizierende Arzneimitteltherapie überleben in der Regel weniger als 10 % der Patienten über 20 Monate, ohne zu versterben oder dauerhaft beatmet zu werden [3].

Die hinreichend gut dokumentierte und publizierte Verlauf der Erkrankung rechtfertigt nach Ansicht der EMA den weiteren Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit in einarmigen, unkontrollierten Phase-III-Studien[71] [46]. Das Zulassungsstudienprogramm wurde somit auf Basis einer wissenschaftlichen Auseinandersetzung mit den vorhanden Studiendaten geplant, die Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind im folgenden Abschnitt 4.3.2.3.1.1 gelistet und in Abschnitt 4.3.2.3.2 im Detail beschrieben.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

[71] Neben der abgeschlossenen Phase-III-Studie CL-303 laufen derzeit mit CL-302 und CL-304 weitere Phase-III-Studien im Anwendungsgebiet A. Die aktuellsten Zwischenergebnisse dieser Studien lagen der Zulassungsbehörde für die Zulassungsentscheidung vor und sind dementsprechend ebenfalls im vorliegenden Dossier berücksichtigt.

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden.

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 4-41: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
CL-101, START	Ja	Ja	Abgeschlossen	24 Monate	Onasemnogen-Abeparvovec, intravenös 6,7 x 10^{13} vg/kg (Kohorte 1) Onasemnogen-Abeparvovec 1,1 x 10^{14} vg/kg (Kohorte 2)[72]
CL-303, STR1VE-US	Ja	Ja	Abgeschlossen	Bis zu einem Alter von 18 Monaten (Studiendauer > 12 Monate)	Onasemnogen-Abeparvovec, intravenös 1,1 x 10^{14} vg/kg
LT-001 Longterm follow-up von CL-101	Ja	Ja	Laufend	Follow-Up bis zu 15 Jahre nach Gentherapie	Beobachtungsstudie

[72] Die Konzentration von 1,1 x 1014 vg/kg entspricht der in der Phase I-Studie (CL-101) verwendeten Konzentration des zu bewertenden Arzneimittels und zwar bestimmt über ddPCR (droplet-digital PCR). In der Studie ist die Konzentration mit 2,0 x 1014 vg/kg angegeben; diese Angabe beruht auf einer weniger exakten Methode (qPCR = quantitative PCR) zur Bestimmung der Konzentration, nicht aber auf einer tatsächlich unterschiedlichen Konzentration.

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
CL-302, STR1VE-EU	Ja	Ja	Laufend	Bis zu einem Alter von 18 Monaten (Studiendauer > 12 Monate)	Onasemnogen-Abeparvovec, intravenös 1,1 x 10^{14} vg/kg[73]
CL-304, SPR1NT	Ja	Ja	Laufend	In Abhängigkeit der Anzahl der *SMN2*-Kopien bis zu einem Alter von 18 oder 24 Monaten	Onasemnogen-Abeparvovec, intravenös 1,1 x 10^{14} vg/kg
CL-102[74], STRONG	Ja	Ja	Laufend	12 Monate nach Gentransfer	Onasemnogen-Abeparvovec, intrathekal 6,0 x 10^{13} vg (Dosis A) 1,2 x 10^{14} vg (Dosis B)
CL-306	Nein	Ja	Laufend	Bis zu einem Alter von 18 Monaten (Studiendauer > 12 Monate)	Onasemnogen-Abeparvovec, intravenös 1,1 x 10^{14} vg/kg
LT-002 Longterm follow-up der Phase-III-Studien, sowie CL-102	Nein	Ja	Laufend	Follow-Up bis zu 15 Jahre nach Gentherapie	Beobachtungsstudie

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-41 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-41 sind zum 09.06.2020 aktuell.

Tabelle 4-41 stellt die abgeschlossenen und laufenden Studien des pharmazeutischen Unternehmers (AveXis) mit dem zu bewertenden Arzneimittel dar. Insgesamt umfasst das Entwicklungsprogramm 9 Studien (7 Interventions- und 2 Beobachtungsstudien). Die Studien

[73] Die Angabe „1,1 x 10^{14} vg/kg“ in den neueren Studien CL-302, CL-303 und CL-304 entspricht der Konzentration von 2,0 x 10^{14} vg/kg in der Studie CL-101. Der einzige Unterschied besteht in der Messmethode zur Bestimmung der Konzentration (ddPCR vs. qPCR), es besteht kein Unterschied in der Konzentration als solcher.

[74] Die Studie CL-102 ist mit dem Zulassungsdossier eingereicht worden und auch im EPAR als Studie gelistet. Onasemnogen-Abeparvovec wurde in der Studie jedoch nicht zulassungskonform angewendet (intrathekal) und wird daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

CL-303 und CL-101 sind abgeschlossen, sechs Studien (LT-001, CL-304, CL-302, CL-306, CL-102 und LT-002) waren zum Zeitpunkt der Zulassungseinreichung bereits initiiert.

Mit dem Zulassungsantrag (Oktober 2018) wurden zusätzlich zu den Daten der Studie CL-101 auch Ergebnisse der zu dem Zeitpunkt laufenden Studien LT-001, CL-303, CL-304 und CL-102[75] eingereicht. Gemeinsam mit der Studie CL-302, für die im Oktober 2018 noch keine Daten vorlagen, stellen diese Studien die Zulassungsstudien dar. Im Laufe des Zulassungsverfahrens (PRIME-Verfahren) gab es weitere Datenschnitte für ausgewählte Studien und Endpunkte, um den Behörden aktualisierte Daten zur Verfügung zu stellen. Für die Studie CL-303 war der finale Datenschnitt am 12. Dezember 2019, die Studie ist somit abgeschlossen und stellt die wesentliche Grundlage für die EMA-Zulassung dar (pivotale Studie). Die neuesten Daten der noch laufenden Studien, die der Zulassungsbehörde übermittelt wurden, sind Daten des Datenschnitts vom 31. Dezember 2019.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-41 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-42: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht oder nur teilweise für die Nutzenbewertung herangezogen wurden

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Nicht berücksichtigt	
CL-102, STRONG[76]	SMA Typ 2, intrathekale Anwendung (außerhalb der Zulassung)
CL-306	Laufende Studie, keine Daten verfügbar und keine Daten im Zulassungsantrag enthalten.
LT-002	Laufende Studie, keine Daten verfügbar und keine Daten im Zulassungsantrag enthalten.
Teilweise berücksichtigt	
Die Studien LT-001, CL-304 und CL-302 sind noch nicht abgeschlossen. Prädefinierte Datenschnitte mit vollständigen Datenauswertungen liegen für diese Studien nicht vor.	
LT-001 Longterm follow-up von CL-101	Für Orphan Drugs ist nach VerfO des G-BA [1] zu berücksichtigten, dass die Angaben zum Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien erfolgen müssen: • Daten der Studien LT-001 und CL-304 sind im Oktober 2018 mit dem Zulassungsantrag eingereicht wurden und sind somit Grundlage der Zulassung von Onasemnogen-Abeparvovec.
CL-304, SPR1NT	

[75] CL-102 wird nicht für die Nutzenbewertung von Onasemnogen abeparvovec herangezogen, da in dieser Studie die intrathekale Behandlung mit Onasemnogen abeparvovec untersucht wird und die Studie somit nicht im bereits zugelassenen Anwendungsgebiet durchgeführt wird (s. Tabelle 4-42).

[76] Die Studie CL-102 wurde mit Patienten mit SMA Typ 2 durchgeführt (intrathekale Administration), die derzeitige Zulassung umfasst jedoch ausschließlich Patienten mit SMA Typ 1. Damit ist die Studie für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird im Folgenden nicht berücksichtigt, auch wenn Daten der Studie in den Zulassungsantrag aufgenommen wurden.

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CL-302, STR1VE-EU[77]	• Im Laufe des Zulassungsverfahrens (PRIME-Verfahren) wurden den Zulassungsbehörden ergänzende Daten von Datenschnitten datierend auf den 27. September 2018, den 31. Dezember 2018, den 8. März 2019, den 31. Mai 2019 und 31. Dezember 2019 übermittelt. Die zusätzlich erhobenen Ergebnisse liegen ebenfalls der Zulassungsentscheidung zugrunde. Dementsprechend werden Daten dieser laufenden Studien gemäß den Vorgaben auch für die Diskussion des Zusatznutzens verwendet. Zur strukturierten Darstellung der Ergebnisse sind die vorhandenen Daten in den vorliegenden Abschnitt 4.3.2 integriert.

Wie in Tabelle 4-42 ausgeführt, werden Angaben zum Zusatznutzen auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien erfolgen. Zur Begründung der Zulassungsentscheidung liegen mit CL-303 und CL-101 zwei abgeschlossene Studien vor. Alle relevanten Studien, für die Daten im CTD-Abschnitt 2.5 („clinical overview“) präsentiert sind, sind für die Zulassungsentscheidung relevant und im vorliegenden Dossier dargestellt. Dies betrifft zusätzlich zu den abgeschlossenen Studien CL-303 und CL-101 die laufenden Studien CL-204 und CL-302.

Die Phase-III-Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind prospektiv so geplant, dass für wesentliche Endpunkte ein Vergleich mit den beiden Studien zum natürlichen Verlauf v. a. mit der PNCR-Studie (Finkel et al. 2014a [3]), aber auch mit der NeuroNEXT-Studie (Kolb et al. [22, 23]) möglich ist. Ergebnisse von Vergleichen dieser historischen Kontrollen mit Daten aus CL-101 wurden der Zulassungsbehörde in Form eines gesonderten Berichts („RPT-806“) vorgelegt [47]. Diese Analyse und die dort enthaltenen Daten werden dem G-BA für die Nutzenbewertung von Onasemnogen-Abeparvovec ebenfalls zur Verfügung gestellt und sind in die Ergebnisdarstellung in Abschnitt 4.3.2.3.3 integriert.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

[77] Die Studie CL-302 wird im zugelassenen Anwendungsgebiet von Onasemnogen abeparvovec (SMA Typ 1) in Europa durchgeführt. Wären zum Zeitpunkt der Beantragung der Zulassung bereits Daten aus dieser Studie verfügbar gewesen, wären diese in den Zulassungsantrag aufgenommen worden. Grundsätzlich erfüllt die Studie die prädefinierten Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) Aus diesem Grund ist die Studie mit einer kurzen Beschreibung in den folgenden Abschnitten berücksichtigt, obwohl keine Daten verfügbar sind.

[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.

Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

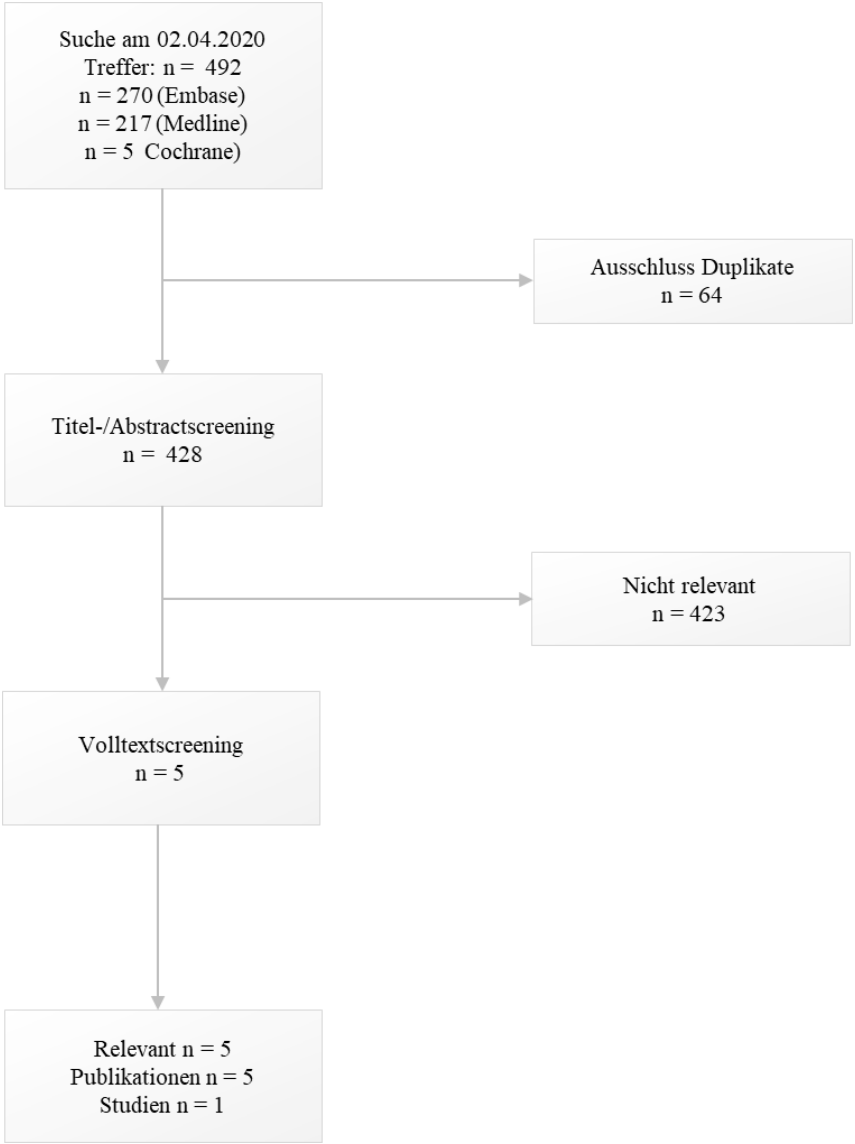


Abbildung 4-7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die in Abbildung 4-7 graphisch dargestellte Literaturrecherche (Flussdiagramm) wurde am 02.04.2020 durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine angepasste Recherchestrategie verwendet, die in Anhang 4-A dokumentiert ist. In den drei Datenbanken EMBASE, Medline und dem Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials wurden insgesamt 492 Treffer erhalten. Nach Ausschluss von Dubletten verblieben 423 Treffer, zum überwiegenden Teil

Review-Artikel, Konferenzbeiträge und Tierstudien. Fünf Publikationen wurden im Volltext gesichtet und als relevante Publikationen gewertet [48-52]. Es handelt sich bei diesen Publikationen um Veröffentlichungen von Ergebnissen oder weitere Auswertungen von Ergebnissen der Studie CL-101, die bereits abgeschlossene Zulassungsstudie zu Onasemnogen-Abeparvovec. Für diese Studie liegen die vollständigen Studienunterlagen (Studienbericht und Appendices) vor.

Relevante Publikationen:

- Mendell et al. 2017 [48]
- Al-Zaidy et al. 2019 [49]
- Al-Zaidy et al. 2019b [50]
- Dabbous et al. 2019 [51]
- Lowes et al. 2019 [52]

Suche nach Studien, die den natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 untersuchen

Die bereits abgeschlossenen Studien CL-303 und CL-101 schließen ein Patientenkollektiv mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 ein (2 *SMN2*-Kopien, Symptombeginn in einem Alter ≤ 6 Monate). Aufgrund der Schwere der SMA Typ 1, der guten Dokumentation des natürlichen Verlaufs, der Seltenheit der Erkrankung und der überzeugenden Ergebnisse der Phase-I-Studie CL-101 wurde Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®) auf Basis von einarmigen Studien zugelassen, die zum überwiegenden Teil zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossen sind (s. auch Abschnitte 4.1.1.1 und 4.3.2.3.1.1). Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens auf Basis dieser Studiendaten ist möglich, weil der natürliche Verlauf der Patienten mit SMA Typ 1 gut dokumentiert ist. Der den Zulassungsbehörden übermittelte Bericht „RPT-806“ beinhaltet mit PNCR und NeuroNEXT Informationen zu Studien mit einem vergleichbaren Patientenkollektiv und dem Verlauf der Erkrankung ohne Intervention. Der Bericht enthält jedoch keine dem eingeschlossenen Studienpool zugrundeliegende systematische Recherche. Um die Vollständigkeit des dargestellten Studienpools sicherzustellen wurde deswegen für die Nutzenbewertung in Deutschland zusätzlich eine systematische Recherche nach relevanten Publikationen durchgeführt. Relevante Studien sind in diesem Kontext solche, die eine Patientenpopulation untersuchen, die mit den Studienpopulationen von CL-303 und CL-101 vergleichbar ist. Die erste Recherche wurde im März 2019 durchgeführt und hat im Verlauf des Zulassungsverfahrens mehrere Aktualisierungen/Ergänzungen erfahren, um für die Nutzenbewertung eine ausreichend aktuelle Recherche zur Verfügung zu stellen. Da sich die Recherchestrategien und die Dokumentation der Recherchen unterscheiden, sind alle Recherchen im vorliegenden Dossier dargestellt.

Tabelle 4-43: Übersicht über die durchgeführten Recherchen und wesentliches Ergebnis

	13. März 2019	**06. Juni 2019**	**26. Februar 2020**	**06. April 2020**
Relevante Treffer	• **PNCR** • **NeuroNEXT** • **ENDEAR** • **Finkel et al. 2014b**	Bestätigung des Ergebnisses der Recherche vom 13. März 2019	Aktualisierung der Recherche vom 13. März 2019. Es wurden keine weiteren für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Treffer identifiziert (s. Dokumentation in Anhang 4-C)	Es wurden keine weiteren für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Treffer identifiziert (s. Dokumentation in Anhang 4-C)

Im Folgenden sind die Flussdiagramme der Recherche vom 13. März 2019 sowie vom 06. April 2020 dargestellt, weil diese die ursprüngliche Recherche sowie die aktuellste Recherche darstellen. Die Flussdiagramme der weiteren Recherchen sind im Rahmen der Dokumentation der Recherchestrategien in Anhang 4-A integriert.

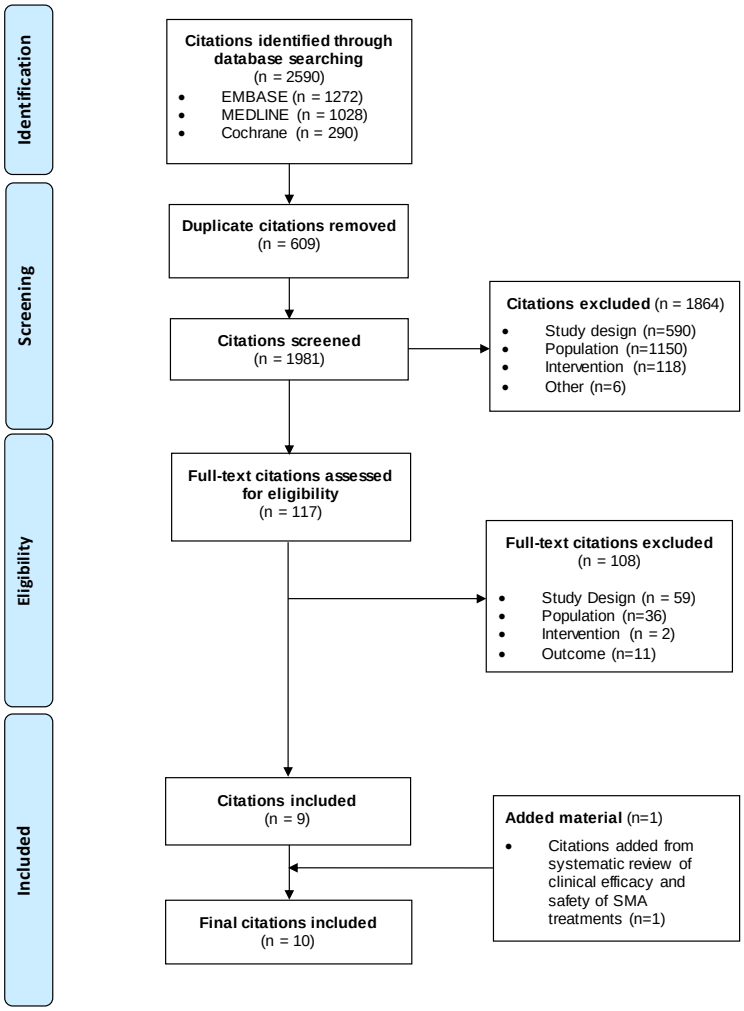


Abbildung 4-8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien, die den natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 untersuchen (Systematic Literature Review, SLR [53]), bei „Added material“ handelt es sich um die Publikation der Studie ENDEAR [31]

Abbildung 4-8 zeigt das Flussdiagramm der durchgeführten Recherche. Es wurden 10 relevante Treffer identifiziert. Bei 5 Treffern handelt es sich um Konferenzbeiträge, die für die vorliegende Nutzenbewertung von Onasemnogen-Abeparvovec nicht herangezogen werden (Ausschlussgrund A7, s. Dokumentation in Anhang 4-C). Die verbleibenden 5 relevanten Publikationen sind Veröffentlichungen zu vier unabhängigen Studien:

- PNCR [3]
- NeuroNEXT [22, 23]
- ENDEAR [31]
- Finkel et al. 2014b [32]

Somit wird über die Recherche bestätigt, dass es sich bei PNCR und NeuroNEXT um relevante Kohorten zum natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 handelt. Des Weiteren wird der Studienpool als Folge der Ergebnisse der systematischen Recherche um die Studien ENDEAR (Vergleichsarm) und Finkel et al. 2014b ergänzt. Das Ergebnis dieser Recherche wurde durch die ergänzenden Recherchen bestätigt.

In einer aktuellen Recherche, die zum Zeitpunkt des Starts der Nutzenbewertung weniger als 3 Monate zurückliegt und auf Publikationen im vergangenen Jahr beschränkt wurde, wurde kein weiterer relevanter Treffer identifiziert.

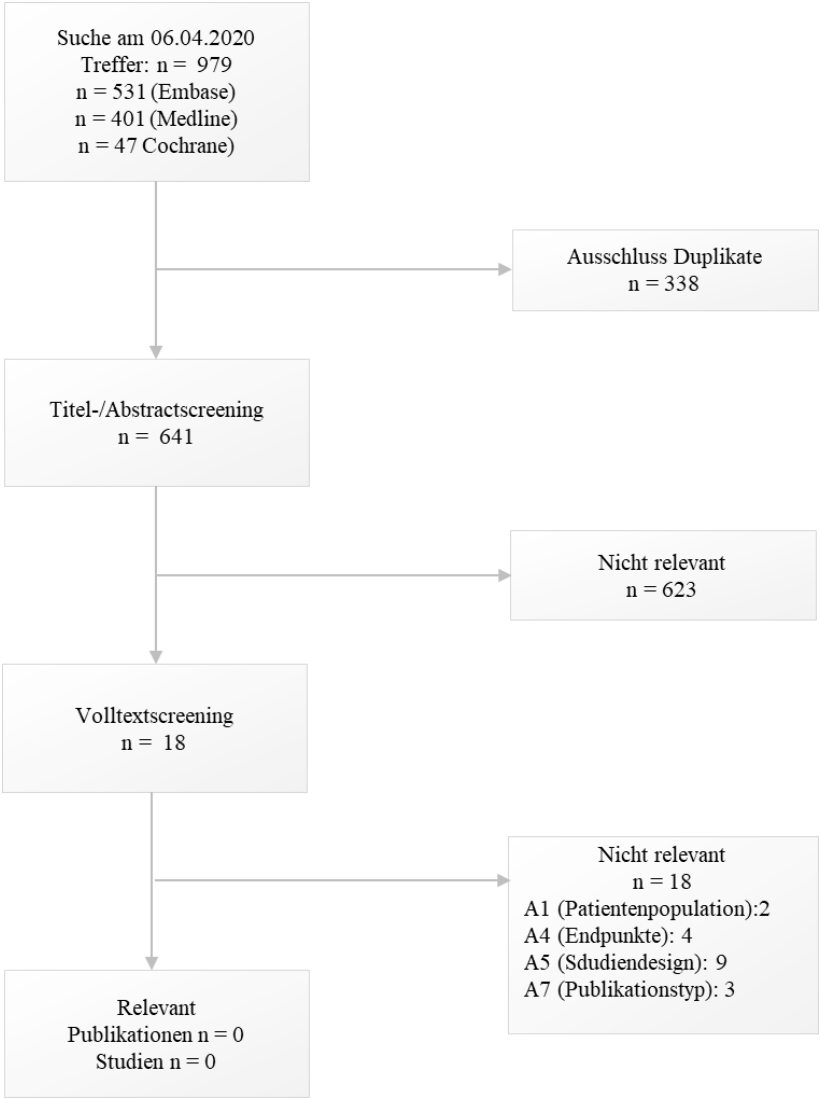


Abbildung 4-9: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien, die den natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 untersuchen (ergänzende Suche nach aktuellen Publikationen)

4.3.2.3.1.3 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 4-17) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

Tabelle 4-44: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel[78]

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literatur-recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Abgeschlossene Studien				
CL-101, START	clinicaltrials.gov[54] ICTRP [55]	Ja	Ja	Abgeschlossen
CL-303, STR1VE	clinicaltrials.gov [56] ICTRP [57] EU-CTR [58]	Ja	Nein	Abgeschlossen
Laufende Studien (teilweise berücksichtigt)				
LT-001 Longterm Follow-Up von CL-101	clinicaltrials.gov [59] ICTRP [60]	Ja	Nein	Laufend
CL-304, SPR1NT	clinicaltrials.gov [61] ICTRP [62] EU-CTR [63]	Ja	Nein	Laufend
CL-302, STR1VE-EU	clinicaltrials.gov [64] ICTRP [65] EU-CTR [66]	Ja	Nein	Laufend
Laufende Studien (nicht berücksichtigt)				
CL-306	clinicaltrials.gov [67]	Ja	Nein	Laufend
LT-002	clinicaltrials.gov [68] EU-CTR [69]	Ja	Nein	Laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
EU-CTR = EU Clinical Trials Register; ICTRP = International Clinical Trials Registry Platform

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-44 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-44 sind zum 08. April 2020 aktuell.

[78] Für eine Begründung der Berücksichtigung bzw. Nicht-Berücksichtigung der laufenden Studien für die Ergebnisdarstellung im vorliegenden Dossier s. Tabelle 4-42.

Tabelle 4-45: Relevante oder potenziell relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien, die den natürlichen Verlauf der Erkrankung SMA Typ 1 abbilden

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie durch bibliografische Literatur-recherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Relevante Daten verfügbar**
ENDEAR (NCT02193074; 2013-004422-29)	Clinicaltrials.gov [70] EU-CTR [71] ICTRP [72]	Ja [31]	Abgeschlossen	Ja
EMBRACE (NCT02462759; 2014-003657-33)	Clinicaltrials.gov [73] ICTRP [74]	Nein	Frühzeitig beendet[79]	Nein[80]
Clinical Study of Spinal Muscular Atrophy (NCT00443066; **PNCR**)	Clinicaltrials.gov [78] ICTRP [79]	Ja [3]	Laufend[81]	Ja
Spinal muscular atrophy biomarkers study in the immediate postnatal period of development (NCT01736553; **NeuroNEXT**)	Clinicaltrials.gov [80] ICTRP [81]	Ja [22, 23]	Abgeschlossen[82]	Ja

[79] Vom G-BA nicht für die frühe Nutzenbewertung von Nusinersen herangezogen, weil zum Zeitpunkt der Bewertung keine Studiendaten vorlagen [75]. Die Studie wurde aufgrund der Ergebnisse der ENDEAR-Studie vorzeitig beendet, um den Patienten in der Placebo-Gruppe eine aktive Behandlung zu ermöglichen

[80] Die Studie EMBRACE schließt Patienten ein, die von den Einschlusskriterien der Studien ENDEAR und CHERISH nicht abgedeckt waren („eligible participants had onset of SMA symptoms at ≤6 months with 3 *SMN2* copies; onset at ≤6 months, age >7 months and 2 copies; or onset at >6 months, age ≤18 months, and 2/3 copies“ [76]). Von den beschriebenen Patienten sind die mit 3 *SMN2*-Kopien, sowie solche mit einem Symptombeginn > 6 Monate nicht als Vergleichsgruppe für die Patienten in CL-101 und CL-303 geeignet, es sind zwar Studienergebnisse auf clinicaltrials.gov veröffentlicht [77], aber eine aufgeschlüsselte Darstellung nach Patientenpopulationen liegt nicht vor .

[81] Die Studie ist in clinicaltrials.gov als „laufend“ gelistet, mit einem erwarteten Studienende im Jahr 2022. Daten zu Patienten wurden jedoch bereits 2014 veröffentlicht [3] und im Bericht RPT-806 als Referenzgruppe herangezogen.

[82] NeuroNEXT-Studie, in RPT-806 berücksichtigt. Im Studienregister clinicaltrials.gov sind für diese Studie Studienergebnisse hinterlegt. Diese beinhalten jedoch keine zu den Angaben in RPT-806 zusätzlichen Informationen.

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])	Studie durch bibliografische Literatur-recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Relevante Daten verfügbar
CureSMA, international registry (NCT00466349)	Clinicaltrials.gov [82] ICTRP [83]	Nein[83]	Unklar[84]	Nein (A7)
IO-SMA-Registry (NCT03339830)	Clinicaltrials.gov [85] ICTRP [86]	Nein	Laufend	Nein (A7)
Prospective Evaluation of Infants with Spinal Muscular Atrophy; SPOT SMA (NCT02831296)	Clinicaltrials.gov [87] ICTRP [88]	Nein	Laufend	Nein (A7)
Infants with Spinal Muscular Atrophy Type 1 (NCT01547871)	Clinicaltrials.gov [89] ICTRP [90]	Nein	Abgeschlossen	Nein[85] (A7)
Multicenter cooperative and investigator initiated clinical trial using valproic acid in childhood onset spinal muscular atrophy: Confirmatory Trial	ICTRP [92]	Nein	Abgeschlossen	Nein[86] (A7)
SMArtCARE (DRKS00012699)	ICTRP [93]	Nein[87]	Laufend	Nein (A7)

[83] Mit Belter et al. 2018 wurde eine Publikation identifiziert, die das Register beschreibt. In der Publikation sind jedoch keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten präsentiert [84].
[84] Follow-Up für bis zu 50 Jahre ist geplant. Als primäres Studienende ist im Registereintrag „2018“ angegeben, es sind jedoch keine Daten verfügbar. Die Erfassung patientenrelevanter Endpunkte scheint nicht vorgesehen zu sein, das Register soll die Vermittlung von Patienten für entsprechend Studien erleichtern.
[85] Im Studienregistereintrag ist eine geplante Studiengröße von 50 Patienten angegeben, die tatsächliche Rekrutierung im Gegensatz dazu jedoch nur mit 4. 3 Publikationen werden referenziert, in denen jedoch keine prospektiven Daten der im Studienregister beschriebenen Kohorte enthalten sind, die den natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 anhand patientenrelevanter Endpunkte untersuchen [14, 42, 91].
[86] Die Studie wurde über die Recherche im Metaregister ICTRP identifiziert. Es handelt sich um eine japanische Studie, in die prinzipiell auch Patienten mit SMA Typ 1 eingeschlossen wurden und Valproinsäure mit Placebo verglichen wurde. Grundsätzlich besteht die Möglichkeit, dass die Placebogruppe dieser Studie eine adäquate Vergleichskohorte darstellt, es sind jedoch keine Daten verfügbar [92].
[87] Mit Pechmann et al. 2019 wurde über die systematische Literaturrecherche eine Publikation des SMArtCARE-Registers gefunden, in der jedoch die Methodik des Registers beschrieben wird. Ergebnisse sind in dieser Publikation noch nicht enthalten [94].

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])	Studie durch bibliografische Literatur-recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Relevante Daten verfügbar
French Register of Patients With Spinal Muscular Atrophy (NCT04177134)	clinicaltrials.gov [95] ICTRP [96]	Nein	Laufend	Nein (A7)
UK Spinal Muscular Atrophy Patient Registry (NCT04292574)	clinicaltrials.gov [97] ICTRP [98]	Nein	Laufend	Nein (A7)
A Registered Cohort Study on SMA (NCT04010604)	clinicaltrials.gov [99] ICTRP [100]	Nein	Laufend	Nein (A7)

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

A7: Grundsätzlich relevante oder potenziell relevante Studie, aber es sind entweder keine relevanten Ergebnisse präsentiert, weil die Studie noch läuft, oder es sind keine Informationen verfügbar, die die Relevanz der Studie abschließend beurteilen lassen.

EU-CTR = EU Clinical Trials Register; ICTRP = International Clinical Trials Registry Platform

Über die Suche in Studienregistern wurde in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der bibliographischen Literaturrecherche mit der ENDEAR-Studie eine zusätzlich zu PNCR und NeuroNEXT relevante Studie für den natürlichen Verlauf der Erkrankung identifiziert, für die verwertbare Daten vorliegen (in der Tabelle fett hervorgehoben). Diese Studie wurde ebenfalls über die bibliographische Recherche gefunden [31].

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-45 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-45 sind zum 08. April 2020 bzw. 26.05.2020 (Angaben zum ICTRP) aktuell.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-17) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Eine Suche auf der Internetseite ist nur für Studien durchzuführen, die im Rahmen der Informationsbeschaffung bereits identifiziert worden sind. Daher beinhaltet die folgende Tabelle nicht Studien, die über diese Suche identifiziert wurden, sondern listet alle für die Nutzenbewertung von Onasemnogen-Abeparvovec relevanten Studien einschließlich einer Information, ob für die jeweilige Studie relevante Informationen auf der Internetsete des G-BA verfügbar sind.

Tabelle 4-46: Relevante Studien für die Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Referenzkohorten

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)**
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel				
CL-303	-[b]	Ja	Nein	Ja
CL-101	-[b]	Ja	Ja	Ja
CL-304	-[b]	Ja	Nein	Ja
CL-302	-[b]	Ja	Nein	Ja
LT-001	-[b]	Ja	Nein	Ja
Studien, die zum Vergleich mit den Populationen der Studien CL-101 und CL-303 geeignet sind				
PNCR	-[b]	Nein	Ja	Ja
NeuroNEXT	-[b]	Nein	Ja	Ja
ENDEAR	Nutzenbewertungsverfahren Vorgangsnummer 2017-07-01-D-294: • Modul 4 des Herstellerdossiers • Nutzenbewertung des G-BA[c] • Beschluss des G-BA • Tragende Gründe zum Beschluss	Nein	Ja	Ja
Finkel et al. 2014b	-[b]	Nein	Ja	Nein
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA b: Keine relevanten Quellen auf der Internetseite des G-BA verfügbar				

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
c: Das Amendment der Nutzenbewertung wird für die Bewertung von Onasemnogen-Abeparvovec nicht als relevante Quelle identifiziert, da Gegenstand des Amendments war die Bewertung des Revised Upper Limb Module Test (RULM) [101], der in den Studien CL-101 und CL-303 (SMA Typ 1) nicht erhoben wurde.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-20 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche auf der Internetseite des G-BA wurde am 08.04.2020 durchgeführt.

Ergebnisse (in Kürze):

- „Onasemnogen“, „ZOLGENSMA“, „AVXS-101“: 0 Treffer
- „PNCR“: 0 Treffer
- „NeuroNEXT“: 1 Treffer
  (Kolb et al. in der Referenzliste der Nutzenbewertung des G-BA, Bewertung von Nusinersen)
- „Finkel“: 15 Treffer
  (4 zu Nusinersen (andere Publikation, d. h. Veröffentlichung der Ergebnisse der ENDEAR-Studie (Finkel et al. 2017), enthalten in: Zusammenfassende Dokumentation zum Bewertungsverfahren, Antrag der Patientenvertretung zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf Spinale Muskelatrophie, Modul 3A des Herstellerdossiers, Nutzenbewertung des G-BA), 8 zu Ataluren (kein Zusammenhang mit SMA), jeweils 1 Treffer zu Erenumab, Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Einsatz von ausschließlich antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen und Personalausstattung Psychiatrie und Psychosomatik-Richtlinie: Erstfassung (jeweils kein Zusammenhang mit SMA))
- „ENDEAR“: 7 Treffer
  (6 zu Nusinersen (Tragende Gründe zum Beschluss, Zusammenfassende Dokumentation, Modul 1, Modul 3A, Nutzenbewertung des G-BA, sowie Amendment der Nutzenbewertung des G-BA) und 1 zu Enzalutamid (Modul 4, andere ENDEAR-Studie))

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Kontrollen mit dem natürlichen Verlauf der Erkrankung

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3) 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 4.3.2.3.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

In den folgenden Abschnitten 4.3.2.3.1.5.1 und 4.3.2.3.1.5.2 ist der für die Bewertung von Onasemnogen-Abeparvovec herangezogene Studienpool dargestellt. Dabei wird differenziert zwischen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.2.3.1.5.1) und Studien, die den natürlichen Verlauf der Erkrankung (SMA Typ 1) untersuchen (Abschnitt 4.3.2.3.1.5.2). Entgegen den Vorgaben (s. oben, „exklusive laufender Studien“) ist die Darstellung nicht auf abgeschlossene Studien beschränkt, da mit den Zulassungsunterlagen auch Daten aus laufenden Studien eingereicht wurden.

4.3.2.3.1.5.1 Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-47: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel[88]

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studien-bericht (ja/nein [Zitat])	Register-eintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Abgeschlossene Studien						
CL-101, START	Ja	Ja	Nein	Ja [102]	Ja [54, 55]	Ja [48]
CL-303, STR1VE-US	Ja	Ja	Nein	Ja [103]	Ja [56-58]	Nein
Laufende Studien (teilweise berücksichtigt)						
LT-001 Longterm follow-up von CL-101	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja [59, 60]	Nein
CL-304, SPR1NT	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja [61-63]	Nein

[88] Beschränkung auf Studien im Anwendungsgebiet A. Angaben zur Studie CL-102 (intrathekale Administration, SMA Typ 2) erfolgen an dieser Stelle nicht.

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-bericht (ja/nein [Zitat])**	**Register-eintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
CL-302, STR1VE-EU	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja [64-66]	Nein
Laufende Studien (nicht berücksichtigt)						
CL-306	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja [67]	Nein
LT-002	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja [68, 69]	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 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (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.

Die wesentliche Basis für die Nutzenbewertung von Onasemnogen-Abeparvovec bildet die abgeschlossenen Studien CL-303 und CL-101. Sofern Daten aus den laufenden Phase-III-Studien bereits zur Verfügung stehen und der Zulassung zugrunde liegen, werden diese im vorliegenden Dossier ebenfalls ergänzend dargestellt.

Der Bericht zum Vergleich mit historischen Kontrollen („RPT-806“), der der Zulassungsbehörde zur Bewertung eingereicht wurde [47], wird dem Dossier ebenfalls beigelegt, sowie die enthaltenen Daten im folgenden Ergebnisteil dargestellt. Der Bericht basiert auf Daten der PNCR- und Daten der NeuroNEXT-Studie zum natürlichen Verlauf der SMA Typ 1, wobei für den Vergleich mit den Ergebnissen der Studie CL-101 Patienten mit passenden Charakteristika (Abschnitt 4.3.2.3.2.1.3) herangezogen wurden. Diese beiden Studien sind als Ergänzung zum in Tabelle 4-47 dargestellten Studienpool zu sehen und im folgenden Abschnitt in Tabelle 4-48 dargestellt.

4.3.2.3.1.5.2 Studien, die den natürlichen Verlauf der Erkrankung SMA Typ 1 untersuchen (historische Kontrollen zum Vergleich mit CL-303 und CL-101)

Tabelle 4-48: Studienpool – Historische Kontrollen im Bericht RPT-806

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-bericht (ja/nein [Zitat])**	**Register-eintrag (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
PNCR	Nein[a]	Nein	Ja	Nein	Ja [78, 79]	Ja [3]
NeuroNEXT	Nein[a]	Nein	Ja	Nein	Ja [80, 81]	Ja [22, 23]

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-bericht (ja/nein [Zitat])**	**Register-eintrag (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
a: Es handelt sich nicht um Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						

Um die Vollständigkeit des in Tabelle 4-48 dargestellten Studienpools zu untersuchen und ggf. weitere relevante Studien zu identifizieren, wurde eine systematische Recherche (sowohl in bibliographischen Datenbanken als auch in Studienregistern durchgeführt). Die Recherchestrategien sind in den Anhängen Anhang 4-A und Anhang 4-B dargestellt. Im Rahmen dieser Recherche wurde mit ENDEAR eine weitere Studie gefunden, die für den Vergleich mit dem natürlichen Verlauf relevant ist. Die Studie ENDEAR ist eine randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Nusinersen mit einer Scheinintervention („sham control“) und gleichzeitiger Behandlung mit „Best supportive care (BSC)“. Die Vergleichsgruppe (BSC) wird als zusätzliche Kontrollgruppe für Onasemnogen-Abeparvovec eingeschlossen.

Zusätzlich wurden die Studie Finkel et al. 2014b identifiziert, in der Angaben zum Überleben einer relevanten Patientenpopulation dokumentiert wurden.

Tabelle 4-49: Studienpool – Weitere Studien, die den natürlichen Verlauf der Erkrankung untersuchen

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-bericht (ja/nein [Zitat])**	**Register-eintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ENDEAR	Nein[a]	Nein	Ja	Nein[b]	Ja [70-72]	Ja [31]
Finkel et al. 2014b	Nein[a]	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja [32]
a: Es handelt sich nicht um Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel b: Es sind jedoch Ergebnisse in Modul 4 des Nutzendossiers von Biogen dargestellt, welches auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht ist [104].						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 4-50: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien - Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel[89]

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Inter-ventionen	Studiendauer/ Datenschnitte[90] <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Abgeschlossene Studien						
CL-303	einarmig, offen	Kinder < 6 Monate zum Zeitpunkt der Behandlung SMA Typ 1 1 oder 2 *SMN2*-Kopien Einschließlich c.859G>C-Mutation in Exon 7	Onasemnogen-Abeparvovec, intravenös (n = 22)	Einmalige Behandlung, Nachbeobachtung bis zu einem Alter von 18 Monaten (Studiendauer > 12 Monate)	Studienstart: 24.10.2017 Studienende: Dezember 2019 (data base lock 12.12.2019, last patient last visit 12.11.2019)	Erreichen des Meilensteins „Unabhängiges Sitzen (≥ 30 Sekunden)“ in einem Alter von 18 Monaten[b] und Überleben (Ereignisse: Tod oder dem Bedarf an dauerhafter Beatmung[a]) in einem Alter von 14 Monaten[b]; Erhalt der Gedeihfähigkeit im Alter von 18 Monaten[c], Unabhängigkeit von ventilatorischer Unterstützung in einem

[89] Beschränkung auf Studien im Anwendungsgebiet A. Angaben zur Studie CL-102 (intrathekale Administration, SMA Typ 2) erfolgen an dieser Stelle nicht.
[90] Es waren keine Datenschnitte prädefiniert, eine Übersicht über die während des Zulassungsverfahrens durchgeführten Auswertungen findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.2.6.

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Inter-ventionen**	**Studiendauer/ Datenschnitte[90]** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						Alter von 18 Monaten, Erreichen weiterer motorischer Meilensteine, Bayley Scale, CHOP INTEND, Alter in dem der Meilenstein „Unabhängiges Sitzen (≥ 30 Sekunden)“ erstmals erreicht wurde, Sicherheit
CL-101	einarmig, offen	Kinder < 9 Monate (die ersten 9 rekrutierten Patienten) bzw. < 6 Monate (die letzten 6 rekrutierten Patienten) SMA Typ 1 2 *SMN2*-Kopien Keine c.859G>C-Mutation in Exon 7 Klinische Symptome im Alter von 6 Monaten vorhanden	Onasemnogen-Abeparvovec, intravenös (n = 15; 2 Kohorten)	Einmalige Behandlung Primäre Wirksamkeitsanalyse bei einem Mindestalter von 13,6 Monaten (alle Patienten). Sicherheitsanalyse, wenn der letzte Patient den Zeitpunkt von 24 Monaten nach Dosierung erreicht hat. Im Anschluss: Longterm-Follow-up (LT-001)	Nationwide Children’s Hospital Columbus Ohio United States, 43205 <u>Rekrutierung</u> Kohorte 1: 05/2014 – 09/2014 Kohorte 2: 12/2014 – 12/2015	Sicherheit (Auftreten von irgendeinem behandlungsassoziierten unerwünschten Ereignis Grad 3 oder höher, das medizinischen Behandlung notwendig machte); Überleben (Zeit bis zum Tod oder dem Bedarf an dauerhafter Beatmung[a]), CHOP INTEND-Veränderung im Vergleich zum Baseline-Wert, Erreichen motorischer Meilensteine inklusive (aber nicht ausschließlich) das Erreichen der Fähigkeit zu sitzen und sich selbstständig umzudrehen
Laufende Studien (teilweise berücksichtigt)						
LT-001	einarmig, offen	s. CL-101	Beobachtungs-studie	Bis zu 15 Jahre Nachbeobachtung (keine Intervention, Follow-Up der Studie CL-101)	Studie läuft noch	Sicherheit (kontinuierliches Safety-Monitoring der Patienten aus Studie CL-101); Bewertung motorischer Meilensteine

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Inter-ventionen**	**Studiendauer/ Datenschnitte**[90] <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
CL-304	einarmig, offen	Kinder ≤ 6 Wochen zum Zeitpunkt der Behandlung 2 oder 3 *SMN2*-Kopien Einschließlich c.859G>C-Mutation in Exon 7, aber keine Berücksichtigung in der Wirksamkeitsanalyse Präsymptomatische Patienten	Onasemnogen-Abeparvovec, intravenös (n ca. 42)	Einmalige Behandlung, Nachbeobachtung bis zu einem Alter von 18, 24 oder 36 Monaten in Abhängigkeit der *SMN2*-Kopienzahl (Studiendauer > 12 Monate)	Studie läuft noch (Rekrutierung abgeschlossen im November 2019)	Wirksamkeit (Kohorte mit 2 *SMN2*-Kopien): Erreichen des Meilensteins „Unabhängiges Sitzen (≥ 30 Sekunden)“ in einem Alter von 18 Monaten; Erhalt der Gedeihfähigkeit; Erreichen weiterer Meilensteine in einem Alter von 18 Monaten; Ventilatorische Unterstützung, Überleben, Bayley-Scale, CHOP INTEND Sicherheit (Inzidenz von unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen) Wirksamkeit (Kohorte mit 3 *SMN2*-Kopien): Erreichen der Meilensteine „Stehen mit Unterstützung“ und „Gehen mit Unterstützung“ in einem Alter von 24 Monaten; Zeit bis zur respiratorischen Intervention, Patienten mit ventilatorischer Unterstützung in einem Alter von 24 Monaten, Vermeidung von Tod oder dauerhafter Beatmung in Abwesenheit einer akuten Erkrankung, Bayley Scale, Erhalt der Gedeihfähigkeit, Erhalt der errichten Meilensteine an den Visiten bis zu einem Alter von 24 Monaten in Abwesenheit einer akuten Erkrankung oder einer Operation
CL-302	einarmig, offen	Kinder < 6 Monate zum Zeitpunkt der Behandlung	Onasemnogen-Abeparvovec, intravenös	Einmalige Behandlung, Nachbeobachtung bis zu einem Alter von 18	Studie läuft noch	Erreichen des Meilensteins „Unabhängiges Sitzen (≥ 10 Sekunden)“ in einem Alter von 18 Monaten,

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Inter-ventionen**	**Studiendauer/ Datenschnitte[90]** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
		SMA Typ 1 1 oder 2 *SMN2*-Kopien Einschließlich c.859G>C-Mutation in Exon 7 Klinische Symptome im Alter von 6 Monaten vorhanden	(geplant: ca. 30)	Monaten (Studiendauer > 12 Monate)	(Rekrutierung abgeschlossen)	Überleben (Ereignisse: Tod oder dem Bedarf an dauerhafter Beatmung[a]) in einem Alter von 14 Monaten; Erhalt der Gedeihfähigkeit, Unabhängigkeit von ventilatorischer Unterstützung, Erreichen weiterer motorischer Meilensteine, Bayley Scale, CHOP INTEND, Alter in dem der Meilenstein „Unabhängiges Sitzen (≥ 30 Sekunden)“ erstmals erreicht wurde, Sicherheit

[a]Dauerhafte Beatmung definiert als Tracheostomie oder nicht-invasive Beatmung über mindestens 16 Stunden/Tag über einen Zeitraum von 14 aufeinanderfolgenden Tagen oder länger, ohne dass eine akute, reversible Erkrankung oder ein perioperativer Zeitraum vorliegt.

[b]Koprimäre Endpunkte

[c]Gedeihfähigkeit definiert als Erreichen aller der folgenden Fähigkeiten:

- Keine künstliche Ernährung über mechanische Unterstützung (z. B. Sonde) oder einer anderen nicht-oralen Methode
- Fähigkeit dünnflüssige Flüssigkeiten zu schlucken, demonstriert über einen formalen Schlucktest
- Erhalt des Gewichtes (größer als das dritte geschlechts- und altersspezifische Perzentil)

[d]Zum Zeitpunkt des aktuellsten Datenschnitts (31. Dezember 2019) war erst ein Patient rekrutiert, es liegen noch keine Daten vor.

CHOP INTEND = The Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; SMA = Spinale Muskelatrophie; SMN = Survival of Motor Neuron

In Tabelle 4-50 sind die abgeschlossenen und laufenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Onasemnogen-Abeparvovec) im zugelassenen Anwendungsgebiet (SMA Typ 1) gelistet. Die Diagnose SMA Typ 1 basierte auf klinischen und genetischen Kriterien. Die Stadieneinteilung auf Grundlage der *SMN2*-Kopienzahl sowie dem Alter bei Symptombeginn als auch dem Vorliegen des genetischen Einflussfaktors c.859G>G entspricht dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse.

Alle in Tabelle 4-50 gelisteten Studien sind einarmige Studien ohne Kontrollarm. In den genannten Studien sind mit Tod oder dauerhafte Beatmung (Überleben), der Gesamtmortalität, der Notwendigkeit dauerhafter Beatmung, sowie der motorischen Funktion objektive Endpunkte erhoben.

Tabelle 4-51: Charakterisierung der eingeschlossenen historischen Kontrollen, Zulassungsunterlagen („RPT-806“)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
PNCR	Kohortenstudie	SMA (jeglicher Subtyp)[a]	Standard of care	Beobachtungs-dauer bis zu 36 Monate	79 Patienten mit SMA Typ 1und Typ 2 wurden zwischen 05/2005 und April 2009 in die Studie aufgenommen 3 Studienzentren in den USA (Columbia University Medical Center, University of Pennsylvania/Children’s Hospital of Philadelphia, Harvard University/Boston Children’s Hospital)	Alter zum Zeitpunkt des Todes und Alter zum Zeitpunkt des Erreichens des kombinierten Überlebensendpunktes „Tod oder dauerhafte Beatmung (mind. 16h/Tag nichtinvasive Beatmung für mind. 14 aufeinanderfolgende Tage, ohne dass eine akute reversible Erkrankung oder Operation vorlag)“; körperliche Untersuchungen, motorische Funktion (CHOP INTEND), CMAP, MUNE
NeuroNEXT	Kohortenstudie	SMA-Patienten < 6 Monate alt, gesunde Kontrollpatienten	Standard of care	Beobachtungs-dauer bis zu 24 Monate	Rekrutierung von 11/2012 – 09/2014 14 Studienzentren in den USA, das Netzwerk ging vom Ohio State University Wexner Medical Center aus (Coordinating Center at Massachusetts General Hospital and central Data Coordinating Center at University of Iowa)	Motorische Funktion (TIMPSI, abhängig vom Ergebnis dann CHOP INTEND oder AIMS), Überleben (Tod oder Intubation), CMAP, EIM, SMN mRNA Quantifizierung, SMN-MAP

[a]34 Patienten mit SMA Typ 1 wurden in dem betrachteten Zeitraum in die Studie eingeschlossen, davon 23 mit 2 SMN2-Kopien.
NeuroNEXT = National Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials; PNCR = Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network for SMA

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
AIMS = Alberta Infant Motor Scale; CHOP INTEND = The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; CMAP = Compound muscle action potential; EIM = Electrical impedance myography; MUNE = Motor unit number estimation; SMA = Spinale Muskelatrophie; SMN = Survival of Motor Neuron						

Tabelle 4-52: Charakterisierung weiterer Studien, die den natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 untersuchen (Ergebnis der Literaturrecherche)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ENDEAR	Randomisiert, kontrolliert	Infantile SMA (SMA Typ 1)	Nusinersen **Scheinintervention unter BSC[a]**	21 Tage Screeningphase, 10-Monate Behandlung und 3 Monate Follow-up (bis Tag 394 ± 7Tage)	31 Zentren in 13 Ländern (Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Korea, Schweden, Spanien, Türkei, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten von Amerika) August 2014 – November 2016	Anteil der HINE (Subskala 2)-Reponder, Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung (≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses ODER Tracheotomie); Anteil der CHOP INTEND-Responder, Überlebensrate, Anteil Patienten ohne dauerhafte Beatmung
Finkel et al. 2014b [32]	Explorativ, unkontrolliert, nicht-interventionell	SMA Typ 1 Diagnose in einem Alter < 6 Monate Homozygote Deletion von Exon 7 im *SMN1*-Gen	Keine, bzw. verschiedene respiratorische Messungen	Keine Angabe (die Patienten wurden beobachtet bis sie entweder verstorben waren oder dauerhafte Beatmung von >16h/Tag über einen Monat benötigten)	Monozentrische Studie (The Children's Hospital of Philadelphia Clinical and Translational Research Center)	Keine Angabe über definierte primäre und sekundäre Endpunkte. Die Patienten wurden beobachtet bis sie entweder verstorben waren oder dauerhafte Beatmung von >16h/Tag über einen Monat benötigten.

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		2 *SMN2*-Kopien				Studienziel war, zu demonstrieren, dass Messungen der respiratorischen Muskelfunktion (MIP, RIP), bei den betroffenen Patienten sicher durchgeführt werden können und den klinischen Status der Kinder widerspiegeln.

[a]Die Scheinintervention („sham control“) unter BSC bildet den natürlichen Verlauf der Erkrankung ab und wird als Kontrollgruppe im vorliegenden Dossier eingeschlossen (Sensitivitätsanalyse).

BSC = Best Supportive Care; HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination; CHOP INTEND = Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disease; MIP = maximal inspiratory pressure; RIP = respiratory inductive plethysmography

Tabelle 4-53: Charakterisierung der Interventionen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel[91]

Studie	**Kohorte 1**	**Kohorte 2**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
Abgeschlossene Studien			
CL-303	1,1 x 10^{14} vg/kg[92] Als einmalige intravenöse Infusion		Vor- und Nachbehandlung mit Prednisolon: 24 Stunden vor Gentransfer wurde mit einer prophylaktischen Gabe von Prednisolon begonnen (ca. 1 mg/kg/Tag). Die Behandlung wurde bis mindestens 30 Tage nach Infusion fortgeführt, und zwar nach folgendem Schema: • Bis 30 Tage nach Infusion: 1 mg/kg/day • Wochen 5 und 6: 0,5 mg/kg/day • Wochen 7 und 8: 0,25 mg/kg/day Bei Werten oberhalb des 2fachen Normwertes für AST oder ALT oder einer T-Zell-Antwort von ≥ 100 SFC/106 PBMCs nach 30 Tagen, wurde die die Prednisolon-Dosis beibehalten bis die Werte unter den Schwellenwert gesunken waren. Sollte die T-Zell-Antwort nach 60-Tagen unverändert hoch sein, lag es im Ermessen des Prüfarztes nach Einschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses die Prednisolon-Behandlung noch fortzuführen.
CL-101	6,7 x 10^{13} vg/kg Als einmalige intravenöse Infusion.	1,1 x 10^{14} vg/kg[93] Als einmalige intravenöse Infusion	Vorbehandlung: 24 Stunden vor Gentransfer wurde mit einer prophylaktischen Gabe von Prednisolon begonnen (ca. 1 mg/kg/Tag). Die Behandlung wurde ungefähr 30 Tage fortgeführt, und zwar nach folgenden Kriterien: Sollten die ASL- und ALT-Spiegel einen Wert von 120 IU/L übersteigen, wird die Prednisolon-Behandlung fortgesetzt bis die Enzymwerte unter diese Level fallen. Gleichzeitig findet eine Überwachung der T-Zell-Antwort auf Abnahmen auf Werte von unter 100 SFC/106 PBMC statt.

[91] Beschränkung auf Studien im Anwendungsgebiet A. Angaben zur Studie CL-102 (intrathekale Administration, SMA Typ 2) erfolgen an dieser Stelle nicht.
[92] Die Angabe „1,1 x 10^{14} vg/kg“ in den später durchgeführten Studien CL-302, CL-303, CL-304 und CL-306 entspricht der Konzentration von 2,0 x 10^{14} vg/kg in der Studie CL-101. Der einzige Unterschied besteht in der Messmethode zur Bestimmung der Konzentration (ddPCR vs. qPCR), es besteht kein Unterschied in der Konzentration als solcher.
[93] Die Konzentration von 1,1 x 1014 vg/kg entspricht der in der Phase I-Studie (CL-101) verwendeten Konzentration des zu bewertenden Arzneimittels und zwar bestimmt über ddPCR (droplet-digital PCR). In der Studie ist die Konzentration mit 2,0 x 1014 vg/kg angegeben; diese Angabe beruht auf einer weniger exakten Methode (qPCR = quantitative PCR) zur Bestimmung der Konzentration, nicht aber auf einer tatsächlich abweichenden Konzentration.

Laufende Studien (teilweise berücksichtigt)		
LT-001	Keine weitere Dosis. Langzeitbeobachtung der Patienten aus Studie CL-101 (Beobachtungsstudie)	-
CL-304	1,1 x 10^{14} vg/kg Als einmalige intravenöse Infusion	Vor- und Nachbehandlung mit Prednisolon
CL-302	1,1 x 10^{14} vg/kg Als einmalige intravenöse Infusion	
Vg = Vektorgenom; kg = Kilogramm; SFC = spot forming cell(s); PBMC = peripheral blood mononuclear cells		

Tabelle 4-54: Charakterisierung der Interventionen – Studien, die den natürlichen Verlauf der Erkrankung (SMA Typ 1) untersuchen

Studie		***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
Kontrollgruppen in RPT-806		
PNCR	Um eine einheitliche Behandlung der Patienten zu gewährleisten, wurden der Behandlung in allen teilnehmenden Studienzentren die Behandlungsstardards, die von Wang et al. 2007 [11] veröffentlicht wurden, zugrunde gelegt [3].	-
NeuroNEXT	Es sind in den Publikationen keine detaillierten Angaben zur unterstützenden Behandlung enthalten [22, 23].	
Weitere Studien, die den natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 untersuchen		
ENDEAR (BSC)	Die BSC-Gruppe (Scheinintervention, „sham control“) in der Studie ENDEAR erhielt an denselben Studientagen wie die Nusinersen-Gruppe Scheininjektionen in Form eines Nadelstichs am unteren Rücken (ohne Lumbalpunktion). Die Injektionsstelle wurde analog zur Injektionsstelle der Nusinersen-Gruppe versorgt. Ein Risiko bei internationalen multizentrischen Studien ist, dass Unterschiede im Behandlungsstandards einen Einfluss auf die beobachteten klinischen Endpunkte haben können. Deswegen wurden internationale Leitlinien in die Studienplanung einbezogen [11, 105] um die Variationen zwischen den einzelnen Studienstandorten zu minimieren. Dementsprechend wird davon ausgegangen, dass die BSC-Gruppe adäquat den natürlichen Verlauf der Erkrankung reflektiert [31].	-
Finkel et al. 2014b [32]	In der Publikation werden keine konkreten Angaben zur unterstützenden Behandlung gemacht [32].	

Tabelle 4-55: Charakterisierung der Studienpopulationen (Baseline) – abgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abgeschlossene Studien		
Studie CL-303		
	N = 22	
Alter (Monate) Mittelwert (Min – Max)	3,7 (0,5 – 5,9)	
Geschlecht m/w (%)	10 (45,5)/12 (54,5)	
Abstammung Weiß Schwarz oder Schwarzamerikaner Asiatisch Andere	 11 (50,0 %) 3 (13,6 %) 2 (9,1 %) 6 (27,3 %)	
Ethnie Nicht hispanisch oder Lateinamerikanisch Hispanisch oder Lateinamerikanisch	 18 (81,8 %) 4 (18,2 %)	
Gewicht (kg) Mittelwert (Min – Max)	5,8 (3,9 – 7,5)	
Gestationsalter (Wochen) Mittelwert (Standardabweichung)	39,0 (0,95)	
CHOP-INTEND Mittelwert (Min – Max)	32 (18 – 52)	
Patienten mit Unterstützung bei Ernährung Atmung	 0 (0 %) 0 (0 %)	
Normales oder funktionelles Schlucken (Toleranz von dünnflüssigen Flüssigkeiten)	22 (100 %)	
Studie CL-101		
	Kohorte 1 **N = 3**	**Kohorte 2** **N = 12**
Alter bei Gentransfer (Monate) Mittelwert (Min – Max)	6,3 (5,9 – 7,2)	3,4 (0,9 – 7,9)
Geschlecht m/w (%)	1 (33,3)/2 (66,7)	5 (41,7)/7 (58,3)
Abstammung Weiß Andere	 3 (100,0 %) 0	 11 (91,7) 1 (8,3)

Ethnie Nicht Hispanisch oder Lateinamerikanisch Hispanisch oder Lateinamerikanisch	 3 (100,0 %) 0	 10 (83,3 %) 2 (16,7 %)
Gestationsalter (Wochen) Mittelwert (Min – Max)	 39,0 (38 – 40)	 38,5 (36 – 40)
Gewicht (kg), Baseline Mittelwert (Min – Max)	6,6 (6,0 – 7,1)	5,7 (3,6 – 8,4)
Mittleres Alter bei Auftreten der ersten Symptome (Monate) Mittelwert (Min – Max)	1,7 (1,0 – 3,0)	1,4 (0,0 – 3,0)
Mittleres Alter bei genetischer Diagnose (Tage) Mittelwert (Min – Max)	33 (4 – 85)	60 (0 – 136)
CHOP-INTEND Mittelwert (Min – Max)	16 (6 – 27)	28 (12 – 50)
Patienten mit Fähigkeit dünnflüssige Flüssigkeiten zu schlucken Ja Nein	 0 3 (100,0 %)	 4 (33,3 %) 8 (66,7 %)
Patienten mit Unterstützung bei Ernährung Atmung	 3 (100) 3 (100)	 5 (41,7 %) 2 (17)[a]
SMA-Vorgeschichte in der Familie Ja Nein Unbekannt	 1 (33,3) 2 (66,7) 0	 3 (25,0) 8 (66,7) 1 (8,3)
[a]In den Tabellen im Studienbericht ist teilweise lediglich ein Patient angegeben (entsprechend 8,3 %), der zum Baseline-Zeitpunkt Unterstützung bei der Atmung erhielt. Dabei wurde jedoch ein Patient mit nicht-invasiver Beatmung (BiPAP) falsch kodiert, so dass es sich tatsächlich um 2 Patienten handelt.		

Tabelle 4-56: Charakterisierung der Studienpopulationen (Baseline) – laufende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel[94] (Stand 31. Dezember 2019)

Laufende Studien (teilweise berücksichtigt)			
Charakteristikum	**Baseline-Werte**		
Studie LT-001, Langzeitbeobachtung der Patienten aus Studie CL-101			
	N = 13[a]	**Kohorte 2** **N = 10**	
Alter (Monate) Mittelwert (Min – Max)	36,4 (25,4 – 48,0)	33,7 (25,4 – 46,3)	
Geschlecht m/w (%)	6 (46,2)/7 (53,8)	5 (50,0)/5 (50,0)	
Abstammung Weiß Andere	11 (84,6) 2 (15,4)	9 (90) 1 (10,0)	
Ethnie Nicht hispanisch oder Lateinamerikanisch Hispanisch oder Lateinamerikanisch	12 (92,3) 1 (7,7)	9 (90) 1 (10,0)	
Gewicht (kg) Mittelwert (Min – Max)	12,18 (±1,429)	11,9 (1,34)	
Studie CL-304			
	Kohorte 1 **2 *SMN2*-Kopien** **N = 14**	**Kohorte 2** **3 *SMN2*-Kopien** **N = 15**	**Kohorte 3** **4 *SMN2*-Kopien** **N = 1**
Alter (Tage) Mittelwert (Min – Max)	20,6 8 - 34	28,7 9 - 43	36
Geschlecht m/w (%)	4 (28,6)/ 10 (71,7)	6 (40)/ 9 (60)	1 (100)/ 0 (0)
Gestationsalter (Wochen) Mittelwert (Standardabweichung)	38,2 (1,42)	38,8 (1,47)	39,0
Gewicht (kg), Baseline Mittelwert (Standardabweichung)	3,6 (0,39)	4,1 (0,52)	5,0
Abstammung, n (%) Weiß Andere Schwarz oder afroamerikanisch Asiatisch	 7 (50,0) 3 (21,4) 2 (14,3) 2 (14,3)	 10 (66,7) 2 (13,3) 0 2 (13,3)	 1 (100) 0 0 0

[94] Beschränkung auf Studien im Anwendungsgebiet A mit zulassungskonformer Anwendung von Onasemnogen abeparvovec. Angaben zur Studie CL-102 (intrathekale Administration) erfolgen an dieser Stelle nicht. Für eine Begründung der Berücksichtigung bzw. Nicht-Berücksichtigung der laufenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Ergebnisdarstellung des vorliegenden Dossiers s. Tabelle 4-42.

Laufende Studien (teilweise berücksichtigt)			
Charakteristikum	**Baseline-Werte**		
Amerikanisch-Indianisch oder Ureinwohner von Alaska	0	1 (6,7)	0
Ethnie Nicht Hispanisch oder Lateinamerikanisch Hispanisch oder Lateinamerikanisch	 10 (71,4) 4 (28,6)	 13 (86,7) 2 (13,3)	 1 (100) 0
CHOP-INTEND Mittelwert (Min – Max)	46,1 28 - 57	-	-
SMA-Vorgeschichte in der Familie (Geschwister, Eltern) Ja Nein	 8 (57,1) 6 (42,9)	 10 (66,7) 5 (33,3)	 1 (100) 0
Studie CL-302			
	N = 33 (Rekrutierung abgeschlossen)		
Alter (Tage) Mittelwert (Min – Max)	121,7 (4,1 Monate) 41 – 181		
Geschlecht m/w (%)	14 (42,4)/19 (57,6)		
Gewicht (kg) Mittelwert (Standardabweichung)	5,8 (1,04)		
Gestationsalter (Wochen) Mittelwert (Standardabweichung)	39,1 (1,37)		
CHOP-INTEND Mittelwert (Min – Max)	28,0 (14 – 55)		
SMA-Vorgeschichte in der Familie (Geschwister, Eltern) Ja Nein	 1 (3,0) 32 (97,0)		
Patienten mit Unterstützung bei Ernährung Atmung	 10 (30,3) 9 (27,3)		
Patienten mit Fähigkeit dünnflüssige Flüssigkeiten zu schlucken	31 (93,9)		
[a]Aus der Studie CL-101 wurden 13 Patienten in die Studie LT-001 aufgenommen, 3 aus Kohorte 1 und 10 aus Kohorte 2.			

Tabelle 4-57: Charakterisierung der Studienpopulationen (Baseline) – Kohortenstudien zum natürlichen Verlauf (RPT-806)

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Monate)** **Mittelwert (SD)** **Min - Max**	**Geschlecht m/w (%)**	**Gewicht (kg)**	**Mittleres Alter bei Auftreten der ersten Symptome (Monate)**	**Mittleres Alter bei genetischer Diagnose (Tage)**	**CHOP-INTEND**	**Patienten mit Unterstützung bei**	
								Ernährung	**Atmung**
Patienten, die für den Vergleich mit Patienten in CL-101 geeignet sind (SMA Typ 1, 2 *SMN2*-Kopien, erste Symptome in einem Alter ≤ 6 Monate)									
PNCR	23	29,0 (41,7) 2 - 171	11 (47,8)/12 (52,2)	-	3,0 (1,6) 0,5 – 6	-	24,6 (11,6) 5 – 40	18 (78,2)	12 (52,2)
NeuroNEXT	16	4,1 (1,7) 0 – 6	8 (50)/8 (50)	-	n. a.	-	20,3 (7,3) 10 - 33	7 (43,8)	6 (37,5)

n. a. = not available (keine Angaben vorhanden)
SD = Standardabweichung (= standard deviation); CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disease

Tabelle 4-58: Charakterisierung der Studienpopulationen (Baseline) – Weitere Studien, die den natürlichen Verlauf der Erkrankung SMA Typ 1 untersuchen

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter [a] (Monate)** **Mittelwert (SD)** **Min - Max**	**Alter [a] bei erster Dosis (Monate)** **Mittelwert (SD)** **Min - Max**	**Geschlecht m/w (%)**	**Geburts-gewicht (kg)** **Mittelwert (SD)** **Min - Max**	**Mittleres Alter bei Auftreten der ersten Symptome (Monate)**	**Mittleres Alter bei Diagnose (Tage)**	**CHOP-INTEND[d] MW (SD)**	**Patienten mit Unterstützung[d] bei**	
									Er-nährung	**Atmung**
ENDEAR Schein-intervention unter BSC	41	5,49 (1,618) 0,67 – 7,03	6,03 (1,697) 1,00 – 8,73	17 (41)/ 24 (59)	3,480 (0,741) 2,13 – 6,13	2,4[b] 0,25 – 5	69,6[c] (14 – 210)	28,43 (7,56) Median 28,5 10,5 – 50,5	5 (12 %)	6 (15 %)
Nusinersen	80	4,91 (1,562) 1,07 – 7	5,45 (1,652) 1,73 – 8,07	37 (46)/ 43 (54)	3,281 (0,441) 2,42 – 4,74	2,0[b] 0,25 – 4,5	88,2[c] (0 – 203)	26,63 (8,13)	7 (9 %)	21 (26 %)
Finkel et al. 2014b	7	Median: 4,4	-	n. a.	n. a.	n. a.	84,9	n. a.	n. a.	n. a.

		1,8 – 7,9					(17 – 182)			

n. a. = not available (keine Angaben vorhanden)

[a]Angaben aus dem Nusinersen-Dossier bzw. der Publikation von Finkel et al. 2017, dort in Tagen angegeben, für die Angabe der Monate wurde durch 30 geteilt.

[b]Angaben aus dem Nusinersen-Dossier, dort in Wochen angegeben, für die Angabe der Monate wurde durch 4 geteilt.

[c]Angaben aus dem Nusinersen-Dossier, dort in Wochen angegeben, für die Angabe in Tagen wurde mit 7 multipliziert.

[d]Angaben aus der Publikation von Finkel et al. 2017

BSC = Best supportive care; SD = Standardabweichung (= standard deviation); CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disease

4.3.2.3.2.1.1 CL-303 und CL-101 (abgeschlossene Studien)

Der Zulassungsantrag für ZOLGENSMA® (Onasemnogen-Abeparvovec) wurde im Oktober 2018 eingereicht. Abgesehen von der Studie CL-101 war zu diesem Zeitpunkt keine Studien abgeschlossen, die Patienten für die Studie CL-303 waren jedoch bereits fertig rekrutiert. Zur letzten Aktualisierung der Daten für die europäische Zulassung war zusätzlich die Studie CL-303 abgeschlossen (der Datenbankschluss erfolgte am 12. Dezember 2019). Die Charakteristika der Patienten sind in den Studien CL-101 und CL-303 sehr ähnlich. Dies entspricht der Erwartung, da dem Studieneinschluss vergleichbare Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde liegen (s. Anhang 4-E). Beide Studien untersuchen ein Patientenkollektiv mit SMA Typ 1 mit biallelischer Deletion von *SMN1*, 2 *SMN2*-Kopien und einem Symptombeginn in einem Alter < 6 Monate. In beide Studien sind sowohl männliche als auch weibliche Patienten eingeschlossen, mit leicht mehr weiblichen Patienten. Das mittlere Gewicht der Patienten in Kohorte 2 der Studie CL-101 sowie in CL-303 betrug zu Studienbeginn jeweils knapp unter 6 kg und der mittlere CHOP-INTEND-Wert lag bei ca. 30 Punkten (28 bzw. 32 Punkte).

CL-303, STR1VE-US

CL-303 ist die zum Zeitpunkt der Zulassung von Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA) abgeschlossene Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Onasemnogen-Abeparvovec. CL-303 stellt die für die EMA-Zulassung pivotale Studie dar. Das Arzneimittel wird als einmalige intravenöse Infusion bei Patienten mit SMA Typ 1 angewendet, die entweder eine oder zwei *SMN2*-Kopien besitzen (alle final eingeschlossenen Patienten hatten 2 SMN2-Kopien). Bis zu ca. 20 Patienten in einem Alter von < 6 Monaten zum Zeitpunkt des Gentransfers sollten in die Studie eingeschlossen werden. Die Studie umfasst drei Phasen: Screening, Gentransfer und Follow-Up (Abbildung 4-10).

Zum Zeitpunkt der Zusammenstellung der Daten für den Zulassungsantrag (Juni 2018) war die Rekrutierung der Patienten für die Studie bereits abgeschlossen, 22 Patienten wurden eingeschlossen. Erste Daten der behandelten Patienten wurden in den Zulassungsantrag integriert. Alle Patienten konnten zum Baseline-Zeitpunkt dünnflüssige Flüssigkeiten schlucken und waren nicht auf nicht-orale Unterstützung bei der Ernährung angewiesen.

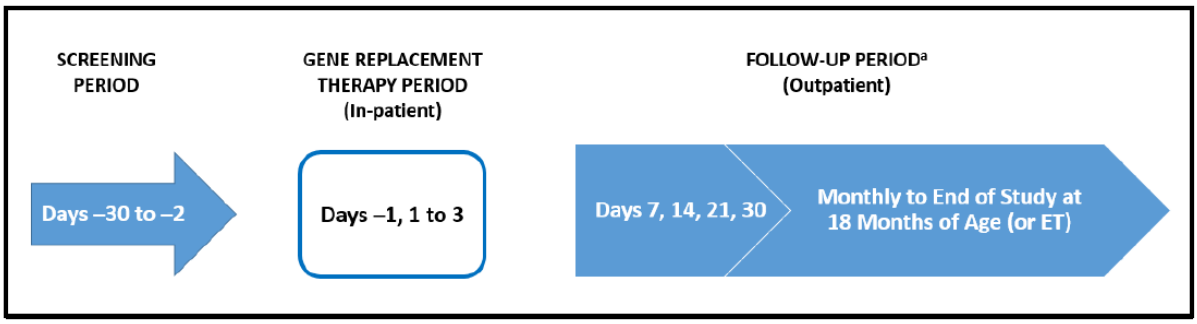


Abbildung 4-10: Studiendesign CL-303

Die Patientencharakteristika der Studie CL-303 sind den Patientencharakteristika der Studie CL-101 sehr ähnlich (s. Tabelle 4-55), was auf die sehr ähnlichen Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zurückzuführen ist. Alle eingeschlossenen Patienten der beiden Studien waren in einem Alter von weniger als 6 Monaten symptomatisch, alle Patienten hatten eine genetische bestätigte Diagnose von SMA (biallelische Deletion von *SMN1*), zwei *SMN2*-Kopien sowie keinen genetischen Modifikator. Der Großteil der Patienten in den beiden Studien war weiß, mit einer größeren Diversität in Studie CL-303.

CL-101

Bei der Studie CL-101 handelt es sich um eine offene, monozentrische, Phase-I-Dosiseskalationsstudie mit dem Ziel, die Sicherheit und Wirksamkeit von Onasemnogen-Abeparvovec in bis zu 15 Patienten mit SMA Typ 1 zu untersuchen. Die Studie umfasste eine Screening-Phase von bis zu 30 Tagen, eine stationäre Aufnahme für die Dosierung (bis zu 3 Tage), sowie einen zweijähriger Follow-Up-Zeitraum für die Bewertung der Sicherheit. Patienten hatten im Anschluss die Möglichkeit in Studie LT-001 (Langzeitbeobachtung, s. Abschnitt 4.3.2.3.2.1.2) einzutreten. Während der Screening-Phase wurden die Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, ausgewählt. Die Patienten erhielten dann eine einzige intravenöse Infusion (Tag 0). Während der ersten 2 Jahre (Safety-Follow-Up) wurden an den Tagen 7, 14, 21, 30 gefolgt von monatlichen Terminen Follow-Up-Visiten durchgeführt.

In der Studie wurden final zwei verschiedene Kohorten mit unterschiedlichen Dosierungen beobachtet: Die Patienten in Kohorte 1 wurden mit einer niedrigen Dosierung von 6,7 x 10^{13} vg/kg behandelt. Die höhere Dosierung von 2,0 x 10^{14} vg/kg (bzw. 1,1 x 10^{14} vg/kg) entspricht der therapeutischen Dosierung und einer fachinformations-konformen Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec[95].

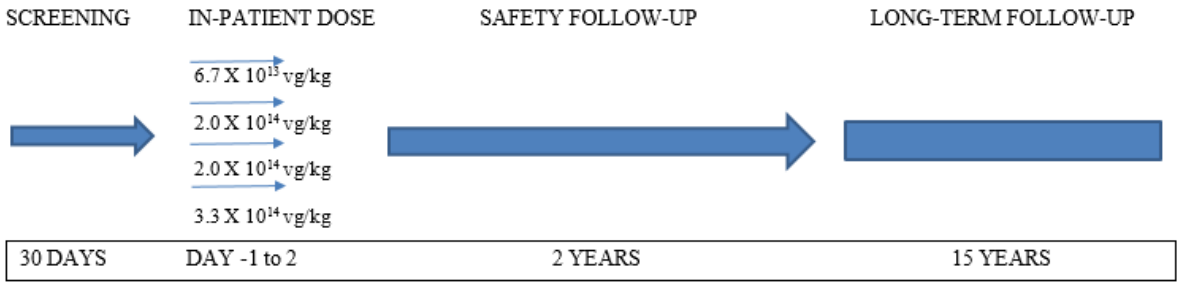


Abbildung 4-11: Studiendesign von CL-101, sowie LT-001 (Long-Term Follow-up)

Die Studie wurde mit potenziell vier verschiedenen Kohorten (sequenziell) geplant:

- Kohorte 1 (niedrige Dosis): 6,7 x 10^{13} vg/kg (3 Patienten)

[95] Die Angabe in der Fachinformation von 1,1 x 10^{14} vg/kg entspricht der in der Studie CL-101 verwendeten therapeutischen Dosierung. Die beiden verschiedenen Konzentrationsangaben beziehen sich ausschließlich auf eine unterschiedliche Messmethode (qPCR vs. ddPCR).

- Kohorte 2A (mittlere Dosis): 2,0 x 10^{14} vg/kg[96] (3 Patienten)
- Kohorte 2B (mittlere Dosis): 2,0 x 10^{14} vg/kg[97] (3 Patienten)
- Kohorte 3 (hohe Dosis): 3,3 x 10^{14} vg/kg (3 Patienten)

Insgesamt wurden in die Studie neun weibliche und sechs männliche Patienten in einem mittleren Alter von ca. 4 Monaten eingeschlossen. Die Studienpopulation umfasste Patienten mit einer definitiven Diagnose SMA Typ 1 basierend sowohl auf klinischer Diagnose (Symptom-beginn in einem Alter < 3 Monate) als auch auf dem Genotyp (biallelische Deletion von *SMN1*, 2 Kopien *SMN2* (ohne genetischen Modifikator c.859G>C)). Zum Baseline-Zeitpunkt konnten 4 Patienten (26,7 %) dünnflüssige Flüssigkeiten schlucken (alle aus Kohorte 2), 8 (53,3 %) benötigten non-orale Unterstützung bei der Nahrungsaufnahme. 5 Patienten waren zum Zeitpunkt der Aufnahme in der Studie auf invasive oder nicht-invasive Unterstützung bei der Atmung angewiesen.

Es wurden 3 Patienten mit der niedrigen (subtherapeutischen) Dosis von 6,7 x 10^{13} vg/kg behandelt (Kohorte 1). Die 3 Patienten in Kohorte 1 waren zum Zeitpunkt des Gentransfers im Mittel etwas älter als die Patienten in Kohorte 2 (6,3 Monate) und benötigten alle bereits zum Baseline-Zeitpunkt unterstützende Maßnahmen zur Ernährung und bei der Atmung (s. Angaben in Tabelle 4-55). Die Patienten in Kohorte 1 haben im Verlauf der Studie keine wesentlichen motorischen Meilensteine erreicht, es konnte jedoch eine Stabilisierung des Krankheitszustands und eine Zunahme der CHOP-INTEND-Werte beobachtet werden. Alle Patienten sind 2 Jahre nach Gentransfer noch am Leben und in die Langzeitstudie LT-001 aufgenommen worden (Details zu diesen Patienten in [102])

12 Patienten wurden mit der zugelassenen Dosierung von 2,0 x 10^{14} vg/kg (bzw. 1,1 x 10^{14} vg/kg) behandelt. Diese Studienpopulation (Kohorte 2) stellt somit die für die Nutzenbewertung relevante Population dar. Das mittlere Alter bei Auftreten der ersten Symptome betrug in Kohorte 2 1,4 Monate (Spanne 0 – 3 Monate). Eine kürzlich veröffentlichte Studie zum natürlichen Verlauf der Erkrankung ergab ein medianes Alter von 1,2 Monaten bei Symptombeginn mit einer Spanne von 0 bis 4 Monaten [3]. Diese Beobachtungen stimmen mit der Patientenpopulation in CL-101 gut überein.

4.3.2.3.2.1.2 Laufende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Langzeitbeobachtung der Patienten aus CL-101 in LT-001 sowie laufende Phase-III-Studien)

Neben der schon damals abgeschlossenen Studie CL-101 umfasst der Zulassungsantrag von Oktober 2018 Daten der Studien LT-001, CL-303, CL-304 und CL-102, von denen in CL-102 Onasemnogen-Abeparvovec nicht zulassungskonform appliziert wurde (intrathekal). Die Studie CL-303 ist zum Zeitpunkt der Zulassung bereits abgeschlossen (s. 4.3.2.3.2.1.1). Bei der

[96] = 1,1 x 10^{14} vg/kg
[97] = 1,1 x 10^{14} vg/kg

Studie LT-001 handelt es sich um eine Langzeit-Beobachtungsstudie, in die Patienten aus der Studie CL-101 aufgenommen werden konnten, neue Patienten wurden für diese Studie nicht rekrutiert. Zusätzlich zu den im Oktober 2018 eingereichten Daten war die Rekrutierung für die Studie CL-302 begonnen, für die bei Einreichung des Zulassungsantrags jedoch noch keine Daten vorlagen.

Für die Studie CL-302 wurde eine den Patientenkollektiven von CL-101 und CL-303 vergleichbare Studienpopulation erwartet, da für diese Studien vergleichbare Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt wurden. Die Rekrutierung war zum Datenschnitt vom Mai 2019 bereits abgeschlossen (33 Patienten, von denen 32 die ITT-Kriterien erfüllen). Ergebnisse dieser Patienten wurden im Lauf des Zulassungsverfahrens nachgereicht, die Patientenpopulation ist Kohorte 2 der Studie CL-101 tatsächlich ähnlich (s. Tabelle 4-55). Leicht abweichende Patientencharakteristika liegen im Gegensatz dazu für die Studie CL-304 vor, da in diese Studie Patienten zu einem früheren Zeitpunkt und vor dem Auftreten krankheitsspezifischer Symptome eingeschlossen wurden. Die Rekrutierung der Studie CL-304 wurde im November 2019 abgeschlossen, es wurden insgesamt 30 Patienten eingeschlossen (14 Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien, 15 Patienten mit 3 *SMN2*-Kopien und 1 Patient mit 4 *SMN2*-Kopien[98]).

Im Folgenden werden die im Anwendungsgebiet SMA laufenden Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec (intravenöse Anwendung) kurz vorgestellt.

LT-001

LT-001 ist eine Langzeit-Beobachtungsstudie. Patienten, die in CL-101 untersucht wurden, können für bis zu 15 Jahre weiter beobachtet werden. Das primäre Ziel der Studie ist die Bewertung der Langzeitsicherheit von Onasemnogen-Abeparvovec. Die Studie besteht aus einer initialen Phase von 5 Jahren, in der die Patienten jährlich begutachtet werden, gefolgt von einer 10 Jahre dauernden Beobachtungsphase. Das Design ist in Abbildung 4-11 dargestellt.

CL-302, STR1VE-EU

CL-302 ist eine Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Onasemnogen-Abeparvovec als einmalige intravenöse Infusion bei Patienten mit SMA Typ 1 mit einer oder zwei *SMN2*-Kopien. Ca. 30 Patienten in einem Alter von < 6 Monaten zum Zeitpunkt des Gentransfers werden in die Studie eingeschlossen. Die Studie umfasst drei Phasen: Screening, Gentransfer und Follow-Up (Abbildung 4-12).

Zum Zeitpunkt der Zusammenstellung der Daten für den Zulassungsantrag (Sommer 2018) waren noch keine Daten aus der Studie CL-302 verfügbar, so dass auch keine Ergebnisse dieser Studie als Basis für die Einreichung der Zulassungsunterlagen herangezogen werden konnten.

[98] Der Patient mit 4 *SMN2*-Kopien wurde ursprünglich in Kohorte 2 eingeschlossen, später wurde die *SMN2*-Kopienzahl jedoch auf 4 bestimmt. Der Patient ist weder Teil der Kohorte 2, noch der ITT-Population, wird in der Sicherheitspopulation jedoch mit berücksichtigt.

Während des laufenden Zulassungsverfahrens wurde am 08. März 2019, am 31. Mai 2019 und am 31. Dezember 2019 jeweils ein Datenschnitt durchgeführt und die bestehenden Zulassungsunterlagen unter Berücksichtigung dieser Daten aktualisiert. Für die finale Zulassungsentscheidung liegen erste Daten aus der Studie CL-302 vor.

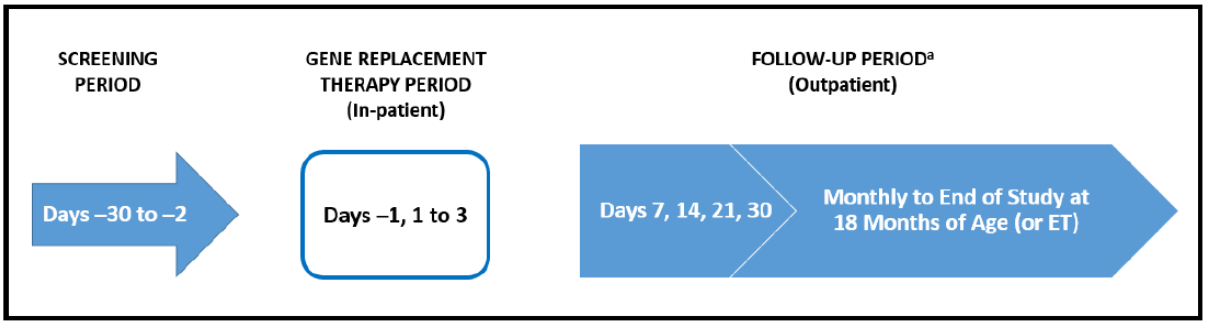


Abbildung 4-12: Studiendesign CL-302

CL-304, SPR1NT

CL-304 ist eine einarmige Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Onasemnogen-Abeparvovec als einmalige intravenöse Infusion bei SMA-Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings frei von krankheitsspezifischen SMA-Symptomen waren (z. B. Hypotonie). Geeignete Patienten mussten eine bestätigte genetische SMA-Diagnose haben, definiert als biallelische Deletion von *SMN1* und 2 oder 3 *SMN2*-Kopien[99]. Patienten mit c.859G>C-Mutation können eingeschlossen werden, werden aber nicht in die Wirksamkeits-Analyse-Population eingeschlossen.

Die Studie umfasst drei Phasen: Screening, Gentransfer und Follow-Up, je nach Anzahl der *SMN2*-Kopien ist das letzte Follow-Up für den Zeitpunkt geplant, wenn die Patienten ein Alter von 18 oder 24 Monaten erreicht haben (Abbildung 4-13 und Abbildung 4-14).

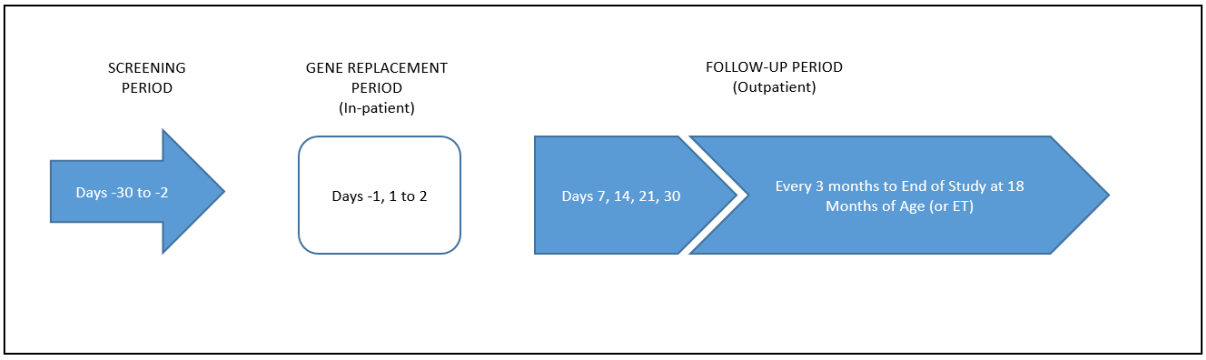


Abbildung 4-13: Studiendesign CL-304 (Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien)

[99] Nach einem Protokoll-Amendment wurde die ursprüngliche Rekrutierung von Patienten mit 4 *SMN2*-Kopien eingestellt.

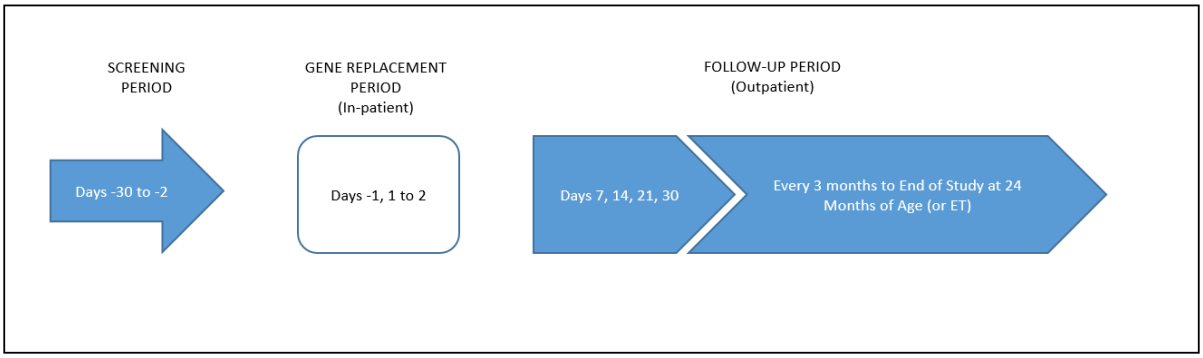


Abbildung 4-14: Studiendesign CL-304 (Patienten mit 3 *SMN2*-Kopien)

4.3.2.3.2.1.3 PNCR und NeuroNEXT

Die Studien des pharmazeutischen Unternehmers CL-302, CL303 und CL-304 sind prospektiv so geplant, dass für wesentliche Endpunkte Vergleiche mit den Studien zum natürlichen Verlauf (v. a. PNCR-Studie, Finkel et al. 2014a [3]) möglich sind. Ergebnisse der PNCR-Studie [3], sowie der NeuroNEXT-Studie, die 2017 veröffentlicht wurden (Kolb et al. [22, 23]), werden sowohl in den zur Zulassung eingereichten Unterlagen als auch im vorliegenden Dossier als Kontrollgruppe für die Ergebnisse der Studie CL-101 berücksichtigt.

Das durchgeführte Studienprogramm für den Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Onasemnogen-Abeparvovec und das geplante Heranziehen historischer Kontrollen wurden im Beratungsgespräch mit dem G-BA adressiert, da es sich um eine besondere Studiensituation handelt. Der G-BA hat im Rahmen der Beratung darauf hingewiesen, dass in einem solchen Fall folgende Punkte zu beachten sind [19]:

- Eine hinreichende Übereinstimmung der Charakteristika der betrachteten Studienpopulation mit der Zielpopulation.
- Vollständigkeit der Information und der Daten.
- Information über die Methodik sind darzulegen.

Die Übereinstimmung der Charakteristika der betrachteten Studienpopulationen wird in den folgenden Abschnitten diskutiert. Zur Überprüfung der Vollständigkeit der Information und der Daten wurde eine systematische Recherche durchgeführt, deren Ergebnisse in 4.3.2.3.1.5.2 berichtet werden. Die zugehörigen Suchstrategien sind in den Anhängen Anhang 4-A und Anhang 4-B dokumentiert. Informationen über die verwendete Methodik sind in Abschnitt 4.2 („Methodik“) integriert.

PNCR (Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network for SMA)-Studie

Die PNCR-Studie wurde von Finkel et al. veröffentlicht [3]. Ziel der Studie war, die klinischen Charakteristika und den Verlauf der SMA Typ 1 zu untersuchen. Die Datenbasis für die Studie lieferten 337 SMA-Patienten an drei großen medizinischen Zentren mit bedeutsamer Expertise in der Behandlung der SMA. In die Studie wurde sowohl bereits in den teilnehmenden

Studienzentren behandelte Patienten eingeschlossen als auch neue Patienten rekrutiert. Insgesamt wurden 34 Patienten mit SMA Typ 1 eingeschlossen (18 mit Typ 1 B und 16 mit Typ 1C, s. Abbildung 4-15) [3] und der natürliche Verlauf der Erkrankung beobachtet. Studienvisiten erfolgten zur Baseline, in den Monaten 2, 4, 6, 9 und 12, sowie alle 6 Monate im Anschluss. Von den 23 Patienten mit biallelischer Deletion von *SMN1* und 2 *SMN2*-Kopien, deren Krankheitscharakteristika den in CL-101 eingeschlossenen Patienten entsprechen, waren fast alle (92 %) in einem Alter von 20 Monaten entweder verstorben oder unter dauerhafter Beatmung[100], 50 % der Patienten erreichten diesen Überlebensendpunkt in einem Alter von 10,5 Monaten.

Das Alter, in dem der kombinierte Überlebensendpunkt (Tod oder dauerhafte Beatmung) erreicht wurde, war in der Studie unabhängig vom Alter der Patienten, korrelierte jedoch mit der Anzahl an *SMN2*-Kopien. Zum Vergleich des natürlichen Verlaufs der Erkrankung mit der Studienpopulation von CL-101 wurde dementsprechend aus dem Datenset eine Patientenpopulation mit den folgenden Charakteristika definiert (Abbildung 4-15):

- Alter zu Beginn der Symptome: ≤ 6 Monate
- Biallelische Deletion von *SMN1*
- Zwei Kopien *SMN2*
- Daten zum Studieneinschluss liegen vor

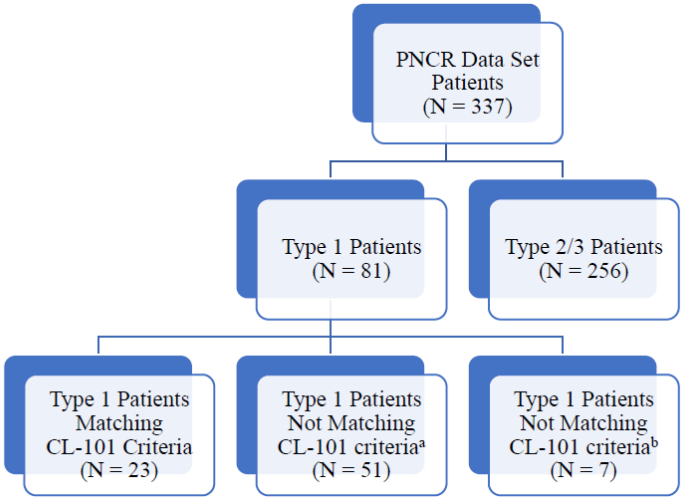


Abbildung 4-15: Patienten im PNCR-Datensatz (a: Patienten mit *SMN2*-Kopienzahl ungleich 2; b: Alter bei Symptombeginn > 6 Monate oder Alter bei Diagnose > 24 Monate[101])

[100] Dauerhafte Beatmung definiert als ≥ 16 h Beatmung pro Tag für mind. 2 Wochen in Abwesenheit einer akuten, reversiblen Erkrankung

[101] Patienten mit einem weniger schweren Phänotyp aufgrund des genetischen Modifikationsfaktors c.859G>C wurden für den Vergleich nicht ausgeschlossen, weil das Vorhandensein dieses Markers in der PNCR-Studie nicht untersucht wurde.

Die Patientencharakteristika der ausgewählten Patienten entsprechen der Zielpopulation von Onasemnogen-Abeparvovec, eine hinreichende Ähnlichkeit der Populationen ist gegeben. Unterschiede bestehen in Bezug auf das Alter bei Einschluss in die Studie und das Alter bei Auftreten der ersten Symptome. In der CL-101-Population sind ausschließlich Patienten eingeschlossen, deren erste Symptome in einem Alter ≤ 3 Monate aufgetreten sind, dies war in der PNCR-Kohorte nur bei ca. der Hälfte der Patienten der Fall. In der PNCR-Studie waren die ausgewählten Patienten mit im Mittel 29,0 Monaten (2 – 171 Monate) älter als in der Studie CL-101 (3,4 Monate; 0,9 – 7,9), da sowohl bereits behandelte Patienten als auch neu diagnostizierte Patienten rekrutiert wurden. Entsprechend dem höheren Alter sind bei Einschluss in die Studie bereits mehr Patienten auf unterstützende Maßnahmen in Bezug auf Atmung und Ernährung angewiesen. Der Beginn unterstützender Maßnahmen erfolgte bei den Patienten in der PNCR-Studie oftmals bereits vor Einschluss in die Studie. Für einen adäquateren Vergleich der Patientenpopulation kann die Notwendigkeit von ventilatorischer Unterstützung der PNCR-Patienten in einem Alter von 6 Monaten herangezogen werden. In einem Alter von 6 Monaten benötigten in der PNCR-Population lediglich 2 Patienten (8,7 %) ventilatorische Unterstützung [47]. Informationen zu nicht-oraler Ernährung im Alter von 6 Monaten liegen für die PNCR-Population nicht vor.

Aufgrund des späteren Auftretens der ersten Symptome, keines Ausschlusses von Patienten mit c.859G>C und der Verzerrung in Richtung weniger schwerer Fälle wegen der Rekrutierung auch bereits bestehender Patienten, handelt es sich bei der PNCR-Kohorte im Mittel eher um Patienten mit einer weniger schweren Form der Erkrankung als bei den Patienten in CL-101. Ein Vergleich der Wirksamkeitsparameter stellt somit eine Verzerrung zuungunsten von Onasemnogen-Abeparvovec dar.

Die Daten der Patienten wurden AveXis von den Studienverantwortlichen zur Verfügung gestellt. Alle patientenrelevanten Endpunkte, die für die Bewertung von Onasemnogen-Abeparvovec herangezogen wurden und für die vergleichbare Daten aus der PNCR-Studie vorliegen, wurden ausgewertet und sind im Dossier dargelegt.

NeuroNEXT (National Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials)-Studie

Die NeuroNEXT Studie wurde von Kolb et al. veröffentlicht [22, 23]. Es handelt sich um eine prospektive, longitudinale Studie zum natürlichen Verlauf der SMA mit gesunden Kontrollen. Die Rekrutierung umfasste ausschließlich Kinder in einem Alter von < 6 Monaten. Die Diagnose SMA wurde entweder von Studienärzten oder behandelnden Neurologen vorgenommen und vor Aufnahme in die Studie durch Gentest bestätigt. Asymptomatische Patienten mit Gentest vor Screening waren zugelassen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit mehr als 12 Stunden ventilatorischer Unterstützung/Tag, einer relevanten Komorbidität oder solche, die gleichzeitig an einer Interventionsstudie teilnahmen. In der Studie wurden 26 Kinder mit SMA Typ 1 untersucht, 16 davon hatten 2 *SMN2*-Kopien (Abbildung 4-16).

Zur Bewertung der motorischen Funktion wurde der CHOP INTEND herangezogen. Eine Bewertung wurde vor dem Erreichen eines Alters von 6 Monaten durchgeführt und im Anschluss dann in einem Alter von 6, 9, 12, 18 und 24 Monaten. Unter Ausschluss der

Patienten, die mehr als 2 *SMN2*-Kopien aufwiesen, wurde ein medianes Überleben von 8 Monaten beobachtet. „Überleben“ war in der NeuroNEXT-Studie definiert als das Alter zum Zeitpunkt des Todes oder des Bedarfs an dauerhafter ventilatorischer Unterstützung im Sinne einer Intubation[102].

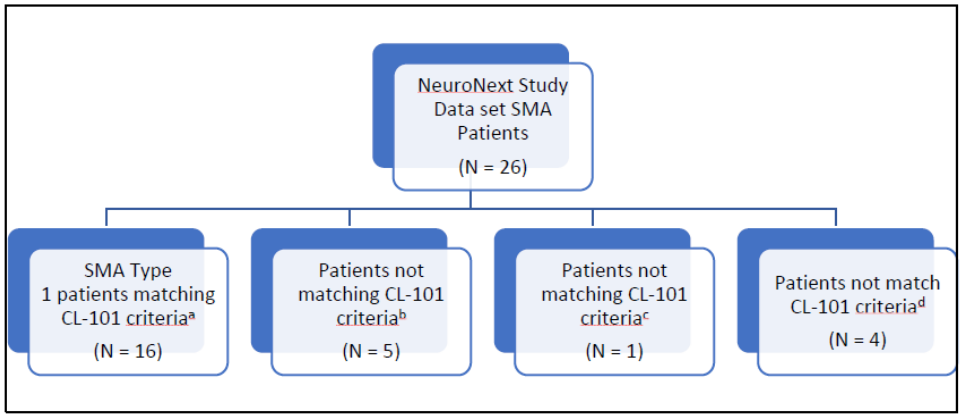


Abbildung 4-16: Patienten im NeuroNEXT-Datensatz (a: 2 *SMN2*-Kopien; b: 3 *SMN2*-Kopien; c: 4 *SMN2*-Kopien; d: keine Information zur *SMN2*-Kopienzahl)

Eine zu den Einschlusskriterien der Studie CL-101 passende Patientenpopulation wurde aus dem NeuroNEXT-Datenset generiert, die die folgenden Kriterien erfüllt:

- Biallelische Deletion von *SMN1*
- Zwei Kopien *SMN2*
- Abwesenheit von c.859G>C

Die Patientencharakteristika der ausgewählten Patienten entsprechen der Zielpopulation von Onasemnogen-Abeparvovec und der Studienpopulation der Studie CL-101, eine hinreichende Ähnlichkeit der Populationen ist gegeben. Angaben zum genauen Alter bei Symptombeginn liegen für die Patienten der NeuroNEXT-Studie nicht vor, das mittlere Alter bei Einschluss in die Studie betrug jedoch 4,1 Monate (0 – 6) und ist damit in guter Übereinstimmung mit den entsprechenden Daten aus der Studie CL-101 (3,4 Monate; 0,9 – 7,9). Der Anteil mit non-oraler Ernährungsunterstützung war zur Baseline in den beiden Studien mit 43,8 % (NeuroNEXT) gegenüber 42 % (CL-101) ebenfalls vergleichbar. Der mittlere CHOP-INTEND-Wert war in der NeuroNEXT-Studie mit 20,3 Punkten im Vergleich zu 28 Punkten in CL-101 etwas niedriger, der Anteil der Patienten mit Unterstützung bei der Atmung mit 37,5 % (gegenüber 17 %) etwas höher. Im Großen und Ganzen sind die Patientenpopulationen als vergleichbar

[102] Dauerhafte Beatmung war in dieser Studie definiert als Intubation, dauerhafte nicht-invasive Beatmung ist bei dieser Definition des Endpunkts nicht eingeschlossen. Der Überlebensendpunkt, so wie dieser in der Studie CL-101 erhoben wurde (Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung, definiert als mind. 16 Stunden Beatmung/Tag für mindestens 14 aufeinanderfolgende Tage) wurde in der NeuroNEXT-Studie nicht erhoben.

einzustufen. Unterschiede müssen ggf. bei der Interpretation der Ergebnisse einzelner Endpunkte berücksichtigt werden.

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Studien PNCR und NeuroNEXT, die der Zulassungsbehörde vorgelegt wurden (Bericht RPT-806) [47]

Endpunkt	**PNCR N = 23**	**NeuroNEXT N = 16**
Gesamtmortalität – 14 Monate	7 (30,4 %)	7 (43,8 %)
Alter zum Zeitpunkt des Todes (Monate)		
Mittelwert (SD)	7,7 (3,5)	7,9 (3,1)
Median (Min – Max)	7,0 (3,0 – 12,0)	7,0 (4,0 – 13,0)
Tod oder dauerhafte Beatmung – 14 Monate	16 (69,6 %)	8 (50,0 %)
Alter zum Zeitpunkt des Ereignisses		
Mittelwert (SD)	8,8 (3,3)	7,7 (2,3)
Median (Min – Max)	8,5 (2,0 – 14,0)	6,8 (4,2 – 12,8)
Gesamtmortalität – Alle Daten	11 (47,8)	8 (50,0)
Alter zum Zeitpunkt des Todes (Monate)		
Mittelwert (SD)	33,1 (53,1)	8,9 (4,1)
Median (Min – Max)	12,0 (3,0 – 176,0)	7,0 (4,0 – 16,0)
Tod oder dauerhafte Beatmung – Alle Daten	18 (78,3)	10 (62,5)
Alter zum Zeitpunkt des Ereignisses		
Mittelwert (SD)	9,8 (4,4)	9,6 (4,8)
Median (Min – Max)	9,5 (2,0 – 20,0)	7,1 (4,2 – 18,3)
Tracheostomie oder dauerhafte nicht-invasive Beatmung (≥ 16 Stunden/Tage und ≥ 14 aufeinanderfolgende Tage), n (%)	13 (56,5 %)	-
Erreichtes Alter		
Mittelwert (SD)	10,2 (4,9)	-
Median (Min – Max)	10,0 (2,0 – 20,0)	-
Intubation	-	2 (12,5 %)
Erreichtes Alter (Monate)		
Mittelwert (SD)	-	12,1 (8,8)
Median (Min – Max)	-	12,1 (5,9 – 18,3)
Motorische Meilensteine		
Freies Sitzen ≥ 10 Sekunden	0	0
Freies Sitzen ≥ 10 Sekunden	0	0
Freies Stehen	0	0
Freies Gehen	0	0

Endpunkt	PNCR N = 23	NeuroNEXT N = 16
Erreichen eines CHOP-INTEND-Wertes von ≥ 40 in einem Alter ≥ 6 Monate	1 (4,3 %)	0
CHOP INTEND, Veränderung pro Monat (SE)	-	-2,15 (0,763)
CHOP INTEND, Veränderung insgesamt (SE)	-	-9,50 (2,701)

4.3.2.3.2.1.4 Weitere Studien, die den natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 abbilden

ENDEAR

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurde mit der Studie ENDEAR eine weitere Studie identifiziert, von der ein Studienarm (Scheinintervention unter BSC („sham control"), im Folgenden „ENDEAR(BSC)") für den Vergleich der Ergebnisse der Studie CL-101 herangezogen werden kann. Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, in der Nusinersen mit BSC verglichen wird. Ausgewählte wesentliche Einschlusskriterien sind [18, 31, 104]:

- Homozygote Deletion oder homozygote Mutation des *SMN1*-Gens
- Erste Symptome in einem Alter von ≤ 6 Monaten
- 2 *SMN2*-Kopien
- Adäquate Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr (mit oder ohne Gastrostomie) nach Einschätzung des Prüfarztes

Damit ist in die Studie ENDEAR prospektiv eine Patientenpopulation eingeschlossen, die sich entsprechend der Einschlusskriterien mit der in die Studie CL-101 eingeschlossenen Patientenpopulation vergleichen lässt. Das mittlere Alter bei der ersten Anwendung liegt bei den Patienten der eingeschlossenen Population mit 6,03 Monaten über dem mittleren Alter der CL-101 Patienten in Kohorte 2 (3,4 Monate bei Gentransfer), die Spanne ist mit 1,00 – 8,73 im Vergleich zu 0,9 – 7,9 jedoch ähnlich. Das Alter bei Auftreten der ersten Symptome ist dahingegen in Kohorte CL-101 mit im Mittel 1,4 Monaten niedriger als bei den Patienten in der ENDEAR-BSC-Gruppe, wo dieses bei 2,4 Monaten lag. Die Patienten in der CL-101-Studie zeigten also im Mittel in einem früheren Alter bereits Symptome. Insgesamt werden die Patientenkollektive für einen Vergleich als hinreichend ähnlich eingeschätzt, die mittleren CHOP-INTEND-Werte zur Baseline liegen in beiden Studien bei ca. 28 Punkten (28,5 in ENDEAR und 28 in CL-101) und damit in einem vergleichbaren Bereich.

Die Studie ENDEAR wurde vom G-BA zur frühen Nutzenbewertung von Nusinersen herangezogen, Ergebnisse der Studie sind dementsprechend auch im Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA dargestellt [106] (Tabelle 4-60).

Tabelle 4-60: Ergebnisse der Studie ENDEAR– im G-BA-Beschluss dargestellte Ereignisraten[103] [106]

ENDEAR						
	BSC (Scheinintervention)			**Nusinersen**		
	N	**n (%)**	**Median [95 %- KI] (Wochen)**	**N**	**n (%)**	**Median [95 %- KI] (Wochen)**
Mortalität						
Zeit bis zum Tod	41	16 (39)	n. a. [23,1; n. a.]	80	13 (16)	n. a. [n. a.; n. a.]
Morbidität						
Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung	41	28 (68)	22,6 [13,6; 31,3]	80	31 (39)	n. a. [36,3; n. a.]
Zeit bis zur dauerhaften Beatmung	41	13 (32)	n. a. [22,6; n. a.]	80	18 (23)	n. a. [n. a.; n. a.]
	N	**n**	**MW (SD)**	**N**	**n**	**MW (SD)**
Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2) von Baseline zu Tag 183, 302 oder 394[a,b]	41	41	-0,17 (1,26)	80	80	3,43 (4,12)
Veränderung des CHOP-INTEND-Wertes von Baseline zu Tag 183, 302 oder 394[a]	41	41	-9,20 (8,73)	80	80	9,46 (8,41)
	N	**n**	**MW (SD)**	**N**	**n**	**MW (SD)**
Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse	41	117	2,9 (2,93)	80	238	3,0 (3,28)
Häufigkeit Hospitalisierungen	41	119	2,9 (2,29)	80	264	3,3 (2,75)
Nebenwirkungen						
	N	**n (%)**		**N**	**n (%)**	
UE gesamt	41	40 (98)		80	77 (96)	
UE mild	41	1 (2)		80	7 (9)	
UE moderat oder schwer	41	39 (95)		80	70 (88)	
UE schwer	41	33 (80)		80	45 (56)	
UE schwerwiegend	41	39 (95)		80	61 (76)	
Therapieabbruch wegen UE	41	16 (39)		80	13 (16)	

[a]Ohne Angabe des statistischen Modells
[b]Der HINE-Score wurde in den Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec nicht erhoben. Daher erfolgt im Dossier kein Vergleich der absoluten Werte. Die aus dem HINE ableitbaren erreichten motorischen Meilensteine („Freies Sitzen“) werden jedoch verglichen.

[103] Für die aus den dargestellten Ereignisraten resultierenden Effektschätzer s. [106]

Dadurch, dass Nusinersen ein Wirkstoff ist, der bereits vom G-BA einer frühen Nutzenbewertung unterworfen wurde, liegen zur Studie ENDEAR verschiedene Datenquellen vor (Tabelle 4-62), von denen in der vorliegenden Bewertung maßgeblich das Dossier der Biogen GmbH, die Publikation von Finkel et al. sowie Beschluss und Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA herangezogen werden. Die in den verschiedenen Quellen angegebenen Ergebnisse stimmen überein, wobei der G-BA die ITT-Population darstellt, die Publikation von Finkel et al. die ES-Population (Efficacy Set) heranzieht und in Modul 4 des Herstellers beide Populationen dargestellt sind.

Ergebnisse zu den erreichten motorischen Meilensteinen sind im G-BA-Beschluss nicht explizit genannt, auf die Ergebnisse (22 % mit Kopfkontrolle, 8 %, die den Meilenstein freies Sitzen, und 1 %, die freies Stehen erreichen) wird vom G-BA jedoch in der mündlichen Anhörung eingegangen [107]. Die Ergebnisse sind in der Studienpublikation bzw. der zusätzlichen Information („Supporting Information“) veröffentlicht [31].

Tabelle 4-61: Ergänzende Angaben aus der Studienpublikation [31] und dem Herstellerdossier [104]

	BSC (Scheinintervention)		**Nusinersen**	
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**
Morbidität				
Zusätzliche Angaben zu motorischen Meilensteinen (Quelle: mündliche Anhörung, Studienpublikation [31, 107])				
Erreichen motorischer Meilensteine	37 (ES)		73 (ES)	
Kopfkontrolle		0		16 (22)
Rollen		0		7 (10)
Freies Sitzen		0		6 (8)
Stehen mit Unterstützung		0		1 (1)
Zusätzliche Angaben zu ventilatorischer Unterstützung (Quelle: Modul 4 des Herstellerdossiers [104])				
Patienten ohne ventilatorische Unterstützung*	41 (ITT)	1 (2,4 %)	80 (ITT)	15 (25 %)
Zusätzliche Angaben zu CHOP-INTEND-Werten (Quelle: Modul 4 des Herstellerdossiers [104])				
CHOP-INTEND-Responder (Verbesserung um ≥ 4 Punkte)	37 (ES)	1 (2,7 %)	73 (ES)	52 (71 %)
Zusätzliche Angaben zu Hospitalisierungen (Quelle: Modul 4 des Herstellerdossiers [104])				
Annualisierte Hospitalisierungsraten (nicht adjustierte jährliche Rate)	41 (ITT)	4,687	80 (ITT)	4,549
*35 Patienten der BSC-Gruppe und 59 Patienten der Nusinersen-Gruppe benötigten zur Baseline keine Unterstützung bei der Beatmung				

Auf Basis der vorliegenden Ergebnisse sieht der G-BA für die Behandlung mit Nusinersen einen erheblichen Zusatznutzen. Dieser begründet sich durch „erhebliche Vorteile hinsichtlich

der Mortalität“ [75] und der Morbidität, namentlich im reduzierten Risiko zu versterben oder dauerhaft beatmet zu werden. Unterstützt wird der Vorteil durch signifikant bessere Ergebnisse in Bezug auf den HINE und dem CHOP INTEND. Die gute Verträglichkeit von Nusinersen wird vom G-BA ebenfalls angemerkt, gleichzeitig jedoch darauf verwiesen, dass „UE nicht klar von den Symptomen der Grunderkrankung abgetrennt werden, was die Aussagekraft weiter einschränkt“ [75].

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Studie ENDEAR (BSC) – Verfügbare Datenquellen[104]

ENDEAR (BSC) – Verfügbare Datenquellen			
Datenquelle	**Rechercheschritt**	**Als Datenquelle verwendet?**	**Begründung (falls nicht herangezogen)**
Finkel et al. 2017 [31]	Systematische Literaturrecherche	ja	-
Präsentierte Studienergebnisse im Studienregister clinicaltrials.gov [77]	Systematische Recherche in Studienregistern	nein	Es sind keine zusätzlich relevanten Informationen dargestellt (zusätzlich zu den verwendeten Datenquellen)
Nutzenbewertungsverfahren zu Nusinersen; Vorgangsnummer 2017-07-01-D-294; Modul 4 des Herstellers [104]	Suche auf der Internetseite des G-BA	ja	-
Bewertungsbericht, mündliche Anhörung, Beschluss und Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA [18, 75, 106, 107]	Suche auf der Internetseite des G-BA	ja	- Nicht herangezogen wurde das Amendment zur Nutzenbewertung des G-BA [101], weil es sich lediglich um eine zusätzliche Bewertung des RULM („Revised Upper Limb Module“) handelt, welches in den zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien nicht erhoben wurde.
Bewertungsbericht der europäischen Zulassungsbehörde [108]	Suche auf der Internetseite der EMA	nein	Im EPAR (European Public Assessment Report) sind die Daten der Interimsanalyse enthalten. Aufgrund der guten Ergebnisse dieser Interimsanalyse wurde die Studie vorzeitig beendet. Im EPAR sind die Patienten des IES (Interim Efficacy Set) berücksichtigt. Dieses umfasst 27 Patienten in der Placebo-Gruppe, die zum Zeitpunkt der Interimsanalyse die 183 Tage-Visite hätten abschließen können. In der

[104] Im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) sind zum Zeitpunkt einer Datenabfrage vom 09.04.2020 keine Studiendaten der ENDEAR-Studie hinterlegt.

ENDEAR (BSC) – Verfügbare Datenquellen			
Datenquelle	**Rechercheschritt**	**Als Datenquelle verwendet?**	**Begründung (falls nicht herangezogen)**
			finalen Studienauswertung ist dieses Kriterium für 37 Patienten erfüllt. Die früheren (unreiferen) Daten stellen keinen zusätzlichen Erkenntnisgewinn dar und sind auch in der Nutzenbewertung von Nusinersen nicht berücksichtigt.

Das Efficacy-Set der Studie ENDEAR (im Folgenden ES-Population) ist nach Biogen definiert als „eine Teilpopulation, die die Bewertungen an Tag 183, 302 oder 394 durchlaufen hatte“ [104]. Diese Population wurde definiert, da die Studie ENDEAR aufgrund der guten Ergebnisse frühzeitig beendet wurde, eine Beobachtungsdauer von 183 Tagen jedoch notwendig ist, um für bestimmte Endpunkte (besonders für das Erreichen motorischer Meilensteine) belastbare Ergebnisse zu erhalten. Für Vergleiche der Ergebnisse aus CL-101 mit den Daten aus ENDEAR werden grundsätzlich die Ergebnisse aus dem G-BA-Beschluss herangezogen. Ergebnisse für Tod oder dauerhafte Beatmung (Überleben), Mortalität und unerwünschte Ereignisse sind durch das Heranziehen der ITT-Population potenziell zuungunsten von Onasemnogen-Abeparvovec verzerrt, da die Beobachtungszeit in CL-101 länger ist. Für die Bewertung von Endpunkten, bei denen das Heranziehen der ITT-Population potenziell zu einer Verzerrung zugunsten von Onasemnogen-Abeparvovec führen würde (Erreichen motorischer Meilensteine und CHOP-INTEND-Responder) wird im vorliegenden Dossier die ES-Population verwendet und die Ergebnisse des Vergleichs mit der ITT-Population ergänzend dargestellt.

Finkel et al. 2014b

Das Ziel der Studie von Finkel et al. 2014b war, die Durchführbarkeit und Sicherheit von Testmethoden zu bestimmen, die die Funktion der respiratorischen Muskulatur untersuchen. Zielpopulation waren schwache Patienten mit progressiver neuromuskulärer Erkrankung, zu denen auch Pateinten mit SMA Typ 1 zählen, die das im Endeffekt eingeschlossene Patientenkollektiv ausmachen. Hintergrund der Studie war, dass respiratorische Komplikationen eine Hauptursache für Morbidität und Mortalität bei Patienten mit spinaler Muskelatrophie sind. Verlässliche Daten zur respiratorischen Muskelfunktionen können daher wertvolle Daten für die Bewertung des klinischen Zustandes liefern.

In die Studie wurden 7 Kinder mit SMA Typ 1 eingeschlossen. Bei allen Studienteilnehmern war die Diagnose über einen genetischen Test bestätigt: Alle Patienten hatten eine homozygote Deletion von Exon 7 im *SMN1*-Gen und 2 *SMN2*-Kopien. Das Alter der Patienten bei Studieneinschluss lag bei 4,4 Monaten, die Diagnose wurde im Mittel nach 84,7 Tagen gestellt, detaillierte Angaben zum Patientenkollektiv liegen nicht vor (s. Tabelle 4-58). Aus diesem Grund können die Ergebnisse nur eingeschränkt für einen Vergleich mit den Ergebnissen der Studie CL-101 herangezogen werden.

Entsprechend der medizinischen Fragestellung der Studie sind die Mehrzahl der erhobenen Daten Ergebnisse von medizinischen Untersuchungen:

- Maximaler inspiratorischer (MIP) und transdiaphragmatischer Druck
- Mittlerer transdiaphragmatischer Druck
- Verschlussdruckmessung bei 100 msec Einatmen
- Inspiratorische und gesamtrespiratorische Zykluszeit
- Aspekte relativer Bewegung des Brust- und Bauchraums mittels respiratorischer induktiver Plethysmographie (RIP)

Bei den genannten Erhebungen handelt es sich nicht um direkt patientenrelevante Endpunkte. Die Ergebnisse zu diesen Untersuchungen werden daher im vorliegenden Dossier nicht berücksichtigt.

Die Patienten wurden in der Studie nach Studieneinschluss so lange untersucht bis sie verstarben oder dauerhafte Beatmung (definiert als >16h/Tag für mindestens 1 Monat) benötigten. Diese Ereignisse stellen patientenrelevante Ereignisse dar und sind im vorliegenden Dossier berücksichtigt (Abschnitte 4.3.2.3.3.1.3, 4.3.2.3.3.2.3 und 4.3.2.3.3.3.3).

4.3.2.3.2.1.5 Anmerkung zu weiter Analysen europäischer Register/Kohorten

Zusätzlich zu den eingeschlossenen Studien wurden über die systematischen Recherchen Analysen von niederländischen und italienischen Arbeitsgruppen identifiziert, die auf SMA-Kohorten beruhen, die in ein Register aufgenommen (prävalenzbasiert) und dann prospektiv beobachtet wurden. Die publizierten Analysen wurden jedoch überwiegend retrospektiv durchgeführt. Die Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten erfolgte darüber hinaus nicht allein nach *SNM2*-Kopienzahl und Diagnosebeginn, sondern wurde teilweise später entsprechend dem Erreichen von motorischen Meilensteinen korrigiert, so dass die Ähnlichkeit der Studienpopulationen für einen Vergleich nicht prüfbar war. Patientenindividuelle Daten, die ggf. eine adjustierte Auswertung der Populationen oder Teilpopulationen ermöglicht hätte, lagen für diese Studien nicht vor.

Diese methodischen Aspekte erschweren einen Vergleich mit den Daten der Studien CL-101 und CL-303. Dementsprechend sind diese Studien aufgrund des weitgehend retrospektiven Designs (A5) als Vergleichsstudien ausgeschlossen, aber transparent als Treffer der Recherche dokumentiert (Anhang 4-C). Die Ergebnisse dieser Studien sind in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen der eingeschlossenen Studien zum natürlichen Verlauf der Erkrankung, so dass nicht davon ausgegangen wird, dass der Ausschluss dieser Studien zu einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse führt.

Tabelle 4-63: Ergebnisse aus europäischen Registern/Kohorten

Studie	**Näherungsweise vergleichbare Population**	**Erhobene patientenrelevante Endpunkte**	**Ergebnisse**
Wijngaarde et al. 2020 [109] Population-based analysis of survival in spinal muscular atrophy.	SMA Typ 1b (N = 35) • Diagnose im Alter von 1 – 6 Monaten • Überwiegend 2 *SMN2*-Kopien (77,1 %) • Keine Kopfkontrolle	• Tod oder dauerhafte Beatmung (verschiedene Operationali-sierungen)	Tod oder dauerhafte Beatmung (≥16h/Tag) • Median bei Erreichen des Endpunktes 7,7 Monate • Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten: 30,6 % • Überlebenswahrscheinlichkeit 2 Jahre: 6,5 % • Überlebenswahrscheinlichkeit 4 Jahre: 0,2 %
DeSanctis et al. 2016 [27] Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy	Klassische SMA Typ 1 (N = 10) • Symptombeginn in einem Alter von 1 Woche bis 6 Monate,	• Motorische Meilensteine	• 2 von 24 Patienten erreichten den Meilenstein Kopfkontrolle, aber nur transient. • Weitere motorische Meilensteine wurden nicht erreicht.
DeSanctis et al. 2018 [5] Clinical phenotypes and trajectories of disease progression in type 1 spinal muscular atrophy	Typische SMA Typ 1 (N = 8) • *SMN2*-Kopien nicht für alle Patienten vorhanden, 4 mit 2 SMN2-Kopien • CHOP INTEND zur Baseline zwischen 20 und 40 (1 Ausnahme mit Wert > 40), im Mittel 29.75, SD: 6.27.	• CHOP INTEND • Mortalität • Beatmung • Ernährungs-unterstützung	• Alle 8 Patienten zeigten eine konstante Abnahme des CHOP INTEND mit im Mittel -0.31 Punkten pro Monat. Ein Patient hatte an zwei Visiten gleichbleibende Werte mit anschließender Verschlechterung. • In einem Alter von 2 Jahren waren 7/8 Patienten entweder verstorben oder dauerhaft beatmet (4 Patienten waren verstorben)
Wadman et al. 2017 [28] Association of motor milestones, SMN2 copy and outcome in spinal muscular atrophy types 0–4	SMA Typ 1B (N = 16) • Symptombeginn in einem Alter von 0,8 – 5,0 Monaten • 15 (93,8 %) mit 2 *SMN2*-Kopien	• Mortalität • Motorische Meilensteine	• In einem Alter von 19 Monaten waren 14 Patienten (88 %) verstorben. Das mittlere Alter bei Eintreten des Todes war 8,6 Monate (3,5 – 19) • Motorischen Meilensteine wie Kopfkontrolle oder Rollen wurden von keinem Patienten erreicht.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 4-64: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – eingeschlossene Studien

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
CL-101/ LT-001	Nicht zutreffend[a]	Nicht zutreffend[a]	Nicht zutreffend[a]	Nicht zutreffend[a]	Nicht zutreffend[a]	ja	-[b]
CL-303	Nicht zutreffend[a]	Nicht zutreffend[a]	Nicht zutreffend[a]	Nicht zutreffend[a]	Nicht zutreffend[a]	ja	-[b]
CL-302	Nicht zutreffend[a]	Nicht zutreffend[a]	Nicht zutreffend[a]	Nicht zutreffend[a]	Nicht zutreffend[a]	ja	-[b]
CL-304	Nicht zutreffend[a]	Nicht zutreffend[a]	Nicht zutreffend[a]	Nicht zutreffend[a]	Nicht zutreffend[a]	ja	-[b]
PNCR	Nicht zutreffend[a]	Nicht zutreffend[a]	Nicht zutreffend[a]	Nicht zutreffend[a]	Nicht zutreffend[a]	ja	-[b]
Neuro NEXT	Nicht zutreffend[a]	Nicht zutreffend[a]	Nicht zutreffend[a]	Nicht zutreffend[a]	Nicht zutreffend[a]	ja	-[b]
ENDEAR	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Finkel et al. 2014b	Nicht zutreffend[a]	Nicht zutreffend[a]	Nicht zutreffend[a]	Nicht zutreffend[a]	Nicht zutreffend[a]	ja	-[b]

[a]Es handelt sich um eine einarmige, offene Studie.
[b]Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nur für randomisierte, kontrollierte Studien

Die in Tabelle 4-64 dargestellte Bewertung des Verzerrungspotenzials leitet sich aus den in Anhang 4-E dargestellten Angaben zu den Studien ab. Bei den Studien CL-101, CL-303, CL-302 und CL-304, sowie den Studien zum natürlichen Verlauf der Erkrankung PNCR, NeuroNEXT und Finkel et al. 2014b handelt es sich um einarmige Studien ohne Kontrollgruppe. Für Studien mit einem solchen Design wird generell von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen, dementsprechend ist keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorgesehen. Je nach Art der Endpunkt und der Größe des beobachteten Effektes können dennoch Aussagen hoher Aussagesicherheit abgeleitet werden. Eine Einschätzung der Aussagesicherheit findet sich in Abschnitt 4.4.1, der aus den beobachteten Ergebnissen ableitbare Zusatznutzen wird in Abschnitt 4.4.2 diskutiert.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®) wird als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen. Der Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber einer festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt dementsprechend nicht (s. auch Modul 3.1). Entsprechend der Vorgaben in der Verfahrensordnung werden zur Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens die zulassungsbegründenden Unterlagen herangezogen. Aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs und der dramatischen Effekte in den abgeschlossenen Studien CL-303 und CL-101 erfolgt die Zulassung bevor die weiteren Phase-III-Studien final abgeschlossen sind. Zum Zeitpunkt der Zulassungseinreichung war für einige Studien (CL-304 und CL-302) die Rekrutierung erst angelaufen, so dass noch keine auswertbaren Daten vorlagen, obwohl für die Zulassungseinreichung für alle Studien am 29.06.2018 ein Datenschnitt durchgeführt wurde. Im Verlauf des Zulassungsprozesses in enger Kommunikation mit der europäischen Zulassungsbehörde, wurden zu bestimmten Zeitpunkten Daten erhoben/Endpunkte ausgewertet, die die Informationsbasis für die Zulassung erweitern.

Die folgende Matrix der Endpunkte Tabelle 4-65 gibt daher nicht ausschließlich eine Übersicht über die grundsätzlichen patientenrelevanten Endpunkte, die in den Studien erhoben wurden, sondern auch eine Information darüber, zu welchem Datenschnitt für den jeweiligen Endpunkt die vollständigsten und belastbarsten Ergebnisse vorliegen und entsprechend im Ergebnisteil abgebildet sind. Eine detaillierte Erläuterung über die durchgeführten Datenschnitte erfolgt in dem nachfolgenden Abschnitt („Übersicht über die durchgeführten Datenschnitte“), wodurch transparent ist, für welche Erhebungszeitpunkte der Zulassungsbehörde weitere Daten vorliegen. Ergebnisse früherer Datenschnitte sind nicht im Detail im Ergebnisteil dargestellt, wenn sich aus den Daten kein zusätzlicher Informationsgewinn ergibt.

Matrix der Endpunkte

Tabelle 4-65: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Mortalität**		**Morbidität**								**Sicher-heit**
			Ventilatorische Unterstützung		**Motorische Funktion**						
	Überleben (Tod oder dauerhafte Beatmung)	**Gesamt-mortalität**	**Dauerhafte Beatmung**	**Beatmung unabhängig von der Dauer**	**Motorische Meilensteine**	**CHOP INTEND**	**Bayley -Scale**	**Nicht-orale Er-nährung**	**Gedeih-fähigkeit**	**Hospi-talisierun-gen**	**UE**
Abgeschlossene Studien											
CL-303	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)
CL-101	**Datenschnitt 20.01.2017 (Alter 13,6 Monate)**										
	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	(ja)[a]	(ja)[b]
	Datenschnitt 07.08.2017 (Alter ≥ 20 Monate)										
	Für den Datenschnitt, an dem alle Patienten ein Alter von mindestens 20 Monaten erreicht hatten, wurde eine vollständige Datenerhebung durchgeführt. Dieser Datenschnitt stellt die Grundlage der von Mendell et al. veröffentlichten Daten dar, die Daten sind zudem im Detail im Studienbericht beschrieben. Zusätzlich zum Datenschnitt vom 20.01.2017, wo die Patienten mindestens 13,6 Monate alt waren und der für einige Endpunkte zum Vergleich mit dem natürlichen Verlauf der Erkrankung herangezogen wird und dem finalen Datenschnitt der Studie vom 14.12.2017 liefern die Daten keinen zusätzlichen wesentlichen Informationsgewinn für die Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec. Die Ergebnisse sind im vorliegenden Dossier daher nicht dargestellt, sondern in [102] beschrieben.										
	Datenschnitt 14.12.2017 (24 Monate nach Gentransfer)										
	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Daten aus laufenden Studien											
Angabe des Datenschnitts, der in der Ergebnisdarstellung (Abschnitte 4.3.2.3.3.1 bis 4.3.2.3.3.10) maßgeblich berücksichtigt ist											
LT-001	(a)	(a)	(a)	(a)	(a)	-[e]	-[e]	-	-[e]	-	(a)
CL-302	(a)	(a)	(a)	(a)	(a)	(a)	(a)	(a)	-[c]	-[d]	(a)
CL-304	(a)	(a)	(a)	(a)	(a)	(a)	(a)	(a)	-[c]	-[d]	(a)
UE = unerwünschte Ereignisse; CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders											

Studie	Mortalität		Morbidität								Sicherheit
			Ventilatorische Unterstützung		Motorische Funktion						
	Überleben (Tod oder dauerhafte Beatmung)	Gesamtmortalität	Dauerhafte Beatmung	Beatmung unabhängig von der Dauer	Motorische Meilensteine	CHOP INTEND	Bayley-Scale	Nicht-orale Ernährung	Gedeihfähigkeit	Hospitalisierungen	UE

[a]Unerwünschte Ereignisse wurden über den gesamten Studienverlauf erhoben und liegen für alle Datenschnitte vor. In Abschnitt 4.3.2.3.3.10.3 sind aus der Studie CL-101 nur die finalen Daten zum Studienende dargestellt (Dezember 2017). Die Daten zu früheren Datenschnitten liefern keinen wesentlichen Informationsgewinn gegenüber dem finalen Datenschnitt, in den dargestellten Daten ist die gesamte Studiendauer berücksichtigt.

[b]Hospitalisierungen, sowie unerwünschte Ereignisse, sind über den gesamten Studienverlauf erfasst, Detailangaben, sowie die Berechnung der annualisierten Hospitalisierungsraten liegen jedoch ausschließlich für den finalen Datenschnitt vor.

[c]In den durchgeführten Datenschnitten der laufenden Studien wurde der Endpunkt „Gedeihfähigkeit“ nicht gesondert ausgewertet. Angaben zur Verwendung von non-oralen Maßnahmen zur Ernährung sind als Endpunkt „Nicht-orale Ernährung“ in die Ergebnisdarstellung aufgenommen.

[d]Hospitalisierungsraten werden final ausgewertet, wenn die Studien abgeschlossen sind. Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Hospitalisierung führen, sind per definitionem schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und bei der Auswertung unerwünschter Ereignisse berücksichtigt.

[e]LT-001 ist eine Langzeit-Sicherheitsstudie, eine Erfassung von CHOP INTEND und Bayley-Scale ist entsprechend dem Studienprotokoll nicht vorgesehen.

Kurzbezeichnung der verschiedenen Datenschnitte, Daten aus früheren Datenschnitten sind nur dargestellt, wenn sich daraus ergänzende Informationen ergeben:

(a) 31. Dezember 2019

(b) 12. Dezember 2019

(c) 31. Mai 2019

(d) 8. März 2019

(e) 31. Dezember 2018

(f) 27. September 2018

(g) 29. Juni 2018

Tabelle 4-66: Matrix der Endpunkte in den Studien zum natürlichen Verlauf der SMA Typ 1

Studie	**Mortalität**		**Morbidität**								**Sicherheit**
			Ventilatorische Unterstützung		**Motorische Funktion**						
	Überleben (Tod oder dauerhafte Beatmung)[a]	**Gesamtmortalität**	**Dauerhafte Beatmung**	**Beatmung unabhängig von der Dauer**	**Motorische Meilensteine**	**CHOP INTEND**	**Bayley-Scale**	**Nichtorale Ernährung**	**Gedeihfähigkeit**	**Hospitalisierungen**	**UE**
Abgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel											
CL-101 und CL-303	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Studien zum natürlichen Verlauf der SMA Typ 1											
PNCR	ja	ja	ja	-	ja	ja	-	(-)[b]	-	-	-
NeuroNEXT	ja	ja	-	-	ja	ja	-	-	-	-	-
ENDEAR (BSC)	ja	ja	ja	-	ja	ja	-	-	-	ja	ja
Finkel et al. 2014b	ja	ja	ja	-	-	-	-	-	-	-	-

[a]Unterschiedliche Operationalisierung des Endpunktes in den Studien:

- CL-101 und PNCR: Überleben war definiert als das Alter beim (a) Tod oder bei (b) dauerhafter Beatmung. Dauerhafte Beatmung war in diesem Kontext definiert als die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung oder ≥ 16 Stunden respiratorische Unterstützung pro Tag (inklusive nicht-invasiver Beatmung) über einen Zeitraum von mindestens 14 aufeinanderfolgenden Tagen in Abwesenheit einer akuten Erkrankung und exklusive perioperativer Beatmung.
- NeuroNEXT: Der Überlebensendpunkt in der NeuroNEXT-Studie war definiert als Zeit bis zum (a) Tod oder (b) zur Intubation.
- ENDEAR: Tod oder dauerhafte Beatmung, definiert als ≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder Notwendigkeit einer Tracheotomie.

[b]Keine klare Operationalisierung, unterschiedliche Baseline-Wert im Vergleich zu CL-101. Deswegen nicht für den Vergleich herangezogen.

Übersicht über die im Zulassungsverfahren durchgeführten Datenschnitte

Die Studie CL-303 wurde kurz vor Zulassung von Onasemnogen-Abeparvovec beendet („data base lock“ erfolgte am 12. Dezember 2019). Die Patienten werden die Möglichkeit haben, in der Studie LT-002 (nicht Bestandteil dieses Dossiers) weiter beobachtet zu werden. Für die noch laufenden Studien, die im vorliegenden Dossier berücksichtigt sind, wurde zum 31. Dezember 2019 ein Datenschnitt durchgeführt. Die folgende Tabelle 4-67 gibt an, wie alt die Patienten zu diesem Zeitpunkt waren und wieviel Zeit seit der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec vergangen ist.

In den danach folgenden Abschnitten ist aufgeschlüsselt, zu welchen Zeitpunkten Studiendaten erhoben wurden.

Tabelle 4-67: Mittleres Alter der Patienten und Zeit seit Behandlung zum 31. Dezember 2019 in den laufenden Studien

	LT-001 Kohorte 2 N = 10	**CL-304**		**CL-302 N = 33**
		Kohorte 1 N = 14	**Kohorte 2 N = 15**	
Alter				
Monate (Min – Max)	57,2 (51,3 – 67,5)	11,15 (6 – 18,6)	9,67 (3,3 – 15,1)	14.64 (6,9 – 18,6)
Jahre (Min – Max)	4,8 (4,3 – 5,6)	0,9 (0,5 – 1,6)	0,8 (0,3 – 1,3)	1,22 (0,6 – 1,6)
Zeit seit Behandlung				
Monate (Min – Max)	54,3 (49,2 – 61,9)	10,5 (5,1 – 18,0)	8,74 (2 – 13,9)	10,62 (1,8 – 15,4)
Jahre (Min – Max)	4,5 (4,1 – 5,2)	0,9 (0,4 – 1,5)	0,7 (0,2 -1,2)	0,9 (0,2 – 1,3)
Ein Jahr entspricht 12 Monaten *Die Patientin, die verstorben ist (kein Zusammenhang mit der Studienmedikation), verstarb in einem Alter von 7,8 Monaten.				

Studie CL-101 (zum Zeitpunkt des Beginns des Zulassungsverfahrens bereits abgeschlossen)

Für die Studie CL-101, die zum Zeitpunkt der Einreichung der Zulassungsunterlagen bereits abgeschlossen war, liegen ebenfalls Daten zu verschiedenen Datenschnitten vor. Die primäre Wirksamkeitsanalyse war für den Zeitpunkt geplant, an dem alle Patienten eine Studienvisite nach Erreichen eines Alters von 13,6 Monaten absolviert hatten. Dieser Datenschnitt wurde am 20. Januar 2017 erreicht. Des Weiteren

beinhaltet der Studienbericht Daten zu dem Zeitpunkt, wo alle Patienten ein entsprechendes Alter von 20 Monaten erreicht hatten und zu dem Zeitpunkt, wo alle Patienten 24 Monate Nachbeobachtungszeit (Follow-Up) nach dem Zeitpunkt des Gentransfers erreicht hatten (Studienende).

Tabelle 4-68: Datenschnitte der Studie CL-101

Studie CL-101	**20.01.2017**	**07.08.2017**	**14.12.2017**
Definition	Alle Patienten hatten nach dem Erreichen eines Alters von 13,6 Monaten eine Studienvisite.	Alle Patienten hatten nach dem Erreichen eines Alters von 20 Monaten eine Studienvisite.	Alle Patienten hatten mindestens 24 Monate Follow-Up nach dem Zeitpunkt des Gentransfers.

Der primäre Datenschnitt mit dem Datum vom 20. Januar 2017 wurde gewählt, um einen Vergleich mit der Kontrollgruppe der PNCR-Studie (Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien, s. Abschnitt 4.3.2.3.2.1.3) zu ermöglichen. Die Wirksamkeitsdaten werden jeweils für die beiden Kohorten 1 und 2 separat berichtet. Im Rahmen dieses Dossiers ist die Ergebnisdarstellung weitestgehend auf Kohorte 2 beschränkt, da ausschließlich die Patienten in dieser Kohorte zulassungskonform behandelt wurden (therapeutische Dosis).

Tabelle 4-69: Alter der Patienten zu den verschiedenen Datenschnitten der Studie CL-101

Studie CL-101	**Kohorte 2 Alter in Monaten**
Datenschnitt 20.01.2017 (Alter ≥ 13,6 Monate, Wirksamkeitsanalyse zum Vergleich mit der PNCR-Studie)	
Mittelwert (SD)	21,2 (5,90)
Median (Min; Max)	20,4 (14,1; 31,1)
Datenschnitt 07.08.2017 (Alter ≥ 20 Monate)	
Mittelwert (SD)	26,2 (3,67)
Median (Min; Max)	25,7 (20,6; 32,4)
Datenschnitt 14.12.2017 (24 Monate nach Gentransfer, finale Datenanalyse)	
Mittelwert (SD)	27,9 (2,17)
Median (Min; Max)	27,8 (25,3; 32,4)

Durchgeführte Datenschnitte während des laufenden Zulassungsverfahrens (CL-303, LT-001, CL-304, CL-302)

Am 29. Juni 2018 wurde für alle zu dem Zeitpunkt laufenden Studien (LT-001, CL-303 und CL-304) ein Datenschnitt durchgeführt, um möglichst umfassende Daten zur Zulassung einreichen zu können (Tabelle 4-70). Für die zu dem Zeitpunkt bereits begonnene Studie CL-302 waren noch keine Daten verfügbar. Dementsprechend sind im Zulassungsantrag vom Oktober 2018 noch keine Daten dieser Studie berücksichtigt worden.

Tabelle 4-70: Datenschnitt zur Beantragung der Zulassung im Oktober 2018 (Datenschnitt vom 29. Juni 2018)

Studie	**LT-001**	**CL-302**	**CL-303**	**CL-304**
Datenschnitt 29. Juni 2018 (Daten zur Einreichung bei den Zulassungsbehörden, EMA und FDA)				
Vorhandene Daten	Follow-Up für 12 Patienten der Studie CL-101. 9 Patienten aus Kohorte 2 mit einer mittleren Zeit seit Behandlung von 36 Monaten (30,8 – 43,5)	Noch keine Daten verfügbar.	Daten zu 22 Patienten verfügbar (Rekrutierung abgeschlossen). Medianes Alter zum Zeitpunkt des Datenschnitts 6,6 Monate.	Eine Patientin bereits rekrutiert, erste Daten sind vorhanden (CHOP INTEND).

Im Rahmen der Aktualisierung der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten (120-Tage-Update) für das Zulassungsverfahren bei der FDA (Food and Drug Administration) wurde am 27. September 2018 für alle laufenden Studien für ausgewählte Endpunkte ein weiterer Datenschnitt durchgeführt (Tabelle 4-79). Zusätzlich lagen für die Studien LT-001 und CL-303 v. a. für das Erreichen motorischer Meilensteine aktualisierte Daten vor (31. Dezember 2018).

Tabelle 4-71: Datenschnitt der laufenden Studien (120-Tage-Update für die FDA)

Studie	**LT-001**	**CL-302**	**CL-303**	**CL-304**
Datenschnitt 27. September 2018 (120-Tage-Update für die FDA)				
Vorhandene Daten	Follow-Up der Patienten bis zum Datenschnitt: 2,8 – 4,4 Jahre	Rekrutierung ist gestartet (5 Patienten aufgenommen)	Medianes Alter zum Datenschnitt 9,5 Monate, erste Daten zu patientenrelevanten Endpunkten sind vorhanden	Rekrutierung lief weiter, inzwischen waren 7 Patienten eingeschlossen[a]. Seit der Behandlung sind im Mittel 1,8 Monate vergangen und die Kinder waren im Median 1,5 Monate alt.

Studie	LT-001	CL-302	CL-303	CL-304
Datenschnitt 31. Dezember 2018 („Additional Clinical Efficacy Update“ zum 120-Tage Update)				
Vorhandene Daten	Aktualisierte Ergebnisse für das Erreichen motorischer Meilensteine, Follow-Up der Patienten zum Datenschnitt 3,1 – 4,1 Jahre	-	Aktualisierte Ergebnisse für Überleben und das Erreichen motorischer Meilensteine	-
[a]Ein achter Patient wurde für die Studie rekrutiert, aber die Eltern zogen ihre Einverständniserklärung vor der Behandlung zurück, so dass zum Datenschnitt vom September 2018 sieben Patienten eingeschlossen und behandelt worden sind.				

Während des europäischen Zulassungsverfahrens wurde am 08. März 2019 ein weiterer Datenschnitt für die Studien CL-302, CL-303 und CL-304 durchgeführt, der nun auch auswertbare Daten der Studien CL-302 und CL-304 enthält, die das im Oktober 2018 vorliegende Datenpaket ergänzen (Tabelle 4-72).

Tabelle 4-72: Datenschnitt der laufenden Studien zum 8. März 2019 (Aktualisierung im Laufe des EMA-Zulassungsverfahrens, Tag 150)

Studie	LT-001	CL-303	CL-302	CL-304
Datenschnitt 08. März 2019				
Stand der Studie	-	Die Rekrutierung war bereits im Juni 2018 abgeschlossen. Aktualisierte Daten liegen vor (Überleben, motorische, Meilensteine, CHOP INTEND, Bayley Scale). Alter der Patienten: 9,4 bis 18,5 Monate	23 von ca. 30 geplanten Patienten sind rekrutiert, erste Daten liegen vor (Überleben, motorische, Meilensteine, CHOP INTEND, Bayley Scale).	In Kohorte 1 (2 *SMN2*-Kopien) sind 8 Patienten aufgenommen, erste Daten liegen vor (Überleben, motorische, Meilensteine, CHOP INTEND, Bayley Scale).

Am 24. Mai 2019 erfolgte die FDA-Zulassung auf Basis dieser Daten, wesentliche Grundlage der FDA-Zulassung stellen die Daten der Studien CL-101/LT-001 sowie CL-303 vom 8. März 2019 dar. Im Zuge der Diskussionen mit den Experten der EMA wurde für Wirksamkeitsendpunkte am 31.Mai 2019 der aktuelle Stand der Studien erhoben, um die Daten vom März 2019 zu ergänzen bzw. zu aktualisieren.

Tabelle 4-73: Ergänzende Daten der laufenden Studien zum 31. Mai 2019 (weitere Aktualisierung im Laufe des EMA-Zulassungsverfahrens, Tag 150)

Studie	**LT-001**	**CL-303**	**CL-302**	**CL-304**
Datenschnitt 31. Mai 2019				
Stand der Studie	Weiterhin sind alle 3 Patienten der Kohorte 1 und 10 Patienten der Kohorte 2 in der Studie LT-001 unter Beobachtung.	Die Patienten sind inzwischen 7,8 bis 21,4 Monate alt (im Mittel 17,00), seit der Behandlung sind im Mittel 12,12 Monate vergangen. 6 Patienten waren bereits ≥ 18 Monate alt (N = 22).	Die Rekrutierung ist mit 33 Patienten abgeschlossen. Die Patienten sind 2,5 – 15 Monate alt. Seit der Behandlung sind im Mittel 4,81 Monate vergangen.	23 Patienten sind inzwischen rekrutiert, davon 10 mit 2 *SMN2*-Kopien, 12 mit 3 *SMN2*-Kopien und 1 Patient mit 4 *SMN2*-Kopien. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren die Patienten 1,5 – 12,3 Monate alt. Seit der Behandlung sind im Mittel 6 Monate vergangen.

Ende Dezember 2019 wurde in Absprache mit der EMA erneut für alle laufenden Studien ein Datenschnitt durchgeführt. Dieser Datenschnitt bildet die Grundlage für die europäische Zulassung von Onasemnogen-Abeparvovec, die „Positive Opinion“ wurde auf Basis dieser Daten am 26. März 2020 erteilt. Die Studie CL-303 ist mit diesem Datenschnitt abgeschlossen („data base lock“ am 12. Dezember 2019) und stellt die für die EMA pivotale Zulassungsstudie dar. Diese neuesten Daten, die zugleich auch die Datengrundlage für die Zulassungsentscheidung sind, stellen gleichzeitig die wesentliche Bewertungsgrundlage für das vorliegende Dossier dar und werden durch Daten früherer Datenschnitte lediglich ergänzt, wenn diese bewertungsrelevante zusätzliche Informationen enthalten oder helfen die Entwicklung im Verlauf des Verfahrens zu visualisieren.

Tabelle 4-74: Ergänzende Daten der laufenden Studien zum 31. Dezember 2019 (weitere Aktualisierung im Laufe des EMA-Zulassungsverfahrens, Tag 180)

Studie	**LT-001**	**CL-303**	**CL-302**	**CL-304**
Datenschnitt 31. Dezember 2019				
Stand der Studie	Weiterbeobachtung der Patienten aus CL-101, Dokumentation von Überleben und motorischen Meilensteinen	Abgeschlossen, finaler Datenschnitt („data base lock“ am 12.12. 2019), Alter der Patienten ≥ 18 Monate (N = 22)	Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren die Patienten zwischen 6,9 und 18,6 Monaten alt (N = 33, ITT: 32 Patienten)	Die Rekrutierung wurde im November 2019 abgeschlossen (N = 30), 14 Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien (Kohorte 1), 15 Patienten mit 3 *SMN2*-Kopien und 1 Patient mit 4 *SMN2*-Kopien

4.3.2.3.3.1 Tod oder dauerhafte Beatmung (Überleben) – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1.1 Ergebnisse aus abgeschlossenen Studien (CL-303 und CL-101)

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

Tabelle 4-75: Operationalisierung von „Tod oder dauerhafte Beatmung (Überleben)"– weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CL-303	Überleben ohne dauerhafte Beatmung in einem Alter von 14 Monaten war einer der beiden ko-primären Endpunkte der Studie CL-303. Dauerhafte Beatmung war in diesem Kontext definiert als die Notwendigkeit entweder einer Tracheostomie oder ≥ 16 Stunden ventilatorischer Unterstützung pro Tag (nicht-invasiv) über einen Zeitraum von mindestens 14 aufeinanderfolgenden Tagen in Abwesenheit einer akuten reversiblen Erkrankung und exklusive perioperativer Beatmung.
CL-101	Der primäre Wirksamkeitsendpunkt in der Studie CL-101war das Überleben, definiert als die Zeit von der Geburt bis zum (a) Tod oder (b) dauerhafter Beatmung. Dauerhafte Beatmung war in diesem Kontext definiert als die Notwendigkeit entweder einer invasiven Beatmung oder ≥ 16 Stunden respiratorischer Unterstützung pro Tag (inklusive nicht-invasiver Beatmung) über einen Zeitraum von mindestens 14 aufeinanderfolgenden Tagen in Abwesenheit einer akuten reversiblen Erkrankung und exklusive perioperativer Beatmung.

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.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studien CL-303 und CL-101 als hoch eingestuft, weil es sich um einarmige Studien ohne Kontrollgruppe handelt. Eine weitere Detail-Bewertung des Verzerrungspotenzials mit einer Einstufung in die Kategorien „hoch" bzw. „niedrig" auf Endpunktebene ist nur für randomisierte kontrollierte Studien vorgesehen.

Kommentar: Auch wenn ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene in der Regel auch ein hohes Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nach sich zieht, bedeutet dies nicht zwangsläufig, dass auf Endpunktebene eine niedrige Aussagekraft besteht (s. Abschnitt 4.4.1). Der Endpunkt Überleben stellt den primären Wirksamkeitsendpunkt der Studien CL-303 und CL-101 dar und setzt sich aus den Ereignissen „Tod" und „dauerhafte Beatmung" zusammen. Der Tod ist ein eindeutig definiertes und per definitionem schwerwiegendes Ereignis. Dauerhafte Beatmung steht im vorliegenden Krankheitsbild mit dem Tod auf einer vergleichbaren Stufe (in manchen Publikationen als „Surrogat für Tod" bezeichnet [3]). Dauerhafte Beatmung stellt eine große Belastung für Patienten und die betroffenen Familien dar, gerade dann, wenn invasive Maßnahmen erforderlich werden. Es ist davon auszugehen, dass eine dauerhafte Beatmung auf Wunsch der Patienten/Familien nur dann erfolgt, wenn eine medizinische Notwendigkeit besteht, d. h. dann, wenn der Verzicht auf diese Maßnahmen ein unmittelbares Sterberisiko darstellt. Somit ist das Überleben definiert als Zeit bis zum Tod oder

bis zur dauerhaften Beatmung ein harter Endpunkt, dessen Erreichen vom Studiendesign unabhängig ist.

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.

CL-303

Finaler Datenschnitt (12. Dezember 2019)

Von den 22 eingeschlossenen Patienten überlebten 21 Patienten (95,5 %) > 10,5 Monate ohne dauerhafte Beatmung. Im natürlichen Verlauf (PNCR) wird ein entsprechendes Alter ohne Ereignis nur von 50 % der Patienten erreicht. 20 von 22 Patienten (90,9 %) haben ein Alter von 13,6 Monaten ereignisfrei überlebt, in der zum Vergleich herangezogenen PNCR-Studie betrug der entsprechende Anteil lediglich 25 %. Das ereignisfreie Überleben bis zu einem Alter von 14 Monaten ist einer der beiden ko-primären Endpunkte der Studie CL-303. 20 Patienten überlebten ereignisfrei bis zu einem Alter von mindestens 18 Monaten (geplantes Studienende). Im Anschluss an die Beobachtung in der Studie CL-303 erhalten die Patienten die Möglichkeit in die Langzeitbeobachtungsstudie LT-002 einzutreten.

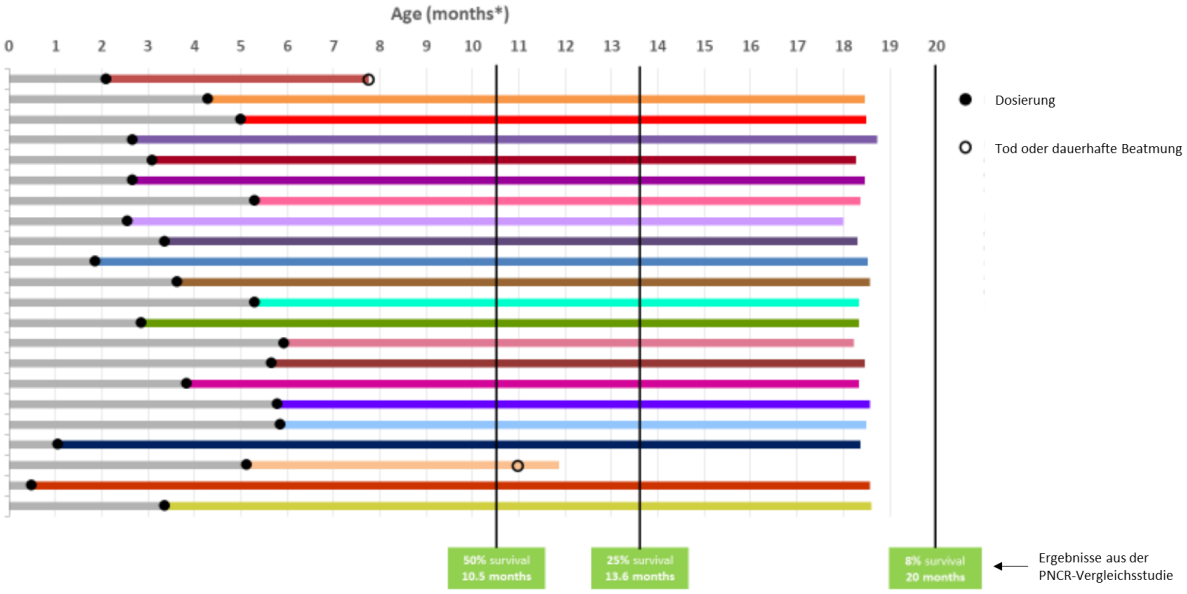


Abbildung 4-17: Ereignisfreies Überleben in der Studie CL-303 (Datenschnitt 12. Dezember 2019, *ein Monat entspricht 30 Tagen)

Tabelle 4-76: Finaler Datenschnitt zum 12. Dezember 2019 (Alter ≥ 18 Monate), Ergebnisse zum Überleben aus CL-303

Studie CL-303	N	Patienten ≥ 13,6 Monate und ohne Ereignis	Patienten mit Ereignis, n (%)
Tod oder dauerhafte Beatmung	22	20[#]	2 (9,1 %) Tod = 1 Patient* Dauerhafte Beatmung = 1 Patient**

*Die Patientin, die verstorben ist (kein Zusammenhang mit der Studienmedikation), verstarb in einem Alter von 7,8 Monaten. Alle weiteren Patienten sind zum Zeitpunkt des Datenschnitts über 10,5 Monate alt.

**Der Patient hat die Einverständniserklärung zurückgezogen. Für den Patient wurde nicht-invasive Beatmung (BiPAP) für ≥ 16 Stunden über einen Zeitraum von über 14 aufeinanderfolgenden Tagen berichtet (Ereignis „dauerhafte Beatmung“). Zum Zeitpunkt des Rückzuges der Einverständniserklärung war der Patient 11,9 Monate alt.

[#]Ein Patient hat die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (Atemnot) abgebrochen. Der Patient war zu diesem Zeitpunkt bereits 18,0 Monate alt. Das Ereignis wurde als nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft. Der Patient war zum Zeitpunkt des Studienaustritts am Leben und frei von dauerhafter Beatmung („ereignisfrei“).

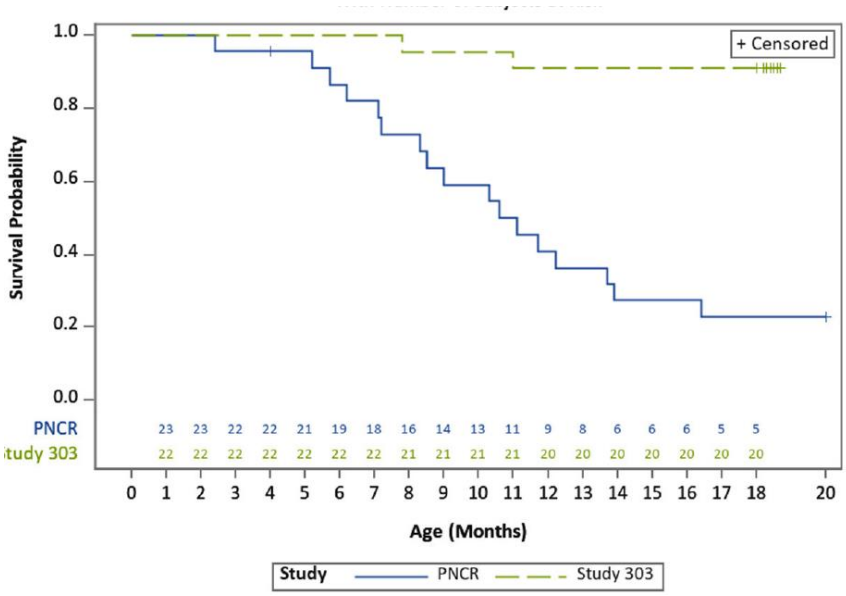


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für das ereignisfreie Überleben in CL-303 im Vergleich mit Daten aus der PNCR-Kohorte

Die Studie CL-303 wurde an 12 unterschiedlichen Zentren in den USA durchgeführt. Alle teilnehmenden Prüfärzte hatten Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit SMA. Der Versorgungsstandard in der Studie entspricht dem Stand der medizinischen Wissenschaft, von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird ausgegangen.

CL-101

Tabelle 4-77: Ergebnisse zum Endpunkt „Tod oder dauerhafte Beatmung (Überleben)“ in der Studie CL-101

Studie	Patienten in der Studie (Kohorte 2)	Patienten mit Ereignis
Datenschnitt 20.01.2017 (Alter ≥ 13,6 Monate)		
CL-101	12	0 (0 %)
Datenschnitt 14.12.2017 (24 Monate nach Gentransfer)		
CL-101	12	0 (0 %)

Alle 15 Patienten in der Studie CL-101 und damit auch alle 12 Patienten (100 %) der bewertungsrelevanten Kohorte 2 überlebten ereignisfrei bis zu einem Alter von ≥ 13,6 Monaten (Zeitpunkt der primären Wirksamkeitsanalyse) und darüber hinaus (s. u.). Im natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 erreichen im Gegensatz dazu nur ca. 30 – 50 % der Patienten ein Alter von 14 Monaten (PNCR-Studie und NeuroNEXT-Studie), ohne dass entweder der Tod oder die Notwendigkeit für dauerhafte Beatmung eingetreten ist [3]. Im Vergleich mit den Ergebnissen aus der Studie CL-101 ergibt sich daraus ein statistisch signifikanter und erheblicher Zusatznutzen von Onasemnogen-Abeparvovec (Tabelle 4-78 sowie Abschnitt 4.3.2.3.3.1.2).

Tabelle 4-78: Tod oder dauerhafte Beatmung (Überleben) im Alter von ≥ 13,6 Monaten in der Studie CL-101 im Vergleich zur historischen Kontrolle (Angaben aus dem CSR [102][105])

Studie	Patienten in der Studie (Kohorte 2)	Patienten mit Ereignis	95%-Konfidenzintervall[a]	p-Wert[b]
Datenschnitt 20.01.2017 (Alter ≥ 13,6 Monate)				
CL-101	12	0 (0 %)	73,54; 100,00	< 0,001

[a]Konfidenzintervall aus einem einseitigen exakten Binomialtest auf Überlegenheit, wie im CSR angegeben [102].
[b]Berechnet mit einem einseitigen exakten Binomialtest auf Überlegenheit unter Zugrundelegung einer 25%igen Überlebenswahrscheinlichkeit, die in der PNCR-Studie beobachtet wurde [3].

In der PNCR-Studie zum natürlichen Verlauf der Erkrankung betrug das mediane Alter beim Erreichen des Überlebensendpunkts (Tod oder dauerhafte nicht-invasive Beatmung ≥ 16 h pro Tag für mind. 14 aufeinanderfolgende Tage) 10,5 Monate [3]. Bei den Patienten, die mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt wurden, ist hingegen das mediane Überleben auch nach 13,6 Monaten nicht erreicht (100 % ereignisfrei).

Im weiteren Verlauf der Studie blieben die 12 Patienten der Kohorte 2 weiterhin ereignisfrei[106]. Auch in einem Alter von 20 Monaten, sowie 24 Monate nach Gentransfer waren alle Patienten

[105] Der Vergleich mit dem natürlichen Verlauf der Erkrankung („historische Kontrolle“), der für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.1.2.
[106] In Kohorte 1 benötigte 1 Patient dauerhafte Beatmung in einem Alter von ungefähr 28 Monaten (22 Monate nach der Behandlung mit Onasemnogen abeparvovec) aufgrund von Hypersalivation und erreichte damit den

ereignisfrei, d. h. sowohl am Leben als auch nicht auf dauerhafte Beatmung angewiesen (Tabelle 4-79).

Tabelle 4-79: „Tod oder dauerhafte Beatmung (Überleben)“ nach 24 Monaten nach Gentransfer in der Studie CL-101 im Vergleich zur historischen Kontrolle (Angaben aus dem CSR [102][107])

Studie	Patienten in der Studie (Kohorte 2)	Patienten mit Ereignis	95%-Konfidenzintervall[a]	p-Wert[b]
Datenschnitt 20.01.2017				
CL-101	12	0 (0 %)	73,54; 100,00	< 0,001

[a]Konfidenzintervall aus einem einseitigen exakten Binomialtest auf Überlegenheit, wie im CSR angegeben [102].
[b]Berechnet mit einem einseitigen exakten Binomialtest auf Überlegenheit unter Zugrundelegung einer 8%igen Überlebenswahrscheinlichkeit, die in der PNCR-Studie nach 20 Monaten beobachtet wurde [3].

Die Studie CL-101 wurde in einem Studienzentrum mit großer Expertise in der Behandlung der spinalen Muskelatrophie in den USA (Nationwide Children's Hospital in Columbus, Ohio) durchgeführt. Sowohl in den USA als auch in Deutschland ist der Behandlungsstandard hoch, Experten aus beiden Ländern waren an der Erstellung der aktuellen Behandlungsempfehlungen [12, 13] beteiligt. Das Ausmaß an unterstützender Therapie hängt im Einzelfall von der individuellen Prognose und der individuellen Entscheidung ab. Das Überleben definiert als Zeit bis zum Tod oder dauerhafte Beatmung (s. Operationalisierung in Tabelle 4-75) ist von diesen Faktoren unabhängig. Eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Überlebensendpunkt. Nach operativer Ligation der Speicheldrüsen sank der tägliche Bedarf an künstlicher Beatmung des Kindes wieder auf einen Wert von <16 Stunden pro Tag.

[107] Der Vergleich mit dem natürlichen Verlauf der Erkrankung („historische Kontrolle“), der für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.1.2.

4.3.2.3.3.1.2 Tod oder dauerhafte Beatmung (Überleben) im natürlichen Verlauf der Erkrankung

Vergleich von CL-101 und CL-303 mit den Daten der Studien PNCR und NeuroNEXT

Für einen Vergleich wurden die Patienten der PNCR-Studie, die den Patienten der Studie CL-101 entsprechen, selektiert (SMA Typ 1, 2 *SMN2*-Kopien, Alter bei Symptombeginn < 6 Monate oder Alter bei Diagnose < 24 Monate; s. Beschreibung der Studien in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.3). Aus der NeuroNEXT-Kohorte wurden die Patienten für einen Vergleich herangezogen, die 2 *SMN2*-Kopien aufwiesen.

Tabelle 4-80: Operationalisierung von „Tod oder dauerhafte Beatmung (Überleben)“– Kontrollen zum natürlichen Verlauf

Studie	Operationalisierung
PNCR	Überleben war definiert als das Alter beim (a) Tod oder bei (b) dauerhafter Beatmung. Dauerhafte Beatmung war in diesem Kontext definiert als die Notwendigkeit entweder einer Tracheostomie oder ≥ 16 Stunden ventilatorischer Unterstützung pro Tag (nicht-invasiv) über einen Zeitraum von mindestens 14 aufeinanderfolgenden Tagen in Abwesenheit einer akuten reversiblen Erkrankung und exklusive perioperativer Beatmung.
NeuroNEXT	Der Überlebensendpunkt in der NeuroNEXT-Studie war definiert als Zeit bis zum (a) Tod oder (b) zur Intubation.

In der Studie PNCR, die als Referenz für die in Tabelle 4-78 und Tabelle 4-79 dargestellten Berechnungen herangezogen wurden, war der Überlebensendpunkt so operationalisiert wie in der Studie CL-101 (Tabelle 4-75). Der Überlebensendpunkt ist in der Studie NeuroNEXT leicht abweichend operationalisiert, die Komponente „dauerhafte Beatmung“ war in dieser Studie durch das Ereignis „Intubation“ abgebildet (Tabelle 4-80).

Tabelle 4-81: Tod oder dauerhafte Beatmung (Überleben) in den Studien CL-101 und CL-303 im Vergleich zur historischen Kontrolle (PNCR und NeuroNEXT)

Variable	Studie CL-101 (Kohorte 2) (N = 12)	Studie CL-303 (N = 22)	PNCR-Studie (N = 23)	NeuroNEXT (N = 16)
	Patienten mit Ereignis			
Tracheostomie oder dauerhafte nicht-invasive Beatmung (≥ 16 Stunden/Tag und ≥ 14 aufeinanderfolgende Tage), n (%)	0	1 (4,5 %)	13 (56,5)	n. a.
Erreichtes Alter (Monate)				
Mittelwert (SD)		11,0	10,2 (4,9)	
Median (Min – Max)			10,0 (2,0 – 20,0)	
Intubation, n (%)	0	0	n. a.	2 (12,5)
Erreichtes Alter (Monate)				

Variable	**Studie CL-101 (Kohorte 2) (N = 12)**	**Studie CL-303 (N = 22)**	**PNCR-Studie (N = 23)**	**NeuroNEXT (N = 16)**
Patienten mit Ereignis				
Mittelwert (SD)				12,1 (8,8)
Median (Min – Max)				12,1 (5,9 – 18,3)
Mortalität, n (%), Alter 14 Monate	0	1 (4,5 %)	7 (30,4 %)	7 (43,8 %)
Erreichtes Alter (Monate)				
Mittelwert (SD)		7,8	7,7 (3,5)	7,9 (3,1)
Median (Min – Max)		7,8	7,0 (3,0 – 12,0)	7,0 (4,0 – 13,0)
Tod oder dauerhafte Beatmung, n (%), Alter 14 Monate	0	2 (9,1 %)	16 (69,6 %)	8 (50,0 %)
Erreichtes Alter (Monate)				
Mittelwert (SD)			8,8 (3,3)	7,7 (2,3)
Median (Min – Max)			8,5 (2,0 – 14,0)	6,8 (4,2 – 12,8)
Mortalität, n (%), alle Daten	0	1 (4,5 %)	11 (47,8 %)	8 (50,0 %)
Erreichtes Alter (Monate)				
Mittelwert (SD)		7,8	33,1 (53,1)	8,9 (4,1)
Median (Min – Max)		7,8	12,0 (3,0 – 176,0)	7,0 (4,0 – 16,0)
Tod oder dauerhafte Beatmung, n (%), alle Daten	0	2 (9,1 %)	18 (78,3)	10 (62,5)
Erreichtes Alter (Monate)				
Mittelwert (SD)			9,8 (4,4)	9,6 (4,8)
Median (Min – Max)			9,5 (2,0 – 20,0)	7,1 (4,2 – 18,3)
n. a. = not available (keine Daten vorhanden)				

Tabelle 4-100 zeigt die Ergebnisse zum Überleben für Kohorte 2 der Studie CL-101, CL-303 und den passenden Kohorten der PNCR- und der NeuroNEXT-Studie. In den beiden Vergleichsstudien haben in einem Alter von 14 Monaten 69,6 % bzw. 50 % der Patienten den kombinierten Endpunkt erreicht. In beiden Kohorten zum natürlichen Verlauf sind zu dem genannten Zeitpunkt 7 Patienten bereits verstorben, was 30,4 bzw. 43,8 % entspricht. Das Alter von 14 Monaten wurde als Referenzzeitpunkt gewählt, weil in einem Alter von 13,6 Monaten in der PNCR-Studie 75 % der Patienten den kombinierten Überlebensendpunkt erreicht hatten. Der Anteil an Patienten mit Ereignis in einem Alter von 14 Monaten stellt zudem den ko-primären Endpunkt der Studie CL-303 dar.

Für die SMA Typ 1 ist der natürliche Verlauf gut dokumentiert, die Erkrankung führt in kurzer Zeit zum Tod oder zu dauerhafter Beatmungspflichtigkeit. Durch die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec konnte bereits in der Studie CL-101 das Eintreten eines Ereignisses (Tod oder dauerhafte Beatmung) über mindestens 2 Jahre verhindert werden (eine

längere Beobachtung der Patienten erfolgte in der Follow-Up-Studie LT-001, s. Abschnitt 4.3.2.3.3.1.3).

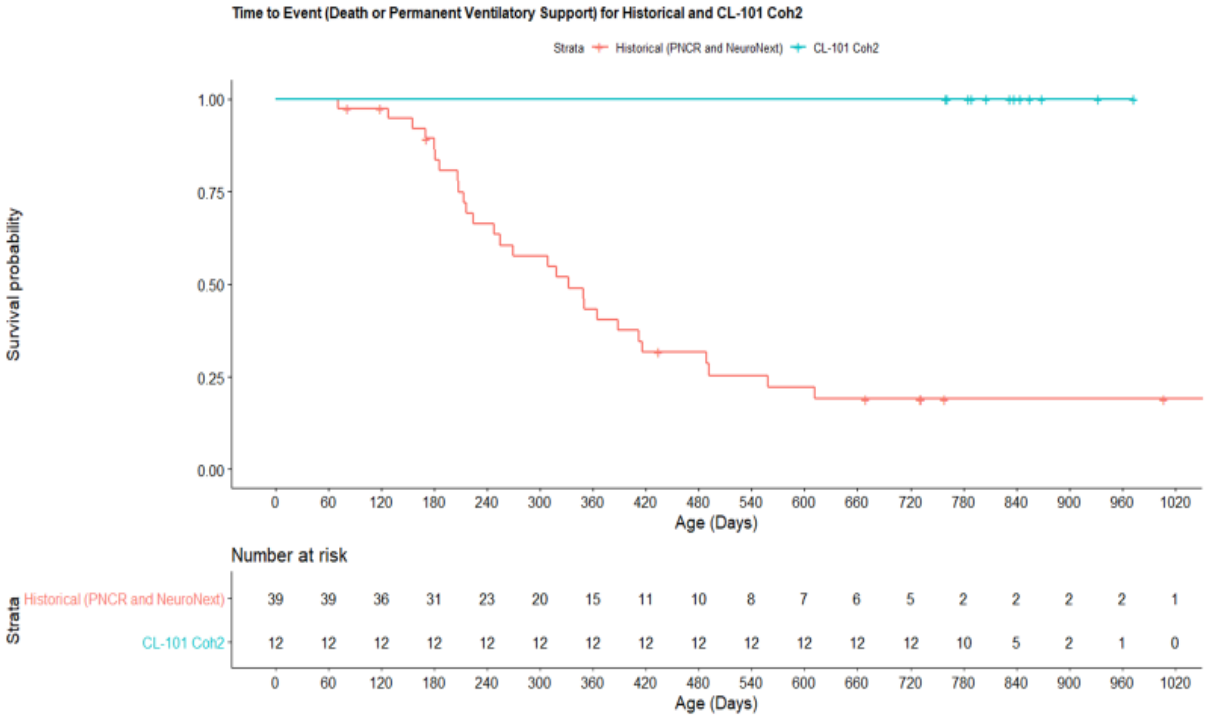


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve zum „Überleben (Tod oder dauerhafte Beatmung)“ in CL-101 (Kohorte 2, türkis) im Vergleich zur PNCR+NeuroNEXT (rot)

Tabelle 4-82: Tod oder dauerhafte Beatmung (Überleben) in der Studie CL-101 im Vergleich zu PNCR+NeuroNEXT

	LIFETEST Procedure		
Überleben	**CL-101** **N = 12**	**PNCR + NeuroNEXT** **N = 39**	**Gesamt** **N = 51**
Patienten mit Ereignis	0	28	18
Zensiert	12 (100 %)	11 (28,20 %)	23 (45,10)
Zeit bis zum Ereignis			
Mittelwert (SE)	-	12,0 (0,98)	-
Median	-	11,1	-
Homogenität der Überlebenskurven, Log-Rank Test	$Chi^2 = 18,34$; $p < 0,0001$		

Tabelle 4-83: Effektschätzer (RR, OR, RD) für Tod oder dauerhafte Beatmung (Überleben) in der Studie CL-101 im Vergleich zu PNCR und NeuroNEXT (Alter 13 – 14 Monate)

Überleben (Tod oder dauerhafte Beatmung[a])	**CL-101** **N = 12**	**PNCR + NeuroNEXT** **N = 39**
Patienten mit Ereignis	0 (0 %)	24 (61,5 %)
Patienten ohne Ereignis	12 (0 %)	15 (38,5 %)
Relatives Risiko (RR)	15,925 [1,040; 244,0]	
Odds Ratio (OR)	39,516 [2,2; 716,3]	
Risikodifferenz (RD)	0,615 [0,463; 0,768]	
p-Wert[b]	< 0,001	

[a]In CL-101 und PNCR definiert als Zeit bis zum (a) Tod oder (b) dauerhafter Beatmung. Dauerhafte Beatmung war in diesem Kontext definiert als die Notwendigkeit entweder einer invasiven Beatmung oder ≥ 16 Stunden respiratorischer Unterstützung pro Tag (inklusive nicht-invasiver Beatmung) über einen Zeitraum von mindestens 14 Tagen in Abwesenheit einer akuten reversiblen Erkrankung und exklusive perioperativer Beatmung. Davon abweichende Operationalisierung in NeuroNEXT: Tod oder invasive Beatmung

[b]Berechnet mit einem exakten Test (Fisher's exakter Test)

RR = relatives Risiko; OR = Odds Ratio; RD = Risikodifferenz

Risiko für ein Ereignis im natürlichen Verlauf vs. CL-101

Im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung ergibt sich mit einem relativen Risiko von 15,925 [1,040; 244,0] ein therapeutischer Vorteil der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec, der trotz der geringen Patientenzahlen mit p < 0,001 statistische Signifikanz erreicht. Ein relatives Risiko von über 10 ist von einer solchen Größenordnung, dass der Effekt auch bei einem nicht adjustierten Vergleich nicht mehr durch systematische Verzerrungen erklärbar ist („dramatischer Effekt") [2].

Trotz der leicht unterschiedlichen Operationalisierung des Endpunktes in den Studien (in Bezug auf „Dauerhafte Beatmung"), geben die Daten ein gutes Bild über den natürlichen Verlauf der SMA Typ 1. In der Studie CL-101 (Kohorte 2) hat bis zu einem Alter von mind. 13,6 Monaten kein Patient den kombinierten Endpunkt erreicht. Das grundsätzliche Bild (signifikanter Vorteil zugunsten von Onasemnogen-Abeparvovec) ändert sich nicht, wenn man die gesamte vorliegende Beobachtungszeit heranzieht. Unter der Betrachtung der gesamten Beobachtungszeit beträgt das RR = 18,525 [1,2; 282,7]; p < 0,001, da in den Vergleichsgruppen weitere Patienten gestorben, in der Studie CL-101 jedoch alle Patienten weiterhin ereignisfrei sind (Tabelle 4-84). Dadurch dass in den Vergleichsgruppen noch weitere Patienten den Endpunkt erreicht haben, wird der beobachtete Effekt verstärkt.

Tabelle 4-84: Effektschätzer (RR, OR, RD) für Tod oder dauerhafte Beatmung (Überleben) in der Studie CL-101 im Vergleich zu PNCR und NeuroNEXT (gesamte Beobachtungsdauer)

Überleben (Tod oder dauerhafte Beatmung[a])	**CL-101** **N = 12**	**PNCR + NeuroNEXT** **N = 39**
Patienten mit Ereignis	0 (0 %)	28 (71,8 %)
Patienten ohne Ereignis	12 (100 %)	11 (28,2 %)

Relatives Risiko (RR)	18,525 [1,2; 282,7]
Odds Ratio (OR)	61,957 [3,4; 1135,6]
Risikodifferenz (RD)	0,718 [0,577; 0,859]
p-Wert[b]	< 0,001

[a] In CL-101 und PNCR definiert als Zeit bis zum (a) Tod oder (b) dauerhafter Beatmung. Dauerhafte Beatmung war in diesem Kontext definiert als die Notwendigkeit einer Tracheostomie oder ≥ 16 Stunden nicht-invasiver Beatmung über einen Zeitraum von mindestens 14 Tagen in Abwesenheit einer akuten reversiblen Erkrankung und exklusive perioperativer Beatmung. Davon abweichende Operationalisierung in NeuroNEXT: Tod oder invasive Beatmung

[b]Berechnet mit einem exakten Test (Fisher's exakter Test)

RR = relatives Risiko; OR = Odds Ratio; RD = Risikodifferenz

Risiko für ein Ereignis im natürlichen Verlauf vs. CL-101

Mit dem finalen „data base lock" am 12. Dezember 2019 ist im Verlauf des Zulassungsverfahrens die pivotale Studie CL-303 final abgeschlossen worden. Analog zu den Berechnungen, die für die Studie CL-101 durchgeführt wurde, wurden für die Ergebnisse aus CL-303 ebenfalls Effektschätzer berechnet.

Tabelle 4-85: Effektschätzer für „ereignisfreies Überleben" in der Studie CL-303 im Vergleich zu PNCR und NeuroNEXT (Alter 13 – 14 Monate)

Überleben (Tod oder dauerhafte Beatmung[a])	**CL-303** **N = 22**	**PNCR + NeuroNEXT** **N = 39**
Patienten mit Ereignis	2 (9,1 %)	24 (61,5 %)
Patienten ohne Ereignis	20 (90,9 %)	15 (38,5 %)
Relatives Risiko (RR)	6,769 [1,765; 25,97]	
Odds Ratio (OR)	16,0 [3,262; 78,48]	
Risikodifferenz (RD)	0,5245 [0,3302; 0,7188]	
p-Wert[b]	< 0,001	

[a] In CL-303 und PNCR definiert als Zeit bis zum (a) Tod oder (b) dauerhafter Beatmung. Dauerhafte Beatmung war in diesem Kontext definiert als die Notwendigkeit entweder einer Tracheostomie oder ≥ 16 Stunden ventilatorischer Unterstützung pro Tag (nicht-invasiv) über einen Zeitraum von mindestens 14 aufeinanderfolgenden Tagen in Abwesenheit einer akuten reversiblen Erkrankung und exklusive perioperativer Beatmung. Davon abweichende Operationalisierung in NeuroNEXT: Tod oder invasive Beatmung

[b]Berechnet mit einem exakten Test (Fisher's exakter Test)

RR = relatives Risiko; OR = Odds Ratio; RD = Risikodifferenz

Risiko für ein Ereignis im natürlichen Verlauf vs. CL-303

Die Ergebnisse aus CL-303 zeigen einen deutlichen und statistisch signifikanten Effekt im Vergleich mit dem natürlichen Verlauf der Erkrankung, mit einem relativen Risiko von 6,769 [1,765; 25,97] im Vergleich mit PNCR+NeuroNEXT zu einem Zeitpunkt, an dem die

Patienten 13-14 Monate alt sind. Die Ergebnisse für die gesamte vorliegende Beobachtungsdauer sind von einer vergleichbaren Größenordnung.

Tabelle 4-86: Effektschätzer für „ereignisfreies Überleben“ in der Studie CL-303 im Vergleich zu PNCR und NeuroNEXT (gesamte Beobachtungsdauer)

Überleben (Tod oder dauerhafte Beatmung[a])	**CL-303** **N = 22**	**PNCR + NeuroNEXT** **N = 39**
Patienten mit Ereignis	2 (9,1 %)	28 (71,8 %)
Patienten ohne Ereignis	20 (90,9 %)	11 (28,2 %)
Relatives Risiko (RR)	7,897 [2,076; 30,04]	
Odds Ratio (OR)	25,45 [5,077; 127,6]	
Risikodifferenz (RD)	0,6270 [0,4416; 0,8124]	
p-Wert[b]	< 0,001	

[a] In CL-101 und PNCR definiert als Zeit bis zum (a) Tod oder (b) dauerhafter Beatmung. Dauerhafte Beatmung war in diesem Kontext definiert als die Notwendigkeit einer Tracheostomie oder ≥ 16 Stunden nicht-invasiver Beatmung über einen Zeitraum von mindestens 14 Tagen in Abwesenheit einer akuten reversiblen Erkrankung und exklusive perioperativer Beatmung. Davon abweichende Operationalisierung in NeuroNEXT: Tod oder invasive Beatmung

[b]Berechnet mit einem exakten Test (Fisher’s exakter Test)

RR = relatives Risiko; OR = Odds Ratio; RD = Risikodifferenz

Risiko für ein Ereignis im natürlichen Verlauf vs. CL-303

Mit Zulassung von Onasemnogen-Abeparvovec liegen damit Ergebnisse aus zwei abgeschlossenen Studien vor. Die Studien haben ein vergleichbares Patientenkollektiv eingeschlossen (s. Abschnitte 4.3.2.3.2.1.1 und 4.3.2.3.3.12.2). Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Ergebnisse zum ereignisfreien Überleben der Studien CL-303+CL-101 (gepoolt) im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung.

Tabelle 4-87: Ereignisraten für „Gesamtmortalität“ in den Studien CL-303+CL-101 (gepoolt) im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung (PNCR+NeuroNEXT)

Endpunkt	**CL-303+CL-101** **N = 34**	**PNCR+NeuroNEXT** **N = 39**
Patienten mit Ereignis		
Tod oder dauerhafte Beatmung (Überleben) (13 - 14 Monate)	2 (5,9 %)	24 (61,5 %)
Tod oder dauerhafte Beatmung (Überleben) (gesamte Beobachtungsdauer)	2 (5,9 %)	28 (71,8 %)

Tabelle 4-88: Effektschätzer für „Ereignisfreien Überleben“ in den Studien CL-303+CL-101 (gepoolt) im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung (PNCR+NeuroNEXT)

Tod oder dauerhafte Beatmung	**RR**	**OR**	**RD**	**p-Wert[a]**
Vergleich	**Ergebnisse**			
CL-303+CL-101 vs. PNCR+NeuroNEXT Alter 13 – 14 Monate	10,46 [2,666; 41,06]	25,6 [5,339; 122,7]	0,5566 [0,3846; 0,7285]	< 0,001
CL-303+CL-101 vs. PNCR+NeuroNEXT gesamte Beobachtungsdauer	12,21 [3,136; 47,5]	40,73 [8,308; 199,7]	0,6591 [0,4973; 0,8210]	< 0,001
[a]p-Wert berechnet über einen exakten Test (Fisher’s exakter Test) Berechnet als Risiko für ein Ereignis im natürlichen Verlauf vs. CL-303+CL-101				

Der natürliche Verlauf der SMA Typ 1 ist gut dokumentiert: 61,5 % der Patienten in PNCR+NeuroNEXT und 68,3 % in der BSC-Gruppe der Studie ENDEAR (s. unten) waren in einem Alter von 13 – 14 Monaten entweder verstorben oder dauerhaft beatmet, in den Studien CL-303 und CL-101 gemeinsam war dies bei lediglich 5,9 % der Patienten der Fall. Die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec hat einen erheblichen positiven Effekt auf diesen Krankheitsverlauf, was sich gegenüber PNCR+NeuroNEXT in einem entsprechenden relativen Risiko von 10,46 [2,666; 41,06] niederschlägt (Alter 13 – 14 Monate).

Vergleich der Daten von CL-101 und CL-303 mit den Daten der Studie ENDEAR (Sensitivitätsanalyse)

Über die systematische Literaturrecherche wurde mit der Studie ENDEAR zusätzlich zu den Studien PNCR und NeuroNEXT eine weitere prospektive Studie identifiziert, in der in der BSC-Gruppe der natürliche Verlauf der Erkrankung abgebildet wird. In ENDEAR waren Ereignisse für den Endpunkt Überleben definiert als Tod oder dauerhafte Beatmung (Tabelle 4-89).

Tabelle 4-89: Operationalisierung von „Tod oder dauerhafte Beatmung (Überleben)“ – ENDEAR

Studie	Operationalisierung
ENDEAR	In ENDEAR waren Ereignisse für den Endpunkt Überleben definiert als Tod oder dauerhafte Beatmung (≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder Notwendigkeit einer Tracheotomie)

Tabelle 4-90: Überleben (Tod oder dauerhafte Beatmung) in den Studien CL-101 und CL-303 im Vergleich zur historischen Kontrolle (ENDEAR(BSC))

Variable	Studie CL-101 (Kohorte 2) (N = 12)	Studie CL-303 (N = 22)	CL-303+CL-101 (N = 34)	ENDEAR(BSC)
Tod oder dauerhafte Beatmung, n (%), Alter 14 Monate	0	2 (9,1 %)	2 (5,9 %)	28 (68,3 %)

In der Placebo-Gruppe (BSC) der Studie ENDEAR hatten nach 13 Monaten 68,3 % der Patienten bereits ein Ereignis (Tod oder dauerhafte Beatmung), ein Anteil, der von der Größenordnung mit den Beobachtungen in PNCR und NeuroNEXT vergleichbar ist.

Tabelle 4-91: Effektschätzer für ereignisfreies „Überleben“ in der Studie CL-101 im Vergleich zu ENDEAR (BSC)

Überleben (Tod oder dauerhafte Beatmung[a])	CL-101 N = 12, ITT-Population	ENDEAR (BSC)[b] N = 41, ITT-Population
Patienten mit Ereignis	0 (0 %)	28 (68,3 %)
Patienten ohne Ereignis	12 (100 %)	13 (31,7 %)
Relatives Risiko (RR)	17,6 [1,2; 269,4]	
Odds Ratio (OR)	52,8 [2,9; 959,1]	
Risikodifferenz (RD)	0,683 [0,540; 0,825]	
p-Wert[c]	< 0,001	

[a] In CL-101 und PNCR definiert als Zeit bis zum (a) Tod oder (b) dauerhafter Beatmung. Dauerhafte Beatmung war in diesem Kontext definiert als die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung oder ≥ 16 Stunden respiratorischer Unterstützung pro Tag (inklusive nicht-invasiver Beatmung) über einen Zeitraum von mindestens 14 Tagen in Abwesenheit einer akuten reversiblen Erkrankung und exklusive perioperativer Beatmung. Davon abweichende Operationalisierung in ENDEAR: Tod oder dauerhafte Beatmung, definiert als ≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder bei Notwendigkeit einer Tracheotomie

[b] Die Werte sind Modul 4 des Dossiers des Herstellers (Biogen GmbH) entnommen [104].

[c] Berechnet mit einem exakten Test (Fisher’s exakter Test)

Risiko für ein Ereignis im natürlichen Verlauf vs. CL-101

Der Vergleich der Ergebnisse der Studie CL-101 mit den Ergebnissen der BSC-Gruppe der ENDEAR-Studie ergibt mit einem relativen Risiko von 17,6 [1,2; 269,4] einen dramatischen Effekt mit einer ähnlichen Größenordnung wie der Vergleich mit PNCR und NeuroNEXT

(s. oben). Für die Studie ENDEAR war eine Beobachtungszeit von 13 Monaten geplant. Die Studie wurde wegen der guten Wirksamkeit jedoch frühzeitig beendet und teilweise hatten die Patienten eine kürzere Beobachtungszeit: 37 Patienten waren zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts mindestens 183 Tage unter Beobachtung (Efficacy Set, ES-Population). Durch die längere Beobachtungsdauer in der Studie CL-101 ist das Ergebnis unter Heranziehen der ITT-Population potenziell zuungunsten von Onasemnogen-Abeparvovec verzerrt, eine zusätzliche Analyse unter Heranziehen der ES-Population wird nicht durchgeführt.

Tabelle 4-92: Effektschätzer für ereignisfreies „Überleben“ in der Studie CL-303 im Vergleich zu ENDEAR (BSC)

Überleben (Tod oder dauerhafte Beatmung[a])	**CL-303** **N = 22, ITT-Population**	**ENDEAR (BSC)[b]** **N = 41, ITT-Population**
Patienten mit Ereignis	2 (9,1 %)	28 (68,3 %)
Patienten ohne Ereignis	20 (90,9 %)	13 (31,7 %)
Relatives Risiko (RR)	7,512 [1,971; 28,63]	
Odds Ratio (OR)	21,54 [4,368; 106,2]	
Risikodifferenz (RD)	0,5920 [0,4057; 0,7783]	
p-Wert[c]	< 0,001	

[a] In CL-101, CL-303 und PNCR definiert als Zeit bis zum (a) Tod oder (b) dauerhafter Beatmung. Dauerhafte Beatmung war in diesem Kontext definiert als die Notwendigkeit entweder einer Tracheostomie oder ≥ 16 Stunden ventilatorischer Unterstützung pro Tag (nicht-invasiv) über einen Zeitraum von mindestens 14 aufeinanderfolgenden Tagen in Abwesenheit einer akuten reversiblen Erkrankung und exklusive perioperativer Beatmung. Davon abweichende Operationalisierung in ENDEAR: Tod oder dauerhafte Beatmung, definiert als ≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder bei Notwendigkeit einer Tracheotomie

[b] Die Werte sind Modul 4 des Dossiers des Herstellers (Biogen GmbH) entnommen [104].

[c] Berechnet mit einem exakten Test (Fisher’s exakter Test)

Risiko für ein Ereignis im natürlichen Verlauf vs. CL-303

Tabelle 4-93: Effektschätzer für ereignisfreies „Überleben“ in den Studien CL-303+CL-101 (gepoolt) im Vergleich zu ENDEAR (BSC)

Überleben (Tod oder dauerhafte Beatmung[a])	**CL-303+CL-101** **N = 34, ITT-Population**	**ENDEAR (BSC)[b]** **N = 41, ITT-Population**
Patienten mit Ereignis	2 (5,9 %)	28 (68,3 %)
Patienten ohne Ereignis	32 (94,1 %)	13 (31,7 %)
Relatives Risiko (RR)	11,61 [2,978; 45,26]	
Odds Ratio (OR)	34,46 [7,15; 166,1]	
Risikodifferenz (RD)	0,6241 [0,4612; 0,7870]	
p-Wert[c]	< 0,001	

[a] In CL-101, CL-303 und PNCR definiert als Zeit bis zum (a) Tod oder (b) dauerhafter Beatmung. Dauerhafte Beatmung war in diesem Kontext definiert als die Notwendigkeit entweder einer Tracheostomie oder ≥ 16 Stunden ventilatorischer Unterstützung pro Tag (nicht-invasiv) über einen Zeitraum von mindestens 14 aufeinanderfolgenden Tagen in Abwesenheit einer akuten reversiblen Erkrankung und exklusive perioperativer Beatmung. Davon abweichende Operationalisierung in ENDEAR: Tod oder dauerhafte Beatmung, definiert als

≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder bei Notwendigkeit einer Tracheotomie [b] Die Werte sind Modul 4 des Dossiers des Herstellers (Biogen GmbH) entnommen [104]. [c] Berechnet mit einem exakten Test (Fisher's exakter Test) Risiko für ein Ereignis im natürlichen Verlauf vs. CL-303

Ergänzende Informationen aus der Studie von Finkel et al. 2014b

Des Weiteren wurde über die systematische Recherche die Studie von Finkel et al. 2014b identifiziert, in der 7 Patienten mit SMA Typ 1 untersucht wurden. Alle Patienten wurden beobachtet bis entweder der Tod oder dauerhafte Beatmung als Ereignis eingetreten war.

Tabelle 4-94: Operationalisierung von „Tod oder dauerhafte Beatmung (Überleben)"– Finkel et al. 2014b

Studie	Operationalisierung
Finkel et al. 2014b	Das Überleben wurde in der Studie von Finkel et al. 2014b nicht als Endpunkt definiert, sondern die Patienten wurden beobachtet bis sie entweder (a) verstorben waren oder (b) dauerhafte Beatmung benötigten. Dauerhafte Beatmung war dabei definiert als die Notwendigkeit von Beatmung von > 16 Stunden/Tag über einen Zeitraum von mindestens einem Monat.

Tabelle 4-95: Alter bei Ereignis „Tod" oder Ereignis „dauerhafte Beatmung" der Patienten in Finkel et al. 2014b [32]

Patient	Alter bei dauerhafter Beatmung		Alter zum Zeitpunkt des Todes	
	Tage	Monate[a]	Tage	Monate[a]
1	-	-	152	5,1
2	244	8,1	-	-
3	483	16,1	-	-
4	-	-	166	5,5
5	-	-	155	5,2
6	328	10,9	-	-
7	-	-	164	5,5
[a]Umrechnung durch Division der Anzahl der beobachteten Tage durch 30				

Die Beobachtungen in der Studie zeigen, dass nach 13 – 14 Monaten, d. h. in einem Alter, für das sowohl aus CL-101 und CL-303 als auch aus PNCR und NeuroNEXT Überlebensdaten vorliegen, in der Studie von Finkel et al. 2014b nur ein Patient ohne Ereignis überlebt hat. Bei einer Studienpopulation von 7 Patienten entspricht dies einem Anteil von 14,3 % bzw. 85,7 %, die den Überlebensendpunkt bereits erreicht hatten. Der Anteil der Patienten mit Ereignis ist in dieser Studie somit höher als in den Studien PNCR und NeuroNEXT, in denen zu einem vergleichbaren Zeitpunkt 69,6 % und 50,0 % der Patienten ein Ereignis erreicht hatten. Dementsprechend wird durch die Beobachtung in Finkel et al. 2014b das Ergebnis des primären

Vergleichs (dramatischer Effekt durch die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec) gestützt.

4.3.2.3.3.1.3 Tod oder dauerhafte Beatmung (Überleben) – Ergebnisse aus LT-001 und laufenden Studien aus dem Phase-III-Studienprogramm

Tabelle 4-96: Operationalisierung von „Tod oder dauerhafte Beatmung (Überleben)“– Laufende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
LT-001, CL-302, CL-304	Das Überleben war in den Studien definiert als die Zeit von der Geburt bis zum (a) Tod oder (b) dauerhafter Beatmung. Dauerhafte Beatmung war in diesem Kontext definiert als die Notwendigkeit entweder einer Tracheostomie oder ≥ 16 Stunden ventilatorischer Unterstützung pro Tag (nicht-invasiv) über einen Zeitraum von mindestens 14 aufeinanderfolgenden Tagen in Abwesenheit einer akuten reversiblen Erkrankung und exklusive perioperativer Beatmung.

Der kombinierte Überlebensendpunkt ist in der Langzeitstudie LT-001 und den Phase-III-Studien genauso operationalisiert wie in der abgeschlossenen Studie CL-101. Die Operationalisierung in den Studien von AveXis richtet sich nach der Definition von ereignisfreiem Überleben in der PNCR-Studie.

LT-001

Insgesamt waren 13 Patienten der Studie CL-101 in die Langzeitbeobachtung LT-001 aufgenommen worden (beide Kohorten), 3 Patienten aus Kohorte 1 und 10 Patienten aus Kohorte 2 (zulassungskonforme Dosierung).

Dezember 2019

Tabelle 4-97: Datenschnitt zum 31. Dezember 2019, Ergebnisse zum Überleben aus LT-001

Studie LT-001	N (Kohorten 1 & 2)	Zeit seit Gentransfer	Alter	Patienten mit Ereignis, n (%)
Tod oder dauerhafte Beatmung	13[a]	49,2 – 68,6 Monate (MW = 57) 4,1 – 5,7 Jahre (MW = 4,8)	51,3 – 74,6 Monate (MW = 60,7) 4,3 – 6,2 Jahre (MW = 5,1)	1 (Kohorte 1)
[a]In CL-101 waren 15 Patienten eingeschlossen, die Teilnahme an der Langzeitbeobachtung war freiwillig. Obwohl die Patienten keine weiteren Dosen Onasemnogen-Abeparvovec erhielten, waren 13/15 Patienten bereit, an der Studie LT-001 teilzunehmen. MW = Mittelwert				

Alle 10 Patienten aus Kohorte 2 sind zum aktuellen Stand der Studiendaten am Leben und frei von dauerhafter Beatmung. In Kohorte 1 sind 2 von 3 Patienten ereignisfrei, ein Patient benötigte dauerhafte Beatmung.

Ergebnisse aus früheren Datenschnitten

Patienten der Studie CL-101 (Kohorte 2), die in die Langzeitbeobachtungsstudie LT-001 eingetreten sind, waren zum Zeitpunkt der Datenschnitte vom 29.06.2018, 27.09.2018, 31.12.2018 und 31.05.2019 nach wie vor ereignisfrei, d. h. weder verstorben noch auf dauerhafte Beatmung angewiesen. Der in CL-101 beobachtete dramatische Effekt auf das Überleben konnte somit langfristig und konstant erhalten werden.

CL-304

Tabelle 4-98: Datenschnitt zum 31. Dezember 2019 (Tag 180), Ergebnisse zum Überleben aus CL-304

Studie CL-304	N	Alter	Zeit seit Gentransfer	Ereignisse
Tod oder dauerhafte Beatmung	Kohorte 1: 14 Kohorte 2: 15	Kohorte 1: 11,15 (6 – 18,6) Monate Kohorte 2: 9,67 (3,3 – 15,1) Monate	Kohorte 1: 10,5 Monate (5,1 – 18,0) Kohorte 2: 8,74 Monate (2 – 13,9)	0

<u>Kohorte 1, 2 *SMN2*-Kopien</u>

Alle 14 Patienten der Kohorte 1 waren zum Zeitpunkt ihrer letzten Visite vor dem 31. Dezember 2019 am Leben und frei von dauerhafter Beatmung (ereignisfrei). 6 Patienten (42,8 %) waren zu diesem Zeitpunkt bereits älter als 13,6 Monate.

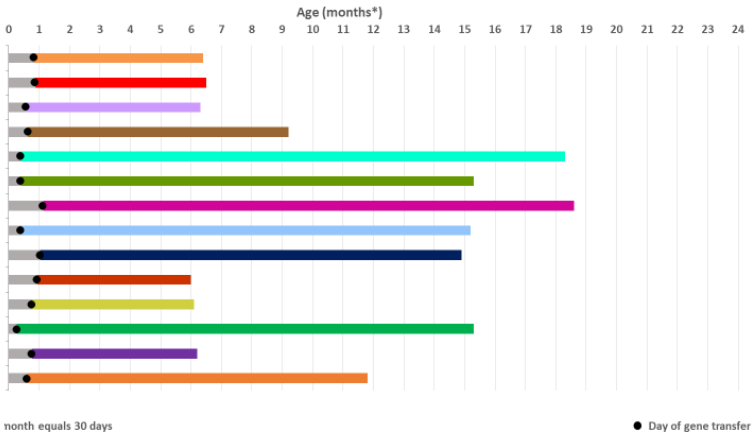


Abbildung 4-20: Ereignisfreies Überleben in der Studie CL-304, Kohorte 1 mit 2 *SMN2*-Kopien (Datenschnitt 31. Dezember 2019, *ein Monat entspricht 30 Tagen)

<u>Kohorte 2, 3 *SMN2*-Kopien</u>

Bis zum 31. Dezember 2019 waren in Kohorte 2 der Studie (3 SMN2-Kopien) 15 Patienten eingeschlossen (Rekrutierung abgeschlossen). Kein Patient war bis zu diesem Zeitpunkt verstorben oder beatmungspflichtig (100 % ereignisfrei). Die Patienten waren inzwischen

zwischen 3,3 und 15,1 Monate alt, nur ein Patient hatte ein Alter von 13,6 Monaten überschritten.

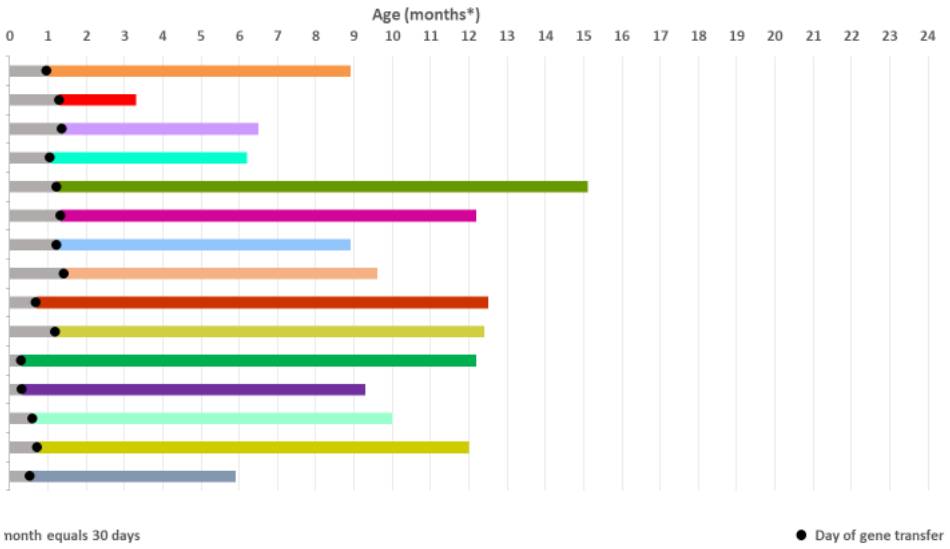


Abbildung 4-21: Ereignisfreies Überleben in der Studie CL-304, Kohorte 2 mit 3 *SMN2*-Kopien (Datenschnitt 31. Dezember 2019, *ein Monat entspricht 30 Tagen)

CL-302

Tabelle 4-99: Datenschnitt zum 31. Dezember 2019, Ergebnisse zum Überleben aus CL-302

Studie CL-302	N	Alter	Zeit seit Gentransfer	Patienten ≥ 10,5 Monate und ohne Ereignis	Patienten ≥ 13,6 Monate und ohne Ereignis	Patienten mit Ereignis, n (%)
Tod oder dauerhafte Beatmung	33	6,9 – 18,6 Monate	10,62 Monate (1,8 – 15,4)	30	18	1 (3,0 %)

Von den 33 eingeschlossenen Patienten, haben 32 (97 %) bis zum Datenschnitt am 31. Dezember 2019 ereignisfrei überlebt (31/32 Patienten der ITT-Population). 30 der Patienten waren ≥ 10,5 Monate alt, 18 (56,3 %) waren ≥ 14 Monate alt und 4 (12,5 %) waren ≥ 18 Monate alt.

30 Patienten waren mindestens 10,5 Monate alt und ohne Ereignis. 30/33 Patienten, d. h. 90,9 %, die 10,5 Monate ohne dauerhafte Beatmung überleben, stellen eine erhebliche Verbesserung gegenüber dem natürlichen Verlauf in der PNCR-Studie dar, wo dies nur für 50 % der Patienten der Fall ist.

Ein Patient der Studienpopulation ist im Alter von 6,9 Monaten verstorben (kein Zusammenhang mit der Studienmedikation). Kein Patient hat den Teilendpunkt „dauerhafte Beatmung“ erfüllt.

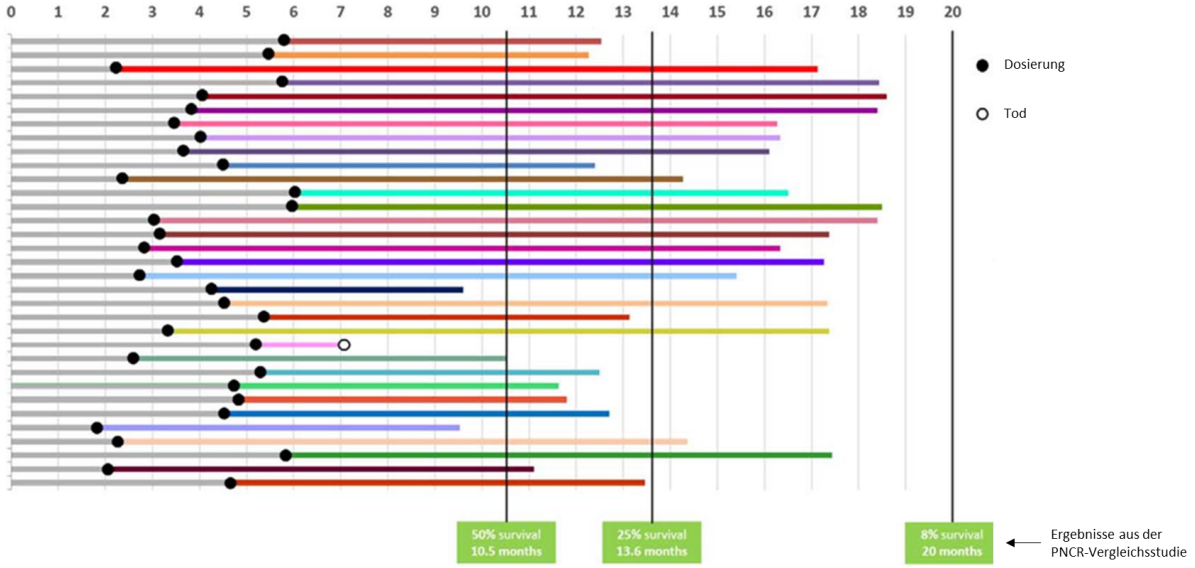


Abbildung 4-22: Ereignisfreies Überleben in der Studie CL-302 (Datenschnitt 31. Dezember 2019)

4.3.2.3.3.2 Gesamtmortalität – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.2.1 Ergebnisse aus abgeschlossenen Studien (Studien CL-303 und CL-101)

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: Operationalisierung von „Gesamtmortalität“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CL-303	Anzahl der Todesfälle, Alter zum Todeszeitpunkt
CL-101	Anzahl der Todesfälle und Zeit bis zum Eintreten des Todes. Das Eintreten des Ereignisses „Tod“ stellt in der Studie CL-101 einen Teilendpunkt des kombinierten primären Wirksamkeitsendpunktes „Überleben“ 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.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studien CL-303 und CL-101 als hoch eingestuft, weil es sich um einarmige Studien ohne Kontrollgruppe handelt. Eine weitere Detail-Bewertung des Verzerrungspotenzials mit einer Einstufung in die Kategorien „hoch“ bzw. „niedrig“ auf Endpunktebene ist nur für randomisierte kontrollierte Studien vorgesehen.

Kommentar: Auch wenn ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene in der Regel auch ein hohes Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nach sich zieht, bedeutet dies nicht zwangsläufig, dass auf Endpunktebene eine niedrige Aussagekraft besteht (s. Abschnitt 4.4.1). Das Versterben (= Tod) ist ein harter Endpunkt, dessen Erreichen vom Studiendesign unabhängig ist.

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.

CL-303

Tabelle 4-101: Finaler Datenschnitt zum 31. Dezember 2019 (Alter ≥ 18 Monate), Ergebnisse zur Gesamtmortalität aus CL-303

Studie CL-303	N	Patienten ≥ 13,6 Monate und ohne Ereignis	Patienten mit Ereignis, n (%)
Tod	22	20**	1 (4,5 %)
*Die Patientin, die verstorben ist, verstarb in einem Alter von 7,8 Monaten (kein Zusammenhang mit der Studienmedikation). Alle weiteren Patienten sind zum Zeitpunkt des Datenschnitts > 10,5 Monate alt.			

**Ein Patient ist im Alter von 11,9 Monaten aus der Studie ausgeschieden (Rückzug der Einverständniserklärung nach Eintritt eines respiratorischen Ereignisses (dauerhafte Beatmung im Alter von 11 Monaten)), Informationen zum Überleben nach 13,6 Monaten liegen dementsprechend nicht vor. Ein weiterer Patient hat die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses im Alter von 18,0 Monaten abgebrochen.

„Tod“ ist ein Ereignis des kombinierten Endpunkts „Überleben“, d. h. überleben ohne eins der Ereignisse Tod oder dauerhafte Beatmung. Die Daten zum „Überleben“ sind in Abschnitt 4.3.2.3.3.1.3 ausführlich dargestellt.

Von den 22 Patienten, die in die Studie CL-303 eingeschlossen wurden, ist eine Patientin verstorben. Hierbei handelt es sich um eine zum Zeitpunkt des Todes 7,8 Monate alte Patientin mit SMA Typ 1 (biallelische Deletion von *SMN1* und 2 *SMN2*-Kopien) und Symptombeginn in einem Alter von 2 Wochen. Zum Zeitpunkt des Gentransfers war die Patientin 2,1 Monate alt. Der Krankheitszustand der Patientin erforderte Hospitalisierungen aufgrund von mangelnder Gewichtszunahme und respiratorischer Insuffizienz. Die Patientin wurde über eine nasojejunale Sonde ernährt und erhielt weitere unterstützende Maßnahmen wie nicht-invasive Beatmung (z. B. BiPAP), Unterstützung beim Abhusten und Physiotherapie. Nach einer 30-minütigen Autofahrt wurde die Patientin tot in ihrem Kindersitz aufgefunden. Als Todesursache wurde SMA Typ 1 festgestellt, nach Vorlage aller Befunde kam das DSMB[108] zu dem Schluss, dass kein Zusammenhang mit der Studienmedikation bestand. Bis zum Datenschnitt vom 27. September 2018 und zur Aktualisierung der Daten im Dezember 2018, März 2019 und Mai 2019 ist kein weiterer Patient verstorben. Für einen weiteren Patienten wurde im Alter von 11,9 Monaten die Einverständniserklärung zurückgezogen.

Die Studie CL-303 wurde an 12 unterschiedlichen Zentren in den USA durchgeführt. Alle teilnehmenden Prüfärzte hatten Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit SMA. Der Versorgungsstandard in der Studie entspricht dem Stand der medizinischen Wissenschaft, von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird ausgegangen.

CL-101

Tabelle 4-102: Ergebnisse zum Endpunkt „Gesamtmortalität“ in der Studie CL-101

Studie	Patienten in der Studie (Kohorte 2)	Patienten mit Ereignis
Datenschnitt 20.01.2017 (Alter ≥ 13,6 Monate)		
CL-101	12	0 (0 %)
Datenschnitt 14.12.2017 (24 Monate nach Gentransfer)		
CL-101	12	0 (0 %)

Von den 12 Patienten, die in Kohorte 2 der Studie CL-101 untersucht worden sind, ist bis zum finalen Datenschnitt vom Dezember 2017 kein Patient verstorben[109].

[108] DSMB = Data Safety Monitoring Board
[109] Dies trifft ebenfalls auf die Patienten der Kohorte 1 zu.

Die Studie CL-101 wurde in einem Studienzentrum mit großer Expertise in der Behandlung der spinalen Muskelatrophie in den USA (Nationwide Children's Hospital in Columbus, Ohio) durchgeführt. Sowohl in den USA als auch in Deutschland ist der Behandlungsstandard hoch, Experten aus beiden Ländern sind an der Erstellung der aktuellen Behandlungsempfehlungen [12, 13] beteiligt. Das Ausmaß an unterstützender Therapie hängt im Einzelfall von der individuellen Prognose und der Therapieentscheidung ab. Der Endpunkt Mortalität ist von diesen Faktoren unabhängig. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

4.3.2.3.3.2.2 Gesamtmortalität im natürlichen Verlauf der Erkrankung

Vergleich von CL-101 und CL-303 mit den Daten der Studien PNCR und NeuroNEXT

Tabelle 4-103: Operationalisierung von „Gesamtmortalität“, PNCR und NeuroNEXT – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
PNCR; NeuroNEXT	Anzahl der Todesfälle und Zeit bis zum Eintreten des Todes. Das Eintreten des Ereignisses „Tod“ stellt sin allen eingeschlossenen Studien einen Teilendpunkt des kombinierten primären Wirksamkeitsendpunktes „Überleben“ dar.

Für die Bewertung der Wirksamkeit einer Therapie zur Behandlung der SMA Typ 1 stellt der kombinierte Überlebensendpunkt (Abschnitt 4.3.2.3.3.1.2) die Operationalisierung der Mortalität dar, die die größte Aussagekraft hat. Das Eintreten des Ereignisses „Tod“ ist dabei ein Teilendpunkt des Überlebensendpunktes. Die Ergebnisse in der folgenden Tabelle 4-104 sind dementsprechend bereits in Abschnitt 4.3.2.3.3.1.2 dargestellt und diskutiert worden (Tabelle 4-81).

Tabelle 4-104: Gesamtmortalität in den Studien CL-101 und CL-303 im Vergleich zur historischen Kontrolle (PNCR und NeuroNEXT)

Variable	Studie CL-101 (Kohorte 2) (N = 12)	Studie CL-303	PNCR-Studie (N = 23)	NeuroNEXT (N = 16)
Mortalität, n (%), Alter 14 Monate	0	1 (4,5 %)	7 (30,4 %)	7 (43,8 %)
Erreichtes Alter (Monate)				
Mittelwert (SD)		7,8	7,7 (3,5)	7,9 (3,1)
Median		7,8	7,0	7,0
Min; Max		-	3,0 – 12,0	4,0 – 13,0
Mortalität, n (%), alle Daten	0	1 (4,5 %)	11 (47,8 %)	8 (50,0 %)
Erreichtes Alter (Monate)				
Mittelwert (SD)		7,8	33,1 (53,1)	8,9 (4,1)
Median		7,8	12,0	7,0

Variable	Studie CL-101 (Kohorte 2) (N = 12)	Studie CL-303	PNCR-Studie (N = 23)	NeuroNEXT (N = 16)
Min; Max		-	3,0 – 176,0	4,0 – 16,0

Tabelle 4-105: Effektschätzer für „Gesamtmortalität“ in der Studie CL-101 im Vergleich zu PNCR und NeuroNEXT (Alter 13 – 14 Monate)

Mortalität	CL-101 N = 12	PNCR + NeuroNEXT N = 39
Patienten mit Ereignis	0 (0 %)	14 (35,9 %)
Patienten ohne Ereignis	12 (100 %)	25 (64,1 %)
Relatives Risiko (RR)	9,425 [0,6; 147,3]	
Odds Ratio (OR)	14,216 [0,8; 258,2]	
Risikodifferenz (RD)	0,359 [0,208; 0,510]	
p-Wert[a]	0,022	
[a]Berechnet mit einem exakten Test (Fisher’s exakter Test) Risiko natürlicher Verlauf vs. CL-101		

Mit einem relativen Risiko von fast 10 (9,425) zeigt sich ein deutlicher und statistisch signifikanter (p = 0,022) Vorteil der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec im Vergleich zu den beobachteten natürlichen Kontrollen PNCR und NeuroNEXT. Das Alter von 14 Monaten wurde als Referenzzeitpunkt gewählt, weil in einem Alter von 13,6 Monaten in der PNCR 75 % der Patienten den kombinierten Überlebensendpunkt erreicht hatten.

Die folgenden Abbildungen Abbildung 4-23 und Abbildung 4-24 zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtmortalität in CL-101, sowie PNCR und NeuroNEXT.

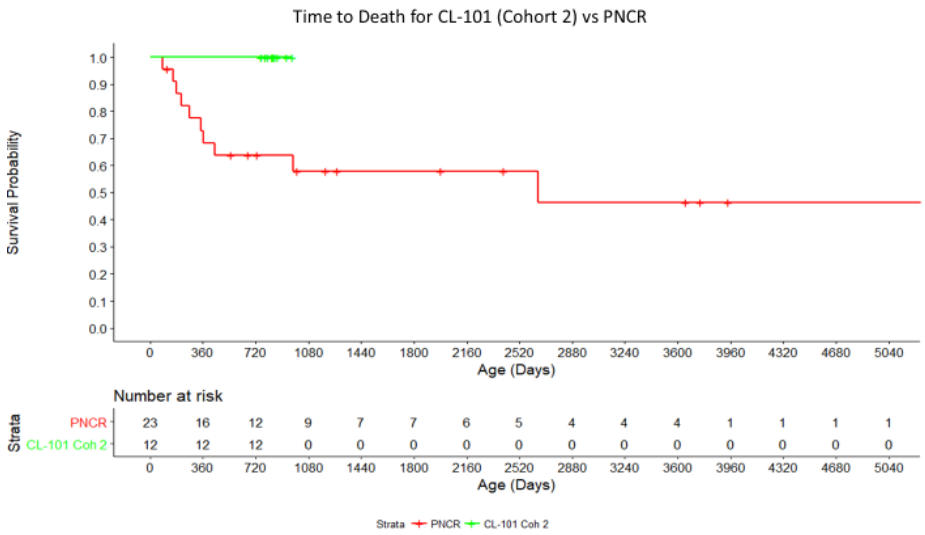


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve zu „Gesamtmortalität“ in CL-101 (Kohorte 2) und PNCR

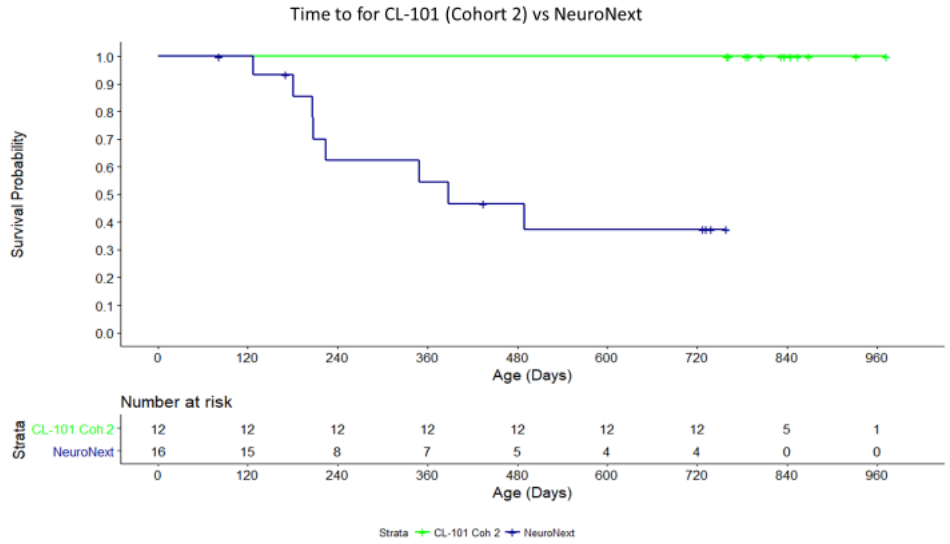


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve zu „Gesamtmortalität“ in CL-101 (Kohorte 2) und NeuroNEXT

Tabelle 4-106: Effektschätzer für „Gesamtmortalität“ in der Studie CL-101 im Vergleich zu PNCR und NeuroNEXT (gesamte Beobachtungsdauer)

Mortalität	**CL-101** **N = 12**	**PNCR + NeuroNEXT** **N = 39**
Patienten mit Ereignis	0 (0 %)	19 (48,7 %)
Patienten ohne Ereignis	12 (100 %)	20 (51,3 %)
Relatives Risiko (RR)	12,675 [0,8; 195,6]	
Odds Ratio (OR)	23,780 [1,3; 429,6]	
Risikodifferenz (RD)	0,487 [0,330; 0,644]	
p-Wert[a]	0,002	
[a]Berechnet mit einem exakten Test (Fisher’s exakter Test) Risiko für ein Ereignis im natürlichen Verlauf vs. CL-101		

Bei Betrachtung der gesamten Beobachtungsdauer verstärkt sich der Effekt zugunsten von Onasemnogen-Abeparvovec, weil in den Kontrollgruppen, nicht aber in der Onasemnogen-Abeparvovec-Gruppe, während der längeren Beobachtungszeit weitere Patienten verstorben sind. Dies führt zu einem relativen Risiko von 12,675 [0,8; 195,6].

Mit dem finalen „data base lock“ am 12. Dezember 2019 ist im Verlauf des Zulassungsverfahrens die pivotale Studie CL-303 final abgeschlossen worden. Analog zu den

Berechnungen, die für die Studie CL-101 durchgeführt wurde, wurden für die Ergebnisse aus CL-303 ebenfalls Effektschätzer berechnet.

Tabelle 4-107: Effektschätzer für „Gesamtmortalität“ in der Studie CL-303 im Vergleich zu PNCR und NeuroNEXT (Alter 13 – 14 Monate)

Mortalität	**CL-303** **N = 22**	**PNCR+NeuroNEXT** **N = 39**
Patienten mit Ereignis	1 (4,5 %)	14 (35,9 %)
Patienten ohne Ereignis	21 (95,5 %)	25 (64,1 %)
Relatives Risiko (RR)	7,897 [1,112; 56,08]	
Odds Ratio (OR)	11,76 [1,426; 97,01]	
Risikodifferenz (RD)	0,3135 [0,1396; 0,4874]	
p-Wert[a]	0,0060	
[a]Berechnet mit einem exakten Test (Fisher’s exakter Test) Berechnet als Risiko im natürlichen Verlauf vs. CL-303		

In der Studie CL-303 ist eine Patientin (4,5 %) an den Folgen der SMA verstorben, in den Vergleichskohorten PNCR+NeuroNEXT waren in einem Alter von 13-14 Monaten 14 Patienten (35,9 %) verstorben, im gesamten vorliegenden Follow-up sogar 48,7 % (19 Patienten), obwohl für die Patienten in den Studien die Möglichkeit für dauerhafte Beatmung gegeben war. Daraus resultiert ein signifikanter und deutlicher Vorteil der in CL-303 mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelten Patienten, der im gesamten Follow-up ein RR > 10 erreicht: RR = 10,72 [1,537; 74,72].

Tabelle 4-108: Effektschätzer für „Gesamtmortalität“ in der Studie CL-303 im Vergleich zu PNCR und NeuroNEXT (Gesamte Beobachtungszeit)

Mortalität	**CL-303** **N = 22**	**PNCR+NeuroNEXT** **N = 39**
Patienten mit Ereignis	1 (4,5 %)	19 (48,7 %)
Patienten ohne Ereignis	21 (95,5 %)	20 (51,3 %)
Relatives Risiko (RR)	10,72 [1,537; 74,72]	
Odds Ratio (OR)	19,95 [2,438; 163,3]	
Risikodifferenz (RD)	0,4417 [0,2623; 0,6211]	
p-Wert[a]	< 0,001	
[a]Berechnet mit einem exakten Test (Fisher’s exakter Test) Berechnet als Risiko im natürlichen Verlauf vs. CL-303		

Mit Zulassung von Onasemnogen-Abeparvovec liegen damit Ergebnisse aus zwei abgeschlossenen Studien vor. Die Studien haben ein vergleichbares Patientenkollektiv eingeschlossen (s. Abschnitte 4.3.2.3.2.1.1 und 4.3.2.3.3.12.2). Die folgende Tabelle gibt einen

Überblick über die Ergebnisse zur Gesamtmortalität der Studien CL-303+CL-101 (gepoolt) im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung.

Tabelle 4-109: Ereignisraten für „Gesamtmortalität“ in den Studien CL-303+CL-101 (gepoolt) im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung

Endpunkt	**CL-303+CL-101 N = 34**	**PNCR+NeuroNEXT N = 39**
Patienten mit Ereignis		
Gesamtmortalität (13 - 14 Monate)	1 (2,9 %)	14 (35,9 %)
Gesamtmortalität (gesamte Beobachtungsdauer)	1 (2,9 %)	19 (48,7 %)

Tabelle 4-110: Effektschätzer für „Gesamtmortalität“ in den Studien CL-303+CL-101 (gepoolt) im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung

Gesamtmortalität	**RR**	**OR**	**RD**	**p-Wert[a]**
Vergleich	**Ergebnisse**			
CL-303+CL-101 vs. PNCR+NeuroNEXT Alter 13 – 14 Monate	12,21 [1,692; 88,04]	18,48 [2,276; 150]	0,3296 [0,1687; 0,4905]	< 0,001
CL-303+CL-101 vs. PNCR+NeuroNEXT gesamte Beobachtungsdauer	16,56 [2,339; 117,3]	31,35 [3,892; 252,5]	0,4578 [0,2909; 0,6246]	< 0,001
[a]p-Wert berechnet über einen exakten Test (Fisher’s exakter Test) Risiko für ein Ereignis im natürlichen Verlauf vs. CL-303 und CL-101				

Der natürliche Verlauf der SMA Typ 1 ist gut dokumentiert: 48,7 % der Patienten in PNCR+NeuroNEXT und 39,0 % in der BSC-Gruppe der Studie ENDEAR waren in einem Alter von 13 – 14 Monaten bereits verstorben, in den Studien CL-303 und CL-101 gemeinsam ist über den Studienverlauf hingegen nur ein Patient (2,9 %) verstorben. 33 von 34 mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelte Patienten (97,1 %) haben bis zum Studienende überlebt. Unabhängig vom Erhebungszeitpunkt oder ob PNCR+NeuroNEXT oder ENDEAR(BSC) als Vergleichskohorte herangezogen werden, ergibt sich ein signifikanter und dramatischer Vorteil für die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec mit einem RR versus PNCR+NeuroNEXT von 12,21 [1,692; 88,04] in einem Alter von 13 – 14 Monaten.

Vergleich der Ergebnisse aus CL-101 und CL-303 mit den Daten der Studie ENDEAR (Sensitivitätsanalyse)

Über die systematische Literaturrecherche wurde mit der Studie ENDEAR zusätzlich zu den Studien PNCR und NeuroNEXT eine weitere prospektive Studie identifiziert, in der in der BSC-Gruppe der natürliche Verlauf der Erkrankung abgebildet wird.

Tabelle 4-111: Operationalisierung von „Gesamtmortalität“, ENDEAR

Studie	Operationalisierung
ENDEAR	Anzahl der Todesfälle und Zeit bis zum Eintreten des Todes.

Tabelle 4-112: Gesamtmortalität in den Studien CL-101 und CL-303 im Vergleich zur historischen Kontrolle (ENDEAR(BSC))

Variable	Studie CL-101 (Kohorte 2) (N = 12)	Studie CL-303 (N = 22)	CL-303+CL-101 (N = 34)	ENDEAR(BSC)
Mortalität, n (%), Alter 14 Monate	0	1 (4,5 %)	1 (2,9 %)	16 (39,0 %)

In der Placebo-Gruppe (BSC, „Sham“-Control) der Studie ENDEAR waren nach 13 Monaten 39,0 % der Patienten verstorben, ein Anteil, der von der Größenordnung mit dem Anteil in den Studien PNCR und NeuroNEXT vergleichbar ist. Dieses Ergebnis unterstützt die Einschätzung, dass der natürliche Verlauf der Erkrankung in den im Bericht RPT-806 herangezogenen Studien gut abgebildet ist.

Tabelle 4-113: Effektschätzer für „Gesamtmortalität“ in der Studie CL-101 im Vergleich zu ENDEAR (BSC)

Mortalität	CL-101 N = 12, ITT-Population	ENDEAR (BSC)[b] N = 41, ITT-Population
Patienten mit Ereignis	0 (0%)	16 (39,0 %)
Patienten ohne Ereignis	12 (100 %)	25 (61,0 %)
Relatives Risiko (RR)	10,2 [0,7; 158,8]	
Odds Ratio (OR)	16,2 [0,9; 292,2]	
Risikodifferenz (RD)	0,390 [0,241; 0,540]	
p-Wert[a]	0,010	

[a]Berechnet mit einem exakten Test (Fisher’s exakter Test)
[b] Die Werte sind Modul 4 des Dossiers des Herstellers (Biogen GmbH) entnommen [104].
Risiko für ein Ereignis im natürlichen Verlauf vs. CL-101

Den vergleichbaren Anteilen an Patienten mit Ereignis entsprechend ergibt sich im Vergleich der Ergebnisse aus CL-101 mit den Patienten aus ENDEAR(BSC) ebenfalls ein deutlicher und statistisch signifikanter (p = 0,010) Effekt mit einem relativen Risiko von 10,2 [0,7; 158,8]. Die Studiendauer der Studie ENDEAR beträgt 13 Monate, teilweise hatten die Patienten jedoch eine kürzere Beobachtungszeit: 37 Patienten waren zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts mindestens 183 Tage unter Beobachtung (Efficacy Set, ES-Population). Durch die längere Beobachtungsdauer in der Studie CL-101 ist das Ergebnis unter Heranziehen der ITT-Population potenziell zuungunsten von Onasemnogen-Abeparvovec verzerrt und stellt damit den konservativeren Ansatz dar, eine zusätzliche Analyse unter Heranziehen der ES-Population wird nicht durchgeführt.

Tabelle 4-114: Effektschätzer für „Gesamtmortalität“ in der Studie CL-303 im Vergleich zu ENDEAR (BSC)

Mortalität	**CL-303** **N = 22, ITT-Population**	**ENDEAR (BSC)[b]** **N = 41, ITT-Population**
Patienten mit Ereignis	1 (4,5 %)	16 (39,0 %)
Patienten ohne Ereignis	21 (95,5 %)	25 (61,0 %)
Relatives Risiko (RR)	8,585 [1,218; 60,51]	
Odds Ratio (OR)	13,44 [1,643; 110]	
Risikodifferenz (RD)	0,3448 [0,1720; 0,5176]	
p-Wert[a]	0,003	
[a]Berechnet mit einem exakten Test (Fisher’s exakter Test) [b] Die Werte sind Modul 4 des Dossiers des Herstellers (Biogen GmbH) entnommen [104]. Risiko für ein Ereignis im natürlichen Verlauf vs. CL-303		

Tabelle 4-115: Effektschätzer für „Gesamtmortalität“ in den Studien CL-303+CL-101 (gepoolt) im Vergleich zu ENDEAR (BSC)

Mortalität	**CL-303+CL-101** **N = 34**	**ENDEAR (BSC)[b]** **N = 41, ITT-Population**
Patienten mit Ereignis	1 (2,9 %)	16 (39,0 %)
Patienten ohne Ereignis	33 (97,1 %)	25 (61,0 %)
Relatives Risiko (RR)	13,27 [1,853; 95]	
Odds Ratio (OR)	21,12 [2,623; 170,1]	
Risikodifferenz (RD)	0,3608 [0,2011; 0,5206]	
p-Wert[a]	< 0,001	
[a]Berechnet mit einem exakten Test (Fisher’s exakter Test) [b] Die Werte sind Modul 4 des Dossiers des Herstellers (Biogen GmbH) entnommen [104]. Risiko für ein Ereignis im natürlichen Verlauf vs. CL-303		

Ergänzende Informationen aus der Studie von Finkel et al. 2014b

In der Studie von Finkel et al. 2014b wurden 7 Patienten mit SMA Typ 1 untersucht. Alle Patienten wurden beobachtet bis entweder der Tod oder dauerhafte Beatmung als Ereignis eingetreten war.

Tabelle 4-116: Alter bei Ereignis „Tod“ der Patienten in Finkel et al. 2014b [32]

Patient	**Alter zum Zeitpunkt des Todes**	
	Tage	**Monate[a]**
1	152	5,1
2	-	-
3	-	-

4	166	5,5
5	155	5,2
6	-	-
7	164	5,5
[a]Umrechnung durch Division der Anzahl der beobachteten Tage durch 30		

In einem Alter von 13 – 14 Monaten waren 4 der Patienten (entsprechend 57,1 %) bereits verstorben. Dieser Anteil liegt höher als bei den Patienten in den Studien PNCR und NeuroNEXT (35,9 %). Das Alter zum Zeitpunkt des Todes lag bei den verstorbenen Patienten zwischen 5,1 und 5,5 Monaten.

4.3.2.3.3.2.3 Gesamtmortalität - Ergebnisse aus LT-001 und laufenden Studien aus dem Phase-III-Studienprogramm

Tabelle 4-117: Operationalisierung von Mortalität – laufende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
LT-001, CL304, CL-302	Anzahl der Todesfälle und Zeit bis zum Eintreten des Todes. Das Eintreten des Ereignisses „Tod“ stellt in den Studien einen Teilendpunkt des kombinierten primären Wirksamkeitsendpunktes „Überleben“ dar.

Die Operationalisierung der Gesamtmortalität in der Langzeitstudie LT-001 und in den Phase-III-Studien entspricht der Operationalisierung des Endpunktes in der abgeschlossenen Studie CL-101.

LT-001

Insgesamt waren zum Zeitpunkt der Daten im Dezember 2019 13 Patienten der Studie CL-101 in die Langzeitbeobachtung LT-001 aufgenommen worden (beide Kohorten).

Tabelle 4-118: Datenschnitt zum 31. Dezember 2019, Ergebnisse zur Gesamtmortalität aus LT-001

Studie LT-001	N (Kohorten 1 & 2)	Zeit seit Gentransfer	Alter	Patienten mit Ereignis, n (%)
Tod	13[a]	49,2 – 68,6 Monate (MW = 57) 4,1 – 5,7 Jahre (MW = 4,8)	51,3 – 74,6 Monate (MW = 60,7) 4,3 – 6,2 Jahre (MW = 5,1)	0 (0 %)
[a]In CL-101 waren 15 Patienten eingeschlossen, die Teilnahme an der Langzeitbeobachtung war freiwillig. Obwohl die Patienten keine weiteren Dosen Onasemnogen-Abeparvovec erhielten, waren 13/15 Patienten bereit, an der Studie LT-001 teilzunehmen. MW = Mittelwert				

Alle 10 Patienten aus Kohorte 2 sind zum aktuellen Stand der Studiendaten am Leben und frei von dauerhafter Beatmung. In Kohorte 1 sind 2 von 3 Patienten ereignisfrei, ein Patient benötigte dauerhafte Beatmung, kein Patient ist verstorben.

CL-304

Kohorte 1 (2 SMN2-Kopien) und Kohorte 2 (3 SMN2-Kopien)

Tabelle 4-119: Datenschnitt zum 31. Dezember 2019 (Tag 180), Ergebnisse zur Gesamtmortalität aus CL-304

Studie CL-304	N	Alter	Zeit seit Gentransfer	Ereignisse
Tod oder dauerhafte Beatmung	Kohorte 1: 14 Kohorte 2: 15	Kohorte 1: 11,15 (6 – 18,6) Monate Kohorte 2: 9,67 (3,3 – 15, 1) Monate	Kohorte 1: 10,5 Monate (5,1 – 18,0) Kohorte 2: 8,74 Monate (2 – 13,9)	0 (0 %)

In der Studie CL-304 ist bis zum 31. Dezember 2019 kein Patient verstorben.

CL-302

Tabelle 4-120: Datenschnitt zum 31. Dezember 2019, Ergebnisse zur Gesamtmortalität aus CL-302

Studie CL-302	N	Alter	Zeit seit Gentransfer	Patienten ≥ 10,5 Monate und ohne Ereignis	Patienten ≥ 13,6 Monate und ohne Ereignis	Patienten mit Ereignis, n (%)
Tod	33	6,9 – 18,6 Monate	10,62 Monate (1,8 – 15,4)	30	18	1 (3,0 %)

Von den 33 eingeschlossenen Patienten, haben 32 (97 %) bis zum Datenschnitt im Dezember 2019 ereignisfrei überlebt. 30 der Patienten waren ≥ 10,5 Monate alt, 18 (56,3 %) waren ≥ 14 Monate alt und 4 (12,5 %) waren ≥ 18 Monate alt.

Ein Patient der Studienpopulation ist im Alter von 6,9 Monaten verstorben. Dieser Patient ist aufgrund hypoxisch-ischämischer Hirnschäden verstorben als Folge einer Atemwegsinfektion. Der Todesfall wurde als nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft.

4.3.2.3.3.3 Ventilatorische Unterstützung (Notwendigkeit unterstützender Maßnahmen zur Atmung) – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.3.1 Ergebnisse aus abgeschlossenen Studien (CL-303 und CL-101)

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

Tabelle 4-121: Operationalisierung von „Ventilatorische Unterstützung“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CL-303	Überleben ohne dauerhafte Beatmung in einem Alter von 14 Monaten war einer der beiden ko-primären Endpunkte der Studie CL-303. Dauerhafte Beatmung ist ein Teilendpunkt dieses kombinierten Endpunkts und war in diesem Kontext definiert als die Notwendigkeit entweder einer Tracheostomie oder ≥ 16 Stunden ventilatorischer Unterstützung pro Tag (nicht-invasiv) über einen Zeitraum von mindestens 14 aufeinanderfolgenden Tagen in Abwesenheit einer akuten reversiblen Erkrankung und exklusive perioperativer Beatmung. Des Weiteren wurde die grundsätzliche Notwendigkeit ventilatorischer Unterstützung dokumentiert.
CL-101	Die Notwendigkeit von ventilatorischer Unterstützung war in der Studie CL-101 operationalisiert als die Unabhängigkeit von unterstützenden Maßnahmen zur Atmung und definiert als Patienten, die an keiner der 3 Zeitpunkte der Wirksamkeitsanalyse tägliche Unterstützung bei der Atmung benötigten (in Abwesenheit akuter reversibler Erkrankung und exklusive perioperativer Beatmung[110]). Weitere Hilfsmittel, die in der Lungenversorgung verwendet werden, wie z. B. zur Unterstützung des Abhustens, werden nicht als „Beatmung“ eingestuft. „Dauerhafte Beatmung“ war in der Studie definiert als die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung oder ≥ 16 Stunden respiratorische Unterstützung pro Tag (inklusive nicht-invasiver Beatmung) über einen Zeitraum von mindestens 14 aufeinanderfolgenden Tagen in Abwesenheit einer akuten Erkrankung und exklusive perioperativer Beatmung. „Dauerhafte Beatmung“ stellt einen Teilendpunkt des kombinierten primären Wirksamkeitsendpunktes „Überleben“ 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.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studien CL-303 und CL-101 als hoch eingestuft, weil es sich um einarmige Studien ohne Vergleichsgruppe handelt. Eine weitere Detail-Bewertung des Verzerrungspotenzials mit einer Einstufung in die Kategorien „hoch“ bzw. „niedrig“ auf Endpunktebene ist nur für randomisierte kontrollierte Studien vorgesehen.

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

[110] Bei Patienten, die unter einer akute reversiblen Erkrankung litten oder perioperativ eine Beatmung benötigten, wurde das Freisein von ventilatorischer Unterstützung definiert als das Nichtbenötigen von unterstützenden Beatmungsmaßnahmen im Zeitraum über 2 Wochen unmittelbar vor der akuten Erkrankung oder der perioperativen Beatmung.

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

CL-303

Zum Screening-Zeitpunkt benötigte kein Patient der Studie CL-303 ventilatorische Unterstützung. Ein Patient erfüllte im Verlauf der Studie die Kriterien für „dauerhafte Beatmung“, der Patient war zu diesem Zeitpunkt 11 Monate alt. Dieser Patienten hat an Studientag 203 die Einverständniserklärung zurückgezogen. Kein weiterer Patient hat dauerhafte Beatmung benötigt.

Tabelle 4-122: Finaler Datenschnitt zum 12. Dezember 2019 (Alter ≥ 18 Monate), Ergebnisse zu „dauerhafte Beatmung“ aus CL-303

Studie CL-303	N	Patienten ≥ 13,6 Monate und ohne Ereignis	Patienten mit Ereignis, n (%)
Dauerhafte Beatmung	22	20[#]	1 (4,5 %)*

*Der Patient hat die Einverständniserklärung zurückgezogen. Für den Patient wurde nicht-invasive Beatmung (BiPAP) für ≥ 16 Stunden über einen Zeitraum von über 14 aufeinanderfolgenden Tagen berichtet (Alter 11 Monate). Zum Zeitpunkt des Rückzuges der Einverständniserklärung war der Patient 11,9 Monate alt.

[#]Eine Patientin war im Alter von 7,8 Monaten verstorben (kein Zusammenhang mit der Studienmedikation). Ein weiterer Patient hat aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Studie abgebrochen. Dieser Patient war zu diesem Zeitpunkt bereits 18,0 Monate alt. Das Ereignis wurde als nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft. Der Patient war zum Zeitpunkt des Studienaustritts am Leben und frei von dauerhafter Beatmung („ereignisfrei“).

Tabelle 4-123: Ergebnisse zu „Unabhängigkeit von ventilatorischer Unterstützung“ in CL-303 – weitere Untersuchungen

Studie	N	Patienten mit Ereignis[a] (%)
CL-303	22	18 (81,8 %) im Alter von 18 Monate (prädefinierter Endpunkt der Studie)
		15 (68,2 %) im Studienverlauf

In der Studie CL-303 benötigten 15 der 22 Patienten (68,2 %) im Verlauf der Studie keine nicht-invasive Beatmung. 18 von 22 Patienten (81,8 %) waren am Studienende, d. h in einem Alter von 18 Monaten unabhängig von unterstützenden Maßnahmen bei der Atmung.

<u>Entwicklung der Patienten im Verlauf des Zulassungsverfahrens</u>

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 29. Juni 2018 benötigte kein Patient der Studie invasive Beatmung. Bis zum Datenschnitt vom 27. September 2019 gab es drei Patienten in der Studie, die bis zu einem gewissen Grad nicht-invasive Beatmung benötigten. Zusätzlich benötigte auch die Patientin, die im Verlauf der Studie verstorben ist (s. Abschnitt 4.1.1.1.1.1), nicht-invasive Beatmung (BiPAP) vor ihrem Tod. 18 von 22 Patienten (81,8 %) benötigten bis zum Datenschnitt vom 27. September 2019 keine unterstützenden Beatmungsmaßnahmen. Darüber hinaus benötigte kein Patient dauerhafte Beatmung definiert als ≥ 16 Stunden nicht-

invasive Beatmung für ≥ 14 aufeinanderfolgende Tage in Abwesenheit einer akuten, reversiblen Erkrankung und exklusive perioperativer Beatmung. Kein Patient benötigte invasive Beatmung.

Tabelle 4-124: Datenschnitt zum 31. Mai 2019, Ergebnisse zur dauerhaften Beatmung aus CL-303

Studie CL-303	N	Alter	Zeit seit Gentransfer	Patienten ≥ 13,6 Monate und ohne Ereignis	Patienten mit Ereignis, n (%)
Dauerhafte Beatmung	22	MW = 17,65 Monate (7,8[a] – 21,4)	MW = 12,12 Monate (5,7 – 16,7)	17	1 (4,5 %)[b]

[a]Die Patienten, die verstorben ist, verstarb in einem Alter von 7,8 Monaten (kein Zusammenhang mit der Studienmedikation). Alle weiteren Patienten sind zum Zeitpunkt des Datenschnitts > 10,5 Monate alt.

[b]Der Patient hat die Einverständniserklärung zurückgezogen. Für den Patient wurde nicht-invasive Beatmung (BiPAP) für ≥ 16 Stunden über einen Zeitraum von über 14 aufeinanderfolgenden Tagen berichtet. Zum Zeitpunkt des Rückzuges der Einverständniserklärung war der Patient 11,9 Monate alt.

Die Studie CL-303 wurde an 12 unterschiedlichen Zentren in den USA durchgeführt. Alle teilnehmenden Prüfärzte hatten Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit SMA. Der Versorgungsstandard in der Studie entspricht dem Stand der medizinischen Wissenschaft, von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird ausgegangen.

CL-101

Tabelle 4-125: Ergebnisse zu „Dauerhafter Beatmung“[a] (CL-101) – weitere Untersuchungen

Studie	Patienten mit Ereignis, n (%)
Datenschnitt 20.01. 2017 (Alter ≥ 13,6 Monate)	
CL-101, Kohorte 2, (n = 12)	0 (0 %)
Datenschnitt 14.12.2017 (24 Monate nach Gentransfer)	
CL-101, Kohorte 2, (n = 12)	0 (0 %)

[a]Dauerhafte Beatmung war in diesem Kontext definiert als die Notwendigkeit entweder einer Tracheostomie oder ≥ 16 Stunden ventilatorischer Unterstützung pro Tag (nicht-invasiv) über einen Zeitraum von mindestens 14 aufeinanderfolgenden Tagen in Abwesenheit einer akuten reversiblen Erkrankung und exklusive perioperativer Beatmung.

Alle 12 Patienten der Kohorte 2 in der Studie CL-101 haben bis zu einem Alter von ≥ 24 Monaten ohne dauerhafte Beatmung überlebt.

Zum Baseline-Zeitpunkt benötigten 2 der 12 Patienten in Kohorte 2 (16,7 %) Unterstützung bei der Atmung, 10 Patienten (83,3 %) waren frei von ventilatorischer Unterstützung. Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts gab es 7 Patienten (58,3 %), die keine tägliche Unterstützung bei der Atmung benötigten. Im natürlichen Verlauf der Erkrankung wird erwartet, dass in einem Alter von 13,6 Monaten und darüber hinaus alle Patienten täglich auf unterstützende Maßnahmen zur Beatmung angewiesen sind [3].

Tabelle 4-126: Ergebnisse zu „Ventilatorische Unterstützung (Unabhängigkeit von täglicher Unterstützung)“ in CL-101, Angaben aus dem CSR [102][111] – weitere Untersuchungen

Studie	Patienten mit Ereignis[a] (%)	95%-Konfidenzintervall[b]	p-Wert[c]
Datenschnitt 20.01.2017 (Alter ≥ 13,6 Monate)			
CL-101, Kohorte 2, (n = 12)	7 (58,3 %)	27,67; 84,83	< 0,001
Datenschnitt 14.12.2017 (24 Monate nach Gentransfer)			
CL-101, Kohorte 2, (n = 12)	7 (58,3 %)[d]	27,67; 84,83	< 0,001

[a]Ereignis = Freiheit von ventilatorischer Unterstützung
[b]Konfidenzintervall aus einem einseitigen exakten Binomialtest auf Überlegenheit.
[c]Berechnet mit einem einseitigen exakten Binomialtest auf Überlegenheit unter Zugrundelegung eines Wertes von 0,1 % wie im CSR angegeben (im Wesentlichen gibt es im natürlichen Verlauf keine Patienten, die ohne ventilatorische Unterstützung auskommen) [102]
[d]Beinhaltet auch einen Patienten, für den für den Zeitpunkt der 24-Monate-Auswertung eine tägliche Atmungsunterstützung angegeben wurde. Diesem Patienten wurde ein Beatmungsgerät für Gebrauch bei Bedarf verschrieben, zur Visite am Studienende wurde jedoch berichtet, dass **kein** täglicher Gebrauch stattfand.

Über das gesamte Follow-Up der Studie CL-101 benötigten 7 der 10 Patienten, die zum Baseline-Zeitpunkt nicht täglich auf unterstützende Maßnahmen bei der Atmung angewiesen waren, diese weiterhin nicht. Bei den drei Patienten, die zum Baseline-Zeitpunkt zwar keine nicht-invasive Beatmung erhielten, im weiteren Verlauf der Studie jedoch auf solche angewiesen waren, handelt es sich um Patienten mit einem frühen Symptombeginn bereits im ersten Lebensmonat und einer rapiden Krankheitsprogression. Diese Progression zeigte sich durch diffuse Muskelschwäche, Ateminsuffizienz und Schluckbeschwerden. Die nicht-invasive Beatmung (NIV) wurde im Rahmen von viralen Erkrankungen initiiert und im Anschluss beibehalten. Alle 5 Patienten mit NIV zum Zeitpunkt der finalen Studienvisite waren stabil, ohne dass der pulmonale Endpunkt (dauerhafte Beatmung) erreicht wurde.

Tabelle 4-127: Ergebnisse zu „Invasiver Beatmung“ (CL-101) – weitere Untersuchungen

Studie	Patienten mit Ereignis, n (%)
Datenschnitt 20.01.2017 (Alter ≥ 13,6 Monate)	
CL-101, Kohorte 2, (n = 12)	5 (41,7 %)
Datenschnitt 14.12.2017 (24 Monate nach Gentransfer)	
CL-101, Kohorte 2, (n = 12)	5 (41,7 %)
Alle Patienten, die innerhalb der angegebenen Beobachtungsdauer mind. einmal invasive Beatmung benötigten (unabhängig von der Dauer) sind als Patienten mit Ereignis angegeben.	

5 Patienten in Kohorte 2 (41,7 %) benötigten temporär und reversibel invasive Beatmung (endotracheal über Mund/Nase). Bei diesen Ereignissen handelte es sich ausnahmslos um einmalige Ereignisse, z. B. bei einer akuten Atemwegsinfektion oder einem operativen Eingriff,

[111] Der Vergleich mit dem natürlichen Verlauf der Erkrankung, auf dessen Grundlage der Zusatznutzen von Onasemnogen abeparvovec abgeleitet wird, findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.3.2.

mit einer Zeitdauer von 1 – 9 Tagen. Die invasive Beatmung wurde in allen Fällen nach Abklingen der akuten Erkrankung oder nach Abschluss des geplanten Eingriffs wieder zurückgenommen und bei keinem Patienten wurde eine Tracheotomie durchgeführt. 7 Patienten in Kohorte 2 (58,3 %) benötigten über die Dauer der Studie CL-101 zu keinem Zeitpunkt invasive Beatmung.

Die Studie CL-101 wurde in einem Studienzentrum mit großer Expertise in der Behandlung der spinalen Muskelatrophie in den USA (Nationwide Children's Hospital in Columbus, Ohio) durchgeführt. Sowohl in den USA als auch in Deutschland ist der Behandlungsstandard hoch, Experten aus beiden Ländern waren an der Erstellung der aktuellen Behandlungsempfehlungen [12, 13] beteiligt. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

4.3.2.3.3.3.2 Ventilatorische Unterstützung im natürlichen Verlauf der Erkrankung

Vergleich von CL-101 und CL-303 mit den Daten der Studien PNCR und NeuroNEXT

Dauerhafte Beatmung

Tabelle 4-128: Operationalisierung von „Dauerhafter Beatmung“– Kontrollen zum natürlichen Verlauf

Studie	Operationalisierung
PNCR	Dauerhafte Beatmung war definiert als die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung oder ≥ 16 Stunden respiratorische Unterstützung pro Tag (inklusive nicht-invasiver Beatmung) über einen Zeitraum von mindestens 14 aufeinanderfolgenden Tagen in Abwesenheit einer akuten Erkrankung und exklusive perioperativer Beatmung.
NeuroNEXT	Dauerhafte Beatmung war in der NeuroNEXT-Studie ausschließlich als Intubation operationalisiert.

„Dauerhafte Beatmung“ ist in den Studien PNCR und NeuroNEXT unterschiedlich operationalisiert. In der PNCR-Studie entspricht die Operationalisierung der Definition in der Studie CL-101, wodurch die Daten direkt vergleichbar sind. In der NeuroNEXT-Studie ist die „Dauerhafte Beatmung“ beschränkt auf Patienten mit langfristiger **invasiver** Beatmung, d. h. es ist möglich, dass Patienten enthalten sind, die ≥ 16 Stunden/Tag nicht-invasiv beatmet werden, ohne dass diese als Patienten mit Ereignis gezählt werden. Ein Vergleich mit den Daten der Studie CL-101 ist in Bezug auf diesen Endpunkt somit zuungunsten von Onasemnogen-Abeparvovec verzerrt. Des Weiteren hat in der Studie CL-101 ein größerer Anteil der Patienten die Möglichkeit, den Endpunkt „dauerhafte Beatmung“ zu erreichen, weil während der Studie kein Patient verstorben ist, auch dies stellt eine Verzerrung zuungunsten von Onasemnogen-Abeparvovec dar.

Die Notwendigkeit dauerhafter Beatmung stellt einen Teilendpunkt des kombinierten Überlebensendpunkts dar, dementsprechend sind die Ergebnisse, die in Tabelle 4-129 dargestellt sind, bereits in Abschnitt 4.3.2.3.3.1.2 integriert (Tabelle 4-81).

Tabelle 4-129: „Dauerhafte Beatmung“ und „Intubation“ in den Studien CL-101 und CL-303 im Vergleich zur historischen Kontrolle (PNCR und NeuroNEXT)

Variable	**Studie CL-101 (Kohorte 2) (N = 12)**	**Studie CL-303 (N = 22)**	**PNCR-Studie (N = 23)**	**NeuroNEXT (N = 16)**
Tracheostomie oder dauerhafte nicht-invasive Beatmung (≥ 16 Stunden/Tage und ≥ 14 aufeinanderfolgende Tage), n (%)	0	1 (4,5 %)	13 (56,5 %)	n. a.
Erreichtes Alter (Monate)				
Mittelwert (SD)		11,0	10,2 (4,9)	
Median (Min – Max)		11,0	10,0 (2,0 – 20,0)	
Intubation, n (%)	0	0	n. a.	2 (12,5 %)
Erreichtes Alter (Monate)				
Mittelwert (SD)				12,1 (8,8)
Median (Min – Max)				12,1 (5,9 – 18,3)

In einem Alter von 14 Monaten benötigten 13 (56,5 %) Patienten in der PNCR-Studie dauerhafte Beatmung, in der Studie CL-101 war dies zu einem vergleichbaren Beobachtungszeitpunkt bei keinem Patienten (0 %) der Fall. In der NeuroNEXT-Studie waren 2 Patienten dauerhaft intubiert, Daten zu dauerhafter Beatmung unter Berücksichtigung von nicht-invasiver ventilatorischer Unterstützung liegen zu dieser Studie nicht vor.

Tabelle 4-130: Effektschätzer für „Dauerhafte Beatmung“ in der Studie CL-101 im Vergleich zu PNCR

Dauerhafte Beatmung	**CL-101** **N = 12**	**PNCR[b]** **N = 23**
Patienten mit Ereignis	0 (0 %)	13 (56,5 %)
Patienten ohne Ereignis	12 (100 %)	10 (43,5 %)
Relatives Risiko (RR)	14,625 [0,9; 226,7]	
Odds Ratio (OR)	32,143 [1,7; 607,7]	
Risikodifferenz (RD)	0,565 [0,363; 0,768]	
p-Wert[a]	< 0,001	

[a]Berechnet mit einem exakten Test (Fisher’s exakter Test)

[b]“Dauerhafte Beatmung“ wurde in der NeuroNEXT-Studie in der gleichen Weise operationalisiert wie in PNCR und CL-101 (s. auch Tabelle 4-129). Deswegen werden für die Berechnung nur der Effektschätzer nur die Daten aus PNCR herangezogen.

Risiko für ein Ereignis im natürlichen Verlauf vs. CL-101

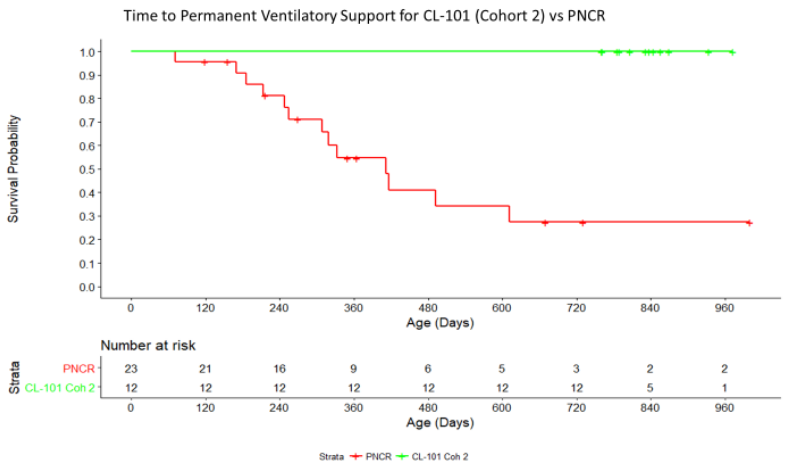


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve zu „Dauerhafte Beatmung“ in CL-101 (Kohorte 2) und PNCR

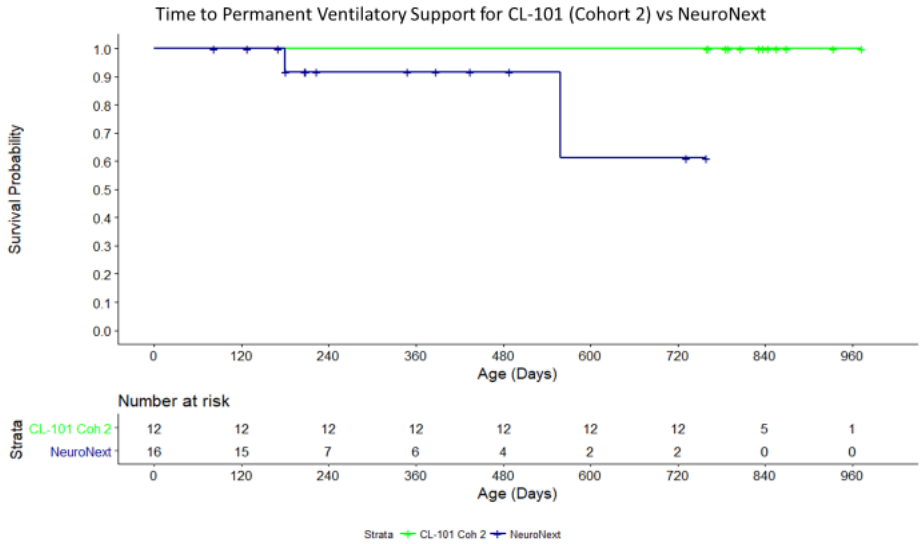


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve zu „Dauerhafte Beatmung“ in CL-101 (Kohorte 2) und NeuroNEXT

Mit dem finalen „data base lock“ am 12. Dezember 2019 ist im Verlauf des Zulassungsverfahrens die pivotale Studie CL-303 final abgeschlossen worden. Analog zu den Berechnungen, die für die Studie CL-101 durchgeführt wurde, wurden für die Ergebnisse aus CL-303 ebenfalls Effektschätzer berechnet (eine Übersicht der Studienergebnisse pro Studie und Endpunkt findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.12.3).

Tabelle 4-131: Effektschätzer für „Dauerhafte Beatmung“ in der Studie CL-303 im Vergleich zu PNCR

Dauerhafte Beatmung	**CL-303** **N = 22**	**PNCR[b]** **N = 23**
Patienten mit Ereignis	1 (4,5 %)	13 (56,5 %)

Relatives Risiko (RR)	12,43 [1,772; 87,24]
Odds Ratio (OR)	27,3 [3,121; 238,8]
Risikodifferenz (RD)	0,5198 [0,2993; 0,7403]
p-Wert[a]	< 0,001

[a]Berechnet mit einem exakten Test (Fisher's exakter Test)
[b]"Dauerhafte Beatmung" wurde in der NeuroNEXT-Studie in der gleichen Weise operationalisiert wie in PNCR und CL-101 (s. auch Tabelle 4-129). Deswegen werden für die Berechnung nur der Effektschätzer nur die Daten aus PNCR herangezogen.
Risiko für ein Ereignis im natürlichen Verlauf vs. CL-303

In der Studie CL-303 wurde ein Patient dauerhaft beatmet (≥ 16 Stunden über mindestens 14 aufeinanderfolgende Tage), d. h. 4,5 %. In der PNCR-Kohorte, in der dauerhafte Beatmung vergleichbar operationalisiert ist, wurde ein entsprechendes Ereignis bei 13 Patienten (56,5 %) beobachtet, woraus sich ein relatives Risiko von 12,43 [1,772; 87,24] zugunsten von Onasemnogen-Abeparvovec ergibt, das Ergebnis ist statistisch signifikant (p < 0,001).

In der Studie NeuroNEXT wurde als dauerhafte Beatmung lediglich eine invasive dauerhafte Beatmung nach Intubation gezählt. Dadurch ist die Ereignisrate in dieser Studie deutlich niedriger als in der Studie PNCR, die 2 Patienten mit Intubation stellen die absolute Untergrenze der möglicherweise vorliegenden Patienten mit dauerhafter Beatmung dar.

Tabelle 4-132: Effektschätzer für „Intubation" in der Studie CL-101 im Vergleich zu NeuroNEXT

Dauerhafte Beatmung	**CL-101** **N = 12**	**NeuroNEXT[b]** **N = 16**
Patienten mit Ereignis	0 (0 %)	2 (12,5 %)
Patienten ohne Ereignis	12 (100 %)	14 (87,5 %)
Relatives Risiko (RR)	3,824 [0,2; 73,0]	
Odds Ratio (OR)	4,310 [0,2; 98,5]	
Risikodifferenz (RD)	0,125 [-0,037; 0,287]	
p-Wert[a]	0,492	

[a]Berechnet mit einem exakten Test (Fisher's exakter Test)
[b]"Dauerhafte Beatmung" wurde in der NeuroNEXT-Studie in der gleichen Weise operationalisiert wie in PNCR und CL-101 (s. auch Tabelle 4-129), es ist nur „Intubation" gezählt. „Intubation" ist in PNCR nicht als separates Ereignis gewertet. Effektschätzer zur Intubation (CL-101 vs. NeuroNEXT) sind an dieser Stelle ergänzend berechnet.
Risiko für ein Ereignis im natürlichen Verlauf vs. CL-101

Tabelle 4-133: Effektschätzer für „Intubation" in der Studie CL-303 im Vergleich zu NeuroNEXT

Dauerhafte Beatmung	**CL-303** **N = 22**	**NeuroNEXT[b]** **N = 16**
Patienten mit Ereignis	0 (0 %)	2 (12,5 %)

Relatives Risiko (RR)	6,765 [0,3467; 132]
Odds Ratio (OR)	7,759 [0,347; 173,5]
Risikodifferenz (RD)	0,1253 [-0,0533, 0,3039]
p-Wert[a]	0,1369[c]

[a]Berechnet mit einem exakten Test (Fisher's exakter Test)

[b]"Dauerhafte Beatmung" wurde in der NeuroNEXT-Studie in der gleichen Weise operationalisiert wie in PNCR, CL-303 und CL-101 (s. auch Tabelle 4-129), es ist nur „Intubation" gezählt. „Intubation" ist in PNCR nicht als separates Ereignis gewertet. Effektschätzer zur Intubation (CL-101 vs. NeuroNEXT) sind an dieser Stelle ergänzend berechnet.

[c]Der exakte Test nach Fischer ergab kein verwertbares Ergebnis. Der hier angegebene p-Wert wurde mit einem Chi^2-Test berechnet. Ein Chi^2-Test ist für die geringe Anzahl an Ereignissen pro Zelle möglicherweise kein geeigneter Test, eine alternative Berechnung mittels csz-Methodik ergibt einen p-Wert von 0,1075.

Mit Zulassung von Onasemnogen-Abeparvovec liegen Ergebnisse aus zwei abgeschlossenen Studien vor, die ein vergleichbares Patientenkollektiv eingeschlossen haben (s. Abschnitte 4.3.2.3.2.1.1 und 4.3.2.3.3.12.2). Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Ergebnisse zur dauerhaften Beatmung in den Studien CL-303+CL-101 (gepoolt) im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung.

Tabelle 4-134: Ereignisraten für „dauerhafte Beatmung" und Intubation in den Studien CL-303+CL-101 (gepoolt) im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung

Endpunkt	**CL-303+CL-101** **N = 34**	**PNCR+NeuroNEXT** **N = 39**
Patienten mit Ereignis		
Dauerhafte Beatmung	1 (2,9 %)	13 (56,5 %), nur PNCR
Intubation	0 (0 %)	2 (12,5 %) nur NeuroNEXT

Tabelle 4-135: Effektschätzer für „Dauerhafte Beatmung" in den Studien CL-303+CL-101 (gepoolt) im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung (PNCR+NeuroNEXT)

Dauerhafte Beatmung[a]	**RR**	**OR**	**RD**	**p-Wert[b]**
Vergleich	**Ergebnisse**			
CL-303+CL-101 vs. PNCR[c]	19,22 [2,696; 137]	42,9 [4,98; 369,6]	0,5358 [0,3254; 0,7462]	< 0,001

[a] In CL-101, CL-303 und PNCR definiert als Zeit bis zum (a) Tod oder (b) dauerhafter Beatmung. Dauerhafte Beatmung war in diesem Kontext definiert als die Notwendigkeit entweder einer Tracheostomie oder ≥ 16 Stunden ventilatorischer Unterstützung pro Tag (nicht-invasiv) über einen Zeitraum von mindestens 14 aufeinanderfolgenden Tagen in Abwesenheit einer akuten reversiblen Erkrankung und exklusive perioperativer Beatmung.

[b]p-Wert berechnet über einen exakten Test (Fisher's exakter Test)

[c]In der NeuroNEXT-Studie ist dauerhafte Beatmung als „Intubation definiert", eine dauerhafte nicht-invasive Beatmung ist von dieser Operationalisierung nicht eingeschlossen. Dementsprechend wird der Vergleich an dieser Stelle nur gegenüber den Daten der PNCR-Studie durchgeführt.

Risiko für ein Ereignis im natürlichen Verlauf vs. CL-303+CL-101

In den Studien CL-303 und CL-101 wurde ein Patient dauerhaft beatmet (≥ 16 Stunden über mindestens 14 aufeinanderfolgende Tage), d. h. 2,9 %. In der PNCR-Kohorte, in der dauerhafte Beatmung vergleichbar operationalisiert ist, wurde ein entsprechendes Ereignis bei 13 Patienten (56,5 %) beobachtet, woraus sich ein relatives Risiko von 19,22 [2,696; 137] zugunsten von Onasemnogen-Abeparvovec ergibt, das Ergebnis ist statistisch signifikant (p < 0,001).

Tabelle 4-136: Effektschätzer für „Invasive Beatmung/Intubation“ in den Studien CL-303+CL-101 (gepoolt) im Vergleich zu NeuroNEXT

Intubation	**RR**	**OR**	**RD**	**p-Wert[a]**
Vergleich	**Ergebnisse**			
CL-303+CL-101 vs. NeuroNEXT	10,29 [0,5226; 202,8]	11,9 [0,5372; 263,5]	0,1328 [-0,0401, 0,3057]	0,0541[b]

[a] p-Wert berechnet über einen exakten Test (Fisher’s exakter Test)

[b]Der exakte Test nach Fischer ergab kein verwertbares Ergebnis. Der hier angegebene p-Wert wurde mit einem Chi^2-Test berechnet. Ein Chi^2-Test ist für die geringe Anzahl an Ereignissen pro Zelle möglicherweise kein geeigneter Test, eine alternative Berechnung mittels csz-Methodik ergibt einen p-Wert von 0,0384.

In der Studie NeuroNEXT wurde invasive Beatmung als Intubation operationalisiert. Eine solche invasive Beatmung ist für die Patienten der PNCR-Studie nicht gesondert ausgewiesen.

Weitere ventilatorische Unterstützung

„Ventilatorische Unterstützung“ unabhängig von der Dauer ist in den Studien PNCR und NeuroNEXT nicht als Endpunkt prädefiniert, dennoch waren in der Studie CL-101 nach 2 Jahren über die Hälfte der Patienten nicht auf tägliche Unterstützung bei der Beatmung angewiesen, was im natürlichen Verlauf nicht zu erwarten ist. Dies steht in einem deutlichen Gegensatz zu der Beobachtung in der Studie CL-101, in der weniger als die Hälfte (41,7 %) der Patienten nach 2 Jahren ventilatorische Unterstützung benötigten. In der Studie CL-303 benötigten 81,8 % der Patienten im Alter von 18 Monaten keine Unterstützung bei der Atmung.

In Bezug auf den ventilatorische Unterstützung unterscheiden sich die Baseline-Charakteristika der Studien CL-101, CL-303 und der PNCR-Studie. In der PNCR-Studie wurden nicht nur Patienten neu rekrutiert, sondern auch Patienten eingeschlossen, die in den Studienzentren bereits behandelt wurden. Dementsprechend waren die Patienten bei Aufnahme in die Studie im Durchschnitt sowohl älter als auch zu 78,3 % bereits auf ventilatorische Unterstützung angewiesen. Dies entspricht der Erwartung, da im natürlichen Verlauf der Erkrankung in einem Alter von 2 Jahren die tägliche Notwendigkeit von unterstützenden Maßnahmen bei der Atmung bei nahezu allen Patienten (ca. 100 %) notwendig ist [3].

Ergebnisse in Bezug auf generelle unterstützende Maßnahmen zur Beatmung sind insgesamt schwieriger zu vergleichen als objektive Endpunkte wie Überleben, Tod, dauerhafte Beatmung oder Endpunkte zur motorischen Funktion, da – auch wenn den Patienten vergleichbare Behandlungsstandards und -maßnahmen angeboten werden – einige Familien die angebotenen Maßnahmen ablehnen oder nur zum Teil akzeptieren [5] und eine entsprechende Endpunktdefinition in den Vergleichsstudien fehlt. Dementsprechend wird für die

ventilatorische Unterstützung unabhängig von der Dauer auf die die Berechnung von Effektschätzern verzichtet.

Vergleich der Ergebnisse aus CL-101 und CL-303 mit den Daten der Studie ENDEAR (Sensitivitätsanalyse)

Über die systematische Literaturrecherche wurde mit der Studie ENDEAR zusätzlich zu den Studien PNCR und NeuroNEXT eine weitere prospektive Studie identifiziert, in der in der BSC-Gruppe der natürliche Verlauf der Erkrankung abgebildet wird.

Dauerhafte Beatmung

Tabelle 4-137: Operationalisierung von „Dauerhafter Beatmung“– ENDEAR

Studie	**Operationalisierung**
ENDEAR	In ENDEAR war dauerhafte Beatmung definiert als ≥ 16 Stunden/Tag durchgehende Unterstützung (Tracheostomie oder nicht-invasive Beatmung) für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder bei Notwendigkeit einer Tracheostomie)

Tabelle 4-138: Dauerhafte Beatmung in den Studien CL-101 und CL-303 im Vergleich zur historischen Kontrolle (ENDEAR(BSC))

Variable	**Studie CL-101 (Kohorte 2) (N = 12)**	**Studie CL-303 (N = 22)**	**CL-303+CL-101 (N = 34)**	**ENDEAR(BSC)**
Dauerhafte Beatmung	0 (0 %)	1 (4,5 %)	1 (2,9 %)	13 (31,7 %)

Tabelle 4-139: Effektschätzer für „Dauerhafte Beatmung“ in der Studie CL-101 im Vergleich zu ENDEAR (BSC)

Dauerhafte Beatmung	**CL-101 (Kohorte 2) N = 12, ITT-Population**	**ENDEAR (BSC)[b] N = 41, ITT-Population**
Patienten mit Ereignis	0 (0 %)	13 (31,7 %)
Patienten ohne Ereignis	12 (100 %)	28 (68,3 %)
Relatives Risiko (RR)	8,4 [0,5; 131,2]	
Odds Ratio (OR)	11,8 [0,7; 215,2]	
Risikodifferenz (RD)	0,317 [0,175; 0,460]	
p-Wert[a]	0,026	

[a]Berechnet mit einem exakten Test (Fisher’s exakter Test)

[b]Die Werte sind Modul 4 des Dossiers des Herstellers (Biogen GmbH) entnommen [104].

Die Beobachtungszeit in CL-101 entspricht insgesamt 2 Jahren nach Gentransfer, in denen in der Kohorte 2 keine Ereignisse beobachtet wurden, Patienten in der Studie ENDEAR wurden maximal über 13 Monate (394 ± 7 Tage) beobachtet. Dementsprechend ist die Beobachtungszeit in der Studie CL-101 länger und das Ergebnis zuungunsten von Onasemnogen-Abeparvovec verzerrt.

Risiko für ein Ereignis im natürlichen Verlauf vs. CL-101

Der Vergleich der Ergebnisse aus CL-101 mit der BSC-Kohorte aus der Studie ENDEAR ergibt ein relatives Risiko von 8,4 [0,5; 131,2] und einen p-Wert von 0,026. Die geplante Beobachtungsdauer in der Studie ENDEAR betrug 13 Monate. Die Studie wurde aufgrund der guten Wirksamkeit frühzeitig beendet, so dass die Patienten teilweise eine kürzere Beobachtungszeit hatten: 37 Patienten waren zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts mindestens 183 Tage unter Beobachtung (Efficacy Set, ES-Population). Durch die längere Beobachtungsdauer in der Studie CL-101 ist das Ergebnis unter Heranziehen der ITT-Population potenziell zuungunsten von Onasemnogen-Abeparvovec verzerrt, eine zusätzliche Analyse unter Heranziehen der ES-Population wird nicht durchgeführt.

Tabelle 4-140: Effektschätzer für „Dauerhafte Beatmung“ in der Studie CL-303 im Vergleich zu ENDEAR (BSC)

Dauerhafte Beatmung	**CL-303** **N = 22**	**ENDEAR (BSC)[b]** **N = 41, ITT-Population**
Patienten mit Ereignis	1 (4,5 %)	13 (31,7 %)
Relatives Risiko (RR)	6,976 [0,9758; 49,86]	
Odds Ratio (OR)	9,75 [1,181; 80,52]	
Risikodifferenz (RD)	0,2716[0,1047; 0,4385]	
p-Wert[a]	0,0232	

[a]Berechnet mit einem exakten Test (Fisher’s exakter Test)
[b]Die Werte sind Modul 4 des Dossiers des Herstellers (Biogen GmbH) entnommen [104].
Risiko für ein Ereignis im natürlichen Verlauf vs. CL-303

Tabelle 4-141: Effektschätzer für „Dauerhafte Beatmung“ in den Studien CL-303+CL-101 (gepoolt) im Vergleich zu ENDEAR

Dauerhafte Beatmung[a]	**RR**	**OR**	**RD**	**p-Wert[b]**
Vergleich	**Ergebnisse**			
CL-303+CL-101 vs. ENDEAR (BSC) ITT-Population	10,78 [1,485; 78,28]	15,32 [1,885; 124,5]	0,2877 [0,1343; 0,4410]	0,001

[a] In CL-101, CL-303 und PNCR definiert als Zeit bis zum (a) Tod oder (b) dauerhafter Beatmung. Dauerhafte Beatmung war in diesem Kontext definiert als die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung oder Dauerhafte Beatmung war in diesem Kontext definiert als die Notwendigkeit entweder einer Tracheostomie oder ≥ 16 Stunden ventilatorischer Unterstützung pro Tag (nicht-invasiv) über einen Zeitraum von mindestens 14 aufeinanderfolgenden Tagen in Abwesenheit einer akuten reversiblen Erkrankung und exklusive perioperativer Beatmung. Davon abweichende Operationalisierung in ENDEAR: Tod oder dauerhafte Beatmung, definiert als ≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder bei Notwendigkeit einer Tracheotomie

[b]p-Wert berechnet über einen exakten Test (Fisher’s exakter Test)

[c]In der NeuroNEXT-Studie ist dauerhafte Beatmung als „Intubation definiert“, eine dauerhafte nicht-invasive Beatmung ist von dieser Operationalisierung nicht eingeschlossen. Dementsprechend wird der Vergleich an dieser Stelle nur gegenüber den Daten der PNCR-Studie durchgeführt.

Risiko für ein Ereignis im natürlichen Verlauf vs. CL-303+CL-101

Weitere ventilatorische Unterstützung

Zusätzlich zur dauerhaften Beatmung waren in der Studie ENDEAR die Anzahl der Stunden mit Beatmung, die Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung, die Zeit bis zur Beatmung sowie die Anzahl der Patienten ohne Beatmung erfasst, wobei die Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung bereits bei der Darstellung der Patienten mit dauerhafter Beatmung berücksichtigt ist. Der Anteil der Patienten, die keiner ventilatorischer Unterstützung bedurften, ist genau wie die Auswertung von Patienten mit ventilatorischer Unterstützung mit Unsicherheiten behaftet, aber dennoch in der folgenden Tabelle 4-142 ergänzend dargestellt.

Tabelle 4-142: „Patienten ohne Beatmung“ in den Studien CL-101 und CL-303 im Vergleich zu ENDEAR (BSC)

Freiheit von ventilatorischer Unterstützung	**CL-101 (Kohorte 2)** **N = 12, ITT-Population**	**CL-303** **N = 22**	**ENDEAR (BSC)[a]** **N = 41, ITT-Population**
Patienten mit Ereignis (Ereignis = Keine Beatmung)	7 (58,3 %)	15 (68,2 %)[b]	1 (2,4 %)
[a]Die Werte sind Modul 4 des Dossiers des Herstellers (Biogen GmbH) entnommen [104]. [b]Patienten, die im Verlauf der Studie keine unterstützenden Maßnahmen bei der Atmung benötigten, zur Studienabschlussvisite (Alter 18 Monate) waren es 18 Patienten.			

Tabelle 4-143: Effektschätzer für „Patienten ohne tägliche ventilatorische Unterstützung“ in der Studie CL-101 im Vergleich zu ENDEAR (BSC)

Dauerhafte Beatmung	**CL-101 (Kohorte 2)** **N = 12, ITT-Population**	**ENDEAR (BSC)[b]** **N = 41, ITT-Population**
Patienten ohne Beatmung	7 (58,3 %)	1 (2,4 %)
Patienten mit Beatmung	5 (41,7 %)	40 (97,6 %)
Relatives Risiko (RR)	23,9 [3,3; 175,7]	
Odds Ratio (OR)	56,0 [5,7; 554,3]	
Risikodifferenz (RD)	0,559 [0,276; 0,842]	
p-Wert[a]	< 0,001	
[a]Berechnet mit einem exakten Test (Fisher’s exakter Test) [b]Die Werte sind Modul 4 des Dossiers des Herstellers (Biogen GmbH) entnommen [104]. Die Beobachtungszeit in CL-101 entspricht insgesamt 2 Jahren nach Gentransfer, in denen in der Kohorte 2 keine Ereignisse beobachtet wurden, Patienten in der Studie ENDEAR wurden maximal über 13 Monate (394 ± 7 Tage) beobachtet. Dementsprechend ist die Beobachtungszeit in der Studie CL-101 länger und das Ergebnis zuungunsten von Onasemnogen-Abeparvovec verzerrt.		

Tabelle 4-144: Effektschätzer für „Patienten ohne ventilatorische Unterstützung“ in der Studie CL-303 im Vergleich zu ENDEAR (BSC)

Dauerhafte Beatmung	**CL-303** **N = 22, ITT-Population**	**ENDEAR (BSC)[b]** **N = 41, ITT-Population**
Patienten ohne Beatmung	15 (68,2)[c]	1 (2,4 %)
Relatives Risiko (RR)	27,95 [3,95; 197,8]	

Odds Ratio (OR)	85,71 [9,712; 756,5]
Risikodifferenz (RD)	0,6574 [0,4572; 0,8577]
p-Wert[a]	< 0,001
[a]Berechnet mit einem exakten Test (Fisher's exakter Test) [b]Die Werte sind Modul 4 des Dossiers des Herstellers (Biogen GmbH) entnommen [104]. [c]Betrachtung über die gesamte Studie. In einem Alter von 18 Monaten (s. Definition der Endpunkte in CL-303) waren 18 Patienten (entsprechend 81,8 %) frei von ventilatorischer Unterstützung.	

Tabelle 4-145: Effektschätzer für „Freiheit von ventilatorischer Unterstützung" in den Studien CL-303+CL-101 (gepoolt) im Vergleich zu ENDEAR (BSC)

Freiheit von ventilatorischer Unterstützung	**RR**	**OR**	**RD**	**p-Wert[a]**
Vergleich	**Ergebnisse**			
CL-303+CL-101 vs. ENDEAR (BSC) ITT-Population	26,53 [3,768; 186,8]	73,33 [8,933; 602],	0,6227 [0,4552; 0,7901]	< 0,001
[a] p-Wert berechnet über einen exakten Test (Fisher's exakter Test)				

Ergänzende Informationen aus der Studie von Finkel et al. 2014b

In der Studie von Finkel et al. 2014b wurden 7 Patienten mit SMA Typ 1 untersucht. Alle Patienten wurden beobachtet bis entweder der Tod oder dauerhafte Beatmung als Ereignis eingetreten war.

Tabelle 4-146: Alter bei Ereignis „dauerhafte Beatmung" der Patienten in Finkel et al. 2014b [32]

Patient	**Alter bei dauerhafter Beatmung**	
	Tage	**Monate[a]**
1	-	-
2	244	8,1
3	483	16,1
4	-	-
5	-	-
6	328	10,9
7	-	-
[a]Umrechnung durch Division der Anzahl der beobachteten Tage durch 30		

In der Studie von Finkel et al. 2014b waren in einem Alter 13 – 14 Monate 2 von 7 Patienten unter dauerhafter Beatmung. Dies entspricht 28,6 % der eingeschlossenen Patienten insgesamt und 66,7 % (2 von 3) der zu diesem Zeitpunkt noch lebenden Patienten. 4 von 7 Patienten

(57,1 %) sind in einem Alter von < 6 Monaten bereits verstorben (s. Abschnitte 4.3.2.3.3.1.2 und 4.3.2.3.3.2.2).

4.3.2.3.3.3.3 Ventilatorische Unterstützung - Ergebnisse aus LT-001 und laufenden Studien aus dem Phase-III-Studienprogramm

Tabelle 4-147: Operationalisierung von „Ventilatorische Unterstützung“ – laufende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
LT-001, CL-302, CL-304	„Dauerhafte Beatmung“ war in diesem Kontext definiert als die Notwendigkeit entweder einer Tracheostomie oder ≥ 16 Stunden ventilatorischer Unterstützung pro Tag (nicht-invasiv) über einen Zeitraum von mindestens 14 aufeinanderfolgenden Tagen in Abwesenheit einer akuten reversiblen Erkrankung und exklusive perioperativer Beatmung. „Dauerhafte Beatmung“ stellt einen Teilendpunkt des kombinierten primären Wirksamkeitsendpunktes „Überleben“ dar.

LT-001

Tabelle 4-148: Datenschnitt zum 31. Dezember 2019, Ergebnisse zu Dauerhafter Beatmung aus LT-001

Studie LT-001	N (Kohorten 1 & 2)	Zeit seit Gentransfer	Alter	Patienten mit Ereignis, n (%)
Dauerhafte Beatmung	13[a]	49,2 – 68,6 Monate (MW = 57) 4,1 – 5,7 Jahre (MW = 4,8)	51,3 – 74,6 Monate (MW = 60,7) 4,3 – 6,2 Jahre (MW = 5,1)	1 (Kohorte 1)

[a]In CL-101 waren 15 Patienten eingeschlossen, die Teilnahme an der Langzeitbeobachtung war freiwillig. Obwohl die Patienten keine weiteren Dosen Onasemnogen-Abeparvovec erhielten, waren 13/15 Patienten bereit, an der Studie LT-001 teilzunehmen.

MW = Mittelwert

In der weiteren Beobachtung der Patienten der Studie CL-101 über einen längeren Zeitraum (LT-001) sind die Patienten, die weiterhin beobachtet wurden, bis zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 31. Dezember 2019 nach wie vor ereignisfrei (keine dauerhafte Beatmung).

Alle Patienten aus Kohorte 1 waren ebenfalls nach wie vor am Leben, ein Patient dieser Kohorte hat den Endpunkt dauerhafte Beatmung erreicht.

Fünf der 10 Patienten (50 %) in Kohorte 2, die weiter beobachtet wurden, benötigten im Dezember 2019 keine unterstützenden Maßnahmen bei der Atmung, ein weiterer Patient benötigt entsprechende Maßnahmen nur im Krankheitsfall. Dementsprechend benötigen 60 % keine regelmäßige, tägliche Unterstützung bei der Atmung.

CL-304

Um die Einschlusskriterien der Studie CL-304 zu erfüllen, musste ein Patient asymptomatisch sein, in der Lage dünnflüssige Flüssigkeiten zu schlucken und frei von ventilatorischer Unterstützung.

Kohorte 1 (2 SMN2-Kopien) und Kohorte 2 (3 SMN2-Kopien)

Tabelle 4-149: Datenschnitt zum 31. Dezember 2019 (Tag 180), Ergebnisse zur Gesamtmortalität aus CL-304

Studie CL-304	N	Alter	Zeit seit Gentransfer	Ereignisse
Tod oder dauerhafte Beatmung	Kohorte 1: 14 Kohorte 2: 15	Kohorte 1: 11,15 (6 – 18,6) Monate Kohorte 2: 9,67 (3,3 – 15, 1) Monate	Kohorte 1: 10,5 Monate (5,1 – 18,0) Kohorte 2: 8,74 Monate (2 – 13,9)	0 (0 %)

Kein Patient in der Studie CL-304 hat bis zum 31. Dezember 2019 ventilatorische Unterstützung bekommen (inklusive nicht-invasiver Beatmung, invasiver Beatmung, *Cough Assis*t oder BiPAP).

Daten zum kombinierten Überlebensendpunkt (Tod oder dauerhafte Beatmung) sind in Abschnitt 4.3.2.3.3.1.3 ausführlich dargestellt.

CL-302

Dezember 2019

Tabelle 4-150: Datenschnitt zum 31. Dezember 2019, Ergebnisse zu dauerhafter Beatmung aus CL-302

Studie CL-302	N	Alter	Zeit seit Gentransfer	Patienten ≥ 10,5 Monate und ohne Ereignis	Patienten ≥ 13,6 Monate und ohne Ereignis	Patienten mit Ereignis, n (%)
Dauerhafte Beatmung	33	6,9 – 18,6 Monate	10,62 Monate (1,8 – 15,4)	30	18	1 (3,0 %)[a]
[a]Der Patient, der verstorben ist, benötigte vor seinem Tod invasive Beatmung.						

Von den 33 eingeschlossenen Patienten, haben 32 (97 %) bis zum Datenschnitt im Dezember 2019 ereignisfrei überlebt. 30 der Patienten waren ≥ 10,5 Monate alt, 18 (56,3 %) waren ≥ 14 Monate alt und 4 (12,5 %) waren ≥ 18 Monate alt. Ein Patient war verstorben und benötigte im Vorfeld invasive Beatmung, kein weiterer Patient hat die Kriterien für „dauerhafte Beatmung“ erfüllt.

18 der 33 Patienten (54,5 %) benötigten während der Studie nicht-invasive Unterstützung bei der Atmung, jedoch nicht in einem Ausmaß, dass die prädefinierten Kriterien für „dauerhafte Beatmung“ erfüllt waren. 8 Patienten benötigten diese unterstützenden Maßnahmen bereits zum Baseline Zeitpunkt, bei 10 Patienten trat der Bedarf erst im Verlauf der Studie auf. 14 Patienten verwendeten zeitweise unterstützende Maßnahmen zum Abhusten („*cough assist*“). 14 Patienten der ITT-Population waren bis Dezember 2019 frei von ventilatorischer Unterstützung.

Mai 2019

Tabelle 4-151: Datenschnitt zum 31. Mai 2019, Ergebnisse zu dauerhafter Beatmung aus CL-302

Studie CL-302	N	Alter	Zeit seit Gentransfer	Patienten ≥ 10,5 Monate und ohne Ereignis	Patienten ≥ 13,6 Monate und ohne Ereignis	Patienten mit Ereignis, n (%)
Dauerhafte Beatmung	33	2,1 – 15 Monate	4,81 Monate 0,4 – 9,2 Monate	9	1	1 (3,0 %)[a]
[a]Der Patient, der verstorben ist, benötigte vor seinem Tod invasive Beatmung.						

Der verstorbene Patient war bereits zum Datenschnitt im Mai 2019 verstorben (Details s. Abschnitt 4.3.2.3.3.2.3). Mit Ausnahme dieses Patienten waren alle 32 weiteren Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnitts ereignisfrei. Ein Patient war verstorben und benötigte im Vorfeld invasive Beatmung, kein weiterer Patient hat die Kriterien für „dauerhafte Beatmung“ erfüllt.

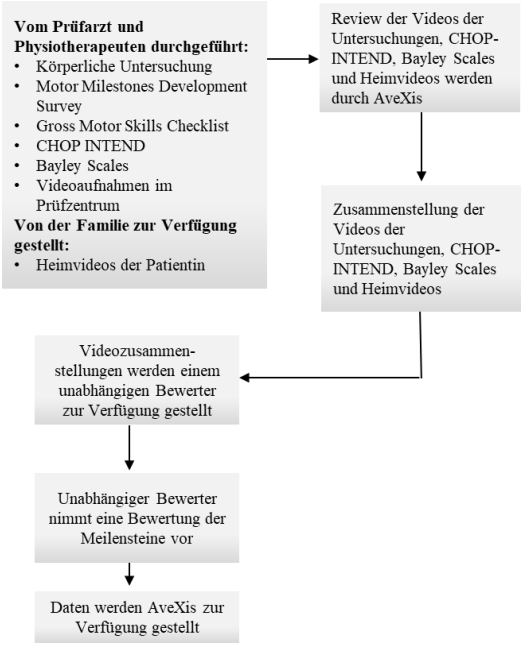
4.3.2.3.3.4 Erreichen von motorischen Meilensteinen (inklusive „unabhängiges Sitzen“) – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.4.1 Ergebnisse aus abgeschlossenen Studien (CL-303 und CL-101)

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

Tabelle 4-152: Operationalisierung von „Erreichen motorischer Meilensteine“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CL-303	Das Erreichen von motorischen Meilensteinen ist ein wichtiges Kriterium zur Beurteilung der Wirksamkeit eines krankheitsmodifizierenden Wirkstoffes zur Behandlung der SMA Typ 1. Bayley Scales und motorische Meilensteine wurden in der Studie zur Baseline, 30 Tage nach Infusion und dann monatlich bis zum Studienende erfasst. **Definitionen der motorischen Meilensteine, die in den Studien verwendet wurden:** • Kopfkontrolle nach Bayley Scale (Grobmotorik) Item #4: Das Kind hält den Kopf ohne Unterstützung für mindestens 3 Sekunden aufrecht. • Bayley Scale (Grobmotorik) Item #20: Das Kind rollt sich von der Rückenlage sowohl auf die rechte als auch auf die linke Seite (= Rollen) • **Unabhängiges/Freies Sitzen nach Bayley Scale (Grobmotorik) Item #26: Das Kind sitzt alleine ohne Unterstützung für mindestens 30 Sekunden (=Freies/unabhängiges Sitzen)** Ko-primärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie CL-303, in einem Alter von 18 Monaten • Unabhängiges/Freies Sitzen nach Definition der WHO-MGRS: Das Kind sitzt aufrecht mit erhobenem Kopf für mindestens 10 Sekunden. Das Kind benutzt weder Arme noch Hände, um sich zu stabilisieren oder die Position zu stützen. (= Freies/unabhängiges Sitzen) • Krabbeln nach Bayley Scale (Grobmotorik) Item #34: Das Kind bewegt sich für mindestens 5 Fuß weit vorwärts durch Krabbeln auf Händen und Knien • Krabbeln nach WHO-MGRS :Das Kind bewegt sich vorwärts auf Händen und Knien (mindestens drei kontinuierliche Bewegungsabläufe) • Bayley Scale (Grobmotorik) Item #33: Das Kind trägt das eigene Gewicht für mindestens 2 Sekunden • Stehen mit Unterstützung Bayley Scale (Grobmotorik) Item #35: Das Kind zieht sich in eine stehende Position unter Verwendung eines Stuhls oder eines anderen geeigneten Gegenstands zur Unterstützung • Stehen mit Unterstützung (WHO): Das Kind steht in aufrechter Haltung auf beiden Füßen und hält sich dabei an einem stabilen Gegenstand fest ohne sich darauf zu lehnen. Der Körper berührt den stabilen Gegenstand nicht und das Körpergewicht liegt überwiegend auf den Beinen. • Bayley Scale (Grobmotorik) Item #40 (Freies Stehen): Das Kind steht alleine für mindestens 3 Sekunden, nachdem seine Hand losgelassen wurde. • Freies Stehen nach WHO-MRGS: Das Kind stehe in aufrechter Position auf beiden Füßen ohne Kontakt zu einem Gegenstand oder einer Person (mind. 10s). • Bayley Scale (Grobmotorik) Item #37 (Gehen mit Unterstützung): Das Kind läuft, indem es koordinierte alternierende Schrittbewegungen macht. • Bayley Scale (Grobmotorik) Item #43 (Freies Gehen) und freies Gehen nach WHO-MGRS

Studie	Operationalisierung
CL-101	Das Erreichen von motorischen Meilensteinen ist ein wichtiges Kriterium zur Beurteilung der Wirksamkeit eines krankheitsmodifizierenden Wirkstoffes zur Behandlung der SMA Typ 1. Die Meilensteine werden nach dem „Motor Milestone Development Survey“ bestimmt (s. Tabelle 4-14 in 4.2.5.2.2.2). Zusätzlich findet eine körperliche Untersuchung statt, die „GMS“-Checkliste (Gross Motor Skills) wird ausgefüllt und Video-Aufnahmen angefertigt. Die Erhebung des CHOP INTEND ist ebenfalls Bestandteil der Evaluation der motorischen Fähigkeiten (Ergebnisse s. 4.3.2.3.3.5), je nach CHOP-INTEND-Wert kommt zusätzlich oder alternativ der Bayley Scale zum Einsatz (Abschnitt 4.3.2.3.3.6). Der Motor Milestone Development Survey (mit Video) wird zum Baseline-Zeitpunkt, zur Visite 6 (30 Tage nach Gentransfer), sowie alle 6 Monate während der Studie durchgeführt. Flussdiagramm zur Bewertung der motorischen Meilensteine  Für die Definitionen der Meilensteine s. Beschreibung in Abschnitt 4.2.5.2.2.2.

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.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studien CL-303 und CL-101 als hoch eingestuft, weil es sich um einarmige Studien ohne Kontrollarm handelt. Eine weitere Detail-Bewertung des Verzerrungspotenzials mit einer Einstufung in die Kategorien „hoch“ bzw. „niedrig“ auf Endpunktebene ist nur für randomisierte kontrollierte Studien vorgesehen.

Kommentar: Die Einschätzung der erreichten motorischen Meilensteine ist vom Studiendesign unabhängig und wird trotz des einarmigen Studiendesigns als potenziell niedrig verzerrt eingestuft. Die Bewertung der erreichten Meilensteine wurde in den Studien zusätzlich zu der Bewertung des Prüfarztes durch einen unabhängigen Bewerter durch Sichtung des erzeugten Video-Materials bestätigt. Verschiedene Definitionen für unabhängiges Sitzen (≥ 5 Sekunden,

≥ 10 Sekunden, sowie ≥ 30 Sekunden) wurden verwendet: Das unabhängige oder freie Sitzen für mindestens 30 Sekunden wurde entsprechend Item #26 des Bayley Scale definiert („child sits alone without support for at least 30 seconds“), das Kind darf die Arme zum Abstützen benutzen. Bei der Angabe von mindestens 10 Sekunden folgt die Definition der Festlegung der World Health Organization Multicenter Growth Reference (WHO-MGRS) Guidelines, die das freie Sitzen wie folgt definiert: „child sits up straight with head erect for at least 10 seconds; child does not use hands or arms to balance body or support position“, d. h. die Zeit ist zwar kürzer, das Kind darf jedoch weder Hände noch Arme zum Abstützen benutzen.

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.

CL-303

Zum Studienende hatten 17 Patienten im Verlauf der Studie den Meilenstein Kopfkontrolle erreicht. Dreizehn Patienten konnten sich von der Rückenlage auf beide Seiten drehen. 13 (59,1 %) bzw. 14 Patienten (63,6 %) haben zum Studienende den Meilenstein „freies Sitzen“ erreicht (jeweils nach der Bayley- sowie WHO-Definition). Ein Patient hat laufen gelernt. Alle diese Meilensteine (Tabelle 4-153) sind per Video bestätigt.

Tabelle 4-153: Erreichte Meilensteine der Patienten in CL-303 (finaler Datenschnitt 12. Dezember 2019)

Erreichter Meilenstein	**n/N**	**%**
Hält den Kopf für mindestens 3 Sekunden ohne Unterstützung[c] (Kopfkontrolle)	17/20[a]	85,0 %
Kann sich von der Rückenlage sowohl auf die rechte als auch auf die linke Seite drehen[d] (Rollen)	13/22	59,1 %
Freies Sitzen für ≥ 30 Sekunden (Bayley)[e]	13/22 bzw. 14/22[b]	59,1 % bzw. 63,6 %
Freies Sitzen für ≥ 10 Sekunden (WHO)[f]	14/22	63,6 %
Hält das eigene Gewicht für mindestens 2 Sekunden	1/22	4,5 %
Krabbelt	1/22	4,5 %
Kann sich in eine stehende Position hochziehen[g]	1/22	4,5 %
Stehen mit Unterstützung[h]	1/22	4,5 %
Gehen mit Unterstützung[i]	1/22	4,5 %
Freies Stehen[j]	1/22	4,5 %
Freies Gehen[k]	1/22	4,5 %

[a]Zwei Patienten hatten den Meilenstein bereits zur Screening-Visite, d. h. vor Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec erreicht.

[b]Ein Patient hat den Meilenstein freies Sitzen für 30 Sekunden in einem Alter von 16 Monaten erreicht, der Meilenstein wurde in der Studienvisite in einem Alter von 18 Monaten nicht bestätigt (ko-primärer Endpunkt der Studie).

[c]Entsprechend #4 des Bayley Scale [d]Entsprechend #20 des Bayley Scale [e]Entsprechend #26 des Bayley Scale [f]Definition nach WHO MGRS [g]Entsprechend #35 des Bayley Scale [h]Entsprechend #33 des Bayley Scale [i]Entsprechend #37 des Bayley Scale [j]Entsprechend #40 des Bayley Scale [k]Entsprechend #43 des Bayley Scale

Patienten mit SMA Typ 1 erreichen im Wesentlichen keine motorischen Meilensteine (s. auch Abschnitte 4.2.5.2.2.2 und 4.3.2.3.3.4.2) und lernen u. a. niemals, unabhängig zu sitzen. Die WHO-MGRS (Multi Centre Growth Reference Study) hat ein Alter von 9,2 Monaten als das Alter bestimmt, bis zu dem 99 % der Kinder in einer normalen Entwicklung den motorischen Meilenstein unabhängiges Sitzen erreichen (1. – 99. Perzentil: 3,8 – 9,2 Monate) [35]. Die 14 Kinder, die in der Studie CL-303 sitzen gelernt haben (Bayley), waren mit im Median 12,6 Monaten (Spanne 9,2 – 18,6 Monate) älter als 9,2 Monate.

Tabelle 4-154: Medianes Alter beim Erreichen motorischer Meilensteine in CL-303

Erreichter Meilenstein	**Medianes Alter bei Erreichen des Meilensteins [Monate]**	**Min; May**
Kopfkontrolle	6,75	2,0; 16,4
Rollen	11,50	2,9; 18,3
Freies Sitzen für ≥ 30 Sekunden (Bayley)	12,55	9,2; 18,6
Freies Sitzen für ≥ 10 Sekunden (WHO)	13,85	10,2; 18,6
[a]Betrachtung über die ganze Studie, d. h. inklusive des Patienten, für den der Meilenstein zum Zeitpunkt der Abschlussvisite (Alter 18 Monate) nicht dokumentiert wurde).		

Insgesamt ist das Erreichen der motorischen Meilensteine in der Studienpopulation von CL-303 im Vergleich zur normalen Entwicklung verzögert, es wird jedoch gezeigt, dass die Meilensteine für Patienten mit SMA Typ 1 durch die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec grundsätzlich erreichbar werden.

Die Studie CL-303 wurde an 12 unterschiedlichen Zentren in den USA durchgeführt. Alle teilnehmenden Prüfärzte hatten Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit SMA. Der Versorgungsstandard in der Studie entspricht dem Stand der medizinischen Wissenschaft, von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird ausgegangen.

CL-101

Tabelle 4-155: Ergebnisse zu wesentlichen motorischen Meilensteinen – weitere Untersuchungen

Meilenstein	**Anzahl und Anteil [n (%)]**	
	Alter: ≥ 13,6 Monate	**Alter: 24 Monate nach Dosis**
CL-101, Kohorte 2 (N = 12)		
Rollen (von der Rückenlage auf die Seite, beide Seiten)	9 (75, 0)	9 (75, 0)
Kopfkontrolle ≥ 3 Sekunden (ohne Unterstützung)	11 (91,7)	11 (91,7)
Sitzen mit Unterstützung, nicht-unabhängiges Sitzen	11 (91,7)	11 (91,7)
Freies Sitzen ≥ 5 Sekunden	9 (75,0)	11 (91,7)
Freies Sitzen ≥ 10 Sekunden	7 (58,3)	10 (83,3)
Freies Sitzen ≥ 15 Sekunden	6 (50,0)	9 (75,0)
Freies Sitzen ≥ 30 Sekunden	5 (41,7)	9 (75,0)
Stehen mit Unterstützung	2 (16,7)	2 (16,7)
Freies Stehen	2 (16,7)	2 (16,7)
Gehen mit Unterstützung	2 (16,7)	2 (16,7)
Freies Gehen	2 (16,7)	2 (16,7)

Eine Verbesserung der motorischen Funktion und Muskelkraft, gezeigt über das Erreichen motorischer Meilensteine, war ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie CL-101. Die Bewertung erfolgte über den Motor Milestone Development Survey. Zusätzlich wurde eine Sammlung von Videoaufnahmen des CHOP-INTEND, Bayley Scales, übermittelte Heimvideos und Ergebnisse der physischen Untersuchungen einem zentralen Reviewer zugesandt, der auf Basis dieser Unterlagen eine unabhängige Bewertung der erreichten Meilensteine vornahm. Die durch diese unabhängige Bewertung bestätigten Ergebnisse sind in Tabelle 4-155 dargestellt.

In Kohorte 2 waren in einem Alter von ≥ 13,6 Monaten 11 Patienten (91,7 %) in der Lage, den Kopf ohne Unterstützung zu halten und mit Unterstützung zu sitzen. 7 Patienten (58,3 %) waren in der Lage für mindestens 10 Sekunden frei zu sitzen, 5 dieser Patienten (41,7 %) darüber hinaus für mindestens 30 Sekunden. 2 Patienten aus Kohorte 2 konnten im Alter von 13,6 Monaten laufen. Die erreichten Meilensteine sind im Verlauf der Studie nicht wieder verlorengegangen, im Gegenteil haben einige Kinder ihre motorischen Fähigkeiten weiter verbessert und waren nach 2 Jahren nach Gentransfer z. B. in der Lage überhaupt oder für eine längere Zeit selbstständig zu sitzen Tabelle 4-155. Darüber hinaus erlangten 11 Patienten die

Fähigkeit zu sprechen [48, 49], was im natürlichen Verlauf der Erkrankung ebenfalls nur selten beobachtet wird [7].

Patienten mit SMA Typ 1 sind die Patienten mit der schwersten SMA-Form, die in der klinischen Praxis vorkommt (s. Modul 3). Im natürlichen Verlauf wird der motorische Meilenstein „Sitzen“ nicht erreicht und meistens auch keine Kopfkontrolle. Damit haben nahezu alle Patienten der Kohorte 2 motorische Meilensteine erreicht, die im natürlichen Verlauf der Erkrankung **nicht** zu erwarten sind (Tabelle 4-156).

Tabelle 4-156: Erreichte Meilensteine der Patienten aus Kohorte 2 (Daten der individuellen Patienten) innerhalb der Studie CL-101 und Erwartung im natürlichen Verlauf

Patient[a]	**Kopf-kontrolle**	**Bringt die Hand zum Mund**	**Rollt sich auf die andere Seite (teilweise)**	**Rollt sich auf die andere Seite (vollständig)**	**Sitzen mit Unter-stützung**	**Freies Sitzen (> 30 Sekunden)**
SMA Typ 1 Patienten (natürlicher Verlauf)	**Selten (geht über die Zeit verloren)**	**Selten**	**Nie**	**Nie**	**Selten**	**Nie**
04	✓	✓	✓	✓	✓	
05	✓	✓	✓	✓	✓	✓
06	✓	✓	✓	✓	✓	✓
07	✓	✓	✓		✓	
08		✓				
09	✓	✓	✓	✓	✓	✓
10	✓	✓	✓	✓	✓	✓
11	✓	✓	✓		✓	✓
12	✓	✓	✓	✓	✓	✓
13	✓	✓	✓	✓	✓	✓
14	✓	✓	✓	✓	✓	✓
15	✓	✓	✓	✓	✓	✓

[a]Die ersten drei Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden (01 – 03), sind die Patienten der Kohorte 1. Diese Patienten haben keine wesentlichen motorischen Meilensteine erreicht.

Unabhängiges Sitzen

Unabhängiges Sitzen wird in der Literatur unterschiedlich definiert, in Abhängigkeit von der minimalen Dauer, die das Kind den Zustand aufrechterhalten kann: Als Item #22 des Bayley Scale wird unabhängiges Sitzen („sitting unassisted“) bei einer Dauer von 5 Sekunden definiert, nach der WHO ist eine Dauer von 10 Sekunden festgelegt und nach Item #26 des Bayley Scale („independent functional sitting“) ist eine Dauer von mindestens 30 Sekunden gefordert. Unabhängig von der Definition wird der Meilenstein von Patienten im natürlichen Verlauf nicht

erreicht (s. auch Tabelle 4-158) und sowohl eine Dauer von 5 Sekunden als auch von 10 und 30 Sekunden in der Studie CL-101 erfasst.

Tabelle 4-157: Ergebnisse zu „Unabhängiges Sitzen (≥ 30 Sekunden)“, Angaben aus dem CSR [102][112]– weitere Untersuchungen

Studie	Patienten mit Ereignis (%)	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Datenschnitt 20.01.2017 (Alter ≥ 13,6 Monate)			
CL-101, Kohorte 2, (n = 12)	5 (41,7 %)	15,17; 72,33	< 0,001
Datenschnitt 14.12.2017 (24 Monate nach Gentransfer)			
CL-101, Kohorte 2, (n = 12)	9 (75 %)	42,81; 94,51	< 0,001

[a]Konfidenzintervall aus einem einseitigen exakten Binomialtest auf Überlegenheit.
[b]Berechnet mit einem einseitigen exakten Binomialtest auf Überlegenheit unter Zugrundelegung eines Wertes von 0,1 %, wie im CSR angegeben (im Wesentlichen gibt es im natürlichen Verlauf keine Patienten, die diesen Meilenstein erreichen, s. Tabelle 4-158) [102]

Tabelle 4-157 zeigt die Ergebnisse für freies Sitzen (≥ 30 Sekunden), die der unabhängige Experte durch Auswertung des Videomaterials bestätigt hat. 5 Patienten in Kohorte 2 haben diesen motorischen Meilenstein in einem Alter von 13,6 Monaten erreicht. In der PNCR-Vergleichsgruppe, die den natürlichen Verlauf der Erkrankung abbildet, wird dieser Meilenstein nicht erreicht [3], woraus sich ein statistisch signifikanter, relevanter Vorteil der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec ergibt (s. Abschnitt 4.3.2.3.3.4.2).

Im weiteren Verlauf der Studie haben weitere 4 Kinder den Meilenstein freies Sitzen (≥ 30 Sekunden) erreicht, damit haben 9 von 12 Kindern in Kohorte 2 (75 %) freies Sitzen während der Studie CL-101 erlernt. Dieses Ergebnis wurde bis zum Studienende aufrechterhalten, d. h. 24 Monate nach Gentransfer konnten 75 % der Patienten sitzen (Ergebnisse während der weiteren Beobachtung der Patienten in der Follow-Up-Studie LT-001 sind in Abschnitt 4.3.2.3.3.4.3 dargestellt).

Die Studie CL-101 wurde in einem Studienzentrum mit großer Expertise in der Behandlung der spinalen Muskelatrophie in den USA (Nationwide Children's Hospital in Columbus, Ohio) durchgeführt. Sowohl in den USA als auch in Deutschland ist der Behandlungsstandard hoch, Experten aus beiden Ländern waren an der Erstellung der aktuellen Behandlungsempfehlungen [12, 13] beteiligt. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

[112] Der Vergleich mit dem natürlichen Verlauf der Erkrankung, der die Grundlage für die Ableitung des Zusatznutzens von Onasemnogen abeparvovec darstellt, ist in Abschnitt 4.3.2.3.3.4.2 dargestellt.

4.3.2.3.3.4.2 Erreichen von motorischen Meilensteinen im natürlichen Verlauf der Erkrankung

Durch die Verbesserung unterstützender Maßnahmen in der Behandlung von Patienten mit SMA Typ 1 (Beatmung und künstliche Ernährung) hat sich in den letzten Jahrzehnten das Überleben der Patienten mit dieser schweren Erkrankung verlängert (s. auch Beschreibung der Erkrankung in Modul 3.2). Nach einer aktuellen Studie von DeSanctis et al. [27] korreliert dieses längere Überleben jedoch nicht mit dem Erreichen weiterer motorischer Meilensteine. Dies ist in guter Übereinstimmung mit den Beobachtungen der PNCR- und NeuroNEXT-Kohorten, in denen keines der Kinder die Meilensteine Sitzen (mit oder ohne Unterstützung), Krabbeln, Stehen mit Unterstützung, freies Stehen oder Gehen erreicht hat. In der folgenden Tabelle 4-158 ist dargestellt, welche motorischen Meilensteine über die gesamte Follow-Up-Zeit der Studie CL-101 auf der einen Seite und der Studien PNCR und NeuroNEXT auf der anderen Seite erreicht wurden.

Vergleich von CL-101 und CL-303 mit den Daten der Studien PNCR und NeuroNEXT

Tabelle 4-158: Maximal erreichte motorische Meilensteine während des Follow-Ups – weitere Untersuchungen

Meilenstein	**Anzahl und Anteil [n (%)]**			
	CL-101, Kohorte 2 **N = 12**	**CL-303**	**PNCR** **N = 23**	**NeuroNEXT** **N = 16**
Freies Sitzen ≥ 10 Sekunden	10 (83,3 %)	14 (63,6%)	0 (0 %)	0 (0 %)
Freies Sitzen ≥ 30 Sekunden	9 (75,0 %)	13 (59,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Freies Stehen	2 (16,7 %)	1 (4,5 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Freies Gehen	2 (16,7 %)	1 (4,5 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Follow-Up: 2 Jahre nach Gentransfer in der Studie CL-101				

Die in Tabelle 4-158 dargestellten Ergebnisse zeigen einen erheblichen Vorteil der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec, die dazu führt, dass die Kinder motorische Meilensteine erreichen, die im natürlichen Verlauf nicht zu erwarten sind.

Tabelle 4-159: Effektschätzer für „Motorische Meilensteine“ (gesamte Beobachtungsdauer) in der Studie CL-101 im Vergleich zu PNCR und NeuroNEXT

Motorische Meilensteine	**CL-101** **N = 12**	**PNCR + NeuroNEXT** **N = 39**
Freies Sitzen ≥ 10 Sekunden		
Patienten mit Ereignis	10 (83,3 %)	0 (0 %)
Relatives Risiko (RR)	64,62 [4,1; 1.028,3]	
Odds Ratio (OR)	331,8 [14,8; 7.451,9]	
Risikodifferenz (RD)	0,833 [0,622; 1,00]	

Motorische Meilensteine	**CL-101** **N = 12**	**PNCR + NeuroNEXT** **N = 39**
p-Wert[a]	< 0,001	
Freies Sitzen ≥ 30 Sekunden		
Patienten mit Ereignis	9 (75 %)	0 (0 %)
Relatives Risiko (RR)	58,46 [3,6; 936,8]	
Odds Ratio (OR)	214,4 [10,2; 4.512,6]	
Risikodifferenz (RD)	0,750 [0,505; 0,995]	
p-Wert[a]	< 0,001	
Freies Stehen		
Patienten mit Ereignis	2 (16,7 %)	0 (0 %)
Relatives Risiko (RR)	15,385 [0,8; 300,2]	
Odds Ratio (OR)	18,81 [0,8; 422,4]	
Risikodifferenz (RD)	0,167 [-0,044; 0,378]	
p-Wert[a]	0,052	
Freies Gehen		
Patienten mit Ereignis	2 (16,7 %)	0 (0 %)
Relatives Risiko (RR)	15,385 [0,8; 300,2]	
Odds Ratio (OR)	18,81 [0,8; 422,4]	
Risikodifferenz (RD)	0,167 [-0,044; 0,378]	
p-Wert[a]	0,052	
[a]Berechnet mit einem exakten Test (Fisher's exakter Test) Follow-Up: 2 Jahre nach Gentransfer in der Studie CL-101		

Für alle motorischen Meilensteine, für die Daten aus den Studien PNCR und NeuroNEXT vorlagen, wurden relative Risiken von > 10 zugunsten von Onasemnogen-Abeparvovec berechnet. Für den wesentlichen Meilenstein „unabhängiges Sitzen" ergibt sich ein statistisch signifikantes (p < 0,001) relatives Risiko von 58,46 [3,6; 936,8], welches eine dramatische Verbesserung dieses schwerwiegenden Morbiditätsendpunkts darstellt. Trotz der in den letzten Jahren verbesserten Maßnahmen in der Versorgung der Patienten, können wesentliche motorische Meilensteine nur durch den Einsatz von den Therapieverlauf beeinflussenden Wirkstoffen wie Onasemnogen-Abeparvovec erreicht werden, dies wurde in der Studie CL-101 eindrucksvoll demonstriert.

Die Beobachtungsdauer in CL-101 und in den Studien zum natürlichen Verlauf PNCR und NeuroNEXT unterscheiden sich dahingehend, dass trotz eines geplanten Follow-Ups von bis zu 36 bzw. 24 Monaten (s. Tabelle 4-51) die meisten Patienten in CL-101 länger beobachtet wurden als die Patienten in den Vergleichskohorten. Ein längeres Follow-Up der Patienten, die mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt wurden, ist dadurch möglich, dass ein längeres Überleben der Patienten erreicht wird (s. Abschnitt 4.3.2.3.3.1.2).

Mit dem finalen „data base lock“ am 12. Dezember 2019 ist im Verlauf des Zulassungsverfahrens die pivotale Studie CL-303 final abgeschlossen worden. Analog zu den Berechnungen, die für die Studie CL-101 durchgeführt wurde, wurden für die Ergebnisse aus CL-303 ebenfalls Effektschätzer berechnet.

Tabelle 4-160: Effektschätzer für „Motorische Meilensteine“ (gesamte Beobachtungsdauer) in der Studie CL-303 im Vergleich zu PNCR und NeuroNEXT

Motorische Meilensteine	**CL-303** **N = 22**	**PNCR + NeuroNEXT** **N = 39**
Freies Sitzen ≥ 10 Sekunden		
Patienten mit Ereignis	14 (63,6 %)	0 (0 %)
Relatives Risiko (RR)	50,43 [3,154; 806,6]	
Odds Ratio (OR)	134,8 [7,305; 2486]	
Risikodifferenz (RD)	0,6179 [0,4177, 0,8182]	
p-Wert[a]	<0,0001[b,c]	
Freies Sitzen ≥ 30 Sekunden		
Patienten mit Ereignis	13 (59,1 %)	0 (0 %)
Relatives Risiko (RR)	46,96 [2,926; 753,6]	
Odds Ratio (OR)	112,3 [6,115; 2061]	
Risikodifferenz (RD)	0,5745 [0,1042, 0,3703]	
p-Wert[a]	< 0,001	
Freies Stehen		
Patienten mit Ereignis	1 (4,5 %)	0 (0 %)
Relatives Risiko (RR)	5,217 [0,2215; 122,9]	
Odds Ratio (OR)	5,512 [0,2151; 141,2]	
Risikodifferenz (RD)	0,0527 [-0,0539, 0,1593]	
p-Wert[a]	0,2505[b,d]	
Freies Gehen		
Patienten mit Ereignis	1 (4,5 %)	0 (0 %)
Relatives Risiko (RR)	5,217 [0,2215; 122,9]	
Odds Ratio (OR)	5,512 [0,2151; 141,2]	
Risikodifferenz (RD)	0,0527 [-0,0539, 0,1593]	
p-Wert[a]	0,2505[b,d]	

[a]Berechnet mit einem exakten Test (Fisher’s exakter Test)

[b]Der exakte Test nach Fischer ergab kein verwertbares Ergebnis. Der hier angegebene p-Wert wurde mit einem Chi^2-Test berechnet. Ein Chi^2-Test ist für die geringe Anzahl an Ereignissen pro Zelle möglicherweise kein geeigneter Test.

[c]Berechnung mittels csz-Methodik ergibt ebenfalls einen p-Wert von < 0,0001

[d]Berechnung mittels csz-Methodik ergibt einen p-Wert von 0,1883

Follow-Up: Bis zu einem Alter von 18 Monaten in der Studie CL-303

Die Muskelschwäche und das resultierende Nichterreichen motorischer Meilensteine sind ein zentrales Charakteristikum der SMA. Patienten mit SMA Typ 1 sind dadurch charakterisiert, dass sie niemals sitzen lernen. Dies wurde in den prospektiven/teilprospektiven Studien PNCR, NeuroNEXT und ENDEAR für den natürlichen Verlauf bestätigt. In den Vergleichskohorten ist der motorische Meilenstein „Freies Sitzen“ von keinem Patienten erreicht worden (0 %), in der Studie CL-303 jedoch von 14 (Definition nach WHO) bzw. 13 (Definition nach Bayley) Patienten, was 63,6 und 59,1 % der Patienten entspricht. Dies stellt eine dramatische Verbesserung des Krankheitsverlaufs dar, im Vergleich zu PNCR+NeuroNEXT ergeben sich daraus relative Risiken von 50,43 [3,154; 806,6] und 46,96 [2,926; 753,6] ($p < 0,001$). Ein Vergleich mit den Ergebnissen von ENDEAR(BSC) gibt ähnlich große Effekte (s. unten; Sensitivitätsanalyse).

Mit Zulassung von Onasemnogen-Abeparvovec liegen Ergebnisse aus zwei abgeschlossenen Studien vor, die ein vergleichbares Patientenkollektiv eingeschlossen haben (s. Abschnitte 4.3.2.3.2.1.1 und 4.3.2.3.3.12.2). Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Ergebnisse zu motorischen Meilensteinen in den Studien CL-303+CL-101 (gepoolt) im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung.

Tabelle 4-161: Ereignisraten für „Motorische Meilensteine“ in den Studien CL-303+CL-101 (gepoolt) im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung (PNCR und NeuroNEXT)

Endpunkt	**CL-303+CL-101 N = 34**	**PNCR+NeuroNEXT N = 39**
Patienten mit Ereignis		
Kopfkontrolle	28/32 (87,5 %)	-
Rollen	22 (64,7 %)	-
Freies Sitzen ≥ 10 s (WHO Definition)	24 (70,6 %)	0 (0 %)
Freies Sitzen ≥ 30 s (Definition nach #26 Bayley Scale)	22 (64,7 %)	0 (0 %)
Freies Stehen	3 (8,8 %)	0 (0 %)
Freies Gehen	3 (8,8 %)	0 (0 %)

Tabelle 4-162: Effektschätzer für „Motorische Meilensteine“ in den Studien CL-303+CL-101 (gepoolt) im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung (PNCR und NeuroNEXT)

Motorische Meilensteine	**RR**	**OR**	**RD**	**p-Wert[a]**
Vergleich	**Ergebnisse**			
	Freies Sitzen ≥ 10 Sekunden			
CL-303+CL-101 vs. PNCR+NeuroNEXT	56 [3,534; 887,4]	184,3 [10,33; 3289]	0,6875 [0,5318, 0,8432]	< 0,001
	Freies Sitzen ≥ 30 Sekunden			
CL-303+CL-101 vs. PNCR+NeuroNEXT	51,43 [3,237; 817]	142,2 [8,033; 2517]	0,6304 [0,4679, 0,7928]	< 0,001

Motorische Meilensteine	**RR**	**OR**	**RD**	**p-Wert[a]**
Vergleich	**Ergebnisse**			
	Freies Stehen			
CL-303+CL-101 vs. PNCR+NeuroNEXT	8 [0,4279; 149,6]	8,778 [0,437; 176,3]	0,0875 [-0,0177, 0,1927]	0,0925[b,c]
	Freies Gehen			
CL-303+CL-101 vs. PNCR+NeuroNEXT	8 [0,4279; 149,6]	8,778 [0,437; 176,3]	0,0875 [-0,0177, 0,1927]	0,0925[b,c]

[a]p-Wert berechnet über einen exakten Test (Fisher's exakter Test)

[b]Der exakte Test nach Fischer ergab kein verwertbares Ergebnis. Der hier angegebene p-Wert wurde mit einem Chi^2-Test berechnet. Ein Chi^2-Test ist für die geringe Anzahl an Ereignissen pro Zelle möglicherweise kein geeigneter Test.

[c]Berechnung mittels csz-Methodik ergibt einen p-Wert von 0,0671

In den Vergleichskohorten ist der motorische Meilenstein „Freies Sitzen" von keinem Patienten erreicht worden (0 %), in den Studien CL-303 und CL-101 jedoch von 24 (Definition nach WHO) bzw. 22 (Definition nach Bayley) Patienten, was 70,6 und 64,7 % der Patienten entspricht. Dies stellt eine dramatische Verbesserung des Krankheitsverlaufs dar, im Vergleich zu PNCR+NeuroNEXT ergeben sich daraus relative Risiken von 56 [3,534; 887,4] und 51,43 [3,237; 817] ($p < 0,001$). Ein Vergleich mit den Ergebnissen von ENDEAR(BSC) gibt vergleichbar große Effekte.

Vergleich mit den Daten der Studie ENDEAR (Sensitivitätsanalyse)

Tabelle 4-163: Maximal erreichte motorische Meilensteine während des Follow-Ups (CL-101, CL-303 und ENDEAR) – weitere Untersuchungen

Meilenstein	**Anzahl und Anteil [n (%)]**			
	CL-101, Kohorte 2 **N = 12, ITT-Population**	**CL-303** **N = 22**	**CL-303+CL-101** **N = 34**	**ENDEAR (BSC)[a]** **N = 37, ES-Population**
Kopfkontrolle	11 (91,7 %)	17/20 (85,0 %)	28/32 (87,5 %)	0 (0 %)
Rollen (von der Rückenlage auf die Seite)	9 (75 %)	13 (59,1 %)	22 (64,7 %)	0 (0 %)
Freies Sitzen ≥ 10 Sekunden	10 (83,3)	14 (63,6%)	24 (70,6 %)	0 (0 %)
Freies Sitzen ≥ 30 Sekunden	9 (75,0 %)	13 (59,1 %)	22 (64,7 %)	
Stehen	2 (16,7 %)	1 (4,5 %)	3 (8,8 %)	0 (0 %)
Gehen	2 (16,7 %)	1 (4,5 %)	3 (8,8 %)	-

[a]Daten nach Finkel et al. 2017: „In the nusinersen group, 22% of the infants achieved full head control, 10% were able to roll over, 8% were able to sit independently, and 1% were able to stand; **in the control group, no infants** achieved these milestones" [31].

Anmerkung: Für die Bewertung des HINE (ENDEAR-Studie) wurde ein Responder definiert als ein Patient, der in einem der Bereiche Kopfkontrolle, Rollen, Sitzen, Krabbeln, Stehen oder Gehen eine Verbesserung von mindestens 1 Punkt erreicht hat (für Treten mindestens 2 Punkte oder Maximalwert) und mehr Kategorien mit Verbesserung als Verschlechterung aufweist [31]. In der BSC-Gruppe der ENDEAR-Studie gab es keine Responder [31]. Kopfkontrolle, Rollen, unabhängiges Sitzen und Stehen mit Unterstützung sind in der BSC-Gruppe von keinem Patienten erreicht worden. „Unabhängiges Sitzen" wurde in der Studie ENDEAR weder nach der Definition der WHO-MGRS noch nach der Definition des Bayley Scales erhoben, sondern als die beiden Kategorien „Sits" und/oder „Pivots" der HINE-Skala.

In Tabelle 4-163 ist abgebildet, dass unabhängiges Sitzen als motorischer Meilenstein in der Kontrollgruppe der ENDEAR-Studie von keinem Patienten in der BSC-Gruppe erreicht worden ist. Weiter fortgeschrittene Meilensteine wie Gehen oder Stehen mit Unterstützung sind ebenfalls von keinem der beobachteten Patienten erreicht worden.

Die Studie ENDEAR wurde frühzeitig beendet, weil sich bereits in der a priori geplanten Interimsanalyse die Wirksamkeit von Nusinersen bestätigen ließ. Aus diesem Grund hatten jedoch nicht alle eingeschlossenen Patienten die Möglichkeit, die für das Studienende geplante Visite nach 394 ±7 Tagen geplante Abschlussvisite zu absolvieren. Aus diesem Grund war eine weitere Analysepopulation (ES-Population) in der Studie prädefiniert, in der nur die Patienten berücksichtigt sind, die entsprechend ihrem Zeitpunkt des Studieneinschlusses die Möglichkeit gehabt hätten, die Visite an Tag 183 zu absolvieren. Diese Population umfasst in der Kontrollgruppe 37 Patienten und wird für den Vergleich des Erreichens motorischer Meilensteine als Kontrollpopulation herangezogen (Tabelle 4-164).

Tabelle 4-164: Effektschätzer für „Motorische Meilensteine" (gesamte Beobachtungsdauer) in der Studie CL-101 im Vergleich zu ENDEAR (BSC, ES-Population)

Motorische Meilensteine	**CL-101** **N = 12, ITT-Population**	**ENDEAR (BSC)** **N = 37, ES-Population**
Kopfkontrolle		
Patienten mit Ereignis	11 (91,7 %)	0 (0 %)
Relatives Risiko (RR)	67,2 [4,3; 1.062,8]	
Odds Ratio (OR)	575,0 [21,9; 15.100]	
Risikodifferenz (RD)	0,917 [0,760; 1,000]	
p-Wert[a]	p < 0,001	
Rollen (von der Rückenlage auf die Seite)		
Patienten mit Ereignis	9 (75 %)	0 (0 %)
Relatives Risiko (RR)	55,5 [3,5; 889,2]	
Odds Ratio (OR)	203,6 [9,7; 4.287,8]	
Risikodifferenz (RD)	0,750 [0,505; 0,995]	
p-Wert[a]	p < 0,001	

Freies Sitzen ≥ 30 Sekunden vs. „Freies Sitzen („stable sit“ und/oder „pivots“)		
Patienten mit Ereignis	9 (75 %)	0 (0 %)
Relatives Risiko (RR)	55,5 [3,5; 889,2]	
Odds Ratio (OR)	203,6 [9,7; 4.287,8]	
Risikodifferenz (RD)	0,750 [0,505; 0,995]	
p-Wert[a]	p < 0,001	
Stehen		
Patienten mit Ereignis	2 (16,7 %)	0 (0 %)
Relatives Risiko (RR)	14,6 [0,7; 285,0]	
Odds Ratio (OR)	17,9 [0,8; 401,4]	
Risikodifferenz (RD)	0,167 [-0,044; 0,378]	
p-Wert[a]	0,056	
[a]Berechnet mit einem exakten Test (Fisher’s exakter Test) Follow-Up: 2 Jahre nach Gentransfer in der Studie CL-101, maximal 13 Monate in ENDEAR		

In der Studie CL-101 erreichen 11 von 12 Kindern den motorischen Meilenstein Kopfkontrolle. Dieses Ergebnis entspricht 91,7 % und einer deutlichen Verbesserung gegenüber dem natürlichen Verlauf der Erkrankung in der Studie ENDEAR, wo dieser Meilenstein in der BSC-Gruppe von 0 % der Kinder erreicht worden ist. Ein ähnliches Ergebnis wird auch für die weiteren Meilensteine beobachtet. Rollen (von der Rückenlage in die Seitenlage) und freies Sitzen (≥ 30 s in CL-101 vs. „sits“ und/oder „pivots“ in ENDEAR) werden nach Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec von 75 % der Kinder erreicht, im natürlichen Verlauf gar nicht. Dieser Unterschied entspricht einem relativen Risiko von 55,5 [3,5; 889,2] und damit einem statistisch signifikanten (p < 0,001) und dramatischen Effekt. Der beobachtete Effekt ist von einer ähnlichen Größenordnung wie der Vergleich mit den Studien zum natürlichen Verlauf aus den Studien PNCR und NeuroNEXT ergeben hat (s. oben).

Tabelle 4-165: Effektschätzer für „Motorische Meilensteine“ in der Studie CL-303 im Vergleich zu ENDEAR (BSC, ES-Population)

Motorische Meilensteine	**CL-303** **N = 22, ITT-Population**	**ENDEAR (BSC)** **N = 37, ES-Population**
Kopfkontrolle		
Patienten mit Ereignis	17/20 (85,0 %)	0 (0 %)
Relatives Risiko (RR)	63,33 [4,008; 1001]	
Odds Ratio (OR)	375 [18,36; 7661]	
Risikodifferenz (RD)	0,8202 [0,6567, 0,9836]	
p-Wert[a]	< 0,001	
Rollen (von der Rückenlage auf die Seite)		
Patienten mit Ereignis	13 (59,1 %)	0 (0 %)
Relatives Risiko (RR)	44,61 [2,782; 715,3]	

Motorische Meilensteine	**CL-303** **N = 22, ITT-Population**	**ENDEAR (BSC)** **N = 37, ES-Population**
Odds Ratio (OR)	106,6 [5,8; 1959]	
Risikodifferenz (RD)	0,5738 [0,3693, 0,7783]	
p-Wert[a]	< 0,001	
Freies Sitzen ≥ 30 Sekunden vs. „Freies Sitzen („stable sit“ und/oder „pivots“)		
Patienten mit Ereignis	13 (59,1 %)	0 (0 %)
Relatives Risiko (RR)	44,61 [2,782; 715,3]	
Odds Ratio (OR)	106,6 [5,8; 1959]	
Risikodifferenz (RD)	0,5738 [0,3693, 0,7783]	
p-Wert[a]	< 0,001	
Stehen		
Patienten mit Ereignis	1 (4,5 %)	0 (0 %)
Relatives Risiko (RR)	4,957 [0,2106; 116,6]	
Odds Ratio (OR)	5,233 [0,2041; 134,2]	
Risikodifferenz (RD)	0,0521 [-0,0552, 0,1593]	
p-Wert[a]	0,2685[b,c]	

[a]Berechnet mit einem exakten Test (Fisher’s exakter Test)

[b]Der exakte Test nach Fischer ergab kein verwertbares Ergebnis. Der hier angegebene p-Wert wurde mit einem Chi^2-Test berechnet. Ein Chi^2-Test ist für die geringe Anzahl an Ereignissen pro Zelle möglicherweise kein geeigneter Test.

[c]Berechnung mittels czs-Methodik ergibt einen p-Wert von 0,2307

Follow-Up: Alter 18 Monate in der Studie CL-303, maximal 13 Monate in ENDEAR

Mit Zulassung von Onasemnogen-Abeparvovec liegen Ergebnisse aus zwei abgeschlossenen Studien vor, die ein vergleichbares Patientenkollektiv eingeschlossen haben (s. Abschnitte 4.3.2.3.2.1.1 und 4.3.2.3.3.12.2). Auch die Sensitivitätsanalyse wurde für die beiden Studien CL-101 und CL-303 durchgeführt. Die folgende Tabelle gibt dementsprechend einen Überblick über die Ergebnisse zu motorischen Meilensteinen der Studien CL-303+CL-101 (gepoolt) im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung in der Studie ENDEAR (BSC-Gruppe).

Tabelle 4-166: Effektschätzer für „Motorische Meilensteine“ in den Studien CL-101 und CL-303 im Vergleich zu ENDEAR (BSC, ES-Population)

Motorische Meilensteine	**RR**	**OR**	**RD**	**p-Wert[a]**
	Kopfkontrolle			
CL-303+CL-101 vs. ENDEAR (BSC) ES-Population	65,64 [4,167; 1034]	475 [24,56; 9185]	0,8505 [0,7279, 0,9730]	< 0,001
	Rollen (von der Rückenlage auf die Seite)			
CL-303+CL-101 vs. ENDEAR (BSC)	48,86 [3,078; 775,5]	135 [7,619; 2392]	0,6297 [0,4669, 0,7925]	< 0,001

Motorische Meilensteine	RR	OR	RD	p-Wert[a]
ES-Population				
	Freies Sitzen ≥ 30 Sekunden vs. „Freies Sitzen („stable sit“ und/oder „pivots“)			
CL-303+CL-101 vs. ENDEAR (BSC) ES-Population	48,86 [3,078; 775,5]	135 [7,619; 2392]	0,6297 [0,4669, 0,7925]	< 0,001
	Freies Stehen			
CL-303+CL-101 vs. ENDEAR (BSC) ES-Population	7,6 [0,4069; 142]	8,333 [0,4146; 167,5]	0,0868 [-0,0189, 0,1926]	0,1034[b,c]

[a]p-Wert berechnet über einen exakten Test (Fisher’s exakter Test)

[b]Der exakte Test nach Fischer ergab kein verwertbares Ergebnis. Der hier angegebene p-Wert wurde mit einem Chi^2-Test berechnet. Ein Chi^2-Test ist für die geringe Anzahl an Ereignissen pro Zelle möglicherweise kein geeigneter Test.

[c]Berechnung mittels csz-Methodik ergibt einen p-Wert von 0,0702

4.3.2.3.3.4.3 Erreichen von motorischen Meilensteinen - Ergebnisse aus LT-001 und laufenden Studien aus dem Phase-III-Studienprogramm

Studie	Operationalisierung
LT-001, CL-304, CL-302	Das Erreichen von motorischen Meilensteinen ist ein wichtiges Kriterium zur Beurteilung der Wirksamkeit eines krankheitsmodifizierenden Wirkstoffes zur Behandlung der SMA. **Definitionen der motorischen Meilensteine, die in den Studien verwendet wurden:** • Kopfkontrolle nach Bayley Scale (Grobmotorik) Item #4: Das Kind hält den Kopf ohne Unterstützung für mindestens 3 Sekunden aufrecht. • Bayley Scale (Grobmotorik) Item #20: Das Kind rollt sich von der Rückenlage sowohl auf die rechte als auch auf die linke Seite (= Rollen) • **Unabhängiges/Freies Sitzen nach Bayley Scale (Grobmotorik) Item #26: Das Kind sitzt alleine ohne Unterstützung für mindestens 30 Sekunden (= Freies/unabhängiges Sitzen)** Primärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie CL-304 (Kohorte 1). • **Unabhängiges/Freies Sitzen nach Definition der WHO-MGRS: Das Kind sitzt aufrecht mit erhobenem Kopf für mindestens 10 Sekunden. Das Kind benutzt weder Arme noch Hände, um sich zu stabilisieren oder die Position zu stützen.** (= Freies/unabhängiges Sitzen) Primärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie CL-302. • Krabbeln nach Bayley Scale (Grobmotorik) Item #34: Das Kind bewegt sich für mindestens 5 Fuß weit vorwärts durch Krabbeln auf Händen und Knien • Krabbeln nach WHO-MGRS :Das Kind bewegt sich vorwärts auf Händen und Knien (mindestens drei kontinuierliche Bewegungsabläufe) • Bayley Scale (Grobmotorik) Item #33: Das Kind trägt das eigene Gewicht für mindestens 2 Sekunden • Stehen mit Unterstützung Bayley Scale (Grobmotorik) Item #35: Das Kind zieht sich in eine stehende Position unter Verwendung eines Stuhls oder eines anderen geeigneten Gegenstands zur Unterstützung • Stehen mit Unterstützung (WHO): Das Kind steht in aufrechter Haltung auf beiden Füßen und hält sich dabei an einem stabilen Gegenstand fest ohne sich

	darauf zu lehnen. Der Körper berührt den stabilen Gegenstand nicht und das Körpergewicht liegt überwiegend auf den Beinen. • **Bayley Scale (Grobmotorik) Item #40 (Freies Stehen): Das Kind steht alleine für mindestens 3 Sekunden, nachdem seine Hand losgelassen wurde.** Primärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie CL-304 (Kohorte 2). • Freies Stehen nach WHO-MRGS: Das Kind stehe in aufrechter Position auf beiden Füßen ohne Kontakt zu einem Gegenstand oder einer Person (mind. 10s). • Bayley Scale (Grobmotorik) Item #37 (Gehen mit Unterstützung): Das Kind läuft, indem es koordinierte alternierende Schrittbewegungen macht. • Bayley Scale (Grobmotorik) Item #43 (Freies Gehen) und freies Gehen nach WHO-MGRS

LT-001

Kontinuierliches Follow-Up der Patienten der Studie CL-101 in der Studie LT-001 (9 Patienten in Kohorte 2) über die 2 Jahre der ursprünglichen Studiendauer hinaus zeigte, dass zusätzlich zu den bereits innerhalb der Studie CL-101 beobachteten Meilensteinen einige Kinder weitere motorische Meilensteine erreicht haben. Die Fähigkeit des freien Sitzens für ≥ 30 Sekunden wurde somit über die gesamte vorliegende Beobachtungszeit von 11 von 12 Kindern (91,7 %) erreicht. Die Daten in Tabelle 4-167 geben den Stand bis zum 31. Dezember 2019 an.

Bis zum 31. Dezember 2019 wurde in Kohorte 2 kein Verlust von motorischen Meilensteinen berichtet.

Tabelle 4-167: Erreichte Meilensteine der Patienten aus Kohorte 2 in LT-001(aktuell zum 31. Dezember 2019)

Patient-Nr.[a]	**Höchster erreichter Meilenstein in CL-101**	**Zusätzliche Meilensteine in LT-001 bis 31. Dezember 2019**
04	Freies Sitzen ≥ 5 Sekunden	Freies Sitzen (Arztbewertung)[b]
05	Freies Sitzen ≥ 30 Sekunden	
06	Freies Gehen	
07	Freies Sitzen ≥ 15 Sekunden	Stehen mit Unterstützung (Arztbewertung)[b]
08	Kein Meilenstein erreicht	
09	Freies Sitzen ≥ 30 Sekunden	
10	Freies Gehen	
11	Freies Sitzen ≥ 30 Sekunden	Stehen mit Unterstützung (über Video bestätigt)
12	Freies Sitzen ≥ 30 Sekunden	
13	Freies Sitzen ≥ 30 Sekunden	
14	Freies Sitzen ≥ 30 Sekunden	Stehen mit Unterstützung (über Video bestätigt)
15	Freies Sitzen ≥ 30 Sekunden	

[a]Die ersten drei Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, sind die Patienten 01 – 03, die mit einer niedrigeren Dosis von Onasemnogen-Abeparvovec behandelt worden sind (Kohorte 1).

[b]Motorische Meilensteine, für die kein Videonachweis vorliegt, sind in den zusammenfassenden Ergebnisdarstellungen nicht berücksichtigt.

CL-304

Kohorte 1, 2 *SMN2*-Kopien

Tabelle 4-168: Erreichte Meilensteine der Patienten in Kohorte 1 (CL-304) bis zum 31. Dezember 2019

Erreichter Meilenstein	**n/N**	**%**
Hält den Kopf für mindestens 3 Sekunden ohne Unterstützung[b]	10/14[a]	71,4
Kann sich von der Rückenlage sowohl auf die rechte als auch auf die linke Seite drehen[c]	8/14	57,1
Freies Sitzen für ≥ 10 Sekunden[d]	7/14	50,0
Freies Sitzen für ≥ 30 Sekunden[e]	8/14	57,1
Krabbeln (WHO und Bayley)	3/14	21,4
Stehen mit Unterstützung (Bayley)	5/14	35,7
Stehen mit Unterstützung (WHO)	5/14	35,7
Freies Stehen für mindestens 3 s (Bayley)	4/14	28,6
Freies Stehen (WHO)	3/14	21,4
Gehen mit Unterstützung (Bayley)	5/14	35,7
Gehen mit Unterstützung (WHO)	4/14	28,6
Freies Gehen (Bayley)	3/14	21,4
Freies Gehen (WHO)	4/14	28,6

[a]Patienten, die den Meilenstein während der Studie erreicht haben, 4 Kinder hatten den Meilenstein bereits zum Screening-Zeitpunkt erreicht, d. h. alle Patienten haben den Meilenstein erreicht.
[b]Entsprechend #4 des Bayley Scale
[c]Entsprechend #20 des Bayley Scale
[d]Definition nach WHO MGRS
[e]Entsprechend #26 des Bayley Scale

Zum Zeitpunkt ihrer letzten Visite vor dem 31. Dezember 2019 waren die Patienten in Kohorte 1 zwischen 6 und 18,6 Monate alt und wurden im Mittel 10,5 Monate in der Studie beobachtet. Entsprechend der Multicentre Growth Reference Study der WHO erreichen Kinder in einer normalen Entwicklung den Meilenstein „freies Sitzen“ in einem Alter zwischen 4,1 (3. Perzentil) und 8,4 Monaten. Das 99. Perzentil liegt für diesen Meilenstein bei 9,2 Monaten (Tabelle 4-169). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten 6 Patienten ein Alter von 9,2 Monaten noch nicht erreicht.

Freies Sitzen entsprechend der Definition nach Bayley (#26) wurde von den Kindern in einem mittleren Alter von 7,95 Monaten erreicht. Die 8 älteren Kinder in Kohorte 1 der Studie CL-304 haben freies Sitzen in einem Alter zwischen 5,7 und 11,8 Monaten erlernt. 7 von 8 Kindern (87,5 %) erreichten den Meilenstein altersgemäß in einem Alter < 9,2 Monate.

Tabelle 4-169: WHO-Meilensteine der Patienten in Kohorte 1 (CL-304) und Alter der Patienten

Erreichter Meilenstein	**n/N**	**%**	**Alter der Patienten bei Erreichen des Meilensteins [Monate]**	**1 – 99 Perzentil in der normalen Entwicklung (WHO-MRGS) [Monate]**
Freies Sitzen für ≥ 10 Sekunden	7/14	50,0	6,4 – 11,8	3,8 – 9,2
Krabbeln	3/14	21,4	9,4 – 14,9	5,2 – 13,5
Stehen mit Unterstützung (WHO)	5/14	35,7	8,8 – 14,9	4,8 – 11,4
Freies Stehen (WHO)	3/14	21,4	12,2 – 18,3	6,9 – 16,9
Gehen mit Unterstützung (WHO)	4/14	28,6	12,2 – 14,9	5,9 – 13,7
Freies Gehen (WHO)	4/14	28,6	12,2 – 18,3	8,2 – 17,6

Kohorte 2, 3 *SMN2*-Kopien

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt für Kohorte 2 in der Studie CL-304 ist Stehen ohne Unterstützung in einem Alter von 24 Monaten.

Zum Zeitpunkt der letzten Visite vor dem 31. Dezember 2019 hatten 4 Patienten der Kohorte 2 den Endpunkt „Stehen ohne Unterstützung“ (primärer Endpunkt der Studie) erreicht. Für 2 der Patienten wurde der motorische Meilenstein „Freies Gehen“ per Video bestätigt. Alle 4 Patienten, die den Meilenstein „Stehen ohne Unterstützung“ erreicht haben, haben diesen Meilenstein in einem Alter ≤ 16,9 Monate erreicht, was in der natürlichen Entwicklung dem 99. Perzentil für diesen Endpunkt entspricht. Die übrigen 11 Kinder in Kohorte 2 waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts jünger als 16,9 Monate.

Tabelle 4-170: Erreichte Meilensteine der Patienten in Kohorte 2 (CL-304) bis zum 31. Dezember 2019

Erreichter Meilenstein	**n/N**	**%**
Hält den Kopf für mindestens 3 Sekunden ohne Unterstützung[b]	10/15[a]	66,7
Kann sich von der Rückenlage sowohl auf die rechte als auch auf die linke Seite drehen[c]	9/15	60,0
Freies Sitzen für ≥ 10 Sekunden[d]	10/15	66,7
Freies Sitzen für ≥ 30 Sekunden[e]	10/15	66,7
Krabbeln (WHO und Bayley)	6/15	40,0
Stehen mit Unterstützung (Bayley)	9/15	60,0
Stehen mit Unterstützung (WHO)	9/15	60,0
Freies Stehen (Bayley)	4/15	26,7
Freies Stehen (WHO)	3/15	20,0
Gehen mit Unterstützung (Bayley)	6/15	40,0
Gehen mit Unterstützung (WHO)	5/15	33,3

Erreichter Meilenstein	**n/N**	**%**
Freies Gehen (Bailey)	2/15	13,3
Freies Gehen (WHO)	3/15	20,0
[a]Patienten, die den Meilenstein während der Studie erreicht haben, 5 Kinder hatten den Meilenstein bereits zum Screening-Zeitpunkt erreicht, d. h. alle Patienten haben den Meilenstein erreicht. [b]Entsprechend #4 des Bayley Scale [c]Entsprechend #20 des Bayley Scale [d]Definition nach WHO MGRS [e]Entsprechend #26 des Bayley Scale		

Tabelle 4-171: WHO-Meilensteine der Patienten in Kohorte 1 (CL-304) und Alter der Patienten

Erreichter Meilenstein	**n/N**	**%**	**Alter der Patienten bei Erreichen des Meilensteins [Monate]**	**1 – 99 Perzentil in der normalen Entwicklung (WHO-MRGS) [Monate]**
Freies Sitzen für ≥ 10 Sekunden	10/15	66,7	6,1 – 9,5	3,8 – 9,2
Krabbeln	6/15	40,0	9,0 – 12,0	5,2 – 13,5
Stehen mit Unterstützung (WHO)	9/15	60,0	8,9 – 12,0	4,8 – 11,4
Freies Stehen (WHO)	3/15	20,0	12,0 – 12,4	6,9 – 16,9
Gehen mit Unterstützung (WHO)	5/15	33,3	9,3 – 12,4	5,9 – 13,7
Freies Gehen (WHO)	3/15	20,0	12,2 – 15,1	8,2 – 17,6

CL-302

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 31. Dezember 2019 hatten 31 der 32 Patienten in der ITT-Population (96,9 %) ein Alter von 9,2 Monaten oder mehr erreicht. 8 Patienten (25 %) konnten mindestens 30 s ohne Unterstützung sitzen (Definition nach #26 des Bayley Scale), 6 Patienten (18,8 %) konnten mindestens 10 s ohne Unterstützung sitzen (Definition nach WHO-MRGS).

Tabelle 4-172: Erreichte Meilensteine (per Video bestätigt) der Patienten in CL-302 bis 31. Dezember 2019, ITT-Population, N = 32

Erreichter Meilenstein	**n/N**	**%**
Hält den Kopf für mindestens 3 Sekunden ohne Unterstützung[a]	20	62,5
Kann sich von der Rückenlage sowohl auf die rechte als auch auf die linke Seite drehen[b]	8	25
Freies Sitzen für ≥ 10 Sekunden[c]	6	18,8
Freies Sitzen für ≥ 30 Sekunden[d]	8	25
Stehen mit Unterstützung	1	3,1
Krabbelt	1	3,1

Zieht sich in eine stehende Position hoch	1	3,1
Gehen mit Unterstützung	1	3,1
Freies Gehen	0	0

[a]Entsprechend #4 des Bayley Scale
[b]Entsprechend #20 des Bayley Scale
[c]Definition nach WHO MGRS
[d]Entsprechend #26 des Bayley Scale

4.3.2.3.3.5 CHOP INTEND – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.5.1 Ergebnisse aus abgeschlossenen Studien (CL-303 und CL-101)

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

Tabelle 4-173: Operationalisierung von „CHOP INTEND“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CL-303 und CL-101	Der CHOP INTEND ist Instrument zur physiotherapeutischen Evaluation, das spezifisch für die Anwendung bei Patienten mit SMA Typ 1 entwickelt und validiert wurde (s. Abschnitt 4.2.5.2.2). Die Skala umfasst Werte von 0 bis 64, höhere Werte bedeuten dabei eine bessere motorische Funktion. Die Bewertung umfasst Kopfkontrolle, Reaktionen des Aufrichtens, Rumpfbewegungen während unterstützenden Sitzens, Rücken- sowie Bauchlage. Gegen die Schwerkraft gerichtete Bewegungen in unterstütztem Rollen, aufgerichteter Bauchlage und unterstütztem Stand werden ebenfalls untersucht. Berichtet werden sowohl die Veränderungen des CHOP-INTEND-Wertes als auch die Anzahl an Patienten, die die Schwellenwerten 40, 50 und 60 (58) Punkte erreichen.
CL-303	Der CHOP-INTEND wurde zum Screening erhoben, am Tag vor Gentransfer und an jeder geplanten Visite ab Tag 7 bis zum Ende der Studie, wenn der Patient ein Alter von 18 Monaten erreicht hat (oder frühzeitige Beendigung der Studien). Zum Zeitpunkt der CHOP-INTEND-Bewertung fand auch eine Videoaufzeichnung statt. Sollte ein Patient an drei aufeinanderfolgenden Visiten einen CHOP INTEND-Wert von 58 Punkten überschreiten, findet keine weitere Erhebung des CHOP INTEND mehr statt.
CL-101	Der CHOP INTEND wurde zur Baseline erhoben und im weiteren Verlauf der Studie einen Tag vor der Infusion, monatlich im ersten Jahr des Follow-ups und einmal im Quartal im Jahr 2. Ausnahme: Sollte ein Patient an zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen einen CHOP INTEND-Wert von ≥ 62 Punkten erreichen erfolgt eine Bewertung, ob eine weitere Erfassung notwendig ist. Für Patienten mit einem CHOP INTEND-Wert von ≥ 62 Punkten stellt der Bayley-Scale die validere Erfassung der physiologischen Entwicklung 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.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studien CL-303 und CL-101 als hoch eingestuft, weil es sich um einarmige Studien ohne Kontrollarm handelt. Eine weitere Detail-Bewertung des Verzerrungspotenzials mit einer Einstufung in die Kategorien „hoch“ bzw. „niedrig“ auf Endpunktebene ist nur für randomisierte kontrollierte Studien vorgesehen.

Kommentar: Ein hohes Potenzial für eine Verzerrung ist nicht gleichzusetzen mit einem verzerrten oder unklaren Ergebnis für den Endpunkt. Der CHOP INTEND ist ein objektives und validiertes Maß zur Bewertung der physiologischen Entwicklung von Kindern mit SMA Typ 1. Es liegen belastbare Daten von unbehandelten Kohorten vor, die eine Einschätzung der erzielten Ergebnisse erlauben.

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.

CL-303

Finaler Datenschnitt (12. Dezember 2019)

Zum Baseline-Zeitpunkt betrug der mittlere CHOP-INTEND-Wert 32,0 Punkte, die mittleren Verbesserungen betrugen 6,9 (±5,35), 11,7 (±6,40), 14,6 (±7,04), 16,4 (±8,04) und 23,5 (±8,49) Punkte nach einem, 3, 6, 12 und 14 Monaten.

Tabelle 4-174: CHOP-INTEND-Werte über die Zeit – CL-303

Studie CL-303, N = 22	**n[a]**	**Mittelwert (SD)**	**Median**	**Min; Max**
Baseline	22	32,0 (9,69)	33,5	18; 52
Woche 1	22	33,2 (9,89)	33,0	16; 50
Woche 2	22	35,2 (9,36)	34,0	20; 52
Woche 3	22	37,1 (9,38)	35,5	21; 52
Monat 1	22	38,9 (8,26)	37,5	27; 53
Monat 2	22	41,2 (9,03)	39,0	24; 56
Monat 3	22	43,7 (8,35)	41,5	26; 59
Monat 4	21	44,1 (8,45)	43,0	29; 62
Monat 5	21	46,7 (7,55)	45,0	36; 64
Monat 6	20	46,3 (8,39)	47,5	29; 58
Monat 7	18	48,8 (6,30)	48,0	39; 59
Monat 8	15	49,1 (6,09)	50,0	40; 58
Monat 9	18	48,9 (6,96)	48,5	41; 59
Monat 10	16	49,3 (6,27)	51,5	40; 58
Monat 11	16	50,3 (6,49)	50,5	39; 62

Studie CL-303, N = 22	**n[a]**	**Mittelwert (SD)**	**Median**	**Min; Max**
Monat 12	16	48,3 (5,36)	49,0	39; 56
Monat 13	14	49,8 (5,62)	49,5	40; 59
Monat 14	11	53,5 (5,66)	55,0	42; 60
Monat 15	6	51,2 (6,82)	49,5	44; 60
Monat 16	4	55,0 (3,83)	56,0	50; 58
Monat 17	1	58,0	58,0	58; 58
[a]Anzahl Patienten mit vorhandenen Datensätzen.				

Tabelle 4-175: Veränderung der CHOP-INTEND-Werte über die Zeit – CL-303

Studie CL-303, N = 22	**n[a]**	**Mittelwert (SD)**	**Median**	**Min; Max**
Woche 1	22	1,2 (4,34)	2,0	-10; 7
Woche 2	22	3,2 (6,28)	4,5	-13; 15
Woche 3	22	5,1 (5,89)	6,0	-7; 14
Monat 1	22	6,9 (5,35)	7,0	-4; 16
Monat 2	22	9,2 (5,88)	10,5	0; 18
Monat 3	22	11,7 (6,40)	12,5	-3; 23
Monat 4	21	12,9 (6,18)	12,0	2; 25
Monat 5	21	14,3 (6,61)	15,0	-1; 27
Monat 6	20	14,6 (7,04)	15,0	3; 29
Monat 7	18	16,4 (6,71)	18,0	5; 28
Monat 8	15	16,9 (7,56)	16,0	3; 29
Monat 9	18	16,6 (7,31)	17,5	1; 29
Monat 10	16	16,9 (8,77)	15,5	0; 32
Monat 11	16	17,8 (7,00)	18,5	6; 30
Monat 12	16	16,4 (8,04)	18,0	3; 29
Monat 13	14	18,8 (9,04)	18,0	4; 35
Monat 14	11	23,5 (8,49)	22,0	11; 37
Monat 15	6	21,8 (11,03)	22,0	4; 37
Monat 16	4	24,8 (5,74)	23,0	20; 33
Monat 17	1	37,0	37,0	37; 37
[a]Anzahl Patienten mit vorhandenen Datensätzen.				

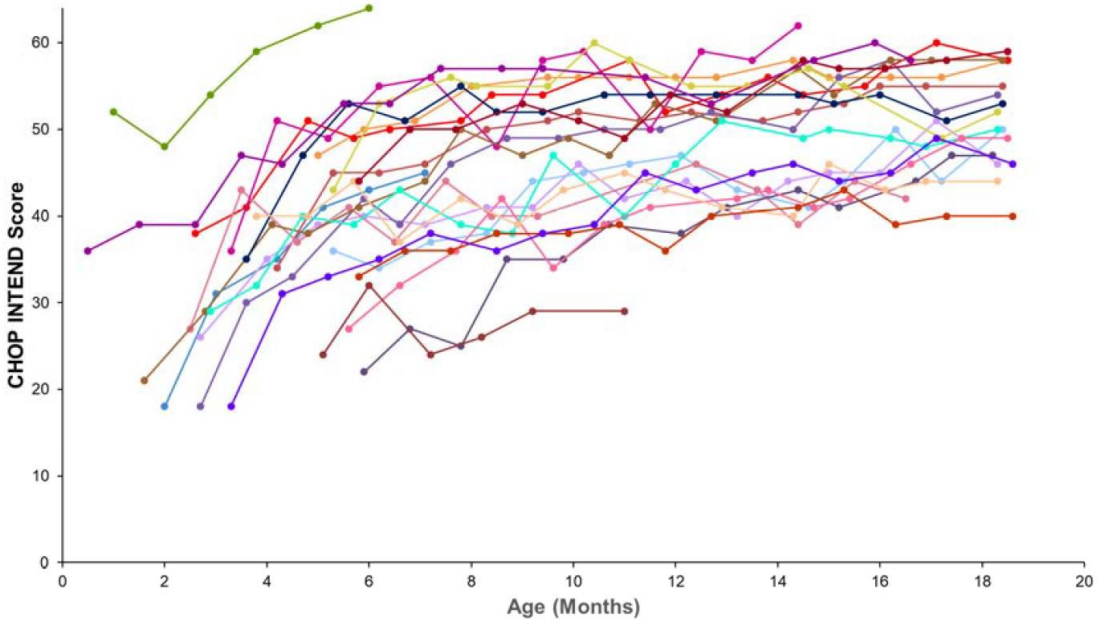


Abbildung 4-27: Entwicklung der CHOP-INTEND-Werte über die Zeit nach Patientenalter (CL-303, Datenschnitt 12. Dezember 2019)

Tabelle 4-176: Veränderung der CHOP-INTEND-Werte nach Alter – CL-303

Studie **CL-303; N = 22**	**n[a]**	**Beobachteter Wert** **Mittelwert (SD)** **Min; Max**	**Veränderung gegenüber Baseline** **Mittelwert (SD)** **Min; Max**
Baseline	22	32,0 (9,69) 18; 52	-
< 1 Monat	1	26,0 26; 26	-10,0 -10; -10
1 Monat	2	39,5 (14,85) 29; 50	-4,5 (3,54) -7; -2
2 Monate	6	33,2 (12,66) 16; 48	1,2 (4,71) -5; 7
3 Monate	11	36,4 (11,10) 20; 59	6,1 (3,51) 2; 13
4 Monat	13	38,7 (7,59) 21; 51	9,8 (5,73) -2; 18
5 Monate	19	42,6 (9,05) 24; 62	10,7 (7,87) -4; 23
6 Monate	19	41,8 (8,53) 28; 55	9,9 (8,03) -3; 25
7 Monat	20	43,3 (9,43) 24; 57	13,1 (8,48) 0; 27

Studie **CL-303; N = 22**	**n[a]**	**Beobachteter Wert** **Mittelwert (SD)** **Min; Max**	**Veränderung gegenüber Baseline** **Mittelwert (SD)** **Min; Max**
8 Monate	18	44,1 (8,69) 26; 57	12,4 (7,20) -1; 28
9 Monate	20	46,1 (8,54) 29; 58	14,4 (7,19) 3; 28
10 Monat	15	47,0 (8,77) 29; 60	15,9 (7,51) 5; 29
11 Monate	17	48,8 (6,66) 36; 58	15,8 (8,28) 3; 32
12 Monate	17	49,2 (6,21) 38; 59	17,5 (7,98) 1; 31
13 Monate	11	47,8 (6,68) 40; 58	15,9 (5,80) 7; 27
14 Monate	19	49,7 (7,58) 39; 62	17,6 (8,78) 0; 36
15 Monate	17	50,1 (6,28) 41; 60	18,7 (7,75) 8; 35
16 Monate	16	50,7 (6,69) 39; 58	19,1 (9,49) 3; 37
17 Monate	12	50,5 (5,65) 40; 60	18,0 (9,21) 6; 31
18 Monate	16	51,2 (5,67) 40; 59	19,3 (9,13) 4; 37
[a]Anzahl Patienten mit vorhandenen Datensätzen,			

21 (95,5 %) Patienten erreichten im Verlauf der Studie einen CHOP-INTEND-Wert von über 40 Punkten (Tabelle 4-177), d. h. einen Wert, der im natürlichen Verlauf der Erkrankung nur sehr selten erreicht wird.

Tabelle 4-177: Erreichte CHOP-INTEND-Schwellenwerte der Patienten in CL-303

Schwellenwert	**n/N[a]**	**%**
CHOP-INTEND-Wert ≥ 40 Punkte	21/22	95,5
CHOP-INTEND-Wert ≥ 50 Punkte	14/22	63,6
CHOP-INTEND-Wert ≥ 60 Punkte[b]	5/22	22,7
[a]Patienten mit Erreichen des genannten Schwellenwertes zu irgendeinem Zeitpunkt innerhalb der Beobachtungsdauer. [b]Im Studienprotokoll ist als Endpunkt das Erreichen eines Wertes von ≥ 58 Punkten vorgesehen, derzeit liegt ausschließlich die Auswertung für einen Schwellenwert von 60 Punkten vor.		

Tabelle 4-178: Ergebnisse zu einer CHOP-INTEND-Verbesserung um mindestens 4 Punkte (Responder), CL-303 – weitere Untersuchungen

Studie	**N**	**Responder**
CL-303	22	22 (100 %)

In der Studie ENDEAR, die der Zulassung von Nusinersen zugrunde liegt, wurde der CHOP INTEND anhand einer Responder-Analyse ausgewertet. Als Responder wurde jeder Patient gewertet, der eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte erfahren hat. Bei den Patienten der Studie CL-303 war dies bei allen 22 Patienten der Fall.

Die Studie CL-303 wurde an 12 unterschiedlichen Zentren in den USA durchgeführt. Alle teilnehmenden Prüfärzte hatten Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit SMA. Der Versorgungsstandard in der Studie entspricht dem Stand der medizinischen Wissenschaft, von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird ausgegangen.

CL-101

Tabelle 4-179: Ergebnisse zu CHOP INTEND; Werte über die Zeit – weitere Untersuchungen

Studie CL-101, Kohorte 2	**n[a]**	**Mittelwert (SD)**	**Median**	**Min; Max**
Baseline	12	28,2 (12,3)	29	12; 50
Monat 1	12	37,9 (12,7)	38,5	15; 60
Monat 2	11	42,7 (12,7)	43	18; 61
Monat 3	12	43,6 (13,5)	44,5	16; 64
Monat 4	11	45,6 (13,6)	46	16; 64
Monat 5	11	47,8 (12,9)	48	16; 64
Monat 6	11	49,7 (13,3)	51,5	11; 64
Monat 7	9	49,2 (13,8)	51,5	11; 64
Monat 8	10	49,8 (12,7)	51,5	16; 64
Monat 9	10	51,1 (12,5)	52,5	16; 64
Monat 10	10	51,5 (12,6)	52,5	16; 64
Monat 11	11	50,8 (12,4)	53	16; 64
Monat 12	9	50,8 (12,5)	51,5	16; 64
Monat 13	7	50,9 (12,4)	52	16; 64
Monat 14	3	51,1 (12,4)	53,5	16; 64
Monat 15	7	52,7 (12,8)	56	16; 64
Monat 16	5	52,3 (12,7)	55,5	16; 64
Monat 17	5	52,3 (12,8)	56	16; 64
Monat 18	6	52,8 (12,9)	55,5	16; 64

Studie CL-101, Kohorte 2	**n[a]**	**Mittelwert (SD)**	**Median**	**Min; Max**
Monat 19	2	52,8 (12,9)	55,5	16; 64
Monat 20	2	52,8 (12,9)	55,5	16; 64
Monat 24	6	52,8 (12,9)	56	16; 64
[a]Anzahl an Patienten, für die tatsächlich Daten vorliegen.				

Tabelle 4-180: Ergebnisse zu CHOP INTEND; Veränderung gegenüber Baseline pro Monat – weitere Untersuchungen

Studie CL-101, Kohorte 2	**n[a]**	**Mittelwert (SD)**	**Median**	**Min; Max**
Monat 1	12	9,75 (3,9)	10,5	3; 16
Monat 2	12	14,5 (6,3)	14	6; 27
Monat 3	11	15,4 (6,4)	14,5	4; 29
Monat 4	12	17,4 (8,0)	16,5	4; 36
Monat 5	11	19,7 (8,3)	20,5	4; 36
Monat 6	11	21,5 (9,8)	21,0	-1; 34
Monat 7	11	21,0 (8,7)	22	-1; 31
Monat 8	9	21,6 (8,0)	22,5	4; 33
Monat 9	10	22,9 (9,0)	22,0	4; 36
Monat 10	10	23,3 (9,6)	22,5	4; 40
Monat 11	10	22,6 (9,5)	22,0	4; 40
Monat 12	11	22,6 (9,0)	22,0	4; 38
Monat 13	9	22,8 (9,0)	22,5	4; 38
Monat 14	7	22,9 (9,2)	22,0	4; 38
Monat 15	3	24,5 (9,6)	25,5	4; 40
Monat 16	7	24,1 (10,3)	25,5	4; 40
Monat 17	5	24,2 (9,0)	26,5	4; 35
Monat 18	5	24,6 (10,0)	27,5	4; 38
Monat 19	6	24,7 (10,0)	27,5	4; 38
Monat 20	2	24,6 (10,0)	27,5	4; 38
Monat 24	2	24,6 (9,8)	28,5	4; 38
[a]Anzahl an Patienten, für die tatsächlich Daten vorliegen.				

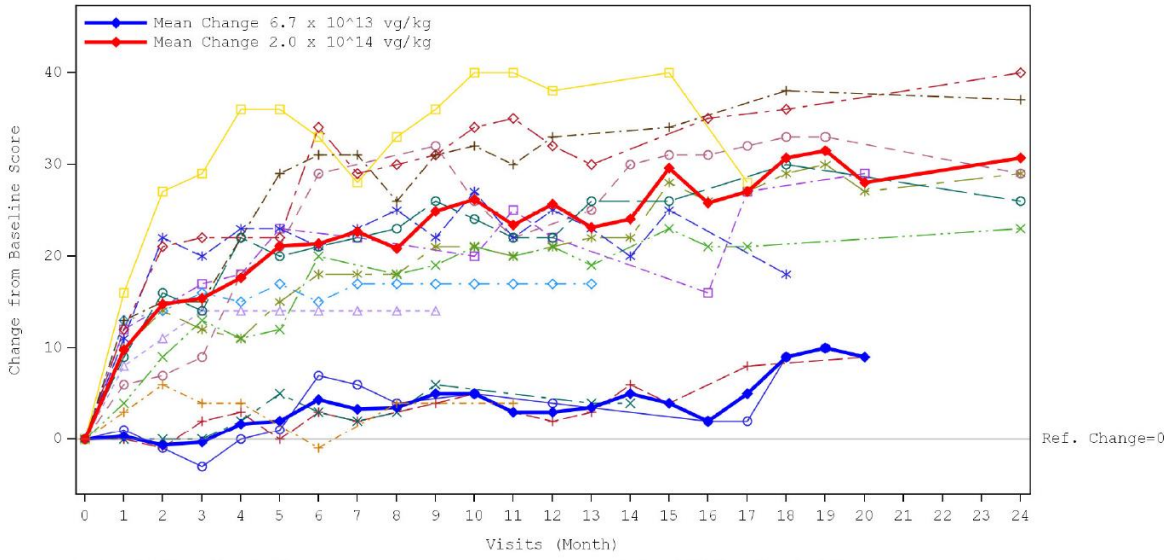


Abbildung 4-28: Veränderung des CHOP-INTEND-Wertes gegenüber dem Baseline-Wert über die Zeit (Patienten aus beiden Kohorten plus mittlere Änderung in Kohorte 1 (blau), sowie Kohorte 2 (rot))

Tabelle 4-181: Ergebnisse zu CHOP INTEND; Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert (MMRM) – weitere Untersuchungen (Studienende, 24 Monate nach Gentransfer)

Studie **CL-101, Kohorte 2; N = 12**	**Zeitpunkt**	**n**	**Mittelwert (SD)**	**Mittlere Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert (% Veränderung)**	**LS-Mean (SE)**
Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert MMRM-Analyse Modell: Veränderung des Wertes = Kohorte + Visite + Baseline + Kohorte*Visite + Baseline*Visite	Baseline	12	28,2 (12,29)	-	-
	Monat 1	12	37,9 (12,72)	9,8 (41,99)	9,77 (1,775)
	Monat 2	11	42,8 (13,36)	14,7 (66,16)	14,92 (1,849)
	Monat 3	12	43,6 (13,47)	15,4 (66,67)	15,55 (1,775)
	Monat 4	11	46,8 (13,55)	17,6 (74,44)	18,08 (1,887)
	Monat 5	11	50,7 (8,59)	21,1 (90,87)	22,42 (1,913)
	Monat 6	11	49,5 (13,95)	21,4 (95,45)	21,79 (1,849)
	Monat 7	9	52,3 (7,98)	22,7 (100,63)	23,93 (2,100)
	Monat 8	10	49,2 (13,94)	20,8 (93,41)	21,21 (1,948)
	Monat 9	10	54,6 (6,29)	24,9 (109,88)	26,95 (2,011)
	Monat 10	10	53,8 (5,57)	26,2 (118,15)	27,09 (1,938)
	Monat 11	11	49,5 (12,21)	23,4 (107,65)	23,46 (1,822)
	Monat 12	9	53,6 (5,53)	25,7 (116,80)	26,62 (2,049)
	Monat 13	7	53,7 (6,40)	23,1 (90,65)	24,85 (2,547)
	Monat 14	3	53,7 (2,31)	24,0 (84,33)	26,25 (4,203)

Studie **CL-101, Kohorte 2; N = 12**	**Zeitpunkt**	**n**	**Mittelwert (SD)**	**Mittlere Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert (% Veränderung)**	**LS-Mean (SE)**
	Monat 15	7	56,1 (2,67)	29,6 (128,04)	30,17 (2,297)
	Monat 16	5	52,0 (4,80)	25,8 (116,12)	26,15 (2,706)
	Monat 17	5	53,6 (5,41)	27,0 (110,19)	27,26 (2,713)
	Monat 18	6	55,7 (3,72)	30,7 (144,02)	30,07 (2,479)
	Monat 19	2	58,5 (0,71)	31,5 (117,72)	32,42 (5,016)
	Monat 20	2	57,0 (1,41)	28,0 (96,55)	-
	Monat 24	6	55,5 (1,76)	30,7 (145,61)	-
LS-Mean = Least-Squares Mean (adjustierter Mittelwert aus dem statistischen Modell); MMRM = mixed model repeated measures; SD = standard deviation (Standardabweichung); SE = standard error (Standardfehler)					

Die CHOP-INTEND-Werte der Patienten in Kohorte 2 stiegen nach Gentransfer schnell an und blieben über die Zeit stabil. In den Monaten 1 und 3 waren für die Patienten mittlere Zunahmen von 9,8 und 15,4 Punkten zu beobachten. In Monat 12 betrug die mittlere Zunahme im Vergleich zum Baseline-Wert 25,7 Punkte. Dies stellt eine statistisch signifikante Zunahme des Wertes dar (p <0,001).

Bis zum Studienende (24 Monate nach Gentransfer) hatten die Patienten in Kohorte 2 eine mittlere Verbesserung des CHOP-INTEND-Wertes von 30,7 Punkten (n = 6).

Tabelle 4-182: Ergebnisse zu einer CHOP-INTEND-Verbesserung um mindestens 4 Punkte (Responder), CL-101 – weitere Untersuchungen

Studie	**Alter:** **≥ 13,6 Monate**	**Alter:** **24 Monate nach Dosis**
CL-101, Kohorte 2	12 (100 %)	12 (100 %)

Alle Patienten der Kohorte 2 erreichten eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte im Vergleich zum Baseline-Wert.

Der CHOP INTEND ist ein etabliertes Messinstrument für die physiotherapeutische Evaluation von Kindern mit SMA Typ 1. Vom natürlichen Verlauf der Erkrankung ist bekannt, dass Werte über 40 in der Regel nicht erreicht werden [3, 5, 22, 23]. Im Gegensatz dazu haben in der Studie CL-101 11 von 12 Patienten (91,7 %) einen solchen Wert erreicht (Tabelle 4-183).

Tabelle 4-183: Ergebnisse zu CHOP INTEND Erreichen eines Wertes von ≥ 40 in irgendeinem Alter – weitere Untersuchungen

Studie	**Alter:** **≥ 13,6 Monate**	**Alter:** **24 Monate nach Dosis**
CL-101, Kohorte 2	11 (91,7 %)	11 (91,7 %)

10 von 12 Patienten in Kohorte 2 der Studie CL-101 haben CHOP-INTEND-Werte von mindestens 50 erreicht (Tabelle 4-184), einen Wert, der eigentlich mit einer milderen Verlaufsform der SMA assoziiert ist [3].

Tabelle 4-184: Ergebnisse zu CHOP INTEND Erreichen eines Wertes von ≥ 50 in irgendeinem Alter – weitere Untersuchungen

Studie	**Alter:** **≥ 13,6 Monate**	**Alter:** **24 Monate nach Dosis**
CL-101, Kohorte 2	10 (83,3 %)	11 (91,7 %)

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom Januar 2017 hatten 3 Patienten einen CHOP-INTEND-Wert von mindestens 60 Punkten erreicht. 2 von diesen Patienten erreichten den Maximalwert von 64 Punkten. So, wie im Studienprotokoll vorgesehen, kam für diese Patienten im Anschluss der Bayley-Scale zum Einsatz (s. Abschnitt 4.3.2.3.3.6). Bis zum Ende der Studie hatten 4 Patienten einen Wert von ≥ 60 erreicht (Tabelle 4-185).

Tabelle 4-185: Ergebnisse zu CHOP INTEND Erreichen eines Wertes von ≥ 60 in irgendeinem Alter – weitere Untersuchungen

Studie	**Alter:** **≥ 13,6 Monate**	**Alter:** **24 Monate nach Dosis**
CL-101, Kohorte 2	3 (25,0 %)	4 (33,3 %)

Die Studie CL-101 wurde in einem Studienzentrum mit großer Expertise in der Behandlung der spinalen Muskelatrophie in den USA (Nationwide Children's Hospital in Columbus, Ohio) durchgeführt. Sowohl in den USA als auch in Deutschland ist der Behandlungsstandard hoch, Experten aus beiden Ländern waren an der Erstellung der aktuellen Behandlungsempfehlungen [12, 13] beteiligt. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

4.3.2.3.3.5.2 Veränderung des CHOP INTEND-Wertes im natürlichen Verlauf der Erkrankung

Vergleich von CL-101und CL303 mit den Daten der Studien PNCR und NeuroNEXT

Der CHOP INTEND ist ein validiertes Instrument zur Bewertung der motorischen Funktion von Patienten mit SMA Typ 1 (s. Abschnitt 4.2.5.2.2.2). Im natürlichen Verlauf der Erkrankung entwickeln sich die Kinder bis zum Auftreten der ersten Symptome normal, dann tritt eine rapide Verschlechterung ein, die von einer Phase der Stabilität bzw. langsamen

Verschlechterung gefolgt wird (s. Beschreibung der Erkrankung in Modul 3.2). Unabhängig von interindividuellen Unterschieden ist dem Verlauf gemeinsam, dass ab dem Zeitpunkt, wo die ersten Symptome auftreten, im Wesentlichen keine Verbesserung des CHOP-INTEND-Wertes mehr auftritt.

Veränderung des Wertes im Verlauf der Studie

Tabelle 4-186: CHOP-INTEND-Werte; Veränderung des Wertes in CL-101, CL-303 und NeuroNEXT – weitere Untersuchungen

	CL-303 (N = 22)	**CL-101 (N = 12)**	**PNCR (N = 23)**	**NeuroNEXT (N = 16)**
CHOP INTEND, Veränderung pro Monat	-	2,81 (0,309)	-	- 2,15 (0,763) N = 10
CHOP INTEND, Veränderung über den gesamten Studienverlauf	14,6; SD = 7,04 Monat 6 (n = 20)	22,58 (2,647)	-	- 9,50 (2,701)

Tabelle 4-187: CHOP-INTEND-Werte; Veränderung CL-101 vs. NeuroNEXT – weitere Untersuchungen

Studie[a]	**N**	**Änderung pro Monat**			**Absolute Veränderung des Wertes**		
		LS-Mittelwert (SE)	**Differenz [95% KI]**	**p-Wert**	**LS-Mittelwert (SE)**	**Differenz [95% KI]**	**p-Wert**
NeuroNEXT	10[b]	-2,15 (0,763)	4,96 [3,35; 6,57]	< 0,001	-9,50 (2,701)	32,08 [24,14; 40,03]	< 0,001
CL-101, Kohorte 2	12	2,81 (0,309)	Hedges‘ g: 2,52 [1,70; 3,34]		22,58 (2,647)	Hedges‘ g: 3,31 [2,49; 4,13]	

[a]In die PNCR-Studie wurden sowohl Patienten neu rekrutiert als auch bereits behandelte Patienten eingeschlossen. Somit ist die Studie für einen validen Vergleich der Veränderung der CHOP-INTEND-Werte nicht geeignet.

[b]Die Analyse ist beschränkt auf Patienten, für die mindestens 2 unabhängige Messungen des CHOP INTEND vorlagen.

Die Analyse basiert auf der Veränderung in den CHOP-INTEND-Werten von der ersten bis zur letzten vorhandenen Messung. Ausschließlich der letzte und der erste Datenpunkt wurde für die Berechnung verwendet. Die Veränderung pro Zeiteinheit wurde mit den beobachteten Tagen zwischen diesen Datenpunkten berechnet und durch Multiplikation mit 30 auf einen Wert pro Monat hochgerechnet.

Die berichteten Differenzen und p-Werte stammen aus einer Varianzanalyse der Ergebnisse beider Studien.

Die Analyse ist beschränkt auf Patienten, für die Daten in einem Alter ≤ 12 Monate vorliegen, da im natürlichen Verlauf der Erkrankung in diesem Zeitintervall eine wesentliche Verschlechterung der motorischen Fähigkeiten auftritt.

SE = Standardfehler (standard error); KI = Konfidenzintervall; LS = Least Squares

Die Kinder zeigen nach einer Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec mit einer Verbesserung des CHOP-INTEND-Wertes nicht nur eine dem natürlichen Verlauf

(Verschlechterung) entgegengesetzte Entwicklung (Verbesserung), sondern auch eine Verbesserung von deutlichem Ausmaß: Im Mittel trat eine Verbesserung um > 20 Punkte im Vergleich zum Baseline-Wert über den Verlauf der Studie auf. In der NeuroNEXT-Studie verschlechterten sich die Patienten hingegen, und zwar um im Mittel -9,50 Punkte. Der Unterschied zwischen den Studien entspricht einer Mittelwertdifferenz von 32,08 [24,14; 40,03], p < 0,001 und einer standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges‘ g) von 3,31 [2,49; 4,13].

Ein direkter Vergleich der Veränderungen über die Zeit (Tabelle 4-187) der Ergebnisse der CL-101-Studie mit Patienten aus der NeuroNEXT-Studie zeigt eine monatliche Verbesserung der Patienten in der Studie CL-101 gegenüber einer Verschlechterung in der Vergleichsgruppe und eine statistisch signifikante Differenz (p < 0,001) zwischen den Gruppen von im Mittel 4,96 Punkten pro Monat. Fast 5 Punkte pro Monat entsprechen einem deutlichen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, das Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges‘ g) liegt mit [1,70; 3,34] über der üblicherweise angelegten Irrelevanzschwelle von [-0,2; 0,2] [2]. In der PNCR-Studie wurde pro Jahr eine mittlere Veränderung von -1,27 Punkten pro Jahr beobachtet [3], entsprechend der Erwartung ebenfalls eine Abnahme des Wertes.

In der Studie CL-303 haben sich die Patienten in Bezug auf ihre CHOP-INTEND-Werte nach 6 Monaten im Mittel um 14,6 Punkte verbessert, was einer Verschlechterung von -9,50 Punkten in NeuroNEXT entgegensteht. Zum diesem Zeitpunkt liegen für 18/22 Patienten (81,8 %) Daten vor. Im Vergleich zu NeuroNEXT berechnet sich daraus eine statistisch signifikante Mittelwertdifferenz von 24,1 [17,97; 30,23], die von einem deutlich klinisch relevanten Ausmaß ist: Hedges‘ g = 2,982 [2,05; 3,91].

Tabelle 4-188: Effektschätzer für „CHOP INTEND Veränderung über die Studie“ in der Studie CL-303 im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung (vs. NeuroNEXT)

CHOP INTEND-Veränderung	**Mittelwertdifferenz**	**Hedges’ g**
Vergleich	**Ergebnisse**	
CL-303 vs. NeuroNEXT	24,1 [17,97; 30,23] p < 0,001	2,982 [2,05, 3,91]

Erreichen eines CHOP-INTEND-Wertes von mindestens 40 Punkten

Von großer klinischer Relevanz ist zudem das Erreichen eines Wertes von über 40 Punkten in einem Alter von > 6 Monaten, d. h. in einem Alter wo ein bei SMA Typ 1 Patienten schon ein starker Verlust von Motorneuronen aufgetreten ist (Tabelle 4-189). Im natürlichen Verlauf wird ein Wert von über 40 nahezu nicht erreicht [5], was sich auch in den PNCR- und NeuroNEXT-Studien bestätigt. In der NeuroNEXT-Kohorte erreichte kein Patient einen Wert von über 33 Punkten. In der PNCR-Kohorte, die insgesamt Patienten mit etwas milderem Verlauf umfasst, erreichte ein einzelner Patient einen Wert von > 40 (Tabelle 4-189). In der CL-101-Kohorte 2 erreichten im Gegensatz dazu 11 von 12 Patienten (91,7 %) einen solchen Wert, was eine

dramatische Verbesserung darstellt, der sich in einem relativen Risiko von 35,75 [5,1; 249,3] und einem p < 0,001 ausdrückt.

Tabelle 4-189: Ergebnisse zu CHOP INTEND Erreichen eines Wertes von > 40 in einem Alter von mind. 6 Monaten – weitere Untersuchungen

	CL-101, Kohorte 2 (N = 12)	**CL-303 (N = 22)**	**PNCR (N = 23)**	**NeuroNEXT (N = 16)**
> 40 in einem Alter von mind. 6 Monaten Patienten mit Ereignis (%)	11 (91,7 %)	21 (95,5 %)	1 (4,3 %)[a]	0 (0 %)
[a]Der Wert von über 40 Punkten wurde von dem einen Patienten nur transient erreicht und konnte nicht langfristig aufrechterhalten werden.				

Tabelle 4-190: Effektschätzer für „CHOP INTEND ≥ 40 Punkte " in der Studie CL-101 im Vergleich zu PNCR und NeuroNEXT

CHOP INTEND, Patienten, die einen Wert von mind. 40 Punkten in einem Alter von ≥ 6 Monaten erreichen	**CL-101** **N = 12**	**PNCR+NeuroNEXT** **N = 39**
Patienten mit Ereignis	11 (91,7 %)	1 (2,6 %)
Relatives Risiko (RR)	35,75 [5,1; 249,3]	
Odds Ratio (OR)	418,0 [24,1; 7.239,9]	
Risikodifferenz (RD)	0,891 [0,727; 1,000]	
p-Wert[a]	<0,001	
[a]Berechnet mit einem exakten Test (Fisher's exakter Test)		

Mit dem finalen „data base lock" am 12. Dezember 2019 ist im Verlauf des Zulassungsverfahrens die pivotale Studie CL-303 final abgeschlossen worden. Analog zu den Berechnungen, die für die Studie CL-101 durchgeführt wurde, wurden für die Ergebnisse aus CL-303 ebenfalls Effektschätzer berechnet.

Tabelle 4-191: Effektschätzer für „CHOP INTEND ≥ 40 Punkte " in der Studie CL-303 im Vergleich zu PNCR und NeuroNEXT

CHOP INTEND, Patienten, die einen Wert von mind. 40 Punkten in einem Alter von ≥ 6 Monaten erreichen	**CL-303** **N = 22**	**PNCR+NeuroNEXT** **N = 39**
Patienten mit Ereignis	21 (95,5 %)	1 (2,6 %)
Relatives Risiko (RR)	37,23 [5,367; 258,2]	
Odds Ratio (OR)	798 [47,44; 13422]	
Risikodifferenz (RD)	0,9289 [0,8287; 1,0291]	
p-Wert[a]	< 0,001	

[a]Berechnet mit einem exakten Test (Fisher's exakter Test)

Im natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 werden CHOP-INTEND-Werte von > 40 so gut wie nicht beobachtet, was sich in den natürlichen Kohorten PNCR und NeuroNEXT bestätigt hat, in denen lediglich 1 Patient einen Wert von 40 erreicht hat (2,6 %). In der Studie CL-303 wurde ein Wert von 40 oder mehr im Gegensatz dazu von 21/22 Patienten (95,5 %) erreicht. Daraus ergibt sich ein statistisch signifikanter, dramatischer Effekt mit einem relativen Risiko von 37,23 [5,367; 258,2].

Mit Zulassung von Onasemnogen-Abeparvovec liegen Ergebnisse aus zwei abgeschlossenen Studien vor, die ein vergleichbares Patientenkollektiv eingeschlossen haben (s. Abschnitte 4.3.2.3.2.1.1 und 4.3.2.3.3.12.2). Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Ergebnisse zum Erreichen eines CHOP-INTEND-Wertes von ≥ 40 in den Studien CL-303+CL-101 (gepoolt) im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung.

Tabelle 4-192: Ergebnisse zu CHOP INTEND Erreichen eines Wertes von ≥40 in einem Alter von mind. 6 Monaten (CL-303+CL-101)

	CL-303+CL-101 **N = 34**	**PNCR+NeuroNEXT** **N = 39**
≥ 40 in einem Alter von mind. 6 Monaten Patienten mit Ereignis (%)	32 (94,1 %)	1 (2,6 %)

Tabelle 4-193: Effektschätzer für „CHOP INTEND ≥ 40 in einem Alter von mind. 6 Monaten" in den Studien CL-303+CL-101 (gepoolt) im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung

CHOP INTEND ≥ 40	**RR**	**OR**	**RD**	**p-Wert[a]**
Vergleich	**Ergebnisse**			
CL-303+CL-101 vs. PNCR+NeuroNEXT	36,71 [5,293; 254,5]	608 [52,67; 7018]	0,9155 [0,8222; 1,0089]	< 0,001

Ein Schwellenwert von 40 Punkten wurde in den Studien CL-303 und CL-101 von nahezu allen Patienten erreicht (32/34, entsprechend 94,1 %), in der Vergleichskohorte PNCR+NeuroNEXT jedoch von fast keinem, d. h. nur von einem Patienten (2,6 %). Diese Differenz stellt einen dramatischen Effekt dar und äußert sich in einem relativen Risiko von 36,71 [5,293; 254,5] mit p < 0,001.

Vergleich von CL-101 mit den Daten der Studie ENDEAR (Sensitivitätsanalyse)

In der Studie ENDEAR war die Veränderung des CHOP INTEND-Wertes maßgeblich operationalisiert als Anteil an Patienten mit einer Verbesserung, wobei ein solcher Responder definiert war als ein Patient mit einer Verbesserung von mindestens 4 Punkten im Verlauf der Studie. In der ENDEAR-BSC-Behandlungsgruppe gab es einen einzigen Patienten mit einer entsprechenden Verbesserung [104]. Insgesamt verschlechterten sich die Patienten in der BSC-

Gruppe über die Studie hinweg und zwar im Mittel um 9,20 Punkte (Tabelle 4-195) [104], ausgehend von einem mittleren Baseline-Wert von 28,43 Punkten (± 7,56) Punkten [31]. Dem steht eine mittlere Verbesserung um 22,58 Punkte in der Studie CL-101 entgegen.

Tabelle 4-194: CHOP-INTEND-Werte; Veränderung des Wertes in CL-101, CL-303 und ENDEAR – weitere Untersuchungen

	CL-303 (N = 22)	**CL-101 (N = 12)**	**ENDEAR(BSC) N = 41 (ITT)**
CHOP INTEND, Veränderung pro Monat	-	2,81 (0,309)	-
CHOP INTEND, Veränderung über den gesamten Studienverlauf	14,6; SD = 7,04 Monat 6 (n = 20)	22,58 (2,647)	-9,20 (1,363)

Tabelle 4-195: CHOP-INTEND-Werte; Veränderung im Verlauf der Studie CL-101 vs. ENDEAR (BSC), ITT-Population – weitere Untersuchungen

Studie[a]	**N**	**Absolute Veränderung des Wertes**		
		LS-Mittelwert (SE)	**Differenz [95% KI]**	**p-Wert**
ENDEAR (BSC)	41	-9,20 (1,363)	31,78 [25,97; 37,59]	< 0,001
CL-101, Kohorte 2	12	22,58 (2,647)	Hedges‘ g: 3,48 [2,84; 4,12]	
SE = Standardfehler (standard error); KI = Konfidenzintervall; LS = Least Squares				

Die Mittelwertdifferenz von 31,78 Punkten zwischen den Patienten in CL-101 und der BSC-Gruppe der ENDEAR-Studie zeigt einen erheblichen Vorteil von Onasemnogen-Abeparvovec, der sowohl signifikant (p < 0,001) als auch klinisch relevant ist (Hedges‘ g: 3,48 [2,84; 4,12]). Für die Berechnung der Mittelwertdifferenz wurde – im Gegensatz zu den Responderanalysen (s. unten) – die ITT-Population und nicht die ES-Population herangezogen. Diese Vorgehensweise wurde gewählt, um das Risiko einer Verzerrung zugunsten von Onasemnogen-Abeparvovec zu minimieren. Die ES-Population verschlechterte sich im Mittel um -12,85 Punkte [104], der Ausschluss der 4 Patienten, die die 183-Tage-Visite noch nicht erreicht hatten, hat somit eine stärkere Verschlechterung der Vergleichsgruppe zur Folge. Daraus würde eine noch deutlichere Differenz zu dem in der Studie CL-101 beobachteten Effekt resultieren.

In der Studie CL-303 haben sich die Patienten in Bezug auf ihre CHOP-INTEND-Werte nach 6 Monaten im Mittel um 14,6 Punkte verbessert, was einer Verschlechterung von -9,20 Punkten in ENDEAR(BSC) entgegensteht.

Tabelle 4-196: Effektschätzer für „CHOP INTEND Veränderung über die Studie“ in der Studie CL-303 im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung (ENDEAR(BSC))

CHOP INTEND-Veränderung	**Mittelwertdifferenz**	**Hedges' g**
Vergleich	**Ergebnisse**	
CL-303 vs. ENDEAR(BSC)	23,8 [19,56, 28,04] p < 0,001	2,83 [2,11; 3,54]

Für die Patienten der Studie CL-101 liegen Daten zur Veränderung des CHOP-INTEND bis 24 Monate nach Gentransfer für alle Patienten vor. Für die Studie CL-303 liegen nur bis Monat 6 für über 80 % der Patienten Werte vor. Aus diesem Grund wird die Mittelwertdifferenz nicht für beide Studien gepoolt berechnet. Jede einzelne Studie, d. h. sowohl CL-303 als auch CL-101, zeigt jedoch einen deutlichen, signifikanten und klinisch relevanten Vorteil gegenüber dem natürlichen Verlauf der Erkrankung (s. oben).

Erreichen eines Wertes von mindestens 40 Punkten in einem Alter von ≥ 6 Monaten

Angaben zur monatlichen Änderung des CHOP-INTEND-Wertes sind für die Studie ENDEAR nicht angegeben. Gleichermaßen fehlt eine Angabe über die Anzahl an Patienten, die einen Wert von über 40 Punkten in einem Alter von ≥ 6 Monaten erreicht haben. Da ausgehend von im Mittel 28,43 Punkten nur ein Patient eine Verbesserung von mindestens 4 Punkten erfahren hat (s. Tabelle 4-199 und Tabelle 4-200 sowie Tabelle 4-58), ist davon auszugehen, dass maximal 1 Patient in einem Alter von ≥ 6 Monaten einen Wert von 40 Punkten erreicht oder überschritten hat. Diese Beobachtung ist in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen der beiden Studien zum natürlichen Verlauf PNCR und NeuroNEXT (s. oben).

CHOP-INTEND-Responder

In der Studie ENDEAR ist die Veränderung des CHOP INTEND abweichend als Responderanalyse ausgewertet worden (sekundärer Endpunkt der Studie ENDEAR), wobei ein CHOP-INTEND-Responder definiert ist als eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte. Der G-BA hat die Veränderung des CHOP-INTEND-Wertes über den Studienverlauf in der Nutzenbewertung von Nusinersen (SPINRAZA®) berücksichtigt, nicht aber die von Biogen dargestellten Responderanalysen, da es sich bei der Verbesserung um mindestens 4 Punkte nicht um eine validierte Responseschwelle handelt [18]. Auch nach Auffassung von AveXis ist das Erreichen und Aufrechterhalten eines Wertes von ≥ 40 Punkten das relevantere Kriterium zur Beurteilung der motorischen Entwicklung der Kinder mit SMA Typ 1 (s. oben). Da für dieses Kriterium Angaben aus der Studie ENDEAR jedoch fehlen, wurde das von Biogen verwendete Response-Kriterium für einen zusätzlichen Vergleich herangezogen (Tabelle 4-197).

Tabelle 4-197: Ergebnisse zu CHOP INTEND Erreichen einer Verbesserung von mindestens 4 Punkten – weitere Untersuchungen, ENDEAR(BSC); ES-Population

	CL-101, Kohorte 2 N = 12, ITT-Population	**CL-303 N = 22**	**ENDEAR (BSC) N = 37, ES-Population**
CHOP INTEND Responder (Verbesserung um mindestens 4 Punkte)	12 (100 %)	22 (100 %)	1 (2,7 %)[a]
[a]Die Werte sind Modul 4 des Dossiers des Herstellers (Biogen GmbH) entnommen [104].			

Tabelle 4-198: Effektschätzer für „CHOP INTEND-Responder“ in der Studie CL-101 im Vergleich zu ENDEAR (BSC); ES-Population

CHOP INTEND, Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte erreicht haben	**CL-101 N = 12, ITT-Population**	**ENDEAR (BSC) N = 37, ES-Population**
Patienten mit Ereignis	12 (100 %)	1 (2,7 %)
Relatives Risiko (RR)	37,0 [5,4; 255,8]	
Odds Ratio (OR)	608,3 [23,2; 15.917]	
Risikodifferenz (RD)	0,973 [0,921; 1,000]	
p-Wert[a]	<0,001	
[a]Berechnet mit einem exakten Test (Fisher’s exakter Test)		

In der Studie ENDEAR gab es in der BSC-Gruppe nur einen einzigen Patienten, der das prädefinierte Response-Kriterium erfüllt hat. Eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte ist in der Studie CL-101 im Gegensatz dazu bei allen Patienten beobachtet worden. Dieser deutliche Unterschied führt zu einem berechneten relativen Risiko von 37,0 [5,4; 255,8] und somit einem dramatischen Effekt, der statistisch signifikant ist ($p < 0,001$). Dieses Ergebnis ist in guter Übereinstimmung mit den großen und klinisch relevanten Effekten, die beim Vergleich der Daten aus CL-101 mit den Daten der Studien zum natürlichen Verlauf der Erkrankung PNCR und NeuroNEXT beobachtet wurden (s. oben).

Die Angaben in den folgenden Tabellen Tabelle 4-199 und Tabelle 4-200 stellen den Vergleich der CHOP INTEND-Responder in den Studien CL-101 und ENDEAR zusätzlich auf Basis der ITT-Population in ENDEAR dar. Aufgrund der kürzeren Beobachtungsdauer in der Studie ENDEAR kann das Ergebnis unter Heranziehen der ITT-Population möglicherweise zugunsten von Onasemnogen-Abeparvovec verzerrt sein. Da nach initialer Verschlechterung der CHOP-INTEND-Werte bei Patienten mit SMA Typ 1 in der Regel jedoch keine Verbesserung mehr auftritt, ist diese Verzerrung wahrscheinlich von geringem Ausmaß. Eine Berechnung unter Heranziehen der ITT-Population ist lediglich der Vollständigkeit halber angegeben.

Tabelle 4-199: Ergebnisse zu CHOP INTEND Erreichen einer Verbesserung von mindestens 4 Punkten – CL-101, ENDEAR(BSC), ITT-Population

	CL-101, Kohorte 2 **N = 12, ITT-Population**	**ENDEAR (BSC)** **N = 41, ITT-Population**
CHOP INTEND Responder (Verbesserung um mindestens 4 Punkte)	12 (100 %)	1 (2,4 %)

Tabelle 4-200: Effektschätzer für „CHOP INTEND-Responder“ in der Studie CL-101 im Vergleich zu ENDEAR (BSC), ITT-Population

CHOP INTEND, Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte erreicht haben	**CL-101** **N = 12, ITT-Population**	**ENDEAR (BSC)** **N = 41, ITT-Population**
Patienten mit Ereignis	12 (100 %)	1 (2,4 %)
Relatives Risiko (RR)	41,0 [5,9; 284,1]	
Odds Ratio (OR)	675,0 [25,8; 17.633]	
Risikodifferenz (RD)	0,976 [0,928; 1,000]	
p-Wert[a]	<0,001	
[a]Berechnet mit einem exakten Test (Fisher’s exakter Test)		

In der Studie CL-303, die im Dezember 2019 abgeschlossen wurde, haben ebenfalls alle Patienten (22 von 22) eine Verbesserung von mindestens 4 Punkten erfahren. Eine Responderanalyse unter Zugrundelegung eines Responsekriteriums von 4 Punkten führt im Vergleich zu den Ergebnissen der ENDEAR-BSC-Gruppe zu einem relativen Risiko von 24,78 [5,158; 119,1] mit p < 0,0001.

Tabelle 4-201: Effektschätzer für „CHOP INTEND-Responder“ in der Studie CL-303 im Vergleich zu ENDEAR (BSC); ES-Population

CHOP INTEND, Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte erreicht haben	**CL-303** **N = 22**	**ENDEAR (BSC)** **N = 37, ES-Population**
Patienten mit Ereignis	22 (100 %)	1 (2,7 %)
Relatives Risiko (RR)	24,78 [5,158; 119,1]	
Odds Ratio (OR)	1095,0 [42,74; 28055,6]	
Risikodifferenz (RD)	0,939 [0,8529; 1,000]	
p-Wert[a]	<0,0001	
[a]Berechnet mit einem Chi^2-Test, da der exakte Test nach Fisher kein verwertbares Resultat ergab. Eine alternative Berechnung mit der csz-Methodik ergab ebenfalls einen p-Wert < 0,0001.		

Tabelle 4-202: Ergebnisse zu CHOP INTEND Erreichen einer Verbesserung von mindestens 4 Punkten –CL-303+CL-101, ENDEAR(BSC); ES-Population

	CL-303 + CL101 **N = 22**	**ENDEAR (BSC)** **N = 37, ES-Population**
CHOP INTEND Responder (Verbesserung um mindestens 4 Punkte)	33 (100 %)	1 (2,7 %)[a]
[a]Die Werte sind Modul 4 des Dossiers des Herstellers (Biogen GmbH) entnommen [104].		

Tabelle 4-203: Effektschätzer für „CHOP INTEND-Responder (Verbesserung um mind. 4 Punkte) in den Studien CL-303+CL-101 (gepoolt) im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung

CHOP INTEND ≥ 40	**RR**	**OR**	**RD**	**p-Wert[a]**
Vergleich	**Ergebnisse**			
CL-303+CL-101 vs. ENDEAR(BSC)	24,97 [5,201; 119, 9]	1679,0 [66,13; 42626]	0,9462 [0,8729; 1,000]	< 0,0001
[a]Berechnet mit einem Chi^2-Test, da der exakte Test nach Fisher kein verwertbares Resultat ergab. Eine alternative Berechnung mit der csz-Methodik ergab ebenfalls einen p-Wert < 0,0001.				

In der BSC-Gruppe der Studie ENDEAR hat nur 1 Patient eine Verbesserung um 4 Punkte erfahren. Das entsprechende Response-Kriterium wurde im Gegensatz dazu von allen 34 Patienten in den Studien CL-303 und CL-101 erfüllt. Daraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Onasemnogen-Abeparvovec mit einem relativen Risiko von 24,97 [5,201; 119,9].

4.3.2.3.3.5.3 CHOP INTEND - Ergebnisse aus laufenden Studien aus dem Phase-III-Studienprogramm

Tabelle 4-204: Operationalisierung von „CHOP INTEND“ – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
CL-304 und CL-302	Der CHOP INTEND ist Instrument zur physiotherapeutischen Evaluation, das spezifisch für die Anwendung bei Patienten mit SMA Typ 1 entwickelt und validiert wurde (s. Abschnitt 4.2.5.2.2). Die Skala umfasst Werte von 0 bis 64, höhere Werte bedeuten dabei eine bessere motorische Funktion. Die Bewertung umfasst Kopfkontrolle, Reaktionen des Aufrichtens, Rumpfbewegungen während unterstützenden Sitzens, Rücken- sowie Bauchlage. Gegen die Schwerkraft gerichtete Bewegungen in unterstütztem Rollen, aufgerichteter Bauchlage und unterstütztem Stand werden ebenfalls untersucht. In der Studie CL-304 wurde der CHOP INTEND ausschließlich bei Kohorte 1 (2 *SMN2*-Kopien) eingesetzt. Erhebungszeitpunkte und weitere studienspezifische Details sind, sofern relevant, bei den Ergebnisdarstellungen angegeben. Berichtet werden sowohl die Veränderungen des CHOP-INTEND-Wertes als auch die Anzahl an Patienten, die die Schwellenwerten 40, 50 und 60 (58) Punkte erreichen.

CL-304

Kohorte 1, 2 *SMN2*-Kopien

Der CHOP INTEND wird zur Baseline, dann 7, 14, 21, 30 und 60 Tage nach Behandlung, sowie alle 3 Monate sobald der Patient ein Alter von 3 Monaten erreicht hat, erhoben. Sobald ein Patient bei drei aufeinanderfolgenden Messungen einen Wert von ≥ 58 Punkten erreicht hat, wird der CHOP INTEND bei den nachfolgenden Visiten nicht mehr erhoben. Die Patienten Verbesserten ihren Score um im Mittel 3,9 (±8,28), 12,1 (9,87) und 16,3 (10,06) Punkte jeweils zu den Zeitpunkten Monat 1 (n = 14), Monat 3 (n = 9) und Monat 6 (n = 7).

Die CHOP INTEND-Werte liegen in einem Bereich, der die im natürlichen Verlauf beobachteten Werte deutlich übersteigt (s. Abschnitt 4.3.2.3.3.5.2). Gesunde Kontrollen, für die in der NeuroNEXT-Studie der CHOP INTEND bis zu einem Alter von 3 Monaten erhoben worden ist, hatten zu diesem Zeitpunkt CHOP-INTEND-Werte von 45 – 64 Punkten [23].

Dezember 2019

Tabelle 4-205: CHOP INTEND Werte über die Zeit – CL-304, Kohorte 1 (Datenschnitt 31. Dezember 2019)

Studie CL-304, Kohorte 1 N = 14	**n[a]**	**Mittelwert (SD)**	**Median**	**Min; Max**
Baseline	14	46,1 (8,77)	48,5	28; 57
Woche 1	13	45,4 (11,37)	49,0	18; 58
Woche 2	14	48,1 (9,05)	49,0	24; 60
Woche 3	14	48,8 (9,64)	52,5	22; 59
Monat 1	14	50,0 (7,48)	51,0	36; 59
Monat 2	12	53,3 (6,18)	53,5	42; 63
Monat 3	9	55,1 (6,94)	56,0	43; 64
Monat 5	5	59,4 (4,98)	60,0	51; 64
Monat 6	7	59,4 (4,47)	60,0	52; 64
Monat 8	2	63,0 (1,41)	63,0	62; 64
Monat 9	2	62,0 (2,83)	62,0	60; 64
Monat 11	2	60,0 (2,83)	60,0	58; 62
Monat 12	2	63,0 (1,41)	63,0	62; 64
Monat 15	2	60,5 (2,12)	60,5	59; 62
[a]Anzahl Patienten mit vorhandenen Datensätzen.				

Tabelle 4-206: Veränderung der CHOP-INTEND-Werte über die Zeit – CL-304, Kohorte 1 (Datenschnitt 31. Dezember 2019)

Studie CL-304, Kohorte 1 N = 14	**n[a]**	**Mittelwert (SD)**	**Median**	**Min; Max**
Woche 1	13	-0,5 (5,41)	-1,0	-15; 8
Woche 2	14	2,1 (6,44)	2,0	-9; 17
Woche 3	14	2,7 (6,16)	3,5	-11; 15
Monat 1	14	3,9 (8,28)	4,0	-15; 18
Monat 2	12	8,7 (8,32)	8,5	-1; 31
Monat 3	9	12,1 (9,87)	10,0	3; 32
Monat 5	5	12,8 (4,32)	13,0	6; 18
Monat 6	7	16,3 (10,06)	15,0	13; 17
Monat 8	2	15,0 (2,83)	15,0	13; 17
Monat 9	2	19,5 (10,61)	19,5	12; 27
Monat 11	2	12,0 (4,24)	12,0	9; 15
Monat 12	2	24,5 (3,54)	24,5	22; 27
Monat 15	2	18,0 (9,90)	18,0	11; 25
[a]Anzahl Patienten mit vorhandenen Datensätzen.				

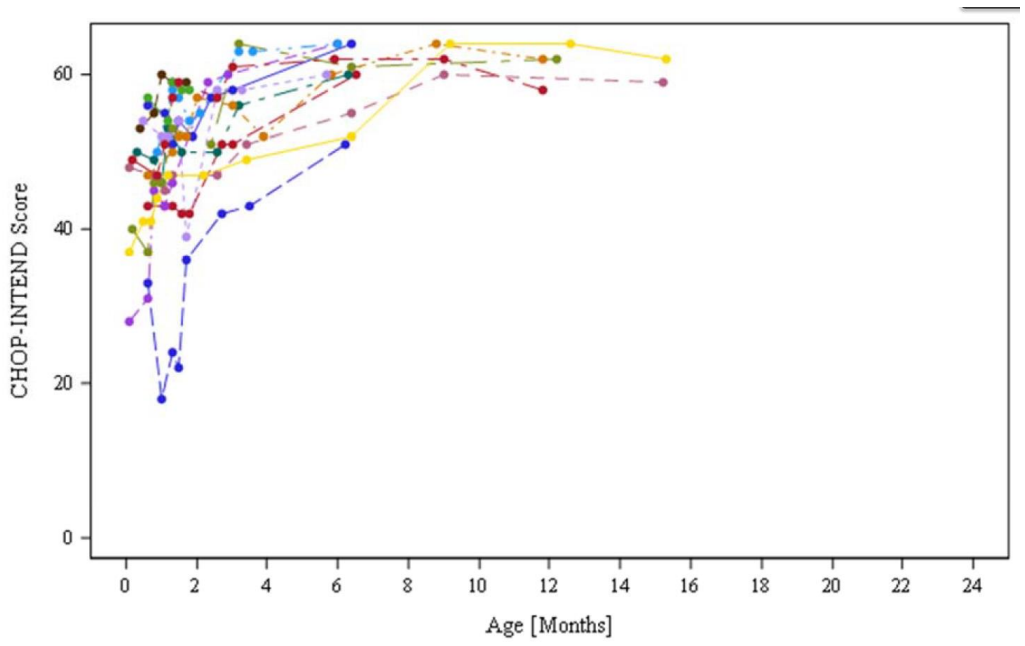


Abbildung 4-29: Veränderung der CHOP-INTEND-Werte über die Zeit nach Alter der Patienten (CL-304, Kohorte 1, Datenschnitt 31. Dezember 2019)

Tabelle 4-207: Veränderung der CHOP-INTEND-Werte nach Alter – CL-304, Kohorte 1

Studie **CL-304, Kohorte 1, N = 14** **Datenschnitt 31. Dezember 2019**	**n[a]**	**Beobachteter Wert** **Mittelwert (SD)** **Min; Max**	**Veränderung gegenüber Baseline** **Mittelwert (SD)** **Min; Max**
Baseline	14	46,1 (8,77) 28; 57	-
2 Wochen	1	41,0 41; 41	4,0 4; 4
3 Wochen	5	44,4 (9,04) 31; 55	2,8 (2,59) -1; 6
1 Monat	14	47,5 (10,14) 18; 60	1,4 (7,19) -15; 15
2 Monate	13	51,1 (7,96) 36; 59	5,2 (10,61) -15; 31
3 Monate	12	55,8 (6,44) 42; 64	11,2 (8,80) 2; 32
4 Monate	2	57,5 (7,78) 52; 63	9,0 (5,66) 5; 13
6 Monate	12	59,4 (4,46) 51; 64	14,8 (8,08) 6; 36
9 Monate	4	62,5 (1,91) 60; 64	17,3 (6,85) 12; 27
12 Monate	3	60,7 (2,31) 58; 62	15,3 (6,51) 9; 22
13 Monate	1	64,0 64; 64	27,0 27; 27
15 Monate	2	60,5 (2,12) 59; 62	18,0 (9,90) 11; 25
[a]Anzahl Patienten mit vorhandenen Datensätzen,			

Tabelle 4-208: Erreichte CHOP-INTEND-Schwellenwerte der Patienten in CL-304 bis zum 31. Dezember 2019

Schwellenwert	**n/N[a]**	**%**
CHOP-INTEND-Wert ≥ 40 Punkte	14/14	100
CHOP-INTEND-Wert ≥ 50 Punkte	14/14	100
CHOP-INTEND-Wert ≥ 58 Punkte[b]	13/14	92,9

[a]Patienten mit Erreichen des genannten Schwellenwertes zu irgendeinem Zeitpunkt innerhalb der Beobachtungsdauer.
[b]Bei Patienten mit Werten von ≥ 58 Punkten an drei aufeinanderfolgenden Messpunkten, wird an folgenden Visiten der CHOP INTEND nicht mehr erfasst. Ein Patient hat dieses Kriterium mit Punkten von 59, 58 und 58 Punkten erreicht, so dass dieser einen Wert von ≥ 60 nach Umsetzung des Studienprotokolls nicht mehr erreichen kann. 12/14 Patienten haben einen CHOP-INTEND-Wert von über 60 erreicht.

Insgesamt haben 9 Patienten an drei aufeinanderfolgenden Visiten CHOP-INTEND-Werte von ≥ 58 erreicht, für die entsprechend den Protokollvorgaben keine weiteren CHOP-INTEND-Untersuchungen mehr durchgeführt werden.

Kohorte 2, 3 *SMN2*-Kopien

Der CHOP INTEND wurde gemäß Studienprotokoll in Kohorte 2 der Studie CL-304 nicht erhoben.

CL-302

Der CHOP INTEND wird zum Screening-Zeitpunkt, zur Baseline[113], wöchentlich bis Monat 1 und dann einmal im Monat bis zum Studienende (Alter 18 Monate) erhoben. Der mittlere CHOP INTEND-Wert zum Baseline-Zeitpunkt betrug 27,6 Punkte in der ITT-Population. Die mittleren Zunahmen des CHOP-INTEND waren 5,9 (±5,48), 10,1 (±6,32) und 13,3 (±6,65) Punkte jeweils zu den Zeitpunkten Monat 1 (n = 31), Monat 3 (n = 29) und Monat 6 (n = 27). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts haten 21 Patienten (65,6 %) der ITT-Population CHOP-INTEND-Werte von mindestens 40 Punkten erreicht. 12 Patienten (37,5 %) hatten einen CHOP-INTEND-Wert von ≥ 50 Punkten erreicht und 1 Patient (3,1 %) einen Wert über 60 Punkten (Tabelle 4-212).

Tabelle 4-209: CHOP INTEND Werte über die Zeit – CL-302 (Datenschnitt 31. Dezember 2019, ITT-Population)

Studie **CL-302, N = 32 (ITT)**	**n[a]**	**Mittelwert (SD)**	**Median**	**Min; Max**
Baseline	32	27,6 (8,19)	27,5	14;55
Woche 1	32	29,7 (7,36)	29,0	18; 56
Woche 2	30	30,3 (6,78)	29,5	19; 50
Woche 3	29	32,2 (7,42)	32,0	21; 57
Monat 1	31	33,5 (8,41)	34,0	20; 64
Monat 2	29	35,0 (9,57)	35,0	15; 63
Monat 3	29	37,6 (8,68)	38,0	19; 60
Monat 4	26	37,8 (7,30)	38,5	20; 54

[113] Der Baseline-Wert ist definiert als der letzte verfügbare Wert vor Behandlung mit Onasemnogen abeparvovec.

Studie **CL-302, N = 32 (ITT)**	**n[a]**	**Mittelwert (SD)**	**Median**	**Min; Max**
Monat 5	30	38,6 (7,29)	40,0	21; 51
Monat 6	27	40,2 (7,30)	41,0	21; 51
Monat 7	26	39,8 (10,70)	42,0	3; 56
Monat 8	19	42,0 (8,85)	43,0	22; 55
Monat 9	16	41,3 (7,42)	42,0	26; 54
Monat 10	15	43,9 (7,06)	45,0	39; 54
Monat 11	15	46,9 (4,41)	46,0	39; 54
Monat 12	11	46,4 (5,99)	49,0	32; 51
Monat 13	8	47,9 (3,14)	48,0	41; 51
Monat 14	5	47,2 (6,94)	49,0	35; 52
Monat 15	2	50,0 (1,41)	50,0	49; 51
[a]Anzahl Patienten mit vorhandenen Datensätzen.				

Tabelle 4-210: CHOP INTEND, Veränderung der Werte über die Zeit – CL-302 (Datenschnitt 31. Dezember 2019, ITT-Population)

Studie **CL-302, N = 32 (ITT)**	**n[a]**	**Mittelwert (SD)**	**Median**	**Min; Max**
Woche 1	32	2,1 (4,17)	3,0	-8; 12
Woche 2	30	2,3 (4,82)	2,5	-10; 11
Woche 3	29	4,7 (5,57)	5,0	-12; 14
Monat 1	31	5,9 (5,48)	5,0	-8; 16
Monat 2	29	7,9 (6,38)	9,0	-10; 22
Monat 3	29	10,1 (6,32)	11,0	-6; 24
Monat 4	26	11,2 (7,76)	13,0	-9; 25
Monat 5	30	11,9 (7,27)	13,0	-8; 28
Monat 6	27	13,3 (6,54)	13,0	-4; 28
Monat 7	26	12,8 (9,99)	15,0	-28; 26
Monat 8	19	15,2 (6,63)	16,0	-1; 25
Monat 9	16	16,8 (5,46)	17,0	8; 26
Monat 10	15	18,6 (7,12)	20,0	-2; 26
Monat 11	15	20,9 (4,82)	21,0	10; 29
Monat 12	11	21,1 (7,01)	20,0	9; 33
Monat 13	8	20,4 (2,88)	20,5	15; 24
Monat 14	5	23,0 (7,58)	21,0	15; 34

Monat 15	2	25,5 (10,61)	25,5	18; 33
[a]Anzahl Patienten mit vorhandenen Datensätzen.				

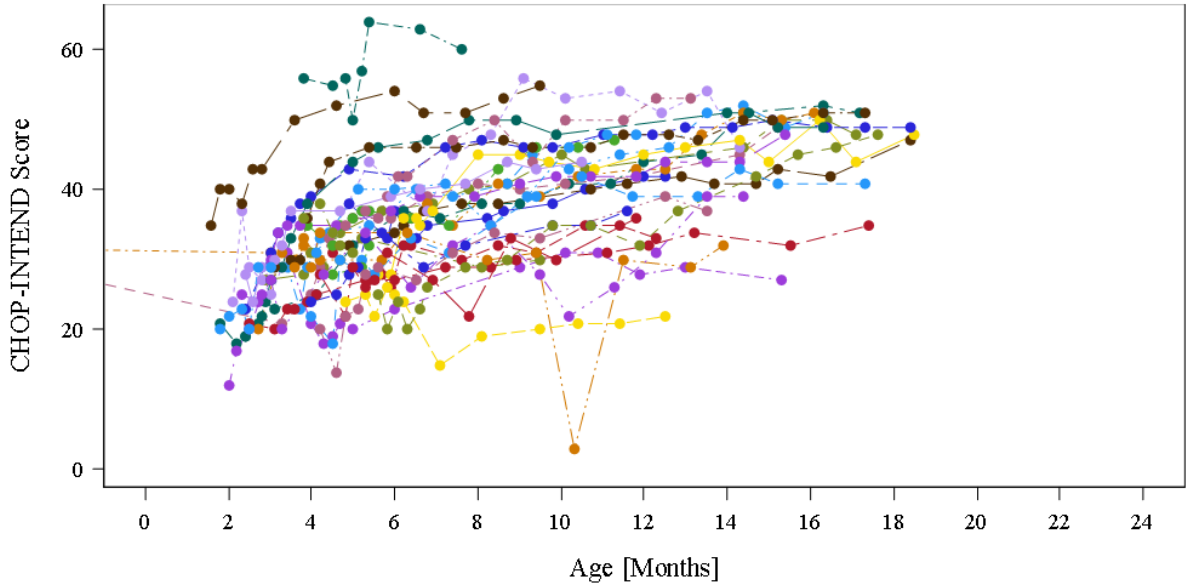


Abbildung 4-30: Veränderung der CHOP-INTEND-Werte über die Zeit nach Alter (CL-302, Datenschnitt 31. Dezember 2019)

Tabelle 4-211: Veränderung der CHOP-INTEND-Werte nach Alter – CL-302

Studie **CL-302; N = 32 (ITT)** **Datenschnitt 31. Dezember 2019**	**n[a]**	**Beobachteter Wert** **Mittelwert (SD)** **Min; Max**	**Veränderung gegenüber Baseline** **Mittelwert (SD)** **Min; Max**
Baseline	32	27.6 (8.19) 14, 55	-
2 Monate	7	27.1 (7.24) 19, 40	1.1 (4.60) -8, 6
3 Monate	14	29.8 (6.97) 23, 50	3.0 (6.32) -12, 10
4 Monat	22	32.8 (8.72) 18, 56	5.1 (5.44) -4, 13
5 Monate	26	34.0 (7.30) 20, 50	7.0 (7.43) -5, 22
6 Monate	28	36.8 (8.82) 24, 63	9.1 (6.11) -1, 25
7 Monat	25	37.6 (9.74) 15, 60	10.4 (7.54) -10, 28

Studie **CL-302; N = 32 (ITT)** **Datenschnitt 31. Dezember 2019**	**n[a]**	**Beobachteter Wert** **Mittelwert (SD)** **Min; Max**	**Veränderung gegenüber Baseline** **Mittelwert (SD)** **Min; Max**
8 Monate	28	38.8 (7.87) 19, 53	11.8 (8.02) -9, 28
9 Monate	26	39.5 (8.41) 20, 56	12.5 (8.14) -8, 26
10 Monat	24	38.8 (10.79) 3, 53	12.0 (10.61) -28, 24
11 Monate	22	39.1 (8.51) 21, 54	12.9 (7.00) -4, 26
12 Monate	16	40.9 (8.23) 22, 53	14.4 (7.04) -3, 26
13 Monate	16	42.8 (7.83) 29, 54	16.8 (6.97) -2, 27
14 Monate	15	46.5 (4.12) 39, 52	20.5 (6.21) 9, 33
15 Monate	13	46.2 (5.24) 32, 50	20.2 (4.83) 11, 27
16 Monate	10	49.1 (3.00) 42, 52	22.3 (6.20) 10, 34
17 Monate	8	45.9 (5.57) 35, 51	21.8 (6.14) 15, 33
18 Monate	3	48.0 (1.00) 47, 49	17.7 (2.52) 15, 20
[a]Anzahl Patienten mit vorhandenen Datensätzen,			

Tabelle 4-212: Erreichte CHOP-INTEND-Schwellenwerte der Patienten in CL-302 bis zum 31. Dezember 2019

Schwellenwert	**n/N[a]**	**%**
CHOP-INTEND-Wert ≥ 40 Punkte	21	65,6
CHOP-INTEND-Wert ≥ 50 Punkte	12	37,5
CHOP-INTEND-Wert ≥ 60 Punkte	1	3,1
[a]Patienten mit Erreichen des genannten Schwellenwertes zu irgendeinem Zeitpunkt innerhalb der Beobachtungsdauer.		

4.3.2.3.3.6 Bayley Scale – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.6.1 Ergebnisse aus abgeschlossenen Studien (CL-303 und CL-101)

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

Tabelle 4-213: Operationalisierung von „Bayley Scale“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Allgemein	Die Bayley Scales sind standardisierte, norm-referenzierte Bewertungen der funktionellen Entwicklung von Kleinkindern. Dabei werden 5 verschiedene Domänen untersucht: Kognition, Sprache, motorische Fähigkeiten, sozial-emotionale Entwicklung und angepasstes Verhalten. Einzelne Skalen des Messinstruments werden zur Bestimmung von Veränderungen vorwiegend im motorischen Bereich (Grobmotorik und Feinmotorik) herangezogen. Ein Wert von ≥ 8 wird als unteres Ende des normalen Bereichs betrachtet.
CL-303	Die Skalen zur Grob- und Feinmotorik des Bayley Scale wurden zum Baseline-Zeitpunkt erhoben und im Anschluss monatlich, beginnend mit Visite 6.
CL-101	Während des zweiten Studienjahres wurden Patienten, die einen CHOP INTEND-Wert von ≥ 60 erreicht haben, mit dem Bayley Scale untersucht (Visite alle 3 Monate). Bei Patienten, die an mehr als zwei aufeinanderfolgenden Visiten einen CHOP-INTEND-Wert von 62 überschritten, wurde ausschließlich der Bayley-Scale erhoben. Die Bereiche zur groben und feinen motorischen Bewertung wurden monatlich erfasst bis entweder der Patient ein Alter von 15 Monaten erreicht hat oder 12 Monate nach Behandlung, je nachdem welcher Zeitpunkt später eintrat.

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.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studien CL-303 und CL-101 als hoch eingestuft, weil es sich um einarmige Studien ohne Kontrollarm handelt. Eine weitere Detail-Bewertung des Verzerrungspotenzials mit einer Einstufung in die Kategorien „hoch“ bzw. „niedrig“ auf Endpunktebene ist nur für randomisierte kontrollierte Studien vorgesehen.

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

CL-303

Die Subskalen Grobmotorik (gross motor function) und Feinmotorik (fine motor function) wurden in der Studie CL-303 zur Baseline und dann monatlich erhoben. Im Bereich Grobmotorik verbesserten sich die Patienten im Verlauf der Studie von 1,5 (±1,87) Punkten zur Baseline zu im Mittel 18,9 (±9,45) Punkten am Ende der Studie.

Tabelle 4-214: Bayley Scale Werte nach Alter, Grobmotorik – CL-303 (Datenschnitt 12. Dezember 2019)

Studie **CL-303, N = 22**	**n[a]**	**Mittelwert (SD)**	**Median**	**Min; Max**
Bayley-Scale, Grobmotorik				
Baseline	22	1,5 (1,87)	1,0	0; 7
1 Monat	1	3,0	3,0	3; 3
2 Monate	3	3,7 (2,08)	3,0	2; 6
3 Monate	7	4,7 (5,28)	3,0	0; 12
4 Monate	12	3,8 (3,98)	3,0	0; 13
5 Monate	15	6,3 (5,68)	6,0	0; 19
6 Monate	19	5,8 (5,08)	5,0	0; 13
7 Monate	21	8,1 (6,31)	6,0	0; 24
8 Monate	19	9,0 (6,75)	9,0	0; 27
9 Monate	21	11,6 (6,52)	13,0	0; 29
10 Monate	15	12,9 (7,72)	13,0	0; 34
11 Monate	19	13,5 (7,62)	15,0	0; 35
12 Monate	17	13,8 (8,84)	16,0	0; 37
13 Monate	12	13,0 (7,06)	13,5	0; 21
14 Monate	20	16,1 (8,36)	17,0	1; 41
15 Monate	19	16,4 (9,09)	19,0	1; 42
16 Monate	17	17,5 (9,70)	19,0	0; 44
17 Monate	13	21,2 (8,70)	20,0	9; 45
18 Monate	18	18,9 (9,45)	20,0	4; 46
[a]Anzahl Patienten mit vorhandenen Datensätzen.				

Tabelle 4-215: Bayley Scale Werte nach Alter, Grobmotorik, Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert – CL-303 (Datenschnitt 12. Dezember 2019)

Studie **CL-303, N = 22**	**n[a]**	**Mittelwert (SD)**	**Median**	**Min; Max**
Bayley-Scale, Grobmotorik				
1 Monat	1	1,0	1,0	1; 1
2 Monate	3	1,7 (0,58)	2,0	1; 2
3 Monate	7	2,9 (2,91)	3,0	0; 8
4 Monate	12	2,6 (2,27)	2,5	0; 6
5 Monate	15	4,9 (4,89)	5,0	-3; 15
6 Monate	19	4,3 (4,61)	3,0	-2; 12
7 Monate	21	6,6 (5,68)	5,0	-2; 20

Studie **CL-303, N = 22**	**n[a]**	**Mittelwert (SD)**	**Median**	**Min; Max**
8 Monate	19	7,5 (5,86)	8,0	0; 23
9 Monate	21	10,0 (5,90)	12,0	0; 25
10 Monate	15	11,5 (7,25)	13,0	-1; 30
11 Monate	19	11,7 (6,96)	13,0	0; 31
12 Monate	17	12,4 (7,98)	14,0	0; 33
13 Monate	12	11,3 (6,21)	13,0	0; 19
14 Monate	20	14,5 (7,84)	15,5	1; 37
15 Monate	19	14,8 (9,35)	16,0	1; 38
16 Monate	17	15,6 (9,14)	16,0	-1; 40
17 Monate	13	19,5 (8,03)	19,0	9; 41
18 Monate	18	17,2 (9,10)	18,0	3; 42
[a]Anzahl Patienten mit vorhandenen Datensätzen.				

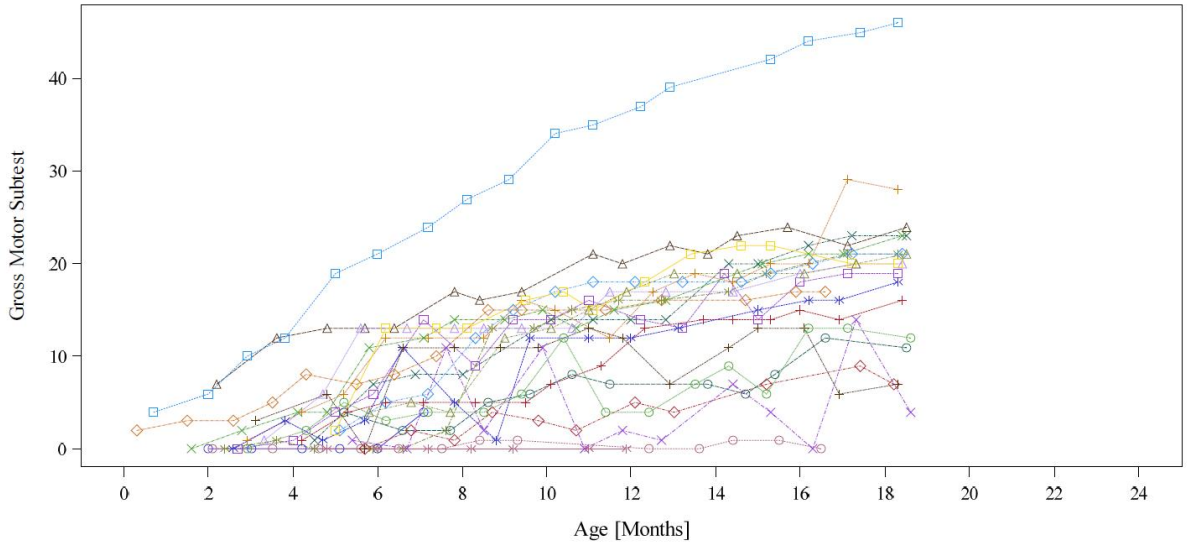


Abbildung 4-31: Veränderung des Bayley-Scales-Wertes (Subskala zur Grobmotorik) über die Zeit, nach Alter (CL-303, Datenschnitt 12. Dezember 2019)

Im Bereich Feinmotorik verbesserten sich die Patienten von im Mittel 6,2 (±3,65) Punkten zum Studienbeginn zu im Mittel 31,4 (± 3,63) Punkten zum Studienende.

Tabelle 4-216: Bayley Scale Werte nach Alter, Feinmotorik – CL-303 (Datenschnitt 12. Dezember 2019)

Studie **CL-303, N = 22**	**n[a]**	**Mittelwert (SD)**	**Median**	**Min; Max**
Bayley-Scale, Feinmotorik				
Baseline	22	6,2 (3,65)	6,0	1; 15

Studie CL-303, N = 22	**n[a]**	**Mittelwert (SD)**	**Median**	**Min; Max**
1 Monat	1	2,0	2,0	2; 2
2 Monate	3	4,7 (2,52)	5,0	2; 7
3 Monate	7	7,9 (2,91)	7,0	5; 14
4 Monate	12	9,3 (1,76)	9,5	6; 12
5 Monate	15	11,1 (3,82)	10,0	6; 18
6 Monate	19	12,4 (3,91)	12,0	6; 22
7 Monate	21	15,1 (4,38)	16,0	6; 24
8 Monate	19	16,1 (5,18)	17,0	5; 25
9 Monate	21	19,2 (4,14)	20,0	10; 25
10 Monate	15	21,5 (3,64)	23,0	12; 26
11 Monate	19	23,1 (4,06)	23,0	11; 28
12 Monate	18	24,4 (3,82)	25,0	17; 29
13 Monate	11	25,5 (3,88)	27,0	17; 30
14 Monate	20	27,1 (3,25)	27,5	20; 32
15 Monate	19	28,5 (3,15)	28,0	21; 34
16 Monate	17	28,5 (5,46)	30,0	11; 34
17 Monate	13	30,5 (3,18)	29,0	27; 35
18 Monate	18	31,4 (3,63)	32,0	23; 37
[a]Anzahl Patienten mit vorhandenen Datensätzen.				

Tabelle 4-217: Bayley Scale Werte nach Alter, Feinmotorik, Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert – CL-303 (Datenschnitt 12. Dezember 2019)

Studie CL-303, N = 22	**n[a]**	**Mittelwert (SD)**	**Median**	**Min; Max**
Bayley-Scale, Feinmotorik				
1 Monat	1	-1,0	-1,0	-1; -1
2 Monate	3	2,3 (1,53)	2,0	1; 4
3 Monate	7	4,4 (4,16)	3,0	0; 13
4 Monate	12	5,1 (2,39)	5,5	0; 8
5 Monate	15	6,6 (4,34)	6,0	0; 15
6 Monate	19	5,5 (4,87)	5,0	-2; 18
7 Monate	21	9,0 (5,39)	8,0	0; 23
8 Monate	19	9,9 (6,66)	11,0	-1; 24
9 Monate	21	12,8 (5,88)	14,0	2; 24
10 Monate	15	14,7 (5,59)	16,0	3; 24
11 Monate	19	16,7 (5,60)	17,0	3; 24

Studie **CL-303, N = 22**	**n[a]**	**Mittelwert (SD)**	**Median**	**Min; Max**
12 Monate	18	18,4 (4,88)	18,5	8; 26
13 Monate	11	18,4 (5,05)	20,0	8; 25
14 Monate	20	20,7 (4,55)	21,0	11; 29
15 Monate	19	22,1 (4,81)	22,0	12; 29
16 Monate	17	22,2 (6,45)	23,0	5; 33
17 Monate	13	23,5 (4,84)	24,0	15; 34
18 Monate	18	24,9 (5,42)	25,0	15; 34
[a]Anzahl Patienten mit vorhandenen Datensätzen.				

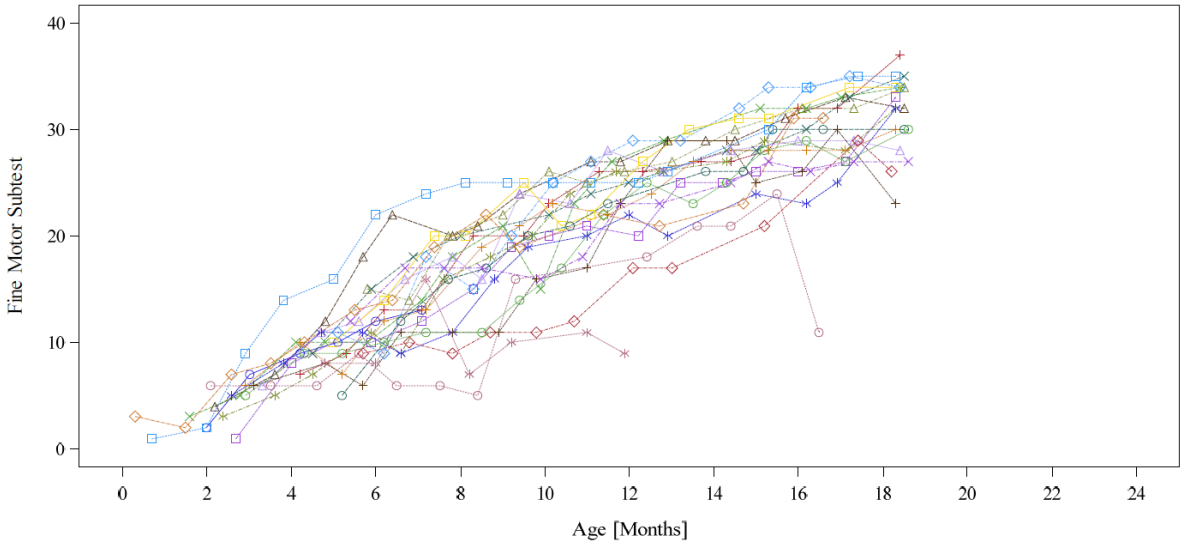


Abbildung 4-32: Veränderung des Bayley-Scale-Wertes (Subskala zur Feinmotorik) über die Zeit, nach Alter (CL-303, Datenschnitt 12. Dezember 2019)

Für den finalen Datenschnitt sind die Werte nach Alter der Patienten angegeben (Tabelle 4-214 bis Tabelle 4-217), was auch den Darstellungen in den Abbildungen entspricht. Die Visite, an dem die Patienten ein Alter von 18 Monaten entspricht dem Ende der Studie, für 18 Patienten (81,8 %) liegen Daten für diesen Zeitpunkt vor.

Eine Auswertung des Werteverlaufs nach Zeit seit Dosis sind in den folgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 4-218: Bayley Scale Werte über die Zeit, Grobmotorik – CL-303 (Datenschnitt 31. Dezember 2019)

Studie **CL-303, N = 22**	**n[a]**	**Mittelwert (SD)**	**Median**	**Min; Max**
Baseline	22	1,5 (1,87)	1,0	0; 7
Monat 1	22	3,8 (3,57)	3,0	0; 13

Studie CL-303, N = 22	**n[a]**	**Mittelwert (SD)**	**Median**	**Min; Max**
Monat 2	22	5,0 (4,56)	4,0	0; 13
Monat 3	22	6,5 (4,90)	5,0	0; 13
Monat 4	21	8,8 (5,89)	11,0	0; 19
Monat 5	21	9,3 (6,25)	9,0	0; 21
Monat 6	21	10,6 (6,54)	13,0	0; 24
Monat 7	20	12,2 (6,72)	13,0	0; 27
Monat 8	16	15,1 (5,77)	15,0	4; 29
Monat 9	19	14,8 (7,08)	15,0	4; 34
Monat 10	17	15,1 (8,12)	15,0	0; 35
Monat 11	17	15,4 (8,60)	16,0	0; 37
Monat 12	17	16,6 (8,34)	16,0	1; 39
Monat 13	15	15,2 (6,93)	18,0	1; 24
Monat 14	13	19,8 (9,48)	20,0	0; 42
Monat 15	8	21,0 (11,19)	19,5	7; 44
Monat 16	5	25,0 (11,51)	21,0	17; 45
Monat 17	2	34,5 (16,26)	34,5	23; 46
[a]Anzahl Patienten mit vorhandenen Datensätzen.				

Tabelle 4-219: Bayley Scale Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert, Grobmotorik – CL-303 (Datenschnitt 31. Dezember 2019)

Studie CL-303, N = 22	**n[a]**	**Mittelwert (SD)**	**Median**	**Min; Max**
Monat 1	22	2,3 (2,75)	2,0	-2; 11
Monat 2	22	3,5 (4,10)	4,0	-3; 12
Monat 3	22	5,0 (3,94)	4,0	0; 12
Monat 4	21	7,3 (5,20)	8,0	0; 15
Monat 5	21	7,7 (5,27)	8,0	-1; 17
Monat 6	21	9,0 (5,84)	9,0	0; 20
Monat 7	20	10,8 (5,88)	12,0	0; 23
Monat 8	16	13,3 (5,28)	13,5	3; 25
Monat 9	19	13,1 (6,60)	13,0	2; 30
Monat 10	17	13,4 (7,42)	15,0	0; 31
Monat 11	17	13,6 (7,88)	14,0	-1; 33
Monat 12	17	15,2 (7,40)	15,0	1; 35
Monat 13	15	13,5 (6,67)	17,0	1; 20
Monat 14	13	18,5 (8,75)	19,0	0; 38

Studie CL-303, N = 22	**n[a]**	**Mittelwert (SD)**	**Median**	**Min; Max**
Monat 15	8	19,6 (10,66)	19,0	4; 40
Monat 16	5	22,4 (10,62)	18,0	15; 41
Monat 17	2	32,5 (13,44)	32,5	23; 42
[a]Anzahl Patienten mit vorhandenen Datensätzen.				

Tabelle 4-220: Bayley Scale Werte über die Zeit, Feinmotorik – CL-303 (Datenschnitt 31. Dezember 2019)

Studie CL-303, N = 22	**n[a]**	**Mittelwert (SD)**	**Median**	**Min; Max**
Baseline	22	6,2 (3,65)	6,0	1; 15
Monat 1	22	8,9 (3,88)	8,5	2; 17
Monat 2	22	11,9 (4,63)	10,5	6; 20
Monat 3	22	13,3 (4,24)	11,5	7; 22
Monat 4	21	14,6 (5,71)	12,0	6; 26
Monat 5	21	16,7 (5,16)	16,0	6; 25
Monat 6	21	19,3 (5,41)	21,0	5; 27
Monat 7	20	21,4 (4,80)	22,0	9; 29
Monat 8	16	24,1 (3,81)	24,5	15; 30
Monat 9	19	25,6 (3,58)	26,0	19; 32
Monat 10	17	26,9 (4,05)	27,0	18; 34
Monat 11	17	27,4 (3,37)	28,0	21; 34
Monat 12	17	27,8 (4,02)	27,0	21; 35
Monat 13	15	29,5 (3,48)	30,0	23; 34
Monat 14	13	28,1 (6,46)	28,0	11; 37
Monat 15	8	30,3 (3,54)	30,5	23; 34
Monat 16	5	32,4 (1,52)	32,0	31; 35
Monat 17	2	34,5 (0,71)	34,5	34; 35
[a]Anzahl Patienten mit vorhandenen Datensätzen.				

Tabelle 4-221: Bayley Scale Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert, Feinmotorik – CL-303 (Datenschnitt 31. Dezember 2019)

Studie CL-303, N = 22	**n[a]**	**Mittelwert (SD)**	**Median**	**Min; Max**
Monat 1	22	2,7 (2,59)	2,5	-2; 7
Monat 2	22	5,7 (3,23)	6,0	0; 11
Monat 3	22	7,0 (3,67)	6,5	-1; 14

Studie CL-303, N = 22	**n[a]**	**Mittelwert (SD)**	**Median**	**Min; Max**
Monat 4	21	8,5 (4,97)	7,0	0; 18
Monat 5	21	10,6 (4,89)	11,0	0; 21
Monat 6	21	12,9 (5,42)	15,0	-1; 23
Monat 7	20	14,9 (5,10)	16,5	1; 24
Monat 8	16	18,8 (3,12)	19,0	12; 24
Monat 9	19	19,2 (3,36)	20,0	12; 24
Monat 10	17	20,5 (3,95)	21,0	12; 25
Monat 11	17	21,0 (3,46)	21,0	14; 26
Monat 12	17	21,6 (3,57)	23,0	15; 25
Monat 13	15	22,9 (3,84)	24,0	15; 29
Monat 14	13	23,5 (6,58)	25,0	5; 30
Monat 15	8	26,4 (5,42)	26,5	17; 33
Monat 16	5	29,2 (2,77)	28,0	27; 34
Monat 17	2	32,5 (2,12)	32,5	31; 34
[a]Anzahl Patienten mit vorhandenen Datensätzen.				

Neben den Subskalen zur Grob- und Feinmotorik wurden in der Studie CL-303 auch die Subskalen zur Kognition und Kommunikation erhoben. Die beobachteten Werte zu Studienbeginn und Studienende sind in der folgenden Tabelle 4-222 angegeben. Zusätzlich enthält die Tabelle skalierte Werte, die die Fähigkeiten von sich normal entwickelnden Kindern widerspiegeln. Der Mittelwert in der normalen Entwicklung beträgt 10 mit einer Standardabweichung von 3 Punkten, so dass 97 % der Kinder einen Wert im Bereich von 4-16 Punkten aufweisen. Im Alter von 18 Monaten liegt der Mittelwert der CL-303-Population innerhalb dieser Spanne, so dass von einer nahezu normalen Entwicklung ausgegangen wird.

Tabelle 4-222: Bayley Scale – Weitere Subskalen

Studie CL-303, N = 22	**n[a]**	**Beobachtete Werte**	**Skalierte Werte**
		Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	**Mittelwert (SD)** **Median (Min; Max)**
Kognition			
Baseline	22	9,3 (5,90) 7,0 (3; 23)	5,8 (3,15) 7,0 (1; 10)
Alter 18 Monate (Studienende)	13	44,4 (6,50) 44,0 (33; 55)	6,2 (2,91) 6,0 (1; 11)
Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert	13	34,2 (8,26) 35,0 (18; 47)	0,5 (3,18) 0,0 (-5; 5)

Studie **CL-303, N = 22**	**n[a]**	**Beobachtete Werte**	**Skalierte Werte**
		Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	**Mittelwert (SD)** **Median (Min; Max)**
Expressive Kommunikation			
Baseline	22	3,4 (2,04) 4,0 (0; 8)	6,4 (2,65) 6,0 (0; 11)
Alter 18 Monate (Studienende)	12	19,1 (5,02) 18,5 (9; 25)	8,3 (3,19) 8,0 (2; 12)
Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert	12	15,7 (5,00) 17,0 (8; 22)	2,3 (3,55) 3,5 (-5; 6)
Rezeptive Kommunikation			
Baseline	22	6,0 (1,84) 6,0 (2; 9)	7,9 (2,77) 7,5 (3; 15)
Alter 18 Monate (Studienende)	13	16,2 (5,60) 16,0 (4; 26)	7,4 (3,93) 7,0 (1; 15)
Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert	13	10,1 (5,06) 10,0 (-1; 17)	-0,3 (4,57) -1,0 (-8; 7)
[a]Anzahl Patienten mit vorhandenen Datensätzen.			

Die Studie CL-303 wurde an 12 unterschiedlichen Zentren in den USA durchgeführt. Alle teilnehmenden Prüfärzte hatten Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit SMA. Der Versorgungsstandard in der Studie entspricht dem Stand der medizinischen Wissenschaft, von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird ausgegangen.

CL-101

Vier Patienten aus Kohorte 2 der Studie CL-101 erreichten einen CHOP-INTEND-Wert von ≥ 60 und gemäß Studienprotokoll wurde für diese Patienten der Bayley-Scale zur Bewertung verwendet. Der Bayley Scale erfasst die Feinmotorik und die grobe motorische Funktion in zwei getrennten Scores. Die Werte der vier Patienten, die bewertet wurden, haben sich von der ersten Erfassung bis zu Monat 24 durchgängig erhöht und zwar im Mittel um 21,5 Punkte im Bereich Grobmotorik und 23,3 Punkte im Bereich Feinmotorik.

Tabelle 4-223: Ergebnisse zu „Bayley Scale“, Patienten mit CHOP INTEND-Werten ≥ 60

Studie **CL-101, Kohorte 2, Patienten mit CHOP INTEND-Werten ≥ 60; N = 4**	**Erste Visite** **Mittelwert (SD)** **Median (Min; Max)**	**Letze Visite** **Mittelwert (SD)** **Median (Min; Max)**
	Grobmotorik	
	18,8 (15,26) 17,5 (4; 36)	40,3 (3,10) 41,0 (36; 43)
	Feinmotorik	

	13,0 (5,66) 15,0 (5; 17)	36,3 (19,47) 37,0 (17; 54)
SD = standard deviation (Standardabweichung)		

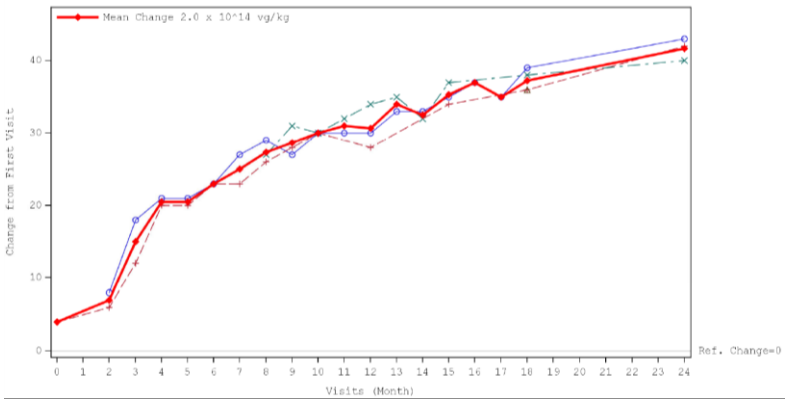


Abbildung 4-33: Veränderung des Bayley-Scale-Wertes (Subskala zur Grobmotorik) über die Zeit (4 Patienten)

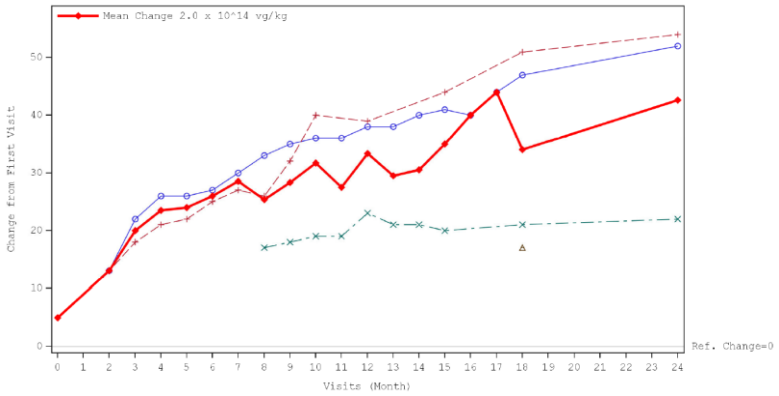


Abbildung 4-34: Veränderung des Bayley-Scale-Wertes (Subskala zur Feinmotorik) über die Zeit (4 Patienten)

Die Patienten, für die eine Erhebung des Bayley Scales stattgefunden hat, zeigten im Verlauf der Studie eine Verbesserung ihrer Werte. Die Erfassung der Bayley-Scale-Werte (Grobmotorik und Feinmotorik) erfolgte in der Studie bei Kindern, die einen CHOP-INTEND-Wert von 60 Punkten überschritten haben. Dies war bei 4 Patienten der Fall. Der Bayley-Scale als Erhebungsinstrument wurde erst im Verlauf der Studie in das Studienprotokoll aufgenommen (s. Angaben zum Studiendesign in Tabelle 4-330). In den Phase-III-Studien war der Bayley-Scale als Messinstrumente der motorischen Funktion von Beginn an implementiert 4.3.2.3.3.6.3).

Die Studie CL-101 wurde in einem Studienzentrum mit großer Expertise in der Behandlung der spinalen Muskelatrophie in den USA (Nationwide Children's Hospital in Columbus, Ohio) durchgeführt. Sowohl in den USA als auch in Deutschland ist der Behandlungsstandard hoch, Experten aus beiden Ländern sind an der Erstellung der aktuellen Behandlungs-

empfehlungen [12, 13] beteiligt. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

4.3.2.3.3.6.2 Bayley Scale im natürlichen Verlauf der Erkrankung

Der Bayley Scale ist weder in den Studien PNCR und NeuroNEXT noch in den Studien ENDEAR und Finkel et al. 2014b erhoben worden. In PNCR, NeuroNEXT und PNCR werden die motorischen Meilensteine bewertet, welche auch Teil der motorischen Evaluation nach Bayley sind. Diese Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.2.3.3.4.2 berücksichtigt.

4.3.2.3.3.6.3 Bayley Scale - Ergebnisse aus laufenden Studien aus dem Phase-III-Studienprogramm

Tabelle 4-224: Operationalisierung von „Bayley Scale“ – Laufende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
CL-302, CL-304	Die Bayley Scales sind standardisierte, norm-referenzierte Bewertungen der funktionellen Entwicklung von Kleinkindern. Dabei werden 5 verschiedene Domänen untersucht: Kognition, Sprache, motorische Fähigkeiten, sozial-emotionale Entwicklung und angepasstes Verhalten. Einzelne Skalen des Messinstruments werden zur Bestimmung von Veränderungen vorwiegend im motorischen Bereich (Grobmotorik und Feinmotorik) herangezogen.

CL-304

<u>Kohorte 1, 2 *SMN2*-Kopien</u>

Der Bayley Scale (Grob- und Feinmotorik) wurde zur Baseline, einen Monat nach Gentransfer, sowie alle 3 Monate beginnend mit einem Alter von 3 Monaten erhoben.

Dezember 2019

Baseline-Werte und Werte nach einem Monat liegen für alle 14 Patienten der Kohorte 2 vor. Für 10 Patienten (71,4 %) liegen Daten über ≥ 3 Monate vor. Bis zum vorliegenden Datenschnitt haben sich die Patienten im Bereich Grobmotorik nach 1 Monat um 0,9 (±1,94) Punkte (n = 14), nach 6 Monaten um 16,6 (±4,37) Punkte (n = 8) und nach 12 Monaten um 29,3 (±10,84) Punkte (n = 4) verbessert.

Tabelle 4-225: Bayley Scale Werte über die Zeit, Grobmotorik – CL-304, Kohorte 1 (Datenschnitt 31. Dezember 2019)

Studie **CL-304, Kohorte 1, N = 14**	**n[a]**	**Mittelwert (SD)**	**Median**	**Min; Max**
Baseline	14	5,1 (2,76)	5,0	2; 11
Monat 1	14	6,0 (2,04)	6,0	3; 9
Monat 2	10	9,5 (3,57)	8,5	6; 15

Studie **CL-304, Kohorte 1, N = 14**	**n[a]**	**Mittelwert (SD)**	**Median**	**Min; Max**
Monat 3	10	11,1 (3,75)	11,0	4; 16
Monat 5	6	16,7 (4,18)	15,5	12; 23
Monat 6	8	21,4 (4,14)	22,0	15; 26
Monat 8	3	27,0 (2,65)	28,0	24; 29
Monat 9	5	29,4 (6,47)	28,0	20; 36
Monat 11	3	30,7 (3,21)	32,0	27; 33
Monat 12	4	33,0 (9,09)	32,0	23; 45
Monat 14	2	37,0 (1,41)	37,0	36; 38
Monat 15	4	37,3 (7,80)	37,0	28; 47
Monat 18	2	47,0 (1,41)	47,0	46; 48
[a]Anzahl Patienten mit vorhandenen Datensätzen.				

Tabelle 4-226: Bayley Scale Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert, Grobmotorik – CL-304, Kohorte 1 (Datenschnitt 31. Dezember 2019)

Studie **CL-304, Kohorte 1, N = 14**	**n[a]**	**Mittelwert (SD)**	**Median**	**Min; Max**
Monat 1	14	0,9 (1,94)	1,0	-3; 4
Monat 2	10	4,9 (3,21)	5,0	0; 10
Monat 3	10	5,9 (4,01)	6,5	-1; 12
Monat 5	6	11,2 (4,88)	11,0	3; 17
Monat 6	8	16,6 (4,37)	16,5	9; 23
Monat 8	3	21,7 (3,79)	20,0	19; 26
Monat 9	5	25,4 (7,50)	26,0	14; 33
Monat 11	3	25,3 (3,51)	25,0	22; 29
Monat 12	4	29,3 (10,84)	28,5	17; 43
Monat 14	2	31,5 (4,95)	31,5	28; 35
Monat 15	4	33,5 (9,40)	33,5	22; 45
Monat 18	2	43,0 (2,83)	43,0	41; 45
[a]Anzahl Patienten mit vorhandenen Datensätzen.				

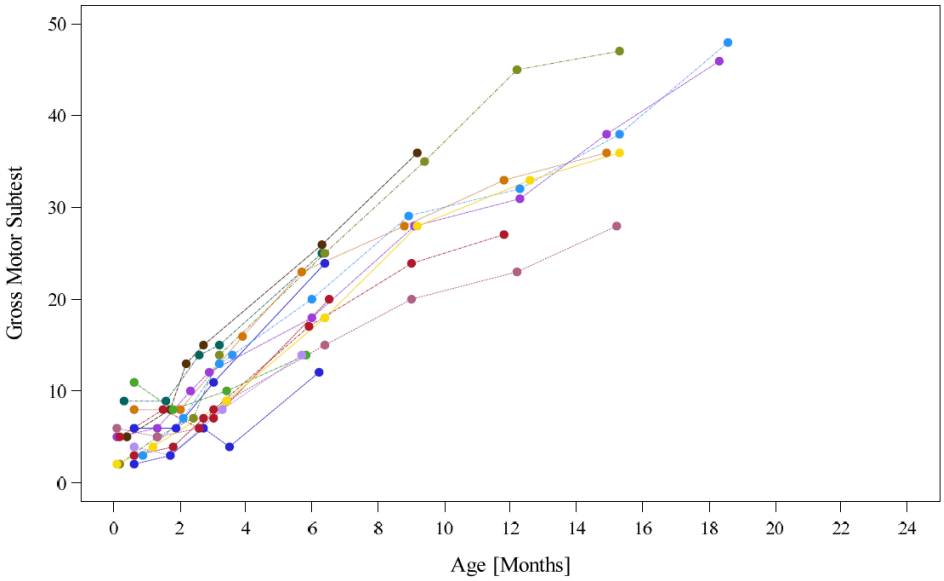


Abbildung 4-35: Veränderung des Bayley-Scale-Wertes (Subskala zur Grobmotorik) über die Zeit (CL-304 Kohorte 1, Datenschnitt 31. Dezember 2019)

Bis zum vorliegenden Datenschnitt haben sich die Patienten im Bereich Feinmotorik nach 1 Monat um 1,5 (±2,18) Punkte (n = 13), nach 6 Monaten um 16,4 (±2,50) Punkte (n = 8) und nach 12 Monaten um 27,3 (±2,63) Punkte (n = 4) verbessert.

Tabelle 4-227: Bayley Scale Werte über die Zeit, Feinmotorik – CL-304, Kohorte 1 (Datenschnitt 31. Dezember 2019)

Studie **CL-304, Kohorte 1, N = 14**	**n[a]**	**Mittelwert (SD)**	**Median**	**Min; Max**
Baseline	14	2,9 (1,35)	3,0	0; 6
Monat 1	13	4,4 (2,06)	4,0	2; 9
Monat 2	9	6,9 (1,69)	7,0	4; 9
Monat 3	10	7,5 (1,65)	7,5	5; 10
Monat 5	6	17,7 (2,42)	19,0	13; 19
Monat 6	8	19,3 (2,43)	20,0	14; 22
Monat 8	3	22,9 (2,65)	21,0	20; 25
Monat 9	5	25,4 (2,07)	25,0	23; 28
Monat 11	3	27,7 (1,53)	28,0	26; 29
Monat 12	4	30,3 (2,63)	29,5	28; 34
Monat 14	2	32,5 (0,71)	32,5	32; 33
Monat 15	4	33,5 (0,58)	33,5	33; 34
Monat 18	2	36,0 (1,41)	36,0	35; 27
[a]Anzahl Patienten mit vorhandenen Datensätzen.				

Tabelle 4-228: Bayley Scale Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert, Feinmotorik – CL-304, Kohorte 1 (Datenschnitt 31. Dezember 2019)

Studie **CL-304, Kohorte 1, N = 14**	**n[a]**	**Mittelwert (SD)**	**Median**	**Min; Max**
Monat 1	13	1,5 (2,18)	1,0	-1; 7
Monat 2	9	3,9 (1,69)	4,0	1; 6
Monat 3	10	4,6 (0,70)	4,5	4; 6
Monat 5	6	14,8 (3,31)	14,5	10; 19
Monat 6	8	16,4 (2,50)	17,0	11; 19
Monat 8	3	17,7 (1,53)	18,0	16; 19
Monat 9	5	22,6 (2,30)	22,0	20, 25
Monat 11	3	23,3 (0,58)	23,0	23; 24
Monat 12	4	27,3 (2,63)	26,5	25; 31
Monat 14	2	27,5 (0,71)	27,5	27; 28
Monat 15	4	30,5 (0,58)	30,5	30; 31
Monat 18	2	32,5 (0,71)	32,5	32; 33
[a]Anzahl Patienten mit vorhandenen Datensätzen.				

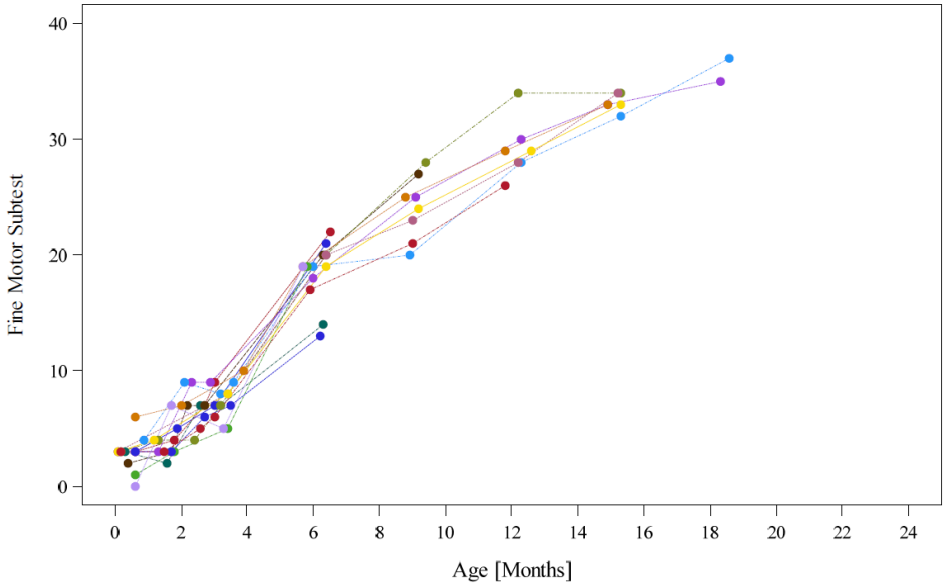


Abbildung 4-36: Veränderung des Bayley-Scale-Wertes (Subskala zur Feinmotorik) über die Zeit (CL-304 Kohorte 1, Datenschnitt 31. Dezember 2019)

<u>Kohorte 2, 3 *SMN2*-Kopien</u>

In der Subskala für Grobmotorik verbesserten sich die Patienten im Mittel um 2,6 (±2,26, n = 13)) 17,5 (4,42, n = 6) und 32,0 (2,31, n = 4) Punkte, jeweils nach einem, 6 und 11 Monaten.

Tabelle 4-229: Bayley Scale Werte über die Zeit, Grobmotorik – CL-304, Kohorte 2 (Datenschnitt 31. Dezember 2019)

Studie **CL-304, Kohorte 2, N = 15**	**n[a]**	**Mittelwert (SD)**	**Median**	**Min; Max**
Baseline	14	6,0 (2,91)	5,0	2; 12
Monat 1	14	9,1 (3,28)	8,5	4; 15
Monat 2	15	13,3 (2,89)	13,0	8; 18
Monat 3	6	15,2 (1,83)	15,5	13; 17
Monat 5	8	22,0 (2,83)	22,0	17; 25
Monat 6	6	22,7 (2,88)	22,0	19; 27
Monat 8	7	31,6 (4,16)	33,0	27; 37
Monat 9	4	32,0 (2,45)	32,0	29; 35
Monat 11	4	40,8 (1,50)	41,0	39; 42
Monat 12	1	42,0	42	42
Monat 14	1	46,0	46	46
[a]Anzahl Patienten mit vorhandenen Datensätzen.				

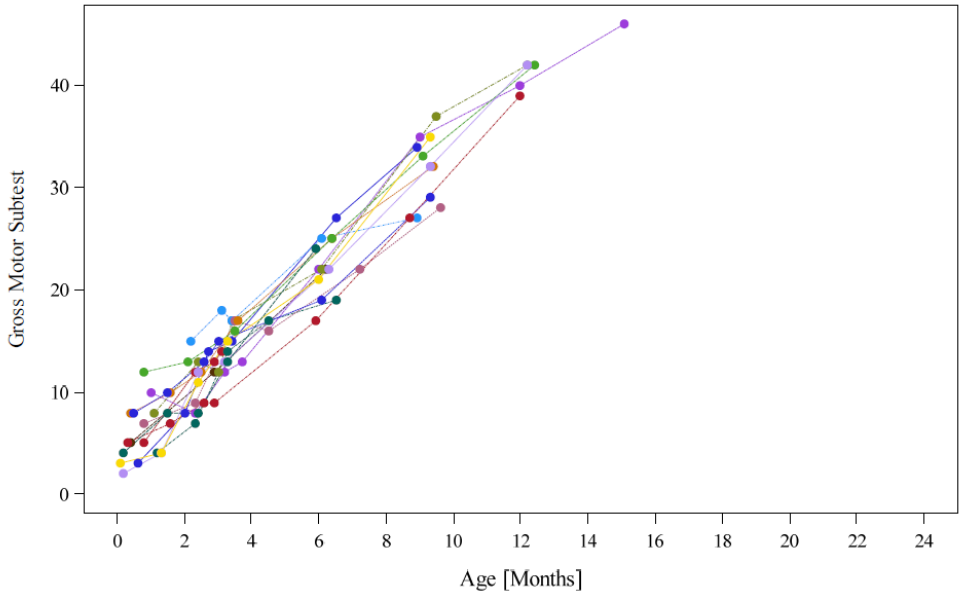


Abbildung 4-37: Veränderung des Bayley-Scale-Wertes (Subskala zur Grobmotorik) über die Zeit (CL-304 Kohorte 2, Datenschnitt 31. Dezember 2019)

Tabelle 4-230: Bayley Scale Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert, Grobmotorik – CL-304, Kohorte 2 (Datenschnitt 31. Dezember 2019)

Studie **CL-304, Kohorte 2, N = 15**	**n[a]**	**Mittelwert (SD)**	**Median**	**Min; Max**
Monat 1	13	2,6 (2,26)	2,0	-2; 7

Monat 2	14	6,9 (3,00)	7,5	2; 11
Monat 3	6	10,5 (1,76)	10,0	9; 13
Monat 5	7	14,7 (2,93)	14,0	12; 20
Monat 6	6	17,5 (4,42)	17,5	11; 24
Monat 8	6	24,8 (4,31)	23,5	21; 31
Monat 9	4	26,8 (5,12)	27,0	21; 32
Monat 11	4	32,0 (2,31)	32,0	30; 34
Monat 12	1	40,0	40,0	40; 40
Monat 14	1	36,0	36,0	36; 36
[a]Anzahl Patienten mit vorhandenen Datensätzen.				

In der Subskala für Feinmotorik verbesserten sich die Patienten im Mittel um 1,6 (±1,94, n = 13)) 16,5 (2,81, n = 6) und 24,3 (3,59, n = 4) Punkte, jeweils nach einem, 6 und 11 Monaten.

Tabelle 4-231: Bayley Scale Werte über die Zeit, Feinmotorik – CL-304, Kohorte 2 (Datenschnitt 31. Dezember 2019)

Studie **CL-304, Kohorte 2, N = 15**	**n[a]**	**Mittelwert (SD)**	**Median**	**Min; Max**
Baseline	14	3,1 (1,69)	3,0	0; 6
Monat 1	14	4,4 (2,41)	4,0	1; 8
Monat 2	15	7,1 (1,41)	7,0	5; 9
Monat 3	5	10,8 (4,66)	9,0	8; 19
Monat 5	8	18,5 (4,24)	19,5	10; 23
Monat 6	6	19,0 (4,60)	20,5	12; 23
Monat 8	7	23,6 (1,99)	24,0	21; 26
Monat 9	4	25,0 (0,82)	25,0	24; 26
Monat 11	4	27,5 (2,38)	28,5	24; 29
Monat 12	1	28,0	28,0	28; 28
Monat 14	1	33,0	33,0	33; 33
[a]Anzahl Patienten mit vorhandenen Datensätzen.				

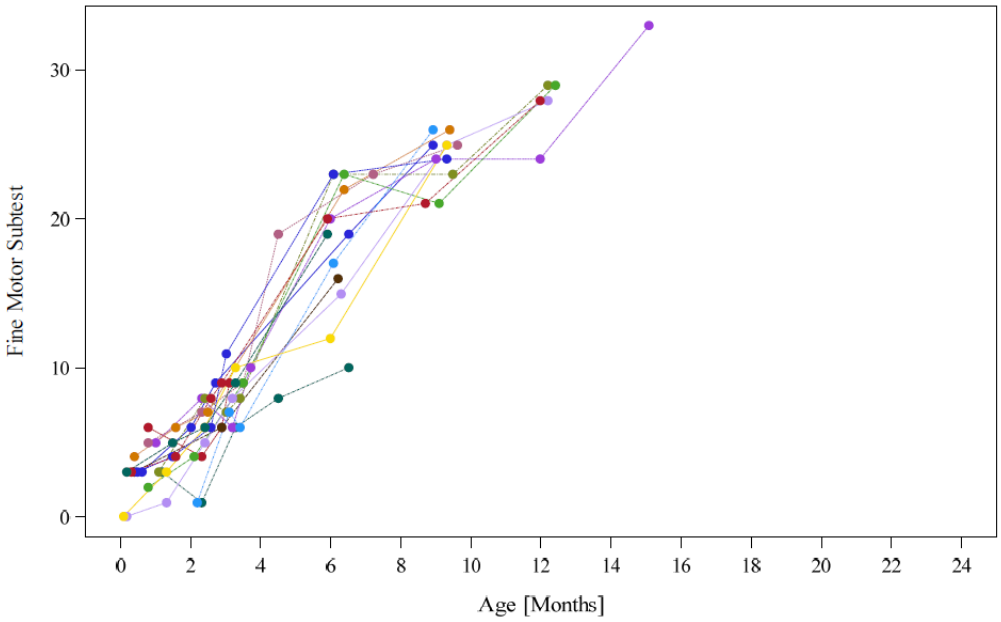


Abbildung 4-38: Veränderung des Bayley-Scale-Wertes (Subskala zur Feinmotorik) über die Zeit (CL-304 Kohorte 2, Datenschnitt 31. Dezember 2019)

Tabelle 4-232: Bayley Scale Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert, Feinmotorik – CL-304, Kohorte 2 (Datenschnitt 31. Dezember 2019)

Studie **CL-304, Kohorte 2, N = 15**	**n[a]**	**Mittelwert (SD)**	**Median**	**Min; Max**
Monat 1	13	1,6 (1,94)	2,0	-2; 5
Monat 2	14	4,1 (1,64)	3,5	1; 7
Monat 3	5	8,6 (3,58)	8,0	5; 14
Monat 5	7	15,6 (4,69)	16,0	7; 21
Monat 6	6	16,5 (2,81)	17,0	12; 20
Monat 8	6	19,7 (1,37)	19,5	18; 22
Monat 9	4	23,3 (2,06)	23,5	21; 25
Monat 11	4	24,3 (3,59)	25,5	19; 27
Monat 12	1	28,0	28,0	28; 28
Monat 14	1	28,0	28,0	28; 28
[a]Anzahl Patienten mit vorhandenen Datensätzen.				

CL-302

Der Bayley Scale (Grob- und Feinmotorik) wurde zur Baseline erhoben, einen Monat nach Gentransfer, und dann monatlich beginnend mit Visite 6. Sowohl im Bereich Grobmotorik als auch im Bereich Feinmotorik wurde eine mittlere Verbesserung der Werte beobachtet. In der Subskala für Grobmotorik verbesserten die Patienten ihren Wert um 6 Punkte (±7,16) zu Monat 6 (n =29) und um 9,6 Punkte (±6,64) zu Monat 12 (n = 16).

Tabelle 4-233: Bayley Scale Werte über die Zeit, Grobmotorik – CL-302 (Datenschnitt 31. Dezember 2019)

Studie **CL-302, N = 32 (ITT)**	**n[a]**	**Mittelwert (SD)**	**Median**	**Min; Max**
Baseline	32	1,3 (2,87)	0,0	0; 14
Monat 1	31	1,7 (3,69)	0,0	0; 14
Monat 2	30	3,2 (5,53)	1,0	0; 17
Monat 3	30	3,7 (5,44)	1,0	0; 17
Monat 4	29	3,3 (5,35)	1,0	0; 17
Monat 5	31	6,5 (7,46)	3,0	0; 28
Monat 6	29	7,3 (8,11)	2,0	0; 29
Monat 7	29	7,9 (8,25)	4,0	0; 30
Monat 8	23	9,3 (9,31)	12,0	0; 35
Monat 9	19	8,2 (7,46)	6,0	0; 19
Monat 10	15	9,8 (7,92)	13,0	0; 20
Monat 11	17	9,4 (7,51)	13,0	1; 20
Monat 12	16	9,8 (6,73)	13,0	0; 17
Monat 13	12	10,3 (7,45)	14,0	0; 19
Monat 14	6	11,7 (8,09)	15,5	0; 19
Monat 15	3	15,7 (3,06)	15,0	13; 19
[a]Anzahl Patienten mit vorhandenen Datensätzen.				

Tabelle 4-234: Bayley Scale Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert, Grobmotorik – CL-302 (Datenschnitt 31. Dezember 2019)

Studie **CL-302, N = 32 (ITT)**	**n[a]**	**Mittelwert (SD)**	**Median**	**Min; Max**
Monat 1	31	0,4 (3,24)	0,0	-8; 14
Monat 2	30	1,9 (4,54)	0,0	-7; 16
Monat 3	30	2,6 (4,45)	0,5	-1; 16
Monat 4	29	2,4 (5,19)	1,0	-8; 17
Monat 5	31	5,2 (6,59)	2,0	-8; 18
Monat 6	29	6,0 (7,16)	2,0	-8; 19
Monat 7	29	6,6 (7,44)	3,0	-8; 18
Monat 8	23	8,3 (7,85)	11,0	-2; 21
Monat 9	19	7,9 (7,46)	5,0	0; 19
Monat 10	15	9,6 (7,96)	13,0	0; 20
Monat 11	17	9,2 (7,51)	11,0	1; 20
Monat 12	16	9,6 (6,64)	12,0	0; 17
Monat 13	12	10,2 (7,38)	13,0	0; 19
Monat 14	6	11,7 (8,09)	15,5	0; 19
Monat 15	3	15,7 (3,06)	15,0	13; 19
[a]Anzahl Patienten mit vorhandenen Datensätzen.				

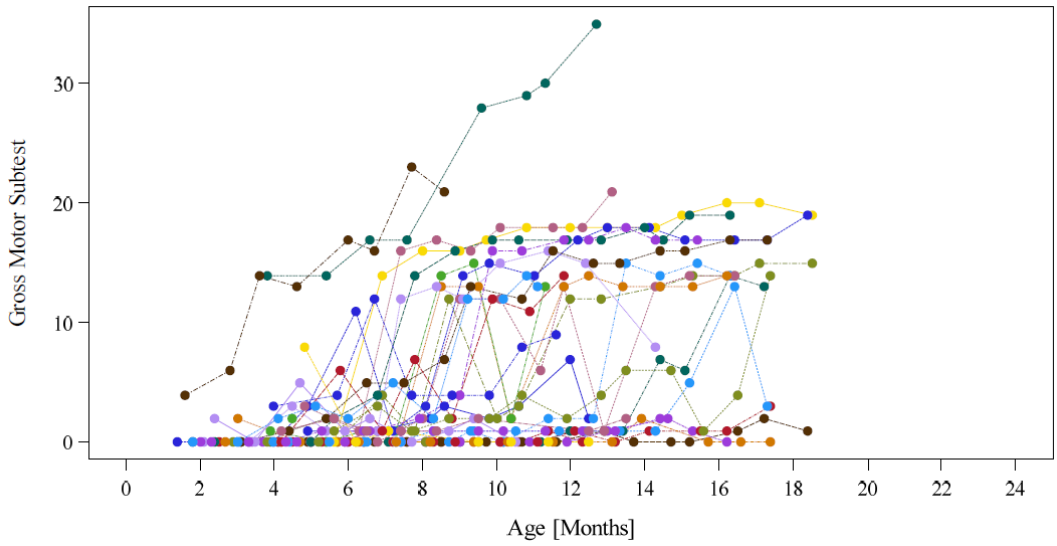


Abbildung 4-39: Veränderung des Bayley-Scale-Wertes (Subskala zur Grobmotorik) über die Zeit (CL-302, Datenschnitt 31. Dezember 2019)

In der Subskala für Feinmotorik verbesserten die Patienten ihren Wert um 12,2 Punkte (±5,17) zu Monat 6 (n =29) und um 18,5 Punkte (±5,02) zu Monat 12 (n = 16).

Tabelle 4-235: Bayley Scale Werte über die Zeit, Feinmotorik – CL-302 (Datenschnitt 31. Dezember 2019)

Studie **CL-302, N = 32 (ITT)**	**n[a]**	**Mittelwert (SD)**	**Median**	**Min; Max**
Baseline	32	7,1 (2,54)	7,0	0; 12
Monat 1	31	9,0 (2,76)	9,0	4; 16
Monat 2	30	10,7 (3,73)	10,0	3; 20
Monat 3	31	12,3 (3,97)	12,0	7; 20
Monat 4	29	13,9 (5,00)	15,0	4; 23
Monat 5	31	15,5 (6,39)	17,0	6; 24
Monat 6	29	19,2 (5,79)	21,0	7; 27
Monat 7	29	20,7 (6,26)	23,0	7; 28
Monat 8	24	21,7 (6,79)	24,0	4; 29
Monat 9	19	23,2 (5,19)	24,0	11, 31
Monat 10	15	23,1 (6,30)	26,0	9; 30
Monat 11	18	24,4 (7,21)	26,0	3; 33
Monat 12	16	25,1 (5,68)	27,0	8; 31
Monat 13	11	29,2 (4,45)	29,0	20; 36
Monat 14	6	27,5 (4,76)	27,5	20; 33
Monat 15	3	29,7 (4,62)	27,0	27; 35
[a]Anzahl Patienten mit vorhandenen Datensätzen.				

Tabelle 4-236: Bayley Scale Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert, Feinmotorik – CL-302 (Datenschnitt 31. Dezember 2019)

Studie **CL-302, N = 32 (ITT)**	**n[a]**	**Mittelwert (SD)**	**Median**	**Min; Max**
Monat 1	31	2,0 (2,73)	2,0	-3; 8
Monat 2	30	3,7 (3,58)	4,0	-5; 13
Monat 3	31	5,3 (4,10)	6,0	-2; 13
Monat 4	29	6,8 (4,68)	7,0	-4, 13
Monat 5	31	8,5 (5,93)	11,0	-2; 18
Monat 6	29	12,2 (5,17)	14,0	-1; 20
Monat 7	29	13,7 (6,31)	15,0	0; 21
Monat 8	24	15,0 (6,55)	17,0	-5; 23
Monat 9	19	16,6 (4,59)	18,0	5; 21
Monat 10	15	16,4 (5,60)	19,0	3; 22
Monat 11	18	17,7 (7,02)	19,0	-4; 26
Monat 12	16	18,5 (5,02)	19,5	6; 26
Monat 13	11	22,1 (4,18)	22,0	13; 29
Monat 14	6	20,7 (4,93)	20,0	13; 26
Monat 15	3	22,7 (5,51)	20,0	19; 29
[a]Anzahl Patienten mit vorhandenen Datensätzen.				

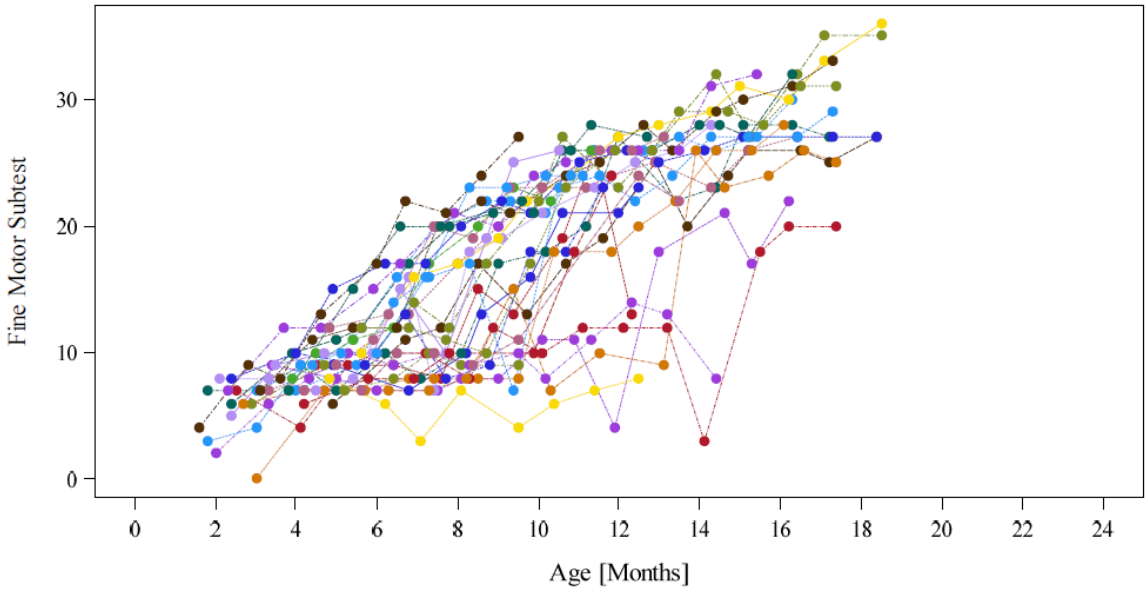


Abbildung 4-40: Veränderung des Bayley-Scale-Wertes (Subskala zur Feinmotorik) über die Zeit (CL-302, Datenschnitt 31. Dezember 2019)

4.3.2.3.3.7 Verwendung non-oraler Ernährungsunterstützung – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.7.1 Ergebnisse aus abgeschlossenen Studien (CL-303 und CL-101)

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: Operationalisierung von „Verwendung non-oraler Ernährungsunterstützung“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CL-101	Unabhängig von der Art der Maßnahme, wurde im Verlauf der Studie dokumentiert, ob die Ernährung durch künstliche Maßnahmen unterstützt wurde. Bei den Kindern in der Studie CL-101 kamen folgende Maßnahmen zum Einsatz: • Gastrostomie mit Nissen-Fundoplikatio • Gastrostomie ohne Nissen-Fundoplikatio • Nasensonde • Nasojejunale Sonde • Gastrostomie mit intestinaler Zuleitung in den Dünndarm (Jejunum) für die enterale Ernährung Zum Baseline-Zeitpunkt gab es einige Patienten, die Maßnahmen zur enteralen Ernährung erhielten (Gastrostomie oder Nasensonde). Die Wahl der Maßnahme oblag dabei der Präferenz der Patienten oder des behandelnden Arztes. Nach Aufnahme in die Studie CL-101 wurde allen Patienten mit Notwendigkeit einer enteralen Ernährung eine Gastrostomie gelegt, die Sonde wurde während der Studie nicht entfernt. Ein formaler Schlucktest wurde zur Baseline durchgeführt und im Anschluss alle 6 Monate in der Studie CL-101.
CL-303	Unabhängig von der Art der Maßnahme, wurde im Verlauf der Studie dokumentiert, ob die Ernährung durch künstliche Maßnahmen unterstützt wurde. Ein formaler Schlucktest wurde zur Baseline durchgeführt, in einem Alter von 3, 6, 9 und 12 Monaten und im Anschluss alle 6 Monate.

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.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studien CL-303 und CL-101 als hoch eingestuft, weil es sich um einarmige Studien ohne Kontrollarm handelt. Eine weitere Detail-Bewertung des Verzerrungspotenzials mit einer Einstufung in die Kategorien „hoch“ bzw. „niedrig“ auf Endpunktebene ist nur für randomisierte kontrollierte Studien vorgesehen.

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

CL-303

Alle Patienten waren bei Studienbeginn in der Lage, dünnflüssige Flüssigkeiten zu schlucken und kein Patient benötigte unterstützende Maßnahmen bei der Ernährung. Im Verlauf der Studie benötigten insgesamt 7 Patienten unterstützende Maßnahmen bei der Ernährung. 15 Patienten (68,2 %) benötigten zu keinem Zeitpunkt der Studie nicht-orale unterstützende Maßnahmen bei der Ernährung.

Tabelle 4-238: Ergebnisse zur Verwendung nicht-oraler Ernährungsunterstützung in CL-303 – weitere Untersuchungen

CL-303 **N = 22**	**Anzahl Patienten, n (%)**
Gastrostomie mit Nissen-Fundoplikatio	2
Nasensonde	4
Nasojejunale Sonde	2
Nasoduodenale Sonde	1
Andere	1
Anzahl an Patienten mit Ereignis insgesamt	**7 (31,8 %)**

Ein Patient mit nicht-oraler Ernährungsunterstützung ist der Patient, der im Verlauf der Studie verstorben ist (der Todesfall stand nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang). Bei zwei Patienten wurden die unterstützenden Maßnahmen auch am Ende der Studie noch fortgeführt.

Entwicklung der Patienten im Verlauf des Zulassungsverfahrens

Zum Baseline-Zeitpunkt waren alle Patienten der Studie CL-303 frei von unterstützenden Maßnahmen zur non-oralen Ernährung.

Bis zum Datenschnitt vom 29. Juni 2018 hatten im Verlauf der Studie zwei Patienten eine nasojejunale Sonde erhalten. Bis zum 27. September 2018 hatten drei Patienten der ITT-Population bis zu einem gewissen Grad unterstützende Maßnahmen bei der Ernährung erhalten: Zwei Patienten bekamen eine nasojejunale Sonde, bei einem Patient wurde die Art der Unterstützung nicht näher dokumentiert („other“).

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 31. Mai 2019 hatten sechs Patienten (27,3 %) unterstützende Maßnahmen zur Ernährung erhalten. Drei Patienten erhielten eine Nasensonde. Zwei Patienten erhielten eine nasojejunale Sonde, wovon einer später eine Gastrostomie mit Nissen-Fundoplikatio erhielt; bei dem zweiten Patienten handelt es sich um den aufgetretenen Todesfall (s. Abschnitt 4.3.2.3.3.2.3). Ein weiterer Patient erhielt eine Gastrostomie mit Nissen-Fundoplikatio, nachdem er vorher eine nasoduodenale Sonde erhalten hatte.

Die Studie CL-303 wurde an 12 unterschiedlichen Zentren in den USA durchgeführt. Alle teilnehmenden Prüfärzte hatten Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit SMA. Der

Versorgungsstandard in der Studie entspricht dem Stand der medizinischen Wissenschaft, von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird ausgegangen.

CL-101

Tabelle 4-239: Ergebnisse zur Verwendung nicht-oraler Ernährungsunterstützung in CL-101 – weitere Untersuchungen

CL-101, Kohorte 2 (N = 12)	**Anzahl und Anteil [n (%)]**	
	Alter: ≥ 13,6 Monate	**Alter: 24 Monate nach Dosis**
Gastrostomie mit Nissen-Fundoplikatio	4 (33,3 %)	4 (33,3 %)
Gastrostomie ohne Nissen-Fundoplikatio	0 (0 %)	1 (8,3 %)
Nasensonde	0 (0 %)	1 (8,3 %)
Nasojejunale Sonde	3 (25,0 %)	3 (25,0 %)
Gastrostomie mit intestinaler Zuleitung in den Dünndarm (Jejunum) für die enterale Ernährung	1 (8,3 %)	1 (8,3 %)
Anzahl an Patienten mit Ereignis insgesamt	6 (50,0 %)	6 (50,0 %)
Mehrfachzählungen einzelner Patienten sind aufgrund von Änderungen der Art der Maßnahme zur Unterstützung der nicht-oralen Ernährung möglich.		

5 Patienten der Kohorte 2 benötigten zum Baseline-Zeitpunkt bereits unterstützende Maßnahmen für eine ausreichende Ernährung, 7 Patienten benötigten dies zum Beginn der Studie nicht. Zum Zeitpunkt der primären Wirksamkeitsbewertung (Alter mind. 13,6 Monate) benötigte 1 weiterer Patient unterstützende Maßnahmen für eine ausreichende Ernährung, möglicherweise in Zusammenhang mit einem operativen Eingriff zur Behandlung einer Skoliose. Im weiteren Verlauf der Studie (Datenschnitte von August und September 2017) betraf der Bedarf an non-oraler Unterstützung bei der Nahrungsaufnahme weiterhin 6 Patienten (50 %), die anderen 6 Patienten wurden ausschließlich oral ernährt. 11 der Patienten in Kohorte 2 (91,7 %) konnten zum Ende der Studie gut genug schlucken, um zumindest eine partielle orale Ernährung zu ermöglichen, zum Baseline-Zeitpunkt war dies nur bei 7 Patienten der Fall. Video-basierte fluoroskopische Schlucktests haben gezeigt, dass die Anzahl an Patienten, die dünnflüssige Flüssigkeiten sicher schlucken konnten von 4 Patienten (Baseline) auf 10 Patienten (Studienende) angestiegen ist [49].

Die Schwäche der bulbären Muskulatur beeinflusst zudem die Fähigkeit der Patienten zu sprechen. Von den 12 Patienten, die in CL-101 mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt wurden, konnten 11 (91,7 %) zum Studienende sprechen [49].

Die Studie CL-101 wurde in einem Studienzentrum mit großer Expertise in der Behandlung der spinalen Muskelatrophie in den USA (Nationwide Children's Hospital in Columbus, Ohio) durchgeführt. Sowohl in den USA als auch in Deutschland ist der Behandlungsstandard hoch, Experten aus beiden Ländern waren an der Erstellung der aktuellen

Behandlungsempfehlungen [12, 13] beteiligt. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

4.3.2.3.3.7.2 Unterstützende Maßnahmen zur Ernährung im natürlichen Verlauf der Erkrankung

Ergebnisse in Bezug auf unterstützende Maßnahmen zur Ernährung sind insgesamt schwieriger zu vergleichen als objektive Endpunkte zum Überleben oder zur motorischen Funktion, da – auch wenn den Patienten vergleichbare Behandlungsstandards und -maßnahmen angeboten werden – einige Familien die angebotenen Maßnahmen ablehnen oder nur zum Teil akzeptieren [5]. Eine vergleichende Analyse zwischen verschiedenen einarmigen Studien (nicht-adjustierter Vergleich) wird deswegen nicht durchgeführt.

Alle Patienten mit SMA Typ 1 zeigen im natürlichen Verlauf eine rapide Verschlechterung der respiratorischen Funktion und der Schluckfunktion. Letztendlich benötigen alle Patienten der Zielpopulation mechanische Unterstützung bei der Nahrungsaufnahme (durch eine Nasensonde oder eine Gastrostomie), denn nur so kann eine adäquate Nährstoffaufnahme der Patienten gewährleistet und die Aspirationsgefahr geringgehalten werden. Im natürlichen Verlauf der Erkrankung verlieren nahezu alle Patienten mit SMA Typ 1, bei denen die ersten Symptome bis zu einem Alter von 3 Monaten aufgetreten sind (entsprechend der Studienpopulation von CL-101), die Gedeihfähigkeit bzw. benötigen unterstützende Maßnahmen zur Ernährung, wenn sie ein Alter von 12 Monaten erreicht haben [3, 6]. In der PNCR-Studie hatten 16 von 23 Patienten (69,6 %) eine Gastrostomie. In einer niederländischen Studie benötigte in einem Alter zwischen 0,6 und 1,1 Jahren 88 % der Patienten unterstützende Maßnahmen bei der Ernährung (im Mittel im Alter von 10 Monaten) [28].

4.3.2.3.3.7.3 Verwendung non-oraler Ernährung - Ergebnisse aus laufenden Studien aus dem Phase-III-Studienprogramm

Tabelle 4-240: Operationalisierung von „Verwendung non-oraler Ernährungsunterstützung“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CL-304 und CL-302	Unabhängig von der Art der Maßnahme, wurde im Verlauf der Studie dokumentiert, ob die Ernährung durch künstliche Maßnahmen unterstützt wurde. Ein formaler Schlucktest wurde zum Screening-Zeitpunkt durchgeführt. Im Anschluss wurde ein Schlucktest alle 6 Monate durchgeführt, beginnend in einem Alter von 6 Monaten.

CL-304

Um die Einschlusskriterien der Studie CL-304 zu erfüllen, musste ein Patient asymptomatisch sein, in der Lage dünnflüssige Flüssigkeiten zu schlucken und frei von ventilatorischer Unterstützung.

Keiner der eingeschlossenen Patienten benötigte zu seiner letzten Visite vor dem Datenschnitt vom 31. Dezember 2019 unterstützende Maßnahmen bei der Ernährung. Ein formaler Schlucktest wurde zum Screening-Zeitpunkt durchgeführt und im Anschluss alle 6 Monate

nach einem Erreichen eines Alters von 6 Monaten. 29 der 30 Patienten hatten zum Zeitpunkt des Datenschnitts den Schlucktest zu Alter von 6 Monaten bereits absolviert. 14 Patienten hatten bereits den Schlucktest im Alter von 12 Monaten. Alle Patienten hatten einen unauffälligen Schlucktest zu allen Zeitpunkten und wurden ausschließlich oral ernährt. Kein Patient benötigte nicht-orale Ernährungsunterstützung.

CL-302

Zum Baseline-Zeitpunkt konnten 31 von 33 Patienten (93,9 %) dünnflüssige Flüssigkeiten Schlucken, 10 Patienten benötigten unterstützende Maßnahmen bei der Ernährung, bis zum Datenschnitt vom 31. Dezember 2019 waren es 11 Patienten (33,3 %). 22 Patienten (66,7 %) erhielten im Verlauf der Studie keine unterstützenden Maßnahmen bei der Ernährung, 7 von diesen Patienten benötigen entsprechende Maßnahmen bereits zum Baseline-Zeitpunkt.

Tabelle 4-241: Ergebnisse zur Verwendung nicht-oraler Ernährungsunterstützung in CL-303 – weitere Untersuchungen

CL-302 **N = 33**	**Anzahl Patienten, n (%)**
Gastrostomie	2
Gastrostomie ohne Nissen-Fundoplikatio	1
Nasensonde	11
Anzahl an Patienten mit Ereignis insgesamt	**11 (33,3 %)**

4.3.2.3.3.8 Gedeihfähigkeit – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.8.1 Ergebnisse aus abgeschlossenen Studien (CL-303 und CL-101)

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: Operationalisierung von „Gedeihfähigkeit“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CL-303	Der Erhalt der Gedeihfähigkeit bis zu einem Alter von 18 Monaten war ein sekundärer Endpunkt der Studie CL-303. Der Erhalt der Gedeihfähigkeit war dabei definiert als • Fähigkeit dünnflüssige Flüssigkeiten zu tolerieren • Keine Ernährung über unterstützende mechanische Maßnahmen • Gewichtserhalt innerhalb einer altersgerechten Spanne
CL-101	Die Fähigkeit zu gedeihen war in der Studie definiert als das Erfüllen der folgenden Kriterien zu allen drei Erhebungszeitpunkten: • Toleranz von dünnflüssigen Flüssigkeiten innerhalb eines formalen Schlucktests • Keine Ernährung über mechanische unterstützende Maßnahmen, z. B. über eine Ernährungssonde • Keine Gewichtsabnahme (> drittes Perzentil für Alter und Geschlecht in Bezug auf die Werte der WHO Leitlinien) zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts. Für die Bewertung des Endpunkts „Gedeihfähigkeit“ wurden die Patienten eingeschlossen, die zum Baseline-Zeitpunkt keine nicht-orale Ernährungsunterstützung erhielten. Ein Patient wurde definiert als unabhängig von nicht-oraler Ernährungsunterstützung, wenn 1) keine nicht-orale Ernährung irgendeiner Art verwendet wurde und 2) zum Baseline-Zeitpunkt eine ausreichende Schluckfähigkeit demonstriert wurde (keine akute Empfehlung für nicht-orale Ernährung). Diese Patienten wurden als „ability to thrive“-Datensatz definiert. Es handelt sich um 7 Patienten der Kohorte 2 mit einem CHOP-INTEND-Wert von ≥ 20 zum Baseline-Zeitpunkt. Ein formaler Schlucktest wurde zur Baseline durchgeführt und im Anschluss alle 6 Monate.

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.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studien CL-303 und CL-101 als hoch eingestuft, weil es sich um einarmige Studien ohne Kontrollarm handelt. Eine weitere Detail-Bewertung des Verzerrungspotenzials mit einer Einstufung in die Kategorien „hoch“ bzw. „niedrig“ auf Endpunktebene ist nur für randomisierte kontrollierte Studien vorgesehen.

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.

CL-303

Tabelle 4-243: Ergebnisse zur Gedeihfähigkeit in CL-303 – weitere Untersuchungen

Studie	**N**	**Patienten mit Ereignis (%)**
CL-303	22	9 (40,9 %)
		Angabe aus dem CSR [103]: Exakter binomialer Test: p < 0,0001; 97,5%-KI: [18,6; 66,4) bei einer Annahme von 0,1 % im natürlichen Verlauf.

Von den 20 Patienten, die im Alter von 18 Monaten noch in der Studie verblieben waren, erfüllten 9 Patienten (45,0 % dieser Gruppe) die Kriterien für Gedeihfähigkeit (s. Tabelle 4-242). Im natürlichen Verlauf der Erkrankung wird ein Erhalt der Gedeihfähigkeit in einem Alter von 18 Monaten nicht erwartet (Erwartungswert: 0 %) [3, 6].

Tabelle 4-244: Ergebnisse zur Gedeihfähigkeit in CL-303, Einzelkomponenten – weitere Untersuchungen

CL-303 N = 22	**Patienten mit Ereignis (%)**
Fähigkeit dünnflüssige Flüssigkeiten zu tolerieren (Schlucktest)	12 (54,5)
Keine nicht-orale Unterstützung bei der Ernährung	19 (86,4)
Gewichtserhalt innerhalb einer altersgerechten Spanne	14 (63,6)

12 Patienten (54,5 %) konnten im Alter von 18 Monaten dünnflüssige Flüssigkeiten schlucken (Schlucktest). Drei weitere Patienten waren in der Lage, feste Nahrung („solid food“ oder „cracker“) zu sich zu nehmen, für diese Patienten wurde das Tolerieren dünnflüssiger Flüssigkeiten in einem Alter von 18 Monaten jedoch nicht getestet.

Die Studie CL-303 wurde an 12 unterschiedlichen Zentren in den USA durchgeführt. Alle teilnehmenden Prüfärzte hatten Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit SMA. Der Versorgungsstandard in der Studie entspricht dem Stand der medizinischen Wissenschaft, von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird ausgegangen.

CL-101

Tabelle 4-245: Ergebnisse zur Gedeihfähigkeit, Angaben aus dem CSR [102] – weitere Untersuchungen

Studie	**Patienten mit Ereignis (%)**	**95%-Konfidenzintervall[a]**	**p-Wert[b]**
Datenschnitt 20.01.2017			
CL-101, Kohorte 2, „ability to thrive"-Population (n = 7)	6 (85,7 %)	42,13; 99,64	< 0,001
Datenschnitt 14.12.2017			
CL-101, Kohorte 2, „ability to thrive"-Population (n = 7)	5 (71,4 %)	29,04; 96,33	< 0,001

[a]Konfidenzintervall aus einem einseitigen exakten Binomialtest auf Überlegenheit.
[b]Berechnet mit einem einseitigen exakten Binomialtest auf Überlegenheit unter Zugrundelegung eines Wertes von 0,1 %, wie im Studienbericht angegeben (im Wesentlichen gibt es im natürlichen Verlauf keine Patienten, die die Gedeihfähigkeit behalten) [102].

In der Studie CL-101 behielten 5 von 7 Patienten, die zur Baseline nicht auf nicht-orale Ernährungsunterstützung angewiesen waren, die Gedeihfähigkeit auch bis zu einem Alter von 2 Jahren bei (Studienende). 11 von 12 Patienten konnten sowohl schlucken als auch sprechen [48, 49].

Die Studie CL-101 wurde in einem Studienzentrum mit großer Expertise in der Behandlung der spinalen Muskelatrophie in den USA (Nationwide Children's Hospital in Columbus, Ohio) durchgeführt. Sowohl in den USA als auch in Deutschland ist der Behandlungsstandard hoch, Experten aus beiden Ländern waren an der Erstellung der aktuellen Behandlungsempfehlungen [12, 13] beteiligt. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

4.3.2.3.3.8.2 Gedeihfähigkeit – Vergleich mit dem natürlichen Verlauf der Erkrankung

Die Gedeihfähigkeit wurde in den Studien PNCR, NeuroNEXT, ENDEAR und Finkel et al. 2014b nicht in einer vergleichbaren Operationalisierung untersucht.

4.3.2.3.3.8.3 Gedeihfähigkeit – Ergebnisse aus LT-001 und aus laufenden Studien aus dem Phase-III-Studienprogramm

In den Phase-III-Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec CL-304 und CL-302 ist der Erhalt der Gedeihfähigkeit als Endpunkt eingeschlossen (Tabelle 4-50), in der Studie LT-001 ist der Endpunkt nicht erhoben.

Tabelle 4-246: Operationalisierung von „Gedeihfähigkeit“ – CL-304 und CL-302

Studie	Operationalisierung
CL-304	Der Erhalt der Gedeihfähigkeit war dabei definiert als • Keine Ernährung über unterstützende mechanische Maßnahmen • Gewichtserhalt innerhalb einer altersgerechten Spanne (≥ 3. Perzentil nach Alter und Geschlecht)
CL-302	Der Erhalt der Gedeihfähigkeit war dabei definiert als • Fähigkeit dünnflüssige Flüssigkeiten zu tolerieren (Schlucktest) • Keine Ernährung über unterstützende mechanische Maßnahmen • Gewichtserhalt innerhalb einer altersgerechten Spanne (≥ 3. Perzentil nach Alter und Geschlecht)

Bei CL-304 und CL-302 handelt es sich um laufende Studien, für die noch keine finalen Datenauswertungen vorliegen. Eine zuverlässige Auswertung des Endpunkts Gedeihfähigkeit, der sich aus mehreren Komponenten zusammensetzt wird vorliegen, wenn die Kinder die Studien beendet haben.

CL-304

Für Kohorte 1 der Studie CL-304 (2 *SMN2*-Kopien) ist der Erhalt der Gedeihfähigkeit definiert als das Erfüllen des folgenden Kriteriums in einem Alter von 12 Monaten: Fähigkeit ein Körpergewicht im oder oberhalb des dritten Perzentils einer normalen Entwicklung zu halten, ohne dass dafür nicht-orale/mechanische Ernährungsunterstützung notwendig ist. Im Dezember 2019 waren 8 Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien bereits 12 Monate alt oder älter. Keiner dieser Patienten erhielt unterstützende Maßnahmen zur Ernährung, 6 dieser Patienten entsprachen vom Körpergewicht einer altersgerechten Entwicklung. Dementsprechend erfüllten 6 von 8 (75 %) die präspezifizierte Definition des Erhalts der Gedeihfähigkeit.

CL-302

In der Studie CL-302 ist der Erhalt der Gedeihfähigkeit über die folgenden 3 Kriterien in einem Alter von 18 Monaten definiert:

- Benötigt keine mechanische Unterstützung bei der Ernährung (z. B. Ernährungssonde)
- Fähigkeit dünnflüssige Flüssigkeiten zu schlucken (formaler Schlucktest)
- Gewicht > drittes Perzentil des Erwartungswerts für das entsprechende Alter

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom Dezember 2019 hatten 12 Patienten ein Alter von 18 Monaten erreicht. Keiner dieser Patienten (0 von 12) hat alle drei Kriterien erfüllt. 7/12 (58,3 %) erfüllten das Kriterien „benötigt keine mechanische Unterstützung bei der Ernährung“, drei Patienten (25 %) erfüllten das Kriterium „Gewicht > drittes Perzentil des Erwartungswerts für das entsprechende Alter“.

4.3.2.3.3.9 Hospitalisierungen – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.9.1 Ergebnisse aus abgeschlossenen Studien

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

Tabelle 4-247: Operationalisierung von „Hospitalisierungen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CL-303 und CL-101	Hospitalisierungen, die in der Studie CL-101 auftraten, sowie die Dauer der stationären Aufnahme und eine respiratorische Erkrankung als Grund der Hospitalisierung, wurden dokumentiert. In der Studie CL-303 wurden stationäre Aufnahmen der Patienten ebenfalls dokumentiert.

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.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie CL-101 als hoch eingestuft, weil es sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollarm handelt. Eine weitere Detail-Bewertung des Verzerrungspotenzials mit einer Einstufung in die Kategorien „hoch“ bzw. „niedrig“ auf Endpunktebene ist nur für randomisierte kontrollierte Studien vorgesehen.

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.

CL-303

Tabelle 4-248: Ergebnisse zu Hospitalisierungen in CL-303 – weitere Untersuchungen

Studie CL-303, N = 22	Ergebnis
Gesamtstudienzeit (Jahre)	25,2
Patienten mit Hospitalisierung	11
Anzahl an Hospitalisierungen (insgesamt)	21,0
Annualisierte Hospitalisierungsrate **Mittelwert (SE)**	0,833 (0,1818)

11 Patienten hatten in der Studie CL-303 einen Krankenhausaufenthalt, 7 dieser Patienten mussten im Verlauf der Studie nur einmal stationär aufgenommen werden. Insgesamt hatten die Patienten 21 Krankenhausaufenthalte und wurden über 25,2 Patientenjahre beobachtet, woraus eine annualisierte Hospitalisierungsrate von 0,833 resultiert.

Die Studie CL-303 wurde an 12 unterschiedlichen Zentren in den USA durchgeführt. Alle teilnehmenden Prüfärzte hatten Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit SMA. Der

Versorgungsstandard in der Studie entspricht dem Stand der medizinischen Wissenschaft, von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird ausgegangen.

CL-101

Tabelle 4-249: Ergebnisse zu Hospitalisierungen – weitere Untersuchungen

Studie	**Patienten mit Ereignis (%)**
Datenschnitt 20.01.2017	
CL-101, Kohorte 2 N = 12	9 (75 %)
Datenschnitt 14.12.2017	
CL-101, Kohorte 2 N = 12	10 (83,3 %)

Ein Patient in Kohorte 2 wurde nur einmal stationär aufgenommen, alle anderen Patienten mit Krankenhausaufenthalten wurden mehrfach hospitalisiert.

Tabelle 4-250: Ergebnisse zu Hospitalisierungen über die gesamte Studiendauer – weitere Untersuchungen

Studie CL-101, Kohorte 2 **N = 12**	**Ergebnis**
Datenschnitt 14.12.2017 (finaler Datenschnitt)	
Gesamtstudienzeit (Monate)	293,7
Patienten mit Hospitalisierung	10 (83,3 %)
Anzahl an Hospitalisierungen (insgesamt)	51
Mittlere Anzahl Hospitalisierungen/Patient (SE) **Median (Min – Max)**	4,25 (1,332) 2,50 (0 – 16)
Tage im Krankenhaus	397
Annualisierte Hospitalisierungsrate **Mittelwert (SE)** **Median (Min – Max)**	 2,08 (0,638) 1,25 (0,0 – 7,6)
Annualisierte Anzahl an Tagen im Krankenhaus **Mittelwert (SE)** **Median (Min – Max)**	 16,12 (6,094) 8,43 (0,0 – 66,8)
Mittlere Verweildauer (Tage) **Mittelwert (SE)** **Median (Min – Max)**	 6,70 (1,175) 5,83 (3,0 – 12,1)
Zeit im Krankenhaus (%) **Mittelwert (SE)** **Median (Min – Max)**	 4,42 (1,67) 2,31 (0 – 18,3)
SE = Standardfehler (standard error)	

Die annualisierte Hospitalisierungsrate lag bei den Patienten in der Studie CL-101 bei 2,08. Der mittlere Anteil an Studienzeit, die im Krankenhaus verbraucht wurde, betrug 4,42 %, im Schnitt dauerte ein Aufenthalt 6,7 Tage. Im Mittel wurden die Patienten 1,4 Mal im Jahr aufgrund von respiratorischen Beschwerden stationär aufgenommen [49]. 10 Patienten (83,3 %) wurden mindestens einmal aufgrund von Atemwegserkrankungen hospitalisiert. Einige dieser Patienten benötigten in diesem Kontext ein erhöhtes Ausmaß an NIV, jedoch in keinem Fall für einen längeren Zeitraum als 8 aufeinanderfolgende Tage.

Die Studie CL-101 wurde in einem Studienzentrum mit großer Expertise in der Behandlung der spinalen Muskelatrophie in den USA (Nationwide Children's Hospital in Columbus, Ohio) durchgeführt. Sowohl in den USA als auch in Deutschland ist der Behandlungsstandard hoch, Experten aus beiden Ländern waren an der Erstellung der aktuellen Behandlungsempfehlungen [12, 13] beteiligt. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

4.3.2.3.3.9.2 Hospitalisierungsraten im natürlichen Verlauf der Erkrankung

Vergleich von CL-101 und CL-303 mit den Daten der Studien PNCR und NeuroNEXT

In den Publikationen zu den Studien zum natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 PNCR und NeuroNEXT sind keine annualisierten Hospitalisierungsraten angegeben [3, 22, 23].

Vergleich von CL-101 und CL-303 mit den Daten der Studie ENDEAR (BSC-Population)

Tabelle 4-251: Operationalisierung von „Hospitalisierungen“ in ENDEAR

Studie	Operationalisierung
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.“ [104]

Tabelle 4-252: Ergebnisse zu Hospitalisierungen ENDEAR (BSC) – weitere Untersuchungen

ENDEAR (BSC) **N = 41, ITT-Population**	**Ergebnis**
Gesamtstudienzeit (Jahre)	25,4
Anzahl an Hospitalisierungen (insgesamt)	119
Mittlere Anzahl Hospitalisierungen/Patient **Mittelwert (SE)** **Median (Min – Max)**	 2,9 (0,36) 2,29 (0 – 11)
Annualisierte Hospitalisierungsrate	4,687[a]

SE = Standardfehler (standard error)

[a]Nicht adjustiert. Basierend auf einer negativen binomialen Regression adjustiert für Alter bei Symptombeginn und Krankheitsdauer bei Screening ergibt sich eine adjustierte annualisierte Rate von 5,245 [4,007; 6,865]. Die Daten sind aus dem Dossier des Herstellers (Biogen) entnommen [104]. Eine Division der Hospitalisierungen (119) durch die Gesamtstudienzeit (25,4 Jahre) ergibt eine leicht abweichende Zahl von 4,685.

Tabelle 4-253: Effektschätzer für „Jährliche Hospitalisierungsrate “ in der Studie CL-101 im Vergleich zu ENDEAR(BSC)

CHOP INTEND, Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte erreicht haben	**CL-101** **N = 12, ITT-Population**	**ENDEAR(BSC)** **N = 41, ITT-Population**
Personenzeit (Jahre)	24,475	25,4
Ereignisse	51	119
Annualisierte Rate	2,08	4,69
Rate Ratio	0,4448 [0,3204; 0,6174]	
p-Wert[a]	< 0,0001	

In der Studie CL-101 wurden die 12 Patienten der Kohorte 2 insgesamt über 24,475 Patientenjahre beobachtet. Die Gesamtbeobachtungszeit ist somit der Beobachtungszeit der 41 BSC-Patienten in der ENDEAR-Studie sehr ähnlich (25,4 Patientenjahre). Aus 51 Hospitalisierungen in der CL-101-Kohorte und 119 in der ENDEAR-Kohorte berechnen sich daraus annualisierte Raten von 2,08 bzw. 4,69 und ein Ratenverhältnis (Rate Ratio) von 0,4448 [0,3204; 0,6174] mit einem p-Wert von < 0,0001.

Tabelle 4-254: Effektschätzer für „Jährliche Hospitalisierungsrate “ in der Studie CL-303 im Vergleich zu ENDEAR(BSC)

CHOP INTEND, Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte erreicht haben	**CL-303** **N = 22, ITT-Population**	**ENDEAR(BSC)** **N = 41, ITT-Population**
Personenzeit (Jahre)	25,2	25,4
Ereignisse	21	119
Annualisierte Rate	0,833 (SE = 0,1818)	4,69
Rate Ratio	0,1779 [0,1118; 0,2829]	
p-Wert	p < 0,0001	

Tabelle 4-255: Effektschätzer für „Jährliche Hospitalisierungsrate “ in den Studien CL-303+CL-101 (gepoolt) im Vergleich zu ENDEAR(BSC)

CHOP INTEND, Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte erreicht haben	**CL-303+CL-101** **N = 34, ITT-Population**	**ENDEAR(BSC)** **N = 41, ITT-Population**
Personenzeit (Jahre)	49,675	25,4
Ereignisse	72	119
Annualisierte Rate (SE)	1.4494 (0,1708)	4,69
Rate Ratio	0,3094 [0,2309; 0,4145]	
p-Wert	p < 0,0001	
SE = Standardfehler („*standard error*“)		

In den beiden Studien CL-303 und CL-101 wurden die Patienten über eine Gesamtbeobachtungszeit von 49,675 Jahren 72 Mal stationär im Krankenhaus aufgenommen. Daraus resultiert eine annualisierte Rate von 1,4494 und eine Rate Ratio im Vergleich zur BSC-Gruppe der ENDEAR-Studie von 0,3094 [0,2309; 0,4145]. Damit sind bei den mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelten Kindern signifikant (p < 0,0001) weniger Hospitalisierungen aufgetreten.

4.3.2.3.3.9.3 Hospitalisierungen – Ergebnisse aus laufenden Studien aus dem Phase-III-Studienprogramm

Die Phase-III-Studien laufen noch, teilweise ist auch die Rekrutierung noch nicht abgeschlossen. Zu den Datenschnitten 8. März 2019, 31. Mai 2019 und 31. Dezember 2019 wurden Hospitalisierungen nicht gesondert ausgewertet.

4.3.2.3.3.10 Unerwünschte Ereignisse/Sicherheit – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.10.1 Ergebnisse aus abgeschlossenen Studien (CL-303 und CL-101)

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

Tabelle 4-256: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse/Sicherheit“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CL-303 und CL-101	Alle unerwünschten Ereignisse wurden vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Studienvisite besammelt. TEAE („treatment-emergent adverse events“) waren definiert als solche, die nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec bis zu 30 Tage nach der letzten Studienvisite auftraten. Wenn nicht explizit angegeben, handelt es sich bei den dargestellten unerwünschten Ereignissen um TEAE. Die unerwünschten Ereignisse wurden mit Hilfe des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert (Version 20.0 oder höher) und nach CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.03) in Bezug auf ihren Schweregrad klassifiziert: • Grad 1; Mild: asymptomatisch oder milde Symptome, klinische oder diagnostische Beobachtung, keine Intervention notwendig. • Grad 2; Moderat: minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention ist indiziert, die altersgemäßen Aktivitäten des täglichen Lebens sind eingeschränkt. • Grad 3; Schwer oder medizinisch bedeutsam, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich. Hospitalisierung oder Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts ist indiziert. Behindernd, die Selbstversorgung ist eingeschränkt. • Grad 4; Lebensbedrohliche Konsequenzen, dringende medizinische Intervention ist indiziert. • Grad 5; Tod in Zusammenhang mit dem unerwünschten Ereignis. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ist ein Ereignis, welches • tödlich oder lebensbedrohend ist, • eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht, • zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung oder Invalidität führt • oder eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat.

Studie	Operationalisierung
	• Es ist ein wichtiges medizinisches Ereignis, welches den Patient gefährdet oder eine medizinische Intervention erforderlich macht, um eine der oben genannten Folgen zu verhindern. Die Einschätzung, ob es sich um ein Ereignis handelt, für das ein Zusammenhang mit der Onasemnogen-Abeparvovec-Behandlung möglich ist, wurde durch einen qualifizierten Prüfarzt vorgenommen.
CL-101	Sicherheit war der primäre Endpunkt der Studie CL-101, operationalisiert als jegliche behandlungsassoziierten schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE Grad 3 oder höher). Unerwünschte Ereignisse wurden zu jeder geplanten Visite dokumentiert, d. h. zum Baseline-Zeitpunkt, vor Vektorinfusion, am Tag der Vektorinfusion und die 2 folgenden Tage, im Anschluss einmal wöchentlich bis Tag 30, dann einmal im Monat in Jahr eins und einmal im Quartal im Jahr 2.

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.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studien CL-303 und CL-101 als hoch eingestuft, weil es sich um einarmige Studien ohne Kontrollarm handelt. Eine weitere Detail-Bewertung des Verzerrungspotenzials mit einer Einstufung in die Kategorien „hoch“ bzw. „niedrig“ auf Endpunktebene ist nur für randomisierte kontrollierte Studien vorgesehen.

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.

CL-303

Alle Patienten haben die geplante Dosis Onasemnogen-Abeparvovec erhalten. Von den 22 Patienten, die in der Studie CL-303 behandelt worden sind, haben alle Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis erfahren. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse waren Fieber (54,5 %), Infektionen der oberen Atemwege (50,5 %), Verstopfung (40,9 %) und Skoliose (40,9 %). Die meisten dieser Ereignisse waren nicht schwerwiegend und wurden vom Prüfarzt nicht als mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft.

Tabelle 4-257: Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) in der Studie CL-303

Studie CL-303 **Finaler Datenschnitt 12. Dezember 2019**	**CL-303** **N = 22**
Unerwünschte Ereignisse (UE)	22 (100,0)
Unerwünschtes Ereignis mit möglichem, wahrscheinlichem oder sicherem Zusammenhang mit Onasemnogen-Abeparvovec	12 (54,5)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3 oder 4)	10 (45,5)

Studie CL-303 **Finaler Datenschnitt 12. Dezember 2019**	**CL-303** **N = 22**
Schwere unerwünschtes Ereignis mit möglichem, wahrscheinlichem oder sicherem Zusammenhang mit Onasemnogen-Abeparvovec	4 (18,2)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	10 (45,5)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	2 (9,1)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten	1 (4,5)

12 Patienten hatten unerwünschte Ereignisse, die als mit Onasemnogen-Abeparvovec zusammenhängend eingestuft worden sind. 7 Patienten hatten unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Leberfunktion: Erhöhung der Lebertransaminasen, der Alanin-Aminotransferase, Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase, der Leberfunktion und/ oder der hepatischen Enzyme. 8 Patienten hatten Ereignisse, die der Kategorie „Thrombozytopenie“ zugeordnet werden können, bei 4 der Patienten hat der Prüfarzt für das Ereignis einen Zusammenhang mit der Prüfintervention gesehen.

10 Patienten hatten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. 2 Patienten beendeten die Studie frühzeitig: Ein Patient verstarb aufgrund von Atemversagen, ein Patient beendete die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (Atemnot), keines der beiden Ereignisse wurde als mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft.

Tabelle 4-258: Unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 2 Patienten aufgetreten sind, Studie CL-303 – weitere Untersuchungen

Studie CL-303 **Finaler Datenschnitt 12. Dezember 2019**	**Patienten mit Ereignis (%)** **N = 22**
Insgesamt	22 (100)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Thrombozytopenie	2 (9,1)
SOC Herzerkrankungen	
Perikardiale Effusion	2 (9,1)
SOC Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	
Pectus excavatum	3 (13,6)
Asphyxische Thoraxdystrophie	2 (9,1)
Kryptorchie	2 (9,1)
Hochwölbung des Gaumens	2 (9,1)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Obstipation	9 (40,9)
Zahnen	5 (22,7)
Diarrhö	4 (18,2)
Gastroösophageale Refluxkrankheit	4 (18,2)

Studie CL-303 **Finaler Datenschnitt 12. Dezember 2019**	**Patienten mit Ereignis (%)** **N = 22**
Erbrechen	4 (18,2)
Bauch aufgetrieben	2 (9,1)
Dysphagie	2 (9,1)
Blutstuhl	2 (9,1)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Fieber	12 (54,5)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Infektion der oberen Atemwege	11 (50,0)
Bronchiolitis	3 (13,6)
Konjunktivitis	3 (13,6)
Otitis media	3 (13,6)
Pneumonie	3 (13,6)
Respiratory syncytial virus-Bronchiolitis	3 (13,6)
Gastroenteritis	2 (9,1)
Nasopharyngitis	2 (9,1)
Rhinovirus Infektion	2 (9,1)
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Kontusion	4 (18,2)
Spinnenbiss	3 (13,6)
SOC Untersuchungen	
Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase	6 (27,3)
Erhöhung der Alanin-Aminotransferase	5 (22,7)
Kreatinphosphokinase vom Muscle-Brain Typ im Blut erhöht	2 (9,1)
Erhöhung der Gammaglutamyltransferase	2 (9,1)
Erniedrigter Lymphozytenwert	2 (9,1)
Erhöhung der Transaminasen	2 (9,1)
Gewichtsabnahme	2 (9,1)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Fütterungsstörung	3 (13,6)
Schlechte Gewichtszunahme	2 (9,1)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Skoliose	9 (40,9)
Thoraxdeformität	2 (9,1)
Gelenkkontraktur	2 (9,1)
Kyphose	2 (9,1)

Studie CL-303 **Finaler Datenschnitt 12. Dezember 2019**	**Patienten mit Ereignis (%)** **N = 22**
Torticollis	2 (9,1)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	
Ungewollte Muskelkontraktionen	2 (9,1)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Husten	7 (31,8)
Atemnot	6 (27,3)
Abnormale Atmung	5 (22,7)
Verwendung der zusätzlichen Atemmuskeln	5 (22,7)
Verstopfte Nase	3 (13,6)
Schlafapnoe-Syndrom	3 (13,6)
Tachypnoe	3 (13,6)
Aspirationspneumonie	2 (9,1)
Atemversagen	2 (9,1)
Atemwegkongestion	2 (9,1)
Rhinorrhö	2 (9,1)
Kongestion der oberen Atemwege	2 (9,1)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Ausschlag	5 (22,7)
Atopische Dermatitis	3 (13,6)
Ekzem	3 (13,6)
Kontaktdermatitis	2 (9,1)
Windeldermatitis	2 (9,1)
Urtikaria	2 (9,1)
SOC Gefäßerkrankungen	
Diastolischer Bluthochdruck	2 (9,1)
SOC = Systemorganklasse (system organ class)	

Tabelle 4-259: Unerwünschte Ereignisse mit möglichem Zusammenhang mit der Studienmedikation in der Studie CL-303– weitere Untersuchungen

Studie CL-303	**Patienten mit Ereignis (%)** **N = 22**
Insgesamt	12 (54,5)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (9,1)
Thrombozytopenie	2 (9,1)
Störung der weißen Blutkörperchen	1 (4,5)

Studie CL-303	**Patienten mit Ereignis (%)** **N = 22**
SOC Endokrine Erkrankungen	1 (4,5)
Cushingoid	1 (4,5)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (4,5)
Erbrechen	1 (4,5)
Diarrhö	1 (4,5)
Dyspepsie	1 (4,5)
SOC Untersuchungen	8 (36,4)
Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase	6 (27,3)
Erhöhung der Alanin-Aminotransferase	5 (22,7)
Erhöhung der Gammaglutamyltransferase	2 (9,1)
Erniedrigter Lymphozytenwert	2 (9,1)
Erhöhung der Transaminasen	2 (9,1)
Ammoniak erhöht	1 (4,5)
Kreatinphosphokinase vom Muscle-Brain Typ im Blut erhöht	1 (4,5)
Diastolischer Blutdruck erniedrigt	1 (4,5)
Blut im Urin	1 (4,5)
Thrombozytenzahl vermindert	1 (4,5)
Gewichtsabnahme	1 (4,5)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (4,5)
Fütterungsstörung	1 (4,5)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (4,5)
Gelenkkontraktur	1 (4,5)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	1 (4,5)
Hydrocephalus	1 (4,5)
SOC Gefäßerkrankungen	2 (9,1)
Diastolischer Bluthochdruck	2 (9,1)
SOC = Systemorganklasse (system organ class)	

Tabelle 4-260: Schwerwiegende und schwere unerwünschte Ereignisse in der Studie CL-303 – weitere Untersuchungen

	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	**Schwere unerwünschte Ereignisse, CTCAE Grad 3 und 4**
Studie CL-303	**Patienten mit Ereignis (%)** **N = 22**	
Insgesamt	10 (45,5)	10 (45,5)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	-	1 (4,5)
Eisenmangelanämie	-	1 (4,5)
SOC Herzerkrankungen	1 (4,5)	-
Zyanose	1 (4,5)	-
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (4,5)	1 (4,5)
Dysphagie	1 (4,5)	1 (4,5)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (31,8)	7 (31,8)
Bronchiolitis	2 (9,1)	1 (4,5)
Pneumonie	2 (9,1)	-
Respiratory syncytial virus-Bronchiolitis	2 (9,1)	3 (13,6)
Bakterielle Tracheitis	1 (4,5)	1 (4,5)
Mit einem Gerät zusammenhängende Infektion	1 (4,5)	-
Bakterielle Pneumonie	1 (4,5)	1 (4,5)
Rhinovirus-Infektion	1 (4,5)	1 (4,5)
Sepsis	1 (4,5)	1 (4,5)
Infektion der oberen Atemwege	1 (4,5)	1 (4,5)
Virale Infektion der oberen Atemwege	-	1 (4,5)
SOC Untersuchungen	3 (13,6)	3 (13,6)
Erhöhung der Alanin-Aminotransferase	1 (4,5)	1 (4,5)
Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase	1 (4,5)	1 (4,5)
Positiver Test auf das humane Metapneumovirus	1 (4,5)	-
Erhöhung der Transaminasen	1 (4,5)	1 (4,5)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (9,1)	2 (9,1)
Abnormale Gewichtszunahme	1 (4,5)	1 (4,5)
Gedeihstörung	1 (4,5)	1 (4,5)
Fütterungsstörung	1 (4,5)	1 (4,5)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	1 (4,5)	1 (4,5)
Hydrocephalus	1 (4,5)	1 (4,5)
SOC Produktprobleme	1 (4,5)	-

	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	**Schwere unerwünschte Ereignisse, CTCAE Grad 3 und 4**
Studie CL-303	**Patienten mit Ereignis (%)** **N = 22**	
Fehlfunktion eines Gerätes	1 (4,5)	-
SOC Psychiatrische Erkrankungen	-	1 (4,5)
Angst	-	1 (4,5)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (22,7)	6 (27,3)
Atemnot	4 (18,2)	3 (13,6)
Respiratorische Insuffizienz	1 (4,5)	1 (4,5)
Akutes Atemversagen	2 (9,1)	2 (9,1)
Hypertrophie der Adenoiden	-	1 (4,5)
Atelektase	1 (4,5)	1 (4,5)
Atemstillstand	1 (4,5)	-
Aspirationspneumonie	1 (4,5)	1 (4,5)
Schlafapnoe-Syndrom	-	1 (4,5)
Hypertrophie der Tonsillen	-	1 (4,5)
SOC = Systemorganklasse (system organ class)		

Tabelle 4-261: Unerwünschte Ereignisse nach maximalem Schweregrad, CL-303

Studie CL-303, Kohorte 2	**Patienten mit Ereignis (%)**
Unerwünschte Ereignisse unabhängig vom CTCAE-Schweregrad	22 (100)
Grad 1 (mild)	4 (18,2)
Grad 2 (moderat)	8 (36,4)
Grad 3 (schwer)	6 (27,3)
Grad 4 (lebensbedrohlich)	3 (13,6)
Grad 5 (tödlich)	1 (4,5)
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events	

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse sind Ereignisse, die ein besonderes Risiko bei der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec darstellen könnten. Die Ereignisse beziehen sich auf die folgenden potenziellen Risiken:

- Hepatotoxizität

- Thrombozytopenie
- Kardiale unerwünschte Ereignisse
- Sensorische Störungen, die ein Hinweis auf eine Ganglionopathie sein könnten

Im Verlauf der Studie sind 53 Ereignisse von besonderem Interesse in 13 Patienten (59,1 %) aufgetreten, die in Tabelle 4-262 gelistet sind.

Tabelle 4-262: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in der Studie CL-303 – weitere Untersuchungen

Studie CL-303	**Patienten mit Ereignis (%)** **N = 22**
Insgesamt	13 (59,1)
Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase	6 (27,3)
Erhöhung der Alanin-Aminotransferase	5 (22,7)
Kontusion	4 (18,2)
Kreatinphosphokinase vom Muscle-Brain Typ im Blut erhöht	2 (9,1)
Erhöhung der Gammaglutamyltransferase	2 (9,1)
Blut im Stuhl	2 (9,1)
Ungewollte Muskelkontraktionen	2 (9,1)
Thrombozytopenie	2 (9,1)
Erhöhung der Transaminasen	2 (9,1)
Ammoniak erhöht	1 (4,5)
Blut im Urin	1 (4,5)
Diastolischer Bluthochdruck	1 (4,5)
Systolischer erniedrigter Blutdruck	1 (4,5)
Extrapyramidale Erkrankung	1 (4,5)
Hämaturie	1 (4,5)
Hydrozephalus	1 (4,5)
Hyporeflexie	1 (4,5)
Hypotonie	1 (4,5)
Lethargie	1 (4,5)
Erniedrigte Thrombozytenzahl	1 (4,5)
Tachykardie	1 (4,5)
Tremor	1 (4,5)

Hepatotoxizität und Thrombozytopenie sind als wichtige identifizierte Risiken in den Risk Management Plan von ZOLGENSMA® aufgenommen.

Für 21 von 22 Patienten (95%) wurden erhöhte Werte im Leberfunktionstest gemessen:

- Bei 7 Patienten wurden unerwünschte Ereignisse der Kategorie „Erhöhung der Transmainassen berichtet.
- 14 Patienten hatten erhöhte Werte im Leberfunktionstest (AST, ALT, Bilirubin und/oder GGT), die nicht als unerwünschte Ereignisse berichtet wurden.

Bei 7 Patienten wurden erhöhte Werte im Leberfunktionstest bereits vor Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec beobachtet. Alle Transaminaseerhöhungen waren transient und nicht von klinischen Symptomen, wie z. B. Gelbsucht, begleitet. Ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Behandlung und Erhöhung der Leberwerte konnte nicht beobachtet werden (Spanne: -7 – ca. 189 Tage nach Dosierung). Die verwendete Dosis an Steroid zur Behandlung war variabel. Für keinen Patienten erfüllten die beobachteten Werte Hy's Law für eine Leberschädigung.

Generell wurde bei den Patienten in der Studie eine temporäre Abnahme der Thrombozytenzahl beobachtet (ca. 1 Woche nach der Behandlung), die nach ca. 2 Wochen wieder zu Normwerten bzw. zu Werten vor Behandlung zurückgekehrt war. Kein Patient wies klinische Symptome, die mit einer Thrombozytopenie assoziiert werden können, auf, wie z. B. Hämatome, Blutungen oder Petechien.

Die Studie CL-303 wurde an 12 unterschiedlichen Zentren in den USA durchgeführt. Alle teilnehmenden Prüfärzte hatten Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit SMA. Der Versorgungsstandard in der Studie entspricht dem Stand der medizinischen Wissenschaft, von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird ausgegangen.

CL-101

Allen Patienten wurde das gesamte berechnete Volumen injiziert, die Infusion wurde nicht unterbrochen. Bei allen Patienten in der Studie CL-101 wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis beobachtet (Tabelle 4-263).

Tabelle 4-263: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen in der Studie CL-101; Übersicht – weitere Untersuchungen

Studie CL-101, Kohorte 2	**Patienten mit Ereignis (%)**
Unerwünschte Ereignisse (UE)	12 (100 %)
Unerwünschtes Ereignis mit möglichem Zusammenhang mit Onasemnogen-Abeparvovec	0 (0 %)
Unerwünschtes Ereignis mit wahrscheinlichem Zusammenhang mit Onasemnogen-Abeparvovec	0 (0 %)
Unerwünschtes Ereignis mit sicherem Zusammenhang mit Onasemnogen-Abeparvovec	3 (25,0 %)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3 oder 4)	10 (83,3 %)

Studie CL-101, Kohorte 2	**Patienten mit Ereignis (%)**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	10 (83,3 %)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	0 (0 %)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten	0 (0 %)
Anzahl an Todesfällen	0 (0 %)
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE = schwerwiegende unerwünschte(s) Ereignis(se); UE = unerwünschte(s) Ereignis(se) Dargestellt sind die während der Studie aufgetretenen Ereignisse, TEAE (treatment-emergent adverse events), definiert als jegliche unerwünschten Ereignisse mit einem Beginn an dem Tag der Onasemnogen-Abeparvovec-Infusion oder später und bis zu dem Zeitpunkt 30 Tage nach der letzten Studienvisite.	

Alle unerwünschten Ereignisse wurden unabhängig davon dokumentiert, ob ein Zusammenhang mit der Studienmedikation angenommen werden konnte oder nicht. Anschließend wurde vom Prüfarzt eine entsprechende Bewertung vorgenommen. Entsprechend dieser Einschätzung bestand in der Regel kein Zusammenhang mit der Studienmedikation (Tabelle 4-263). Bei den unerwünschten Ereignissen, die als mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft wurden, handelt es sich um erhöhte Werte der Transaminasen (SOC Untersuchungen) bei 3 Patienten in Kohorte 2. Bei 2 der drei Patienten handelte es sich bei dem beobachteten Ereignis um eine Erhöhung der Transaminasen vom CTCAE-Schweregrad 1 – 2 („non-serious“), bei einem Patienten um eine Erhöhung, die einem CTCAE-Schweregrad 4 entspricht („serious“). Alle Ereignisse waren entweder mit oder ohne Behandlung im Verlauf der Studie reversibel.

Die Patienten wurde nach Auftreten der ersten Symptome der SMA Typ 1 mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt. Es handelt sich um Säuglinge mit einer schwerwiegenden Erkrankung, die Beobachtung, dass 10 von 12 Kindern in Kohorte 2 (entsprechend 83,3 %) innerhalb von 2 Jahren schwere bzw. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfuhren, entspricht der Erwartung. Ein Behandlungsabbruch ist bei der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec nicht möglich, aber auch ein Abbruch der Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen erfolgte nicht. Es sind keine Todesfälle eingetreten (s. auch Abschnitt 4.2.5.2.2.1).

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die während der Studie beobachtet wurden, waren mit ≥ 50 % Infektion der oberen Atemwege, Erbrechen, Fieber, Pneumonie, Obstipation und verstopfte Nase (Tabelle 4-264).

Tabelle 4-264: Unerwünschte Ereignisse in ≥ 2 Patienten in der Studie CL-101[114] – weitere Untersuchungen

Studie CL-101, Kohorte 2	**Patienten mit Ereignis (%)**
SOC Herzerkrankungen	
Tachykardie	2 (16,7 %)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Erbrechen	8 (66,7 %)
Obstipation	6 (50,0 %)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	5 (41,7 %)
Diarrhö	3 (25,0 %)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Fieber	7 (58,3 %)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Infektion der oberen Atemwege	10 (83,3 %)
Pneumonie	7 (58,3 %)
Enterovirus-Infektion	4 (33,3 %)
Virale Gastroenteritis	5 (41,7 %)
Rhinovirusinfektion	4 (33,3 %)
Otitis media	2 (16,7 %)
Parainfluenzavirus-Infektion	3 (25,0 %)
Bronchiolitis	3 (25,0 %)
Ohrinfektion	2 (16,7 %)
Streptokokken-Pharyngitis	2 (16,7 %)
Pneumonie durch Respiratory syncytial Virus	2 (16,7 %)
Bronchiolitis durch Respiratory syncytial Virus	2 (16,7 %)
Virusbedingte Infektion der oberen Atemwege	3 (25,0 %)
Adenovirus-Infektion	2 (16,7 %)
Konjunktivitis	2 (16,7 %)
Grippe	1 (8,3 %)
Harnwegsinfektion	2 (16,7 %)
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Sturz	3 (25,0 %)
SOC Untersuchungen	

[114] Definition der Ereignisse für die „Overall Safety-Population“, d. h. Ereignisse, die in ≥ 2 Patienten in Kohorte 2 **und** Kohorte 1 aufgetreten sind, in Tabelle 4-264 sind jedoch nur die Ergebnisse der bewertungsrelevanten Kohorte 2 gelistet.

Studie CL-101, Kohorte 2	Patienten mit Ereignis (%)
Erhöhung der Transaminasen	3 (25,0 %)
Positiver Test auf humanen Rhinovirus	3 (25,0 %)
Positiver Test auf Enteroviren	2 (16,7 %)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Dehydration	2 (16,7 %)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Verstopfte Nase	6 (50,0 %)
Husten	5 (41,7 %)
Atelektase	4 (33,3 %)
Respiratorische Insuffizienz	3 (25,0 %)
Rhinorrhö	3 (25,0 %)
Aspirationspneumonie	2 (16,7 %)
Atemnot	2 (16,7 %)
Giemen	2 (16,7 %)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Ausschlag	5 (41,7 %)
Dekubitalgeschwür	2 (16,7 %)
Erythem	1 (8,3 %)
SOC = Systemorganklasse (system organ class)	

Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad

Insgesamt sind in der Studie 237 unerwünschte Ereignisse beobachtet worden (Kohorte 1 und Kohorte 2), 113 davon (48 %) vom Schweregrad 1 (mild). In Kohorte 2 gab es nur einen Patienten und auch nur ein Ereignis des CTCAE-Schweregrads 4. Es handelt sich um einen Patienten mit Anstieg der Transaminasen (s. unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse).

Tabelle 4-265: Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad – weitere Untersuchungen

Studie CL-101, Kohorte 2	Patienten mit Ereignis (%)
Unerwünschte Ereignisse unabhängig vom CTCAE-Schweregrad	12 (100 %)
Grad 1 (mild)	12 (100 %)
Grad 2 (moderat)	11 (91,7 %)
Grad 3 (schwer)	10 (83,3 %)
Grad 4 (lebensbedrohlich)	1 (8,3 %)
Grad 5 (tödlich)	0 (0 %)
≥ Grad 3 (schwer)	10 (83,3 %)

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3 oder 4, Tabelle 4-266) traten in der Studie CL-101 vorwiegend im Bereich Infektionen auf (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen), das häufigste schwerwiegende Ereignis war Pneumonie (58,3 % der Patienten in Kohorte 2). Atemwegsinfektionen sind bei Patienten mit SMA Typ 1 sehr häufig (s. auch Beschreibung der Erkrankung in Modul 3.2), weitere schwere unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 2 Patienten der Kohorte 2 auftraten waren Infektionen der oberen Atemwege, Enterovirus-Infektion, Rhinovirusinfektion, Pneumonie durch Respiratory syncytial Virus, Positiver Test auf Rhinoviren, Atelektase, Respiratorische Insuffizienz, Aspirationspneumnie und Atemnot.

Tabelle 4-266: Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad 3 oder 4 – weitere Untersuchungen

Studie CL-101, Kohorte 2	**Patienten mit Ereignis (%)**
SOC Herzerkrankungen	
Tachykardie	1 (8,3 %)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Erbrechen	1 (8,3 %)
Diarrhö	1 (8,3 %)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Infektion der oberen Atemwege	2 (16,7 %)
Infektion der unteren Atemwege	1 (8,3 %)
Pneumonie	7 (58,3 %)
Enterovirus-Infektion	2 (16,7 %)
Gastroenteritis	1 (8,3 %)
Virale Gastroenteritis	1 (8,3 %)
Rhinovirusinfektion	2 (16,7 %)
Pneumonie durch Parainfluenzavirus	1 (8,3 %)
Bronchiolitis	1 (8,3 %)
Pneumonie viral	1 (8,3 %)
Postoperative Wundinfektion	1 (8,3 %)
Pneumonie durch Respiratory syncytial Virus	2 (16,7 %)
Bronchiolitis durch Respiratory syncytial Virus	1 (8,3 %)
Virusbedingte Infektion der oberen Atemwege	1 (8,3 %)
Adenovirus-Infektion	1 (8,3 %)
Streptokokken-Bakteriämie	1 (8,3 %)
SOC Untersuchungen	
Erhöhung der Transaminasen	1 (8,3 %)

Studie CL-101, Kohorte 2	**Patienten mit Ereignis (%)**
Positiver Test auf humanen Rhinovirus	2 (16,7 %)
Positiver Test auf Enteroviren	1 (8,3 %)
Positiver Test auf Noroviren	1 (8,3 %)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Dehydration	1 (8,3 %)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Atelektase	3 (25,0 %)
Respiratorische Insuffizienz	2 (16,7 %)
Akute respiratorische Insuffizienz	1 (8,3 %)
Aspirationspneumonie	2 (16,7 %)
Atemnot	2 (16,7 %)
Hypoxie	1 (8,3 %)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Dekubitalgeschwür	1 (8,3 %)
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; SOC = Systemorganklasse (system organ class)	

In der Studie CL-101 wurden bei den Patienten (Kohorte 1 und Kohorte 2) insgesamt 60 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) beobachtet, 16 dieser 60 Ereignisse betrafen einen einzigen Patienten. 58 der 60 SUE erfüllten das Kriterium „Hospitalisierung“ für die Einstufung als schwerwiegend.

Die in der Studie CL-101 für Kohorte 2 beobachteten SUE (Tabelle 4-267) entsprechen weitestgehend den schweren unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad ≥ 3. Pneumonie ist das häufigste schwerwiegende Ereignis und weitere SUE, die bei ≥ 2 Patienten aufgetreten sind, sind Infektionen der oberen Atemwege, Enterovirus-Infektion, Rhinovirusinfektion, Parainfluenzavirus-Infektion, Pneumonie durch Respiratory syncytial Virus, Bronchiolitis durch Respiratory syncytial Virus, Adenovirus-Infektion, Positiver Test auf humanen Rhinovirus, Aspirationspneumonie und Atemnot.

Tabelle 4-267: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – weitere Untersuchungen

Studie CL-101, Kohorte 2	**Patienten mit Ereignis (%)**
SOC Herzerkrankungen	
Tachykardie	1 (8,3 %)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Infektion der oberen Atemwege	3 (25,0 %)
Infektion der unteren Atemwege	1 (8,3 %)
Pneumonie	7 (58,3 %)

Enterovirus-Infektion	2 (16,7 %)
Gastroenteritis	1 (8,3 %)
Virale Gastroenteritis	1 (8,3 %)
Rhinovirusinfektion	2 (16,7 %)
Parainfluenzavirus-Infektion	2 (16,7 %)
Pneumonie durch Parainfluenzavirus	1 (8,3 %)
Pneumonie viral	1 (8,3 %)
Postoperative Wundinfektion	1 (8,3 %)
Pneumonie durch Respiratory syncytial Virus	2 (16,7 %)
Bronchiolitis durch Respiratory syncytial Virus	2 (16,7 %)
Virusbedingte Infektion der oberen Atemwege	1 (8,3 %)
Adenovirus-Infektion	2 (16,7 %)
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Femurfraktur	1 (8,3 %)
Blutung nach einem Eingriff	1 (8,3 %)
SOC Untersuchungen	
Erhöhung der Transaminasen	1 (8,3 %)
Positiver Test auf humanen Rhinovirus	2 (16,7 %)
Positiver Test auf Enteroviren	1 (8,3 %)
Positiver Test auf Noroviren	1 (8,3 %)
Verminderung der Sauerstoffsättigung	1 (8,3 %)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Dehydration	1 (8,3 %)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Atelektase	1 (8,3 %)
Aspirationspneumonie	2 (16,7 %)
Atemnot	2 (16,7 %)
SOC = Systemorganklasse (system organ class)	

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Bei 3 Patienten in Kohorte 2 wurden Leberwerterhöhungen betrachtet, die mit der Studienmedikation in Zusammenhang gebracht und als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse eingestuft wurden (Übersicht in Tabelle 4-268). Die beobachteten Erhöhungen der Leberwerte waren klinisch asymptomatisch, d. h. weder Gelbsucht noch Symptome einer eingeschränkten Leberfunktion wurden berichtet. Bei keinem der Patienten war Hy’s Law erfüllt. Alle Ereignisse waren im Verlauf der Studie reversibel.

Tabelle 4-268: Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen

Studie CL-101, Kohorte 2	**Patienten mit Ereignis (%)**	**Ereignisse**	**Einstufung als SUE**	**Grad 1**	**Grad 2**	**Grad 3**	**Grad 4**
SOC Untersuchungen							
Erhöhung der Transaminasen	3	3	1	0	2	0	1
Erhöhung der Aspartat-Aminotransaminase	1	1	0	1	0	0	0
SOC = Systemorganklasse (system organ class); SUE = schwerwiegende unerwünschte(s) Ereignis(se)							

Der Patient in Kohorte 2 mit Grad 4-Erhöhung der Transaminasen zeigte folgende Werte: 35 x ULN für ALT und 37 x ULN für AST. Der Patient wurde mit Prednisolon behandelt, woraufhin sich die Werte normalisierten.

Die Studie CL-101 wurde in einem Studienzentrum mit großer Expertise in der Behandlung der spinalen Muskelatrophie in den USA (Nationwide Children's Hospital in Columbus, Ohio) durchgeführt. Sowohl in den USA als auch in Deutschland ist der Behandlungsstandard hoch, Experten aus beiden Ländern waren an der Erstellung der aktuellen Behandlungsempfehlungen [12, 13] beteiligt. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Zusammenfassung

Onasemnogen-Abeparvovec hat sich in den Studien CL-303 und CL-101 als gut verträglich gezeigt. Mit der Applikation der Studienmedikation zusammenhängend wurde ein Anstieg der Transaminasen beobachtet, der in allen betroffenen Patienten reversibel war. Ein Anstieg der Transaminasen wurde bereits bei dem ersten in die Studie eingeschlossenen Patienten beobachtet. Als Reaktion auf diese Beobachtung wurde das Studienprotokoll angepasst und alle weiteren Patienten prophylaktisch mit Prednisolon vorbehandelt. Eine Erhöhung der Transaminasen-Werte ist das einzige unerwünschte Ereignis, dass in der Fachinformation als „sehr häufig“ angegeben ist [9].

In der Studie CL-101 wurden insgesamt bei 3 Patienten (25,0 %) der Kohorte 2 Ereignisse beobachtet, die als behandlungsassoziiert eingestuft wurden. Bei allen diesen Ereignissen handelt es sich um Anstiege der Transaminasen (ALT und AST[115]), die in einem Fall als schwer bzw. schwerwiegend eingestuft wurden (CTCAE[116] Grad 4). Keines dieser Ereignisse ging mit klinischen Symptomen oder einem relevanten Anstieg des Bilirubin-Wertes einher. Alle Ereignisse waren nach Prednisolon-Behandlung vollständig reversibel. In CL-303 hatten 7 Patienten unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Leberfunktion, für die ein möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation festgestellt wurde: Erhöhung der

[115] ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase
[116] CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

Lebertransaminasen, der Alanin-Aminotransferase, Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase, der Leberfunktion und/ oder der hepatischen Enzyme. Kein Ereignis erfüllte die Kriterien für Hy's Law. Ein Patient wies Erhöhungen der Transaminasespiegel auf ein > 20faches des Normwerts auf, auch diese Erhöhung ging nicht mit einem erhöhten Bilirubinspiegel einher und war durch Behandlung mit Prednisolon vollständig reversibel. Für den Beobachtungszeitraum von 2 Jahren konnten keine relevanten Sicherheitsrisiken identifiziert werden. Die Patienten der Studie CL-101 sind für eine Langzeitbeobachtung von bis zu 15 Jahren in die Studie LT-001 aufgenommen worden, die derzeit noch nicht abgeschlossen ist (Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen in.4.3.2.3.3.10.3).

4.3.2.3.3.10.2 Unerwünschte Ereignisse im natürlichen Verlauf der Erkrankung

Patienten mit SMA Typ 1 leiden an einer sehr schweren Erkrankung. Neben den direkten Effekten der Muskelschwäche (u. a. paradoxe Atmung, Atemnot, gastrointestinale Beschwerden), kommen Begleiterscheinungen wie zum Beispiel eine höhere Anfälligkeit für Infekte (v. a. Atemwegsinfekte), eine erhöhte Aspirationsgefahr, gastrointestinale Beschwerden oder Folgen der Immobilität (z. B. Dekubitalgeschwür) hinzu. Darüber hinaus handelt es sich bei den Patienten der Zielpopulation um sehr kleine Kinder, d. h. eine zusätzlich vulnerable Patientenpopulation. Hospitalisierungen sind häufig. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind erwartungsgemäß ebenfalls sehr häufig und werden bei nahezu jedem Patienten beobachtet.

Vergleich von CL-101 und CL-303 mit den Daten der Studien PNCR und NeuroNEXT

In den Publikationen der Studien zum natürlichen Verlauf (PNCR, NeuroNEXT) sind keine unerwünschten Ereignisse berichtet, die mit der Studie in Zusammenhang gebracht wurden [3, 22, 23]. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren solche, die mit dem Respirationstrakt in Zusammenhang stehen, gastrointestinale Störungen, sowie Ereignisse im Kontext von operativen Eingriffen [3]. Alle diese Ereignisse wurden entweder mit der Erkrankung oder mit geplanten Krankenhausaufenthalten assoziiert.

Bei der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec treten Erhöhungen der Leberwerte (Transaminasen) häufiger auf als ohne Behandlung. Diese Ereignisse sind im natürlichen Verlauf der Erkrankung nicht berichtet, sie werden als behandlungsassoziiert eingestuft und stellen keine auch ohne Intervention bei diesem Patientenkollektiv erwarteten Ereignisse dar. Durch Behandlung mit Prednisolon waren die Ereignisse vollständig reversibel.

Vergleich der Ergebnisse aus CL-101 und CL-303 mit den Daten aus der ENDEAR-Studie (Sensitivitätsanalyse)

Tabelle 4-269: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse/Sicherheit“ in der Studie ENDEAR

Studie	Operationalisierung
ENDEAR	Alle erfassten UEs wurden nach Systemorganklasse gemäß MedDRA (Version 16.1) kodiert. Die Erfassung der Anzahl und des Anteils von UEs erfolgte während des gesamten Studienzeitraums [104].

Tabelle 4-270: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen in den Studien CL-101 und ENDEAR(BSC); Übersicht – weitere Untersuchungen

Unerwünschte Ereignisse, Übersicht	Patienten mit Ereignis (%)	
	Studie CL-101, Kohorte 2, N = 12	ENDEAR (BSC), N = 41, Safety-Population
Unerwünschte Ereignisse (UE)	12 (100 %)	40 (97,6 %)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3 oder 4)	10 (83,3 %)	33 (80,5 %)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	10 (83,3 %)	39 (95,1 %)
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE = schwerwiegende unerwünschte(s) Ereignis(se); UE = unerwünschte(s) Ereignis(se)		

Tabelle 4-271: Effektschätzer für „Unerwünschte Ereignisse“ in der Studie CL-101 im Vergleich zu ENDEAR(BSC)

Unerwünschte Ereignisse	CL-101 N = 12	ENDEAR (BSC) N = 41, Safety-Population
Unerwünschte Ereignisse		
Patienten mit Ereignis	12 (100 %)	40 (97,6 %)
Relatives Risiko (RR)	0,997 [0,882; 1,128]	
Odds Ratio (OR)	0,926 [0,035; 24,19]	
Risikodifferenz (RD)	-0,0027 [-0,1214; 0,1159]	
p-Wert[a]	0,9631	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3 und 4)		
Patienten mit Ereignis	10 (83,3 %)	33 (80,5 %)
Relatives Risiko (RR)	1,035 [0,771; 1,390]	
Odds Ratio (OR)	1,212 [0,221; 6,658]	
Risikodifferenz (RD)	0,0285 [-0,2148; 0,2717]	
p-Wert[b]	1,000	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse SUE		
Patienten mit Ereignis	10 (83,3 %)	39 (95,1 %)

Unerwünschte Ereignisse	**CL-101** **N = 12**	**ENDEAR (BSC)** **N = 41, Safety-Population**
Relatives Risiko (RR)	0,876 [0,674; 1,139]	
Odds Ratio (OR)	0,256 [0,032; 2,051]	
Risikodifferenz (RD)	-0,118 [-0,339; 0,103]	
p-Wert[b]	0,2713	
[a]Berechnet mit einem Chi^2-Test, da der exakte Test nach Fisher kein verwertbares Ergebnis ergab. Eine alternative Berechnung mittels csz-Methodik ergibt einen p-Wert von 0,7345. [b]Berechnet mit einem exakten Test (Fisher's exakter Test)		

Im Gegensatz zu den Studien PNCR und NeuroNEXT, die prospektiv den natürlichen Verlauf der Erkrankung erheben, handelt es sich bei der Studie ENDEAR um eine randomisierte, kontrollierte Phase-III-Zulassungsstudie, in der die unerwünschten Ereignisse nach MedDRA kodiert und vergleichbar zu CL-101 erhoben sind. Auch in der BSC-Gruppe der Studie ENDEAR traten bei fast allen Patienten unerwünschte Ereignisse auf. Die relativen Risiken liegen nahe bei 1 und die Unterschiede sind allesamt nicht statistisch signifikant.

In den Zulassungsstudien zu Nusinersen waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse Infektionen der oberen Atemwege, Atemnot, Pneumonie, Atemversagen, Atelektase, akutes Atemversagen, virale Infektionen der oberen Atemwege, Abnahme der Sauerstoffsättigung, Husten, Fieber, Obstipation, Erbrechen, gastroösophageale Refluxerkrankung und Schluckbeschwerden [108]. Das beschriebene Spektrum an Ereignissen ist in guter Übereinstimmung mit dem Bild, das für Säuglinge mit SMA Typ 1 erwartet wird und auch in guter Übereinstimmung mit den häufigsten Ereignissen, die in der Studie CL-101 beobachtet wurden.

Tabelle 4-272: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen in den Studien CL-101 und ENDEAR(BSC); Übersicht – weitere Untersuchungen

Unerwünschte Ereignisse, Übersicht	**Patienten mit Ereignis (%)**	
	Studie CL-303, N = 22	**ENDEAR(BSC), N = 41, Safety-Population**
Unerwünschte Ereignisse (UE)	22 (100 %)	40 (97,6 %)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3 oder 4)	10 (45,5 %)	33 (80,5 %)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	10 (45,5 %)	39 (95,1 %)
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE = schwerwiegende unerwünschte(s) Ereignis(se); UE = unerwünschte(s) Ereignis(se)		

Tabelle 4-273: Effektschätzer für „Unerwünschte Ereignisse“ in der Studie CL-303 im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung

Unerwünschte Ereignisse	**RR**	**OR**	**RD**	**p-Wert[a]**
Vergleich	**Ergebnisse**			
	Unerwünschte Ereignisse (UE)			
CL-303 vs. ENDEAR(BSC)	1,014 [0,9325; 1,104]	1,667 [0,06515; 42,63]	0,0140 [-0,0679, 0,0958]	0,7551[b]
	Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3 oder 4)			
CL-303 vs. ENDEAR(BSC)	0,5647 [0,3488; 0,9144]	0,202 [0,06457; 0,632]	-0,3503 [-0,5912; -0,1095]	0,0094
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)			
CL-303 vs. ENDEAR(BSC)	0,4779 [0,3008; 0,7592]	0,04274 [0,008205; 0,2226]	-0,4967 [-0,7149; -0,2784]	< 0,001

[a]p-Wert berechnet mittels einem exakten Test (Fisher’s exakter Test)

[b]Der exakte Test nach Fischer ergab kein verwertbares Ergebnis. Der hier angegebene p-Wert wurde mit einem Chi2-Test berechnet. Ein Chi2-Test ist für die geringe Anzahl an Ereignissen pro Zelle möglicherweise kein geeigneter Test, eine alternative Berechnung mittels csz-Methodik ergibt einen p-Wert von 0,5681.

Unerwünschte Ereignisse sind in den Kohortenstudien PNCR und NeuroNEXT nicht systematisch erfasst, so dass kein entsprechender Vergleich durchgeführt werden konnte. Ergebnisse der Studie ENDEAR zeigen, dass bei Patienten mit SMA Typ 1 hohe Raten unerwünschter Ereignisse beobachtet werden, auch wenn – und gerade – wenn die Patienten nicht behandelt werden. In Bezug auf schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, sind die Raten in der Studie CL-303 niedriger als in der BSC-Gruppe der ENDEAR-Studie.

Tabelle 4-274: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen in den Studien CL-303+CL-101 (gepoolt) und ENDEAR(BSC); Übersicht – weitere Untersuchungen

Unerwünschte Ereignisse, Übersicht	**Patienten mit Ereignis (%)**	
	Studien CL-303+CL-101, gepoolt, N = 34	**ENDEAR(BSC), N = 41, Safety-Population**
Unerwünschte Ereignisse (UE)	34 (100 %)	40 (97,6 %)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3 oder 4)	20 (58,8 %)	33 (80,5 %)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	20 (58,8 %)	39 (95,1 %)
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE = schwerwiegende unerwünschte(s) Ereignis(se); UE = unerwünschte(s) Ereignis(se)		

Tabelle 4-275: Effektschätzer für „Unerwünschte Ereignisse“ in der Studie CL-303 im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung

Unerwünschte Ereignisse	**RR**	**OR**	**RD**	**p-Wert[a]**
Vergleich	**Ergebnisse**			
	Unerwünschte Ereignisse (UE)			
CL-303+CL-101 vs. ENDEAR(BSC)	1,022 [0,9526; 1,097]	2,556 [0,1008; 64,78]	0,0214 [-0,0471, 0,0900]	0,5561[b]
	Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3 oder 4)			
CL-303+CL-101 vs. ENDEAR(BSC)	0,7308 [0,5312; 1,006]	0,3463 [0,1235; 0,9711]	-0,2166 [-0,4218; -0,01151]	0,0464
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)			
CL-303+CL-101 vs. ENDEAR(BSC)	0,6184 [0,4629; 0,8262]	0,07326 [0,01514; 0,3545]	-0,3630 [-0,5411; -0,1849]	< 0,001

[a]p-Wert berechnet mittels einem exakten Test (Fisher’s exakter Test)

[b]Der exakte Test nach Fischer ergab kein verwertbares Ergebnis. Der hier angegebene p-Wert wurde mit einem Chi^2-Test berechnet. Ein Chi^2-Test ist für die geringe Anzahl an Ereignissen pro Zelle möglicherweise kein geeigneter Test, eine alternative Berechnung mittels csz-Methodik ergibt einen p-Wert von 0,5155.

Unerwünschte Ereignisse sind in den Kohortenstudien PNCR und NeuroNEXT nicht systematisch erfasst, so dass kein entsprechender Vergleich durchgeführt werden konnte. Ergebnisse der Studie ENDEAR(BSC) zeigen, dass bei Patienten mit SMA Typ 1 hohe Raten unerwünschter Ereignisse beobachtet werden, auch wenn bzw. auch gerade dann, wenn die Patienten nicht behandelt werden. In Bezug auf schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, sind die Raten in den Studien CL-303 und CL-101 niedriger als in der BSC-Gruppe der ENDEAR-Studie.

4.3.2.3.3.10.3 Unerwünschte Ereignisse/Sicherheit - Ergebnisse aus LT-001 und aus laufenden Studien aus dem Phase-III-Studienprogramm

Tabelle 4-276: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse/Sicherheit“ – laufende Studien

Studie	**Operationalisierung**
LT-001, CL-304 und CL-302	Alle unerwünschten Ereignisse wurden vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Studienvisite besammelt. TEAE („treatment-emergent adverse events“) waren definiert als solche, die nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec bis zu 30 Tage nach der letzten Studienvisite auftraten. Wenn nicht explizit angegeben, handelt es sich bei den dargestellten unerwünschten Ereignissen um TEAE. Bei unerwünschten Ereignissen nach Schweregrad wird zwischen schwerwiegenden (SUE, „serious adverse events“) und schweren (CTCAE Grad 3 und 4) differenziert. In LT-001 wurden nur schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Gentherapie, Erhöhungen von Leberenzymen, Auftreten von Malignitäten oder hämatologischen Erkrankungen, Auftreten neuer neurologischer oder autoimmuner Erkrankungen oder Exazerbationen von existierenden neurologischen oder autoimmunen Erkrankungen) dokumentiert.

Studie	Operationalisierung
	In den Studien CL-304 und CL-302 waren unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse solche, die auf Hepatotoxizität, Thrombozytopenie, kardiale unerwünschte Ereignisse, sowie auf eine Ganglionopathie hinweisen können.

LT-001

Tabelle 4-277: Mittleres Alter der Patienten zum 31. Dezember 2019 in LT-001

LT-001	Kohorte 2 N = 10	Kohorte 1 N = 3	Gesamt N = 13
Alter			
Monate (Min – Max)	57,2 (51,3 – 67,5)	72,3 (71,0 – 74,6)	60,7 (51,3 – 74,6)
Jahre (Min – Max)	4,8 (4,3 – 5,6)	6,0 (5,9 – 6,2)	5,1 (4,3 – 6,2)
Zeit seit Behandlung			
Monate (Min – Max)	54,3 (49,2 – 61,9)	66,0 (64,2 – 68,6)	57,0 (49,2 – 68,6)
Jahre (Min – Max)	4,5 (4,1 – 5,2)	5,5 (5,4 – 5,7)	4,8 (4,1 – 5,7)

Von Beginn der Langzeitstudie bis zum Datenschnitt vom 31. Dezember 2019 sind in Kohorte 2 bei der 70 % der Patienten (7 von 10) unerwünschte Ereignisse aufgetreten. Für keines der beobachteten Ereignisse wurde ein Zusammenhang mit der Studienmedikation angenommen. Keiner der Patienten ist verstorben. Für diese Patienten waren schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bereits im September 2018 aufgetreten. Die beobachten SUE umfassten in beiden Kohorten Pneumonie, Atemnot, akutes oder chronisches Atemversagen, Herzstillstand, Gastroenteritis, Hypoglykämie und Dehydration. Keines dieser SUE wurde als mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft. Die schwerwiegenden und schweren unerwünschten Ereignisse in Kohorte 2 sind in Tabelle 4-279 nach SOC (system organ class) und PT (preferred term) gelistet.

Tabelle 4-278: Unerwünschte Ereignisse in LT-001 bis zum 31. Dezember 2019 (Übersicht)

Studie LT-001 31. Dezember 2019	Patienten mit Ereignis (%)	
	N = 13 (alle Patienten)	N = 10 (Kohorte 2)
Unerwünschte Ereignisse (UE)	8 (61,5)	7 (70 %)
Unerwünschtes Ereignis mit möglichem, wahrscheinlichem oder sicherem Zusammenhang mit Onasemnogen-Abeparvovec	0	0
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3 oder höher)	8 (61,5)	7 (70 %)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	8 (61,5)	7 (70 %)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	0	0
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten	0	0
Anzahl an Todesfällen	0	0

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE = schwerwiegende unerwünschte(s) Ereignis(se); UE = unerwünschte(s) Ereignis(se)

Tabelle 4-279: Schwerwiegende und schwere unerwünschte Ereignisse der Studie LT-001, Kohorte 2 (Datenschnitt 31. Dezember 2019) – weitere Untersuchungen

Studie LT-001, Kohorte 2 31. Dezember 2019	**Patienten mit Ereignis, n (%) N = 10**	
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3 und 4)
Insgesamt	7 (70 %)	7 (70 %)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	1 (10,0)	1 (10,0)
Pneumatosis intestinalis	1 (10,0)	1 (10,0)
Erbrechen	1 (10,0)	1 (10,0)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (60,0)	6 (60,0)
Bronchiolitis	2 (20,0)	2 (20,0)
Bronchitis	1 (10,0)	1 (10,0)
Gastroenteritis	1 (10,0)	1 (10,0)
Virale Gastroenteritis	1 (10,0)	1 (10,0)
Osteomyelitis	1 (10,0)	1 (10,0)
Pneumonie	3 (30,0)	3 (30,0)
Bakterielle Pneumonie	1 (10,0)	1 (10,0)
Virale Pneumonie	1 (10,0)	1 (10,0)
Harnwegsinfektion	1 (10,0)	1 (10,0)
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (10,0)	1 (10,0)
Wunde	1 (10,0)	1 (10,0)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (40,0)	4 (40,0)
Dehydration	3 (30,0)	3 (30,0)
Hypoglykämie	1 (10,0)	1 (10,0)
Ketoazidose	1 (10,0)	1 (10,0)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (10,0)	1 (10,0)
Skoliose	1 (10,0)	1 (10,0)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (30,0)	3 (30,0)
Akutes Atemversagen	3 (30,0)	3 (30,0)
Dyspnoe	1 (10,0)	1 (10,0)
Atemnot	1 (10,0)	1 (10,0)

Studie LT-001, Kohorte 2 **31. Dezember 2019**	**Patienten mit Ereignis, n (%)** **N = 10**	
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3 und 4)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (10,0)	1 (10,0)
Dekubitalgeschwür	1 (10,0)	1 (10,0)
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; SOC = Systemorganklasse (system organ class); SUE = schwerwiegende unerwünschte(s) Ereignis(se)		

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden in der Studie LT-001 nicht berichtet. Im Besonderen Ereignisse im Zusammenhang mit einer Erhöhung von Leberenzymen oder hämatologischen Parametern sind nicht aufgetreten.

CL-304

Tabelle 4-280: Unerwünschte Ereignisse in der Studie CL-304 bis zum 31. Dezember 2019

Studie CL-304, CL-302 **Stand: 31. Dezember 2019**	**CL-304**		
	Kohorte 1 **2 *SMN2*-Kopien** **N = 14**	**Kohorte 2** **3 *SMN2*-Kopien** **N = 15**	**4 *SMN2*-Kopien** **N = 1**
	Patienten mit Ereignis (%)		
Unerwünschte Ereignisse (UE)	14 (100)	15 (100)	1 (100)
Unerwünschtes Ereignis mit möglichem, wahrscheinlichem oder sicherem Zusammenhang mit Onasemnogen-Abeparvovec	10 (71,4)	7 (46,7)	0
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3 oder 4)	4 (28,0)	2 (13,3)	0
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	4 (28,0)	2 (13,3)	0
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	0	0	0
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten	0	0	0
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE = schwerwiegende unerwünschte(s) Ereignis(se); UE = unerwünschte(s) Ereignis(se)			

Tabelle 4-281: Unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 2 Patienten aufgetreten sind, Studie CL-304 – weitere Untersuchungen

Studie CL-304 **Datenschnitt 31. Dezember 2019**	**Kohorte 1** **2 *SMN2*-Kopien** **N = 14**	**Kohorte 2** **3 *SMN2*-Kopien** **N = 15**
	Patienten mit Ereignis (%)	
Insgesamt	14 (100)	15 (100)

Studie CL-304 **Datenschnitt 31. Dezember 2019**	**Kohorte 1** **2 *SMN2*-Kopien** **N = 14**	**Kohorte 2** **3 *SMN2*-Kopien** **N = 15**
	Patienten mit Ereignis (%)	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Obstipation	4 (28,6)	1 (6,7)
Diarrhö	3 (21,4)	1 (6,7)
Erbrechen	3 (21,4)	1 (6,7)
Gastroösophageale Refluxkrankheit	2 (14,3)	3 (20,0)
Zahnen	1 (7,1)	3 (30,0)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Fieber	5 (35,7)	4 (26,7)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Infektion der oberen Atemwege	4 (28,6)	3 (20,0)
Virale Infektion der oberen Atemwege	3 (21,4)	1 (6,7)
Nasopharyngitis	2 (14,3)	3 (20,0)
Gastroenteritis	0	2 (13,3)
SOC Untersuchungen		
Erhöhung der Transaminasen	2 (14,3)	1 (6,7)
Erhöhung des Leberfunktionstest	0	2 (13,3)
Troponin erhöht	1 (7,1)	2 (13,3)
SOC Erkrankungen des Nervensystems		
Ungewollte Muskelkontraktionen	3 (21,4)	1 (6,7)
Areflexie	2 (14,3)	0
Hypotonie	2 (14,3)	1 (6,7)
Tremor	2 (14,3)	0
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Husten	1 (7,1)	3 (20,0)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Ausschlag	2 (14,3)	1 (6,7)
Windeldermatitis	0	3 (20,0)
SOC = Systemorganklasse (system organ class)		

Kein Patient hatte ein unerwünschtes Ereignis, das einen Studienabbruch oder den Tod zur Folge hatte. Ereignisse, für die ein Zusammenhang mit der Onasemnogen-Abeparvovec-Behandlung nicht ausgeschlossen wurde, sind in der folgenden Tabelle 4-282 gelistet.

Tabelle 4-282: Unerwünschte Ereignisse mit möglichem Zusammenhang mit der Studienmedikation in der Studie CL-304 (Datenschnitt 31. Dezember 2019) – weitere Untersuchungen

Studie CL-304 **Datenschnitt 31. Dezember 2019**	**Kohorte 1** **2 *SMN2*-Kopien** **N = 14**	**Kohorte 2** **3 *SMN2*-Kopien** **N = 15**
	Patienten mit Ereignis (%)	
Insgesamt	10 (71,7)	7 (46,7)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Thrombozytopenie	1 (7,1)	0
Eisenmangelanämie	0	1 (6,7)
SOC Endokrine Erkrankungen		
Cushingoid	0	1 (6,7)
SOC Augenerkrankungen		
Augenfluss	1 (7,1)	0
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Erbrechen	3 (21,4)	1 (6,7)
Verstopfung	1 (7,1)	0
Diarrhö	1 (7,1)	0
Dysphagie	1 (7,1)	0
Gastroösophageale Refluxkrankheit	1 (7,1)	2 (13,3)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Unwohlsein	1 (7,1)	0
Fieber	0	1 (6,7)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Nasopharyngitis	0	1 (6,7)
SOC Untersuchungen		
Erhöhung der Transaminasen	2 (14,3)	1 (6,7)
Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase	1 (7,1)	0
Erhöhung der Alanin-Aminotransferase	1 (7,1)	0
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	1 (7,1)	0
Kreatinphosphokinase vom Muscle-Brain Typ im Blut erhöht	0	1 (6,7)
Thrombozytenzahl erniedrigt	1 (7,1)	0
Thrombozytenzahl erhöht	1 (7,1)	1 (6,7)
Erhöhtes Troponin	1 (7,1)	2 (13,3)
Erhöhung des Leberfunktionstests	0	2 (13,3)

Studie CL-304 **Datenschnitt 31. Dezember 2019**	**Kohorte 1** **2 *SMN2*-Kopien** **N = 14**	**Kohorte 2** **3 *SMN2*-Kopien** **N = 15**
	Patienten mit Ereignis (%)	
Leberenzyme erhöht	0	1 (6,7)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Schlecht essender Säugling	0	1 (6,7)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Mangelhaftes Wachstum	0	1 (6,7)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Husten	0	1 (6,7 %)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Ausschlag	2 (14,3)	1 (6,7 %)
Windeldermatitis	0	1 (6,7 %)
Lipohypertrophie	0	1 (6,7 %)
makulöser Ausschlag	0	1 (6,7 %)
SOC = Systemorganklasse (system organ class)		

Tabelle 4-283: Schwerwiegende und schwere unerwünschte Ereignisse in der Studie CL-304 (Datenschnitt 8. Dezember 2019) – weitere Untersuchungen

Studie CL-304 **31. Dezember 2019**	**Kohorte 1; 2 *SMN2*-Kopien** **N = 14**		**Kohorte 2; 3 *SMN2*-Kopien** **N = 15**	
	Patienten mit Ereignis (%)			
	Schwer-wiegende UE	**UE Grad 3 und 4**	**Schwer-wiegende UE**	**UE Grad 3 und 4**
Insgesamt	4 (28,6)	4 (28,6)	2 (13,3)	2 (13,3)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (7,1)	1 (7,1)	0	0
Leistenbruch	1 (7,1)	1 (7,1)	0	0
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (14,3)	2 (14,3)	1 (6,7)	0
Krupp infektiös	1 (7,1)	1 (7,1)	0	0
Pyelonephritis	1 (7,1)	1 (7,1)	0	0
Pharyngitis	0	0	1 (6,7)	0
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (7,1)	1 (7,1)	0	0
Hypercalcämie	1 (7,1)	1 (7,1)	0	0
SOC Untersuchungen	0	0	0	1 (6,7)

Studie CL-304 **31. Dezember 2019**	**Kohorte 1; 2 *SMN2*-Kopien** **N = 14**		**Kohorte 2; 3 *SMN2*-Kopien** **N = 15**	
	Patienten mit Ereignis (%)			
	Schwer-wiegende UE	**UE Grad 3 und 4**	**Schwer-wiegende UE**	**UE Grad 3 und 4**
Leberenzyme erhöht	0	0	0	1 (6,7)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	0	0	1 (6,7)	0
Lethargie	0	0	1 (6,7)	0
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0	0	0	1 (6,7)
Genitaler Ausschlag	0	0	0	1 (6,7)
SOC = Systemorganklasse (system organ class); UE = unerwünschte(s) Ereignis(se)				

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse sind Ereignisse, die ein besonderes Risiko bei der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec darstellen könnten. Die Ereignisse beziehen sich auf die folgenden potenziellen Risiken:

- Hepatotoxizität
- Thrombozytopenie
- Kardiale unerwünschte Ereignisse
- Sensorische Störungen, die ein Hinweis auf eine Ganglionopathie sein könnten

Tabelle 4-284: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in der Studie CL-304 (Datenschnitt 31. Dezember 2019) – weitere Untersuchungen

Studie CL-304 **31. Dezember 2019**	**Kohorte 1** **2 *SMN2*-Kopien** **N = 14**	**Kohorte 2** **3 *SMN2*-Kopien** **N = 15**
	Patienten mit Ereignis (%)	
Unerwünschte Ereignisse aus dem Bereich Hepatotoxizität	3 (21,4 %)	4 (26,7 %)
Erhöhung der Transaminasen	2 (14,3)	1 (6,7)
Erhöhung der Alanin-Aminotransferase	1 (7,1)	0
Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase	1 (7,1)	0
Leberfunktionstest erhöht	0	2 (13,3)
Leberenzyme erhöht	0	1 (6,7)
Unerwünschte Ereignisse aus dem Bereich Thrombozytopenie	3 (21,4 %)	2 (13,3)
Thrombozytopenie	1 (7,1)	0

Studie CL-304 **31. Dezember 2019**	**Kohorte 1** **2 *SMN2*-Kopien** **N = 14**	**Kohorte 2** **3 *SMN2*-Kopien** **N = 15**
	Patienten mit Ereignis (%)	
Blauer Fleck an der Gefäßpunkturstelle	1 (7,1)	0
Thrombozytenzahl erniedrigt	1 (7,1)	0
Haematemesis	0	1 (6,7)
Kontusion	0	1 (6,7)
Kardiale unerwünschte Ereignisse	2 (14,3)	2 (13,3)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	1 (7,1)	0
Kreatinphosphokinase vom Muscle-Brain Typ im Blut erhöht	1 (7,1)	2 (13,3)
Troponin erhöht	0	1 (6,7)
Ereignisse mit dem Potenzial sensorische Störungen anzuzeigen, die auf eine Ganglionopathie hinweisen	6 (42,9)	3 (20,0)
Ungewollte Muskelkontraktionen	2 (21,4)	1 (7,1)
Areflexie	2 (14,3)	0
Hypotonie	2 (14,3)	1 (7,1)
Tremor	2 (14,3)	0
Hypertonie	1 (7,1)	0
Hypokinesie	1 (7,1)	0
Hyporeflexie	1 (7,1)	0
Lethargie	0	1 (6,7)

Hepatotoxizität und Thrombozytopenie sind als wichtige identifizierte Risiken in den Risk Management Plan von ZOLGENSMA® aufgenommen.

26 der 30 Patienten in CL-304 (87 %) wiesen im Leberfunktionstest erhöhte Werte auf:

- Für 7 Patienten wurden unerwünschte Ereignisse der Kategorie „Erhöhung der Transaminasen“ berichtet.
- Einer dieser Patienten hatte keine berichteten Auffälligkeiten im Laborergebnis
- Bei 19 Patienten wurden im Leberfunktionstest Erhöhungen von AST, ALT, Bilirubin und/oder GGT festgestellt, die nicht als unerwünschtes Ereignis berichtet wurden.

Bei 24 Patienten wurden bereits vor Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec erhöhte Werte im Leberfunktionstest gemessen. Alle Transaminaseerhöhungen waren sowohl transient als auch nicht von klinischen Symptomen wie z. B. Gelbsucht begleitet. Ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Behandlung und Erhöhung der Leberwerte konnte nicht beobachtet werden (Spanne: -21 bis ca. 270 Tage nach Dosierung). Die verwendete Dosis an Steroid zur

Behandlung war variabel. Für keinen Patienten erfüllten die beobachteten Werte Hy's Law für eine Leberschädigung.

Kein Patient mit einem unerwünschten Ereignis mit Bezug zur Thrombozytenzahl wies einen Wert von < 75.000 (CTCAE Grade 1), ein Wert von < 75.000 wurde auch durch Review der Laborwerte nicht beobachtet.

CL-302

Tabelle 4-285: Unerwünschte Ereignisse in CL-302 bis zum 8. Dezember 2019 (Übersicht)

Studie CL-302 **Stand: 31. Dezember 2019**	**Safety-Population, N = 33** **Patienten mit Ereignis (%)**
Unerwünschte Ereignisse (UE)	32 (97,0)
Unerwünschtes Ereignis mit möglichem, wahrscheinlichem oder sicherem Zusammenhang mit Onasemnogen-Abeparvovec	24 (72,7)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3 oder höher)	13 (39,4)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	19 (57,6)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	0[a]
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten	1 (3,0)[a]
[a]In der Studie CL-302 ist ein Patient aufgrund eines unerwünschten Ereignisses mit Todesfolge (Atemnot und Leukenzephalopathie) aus der Studie ausgeschieden. CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE = schwerwiegende unerwünschte(s) Ereignis(se); UE = unerwünschte(s) Ereignis(se)	

Tabelle 4-286: Unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 2 Patienten aufgetreten sind, Studie CL-302 – weitere Untersuchungen

Studie CL-302 **Finaler Datenschnitt 31. Dezember 2019**	**Patienten mit Ereignis (%)** **N = 33**
Insgesamt	32 (97,0)
SOC Herzerkrankungen	
Tachykardie	2 (6,1)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Erbrechen	8 (24,2)
Obstipation	4 (12,1)
Diarrhö	4 (12,1)
Gastroösophageale Refluxkrankheit	3 (9,1)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Fieber	19 (57,6)
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	
Hypertransaminasämie	9 (27,3)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	

Studie CL-302 **Finaler Datenschnitt 31. Dezember 2019**	**Patienten mit Ereignis (%)** **N = 33**
Infektion der oberen Atemwege	8 (24,2)
Infektion der Atemwege	6 (18,2)
Gastroenteritis	5 (15,2)
Pneumonie	4 (12,1)
Ohreninfektion	3 (9,1)
Harnwegsinfektion	3 (9,1)
Bronchiolitis	2 (6,1)
Candida Infektion	2 (6,1)
Impetigo	2 (6,1)
Infektion der unteren Atemwege	2 (6,1)
SOC Untersuchungen	
Erhöhung der Transaminasen	4 (12,1)
Erhöhung der Alanin-Aminotransferase	2 (6,1)
Erniedrigte Sauerstoffsättigung	2 (6,1)
SOC Psychiatrische Erkrankungen	
Reizbarkeit	2 (6,1)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Husten	4 (12,1)
Hypoxie	2 (6,1)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Erythem	2 (6,1)
SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe	
Gastrostomie	2 (6,1)
SOC Gefäßerkrankungen	
Bluthochdruck	4 (12,1)
SOC = Systemorganklasse (system organ class)	

Ereignisse, für die ein Zusammenhang mit der Onasemnogen-Abeparvovec-Behandlung nicht ausgeschlossen wurde, sind in der folgenden Tabelle 4-287 gelistet.

Tabelle 4-287: Unerwünschte Ereignisse mit möglichem Zusammenhang mit der Studienmedikation in der Studie CL-302 (Datenschnitt 31. Dezember 2019) – weitere Untersuchungen

Studie CL-302	**Patienten mit Ereignis (%)** **N = 33**
Insgesamt	24 (72,7)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Thrombozytopenie	1 (3,0)
SOC Herzerkrankungen	
Tachykardie	1 (3,0)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Erbrechen	3 (9,1)
Obstipation	1 (3,0)
Duodenalulcer	1 (3,0)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	1 (3,0)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Fieber	3 (9,1)
Weinen	1 (3,0)
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	
Erhöhung der Transaminasen im Blut	8 (24,2)
Hepatische Steatose	1 (3,0)
SOC Infektionen und Infestationen	
Gastroenteritis	2 (6,1)
Dermatitis infiziert	1 (3,0)
Rhinovirus Infektion	1 (3,0)
Virale Infektion	1 (3,0)
SOC Untersuchungen	
Erhöhung der Transaminasen	4 (12,1)
Erhöhung der Alanin-Aminotransferase	2 (6,1)
Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase	1 (3,0)
Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Blut	1 (3,0)
Gerinnungstest anomal	1 (3,0)
Erhöhung der Gammaglutamyltransferase	1 (3,0)
Leberenzyme erhöht	1 (3,0)
Thrombozytenzahl erhöht	1 (3,0)
Weiße Blutzellenzahl anomal	1 (3,0)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	

Studie CL-302	**Patienten mit Ereignis (%)** **N = 33**
Verminderter Appetit	1 (3,0)
Fütterungsstörung	1 (3,0)
Hypernatriämie	1 (3,0)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	
Krampfanfall	1 (3,0)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Erythem	1 (3,0)
Ausschlag	1 (3,0)
SOC Gefäßerkrankungen	
Bluthockdruck	1 (3,0)
SOC = Systemorganklasse (system organ class)	

In der folgenden Tabelle 4-288 sind die schwerwiegenden und schweren unerwünschten Ereignisse, die bis zum 31. Dezember 2019 in der Studie CL-302 aufgetreten sind, nach SOC und PT gelistet.

Tabelle 4-288: Schwerwiegende und schwere unerwünschte Ereignisse in der Studie CL-302 (Datenschnitt 31. Dezember 2019) – weitere Untersuchungen

Studie CL-302	**Patienten mit Ereignis (%)** **N = 33**	
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	**Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3 und 4)**
Insgesamt	19 (57,6)	13 (39,4)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (3,0)	1 (3,0)
Thrombozytopenie	1 (3,0)	1 (3,0)
SOC Herzerkrankungen	-	1 (3,0)
Bradykardie	-	1 (3,0)
Tachykardie	-	1 (3,0)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (6,1)	-
Erbrechen	1 (3,0)	-
Duodenalulcer	1 (3,0)	-
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (6,1)	1 (3,0)
Fieber	2 (6,1)	1 (3,0)
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	1 (3,0)	-
Erhöhung der Transaminasen im Blut	1 (3,0)	-

Studie CL-302	**Patienten mit Ereignis (%)** **N = 33**	
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	**Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3 und 4)**
SOC Infektionen und Infestationen	14 (42,4)	7 (21,2)
Pneumonie	4 (12,1)	1 (3,0)
Atemwegsinfektion	3 (9,1)	2 (6,1)
Bronchiolitis	2 (6,1)	-
Gastroenteritis	2 (6,1)	2 (6,1)
Infektion der oberen Atemwege	2 (6,1)	2 (6,1)
Exanthema subitum	1 (3,0)	-
Infektion der unteren Atemwege	1 (3,0)	-
Nasopharyngitis	1 (3,0)	-
Respiratory syncytial Virus-Infektion	1 (3,0)	1 (3,0)
Rhinitis	1 (3,0)	-
Rhinovirus-Infektion	1 (3,0)	1 (3,0)
Harnwegsinfektion	1 (3,0)	-
Virale Infektion	1 (3,0)	1 (3,0)
SOC Untersuchungen	2 (6,1)	2 (6,1)
Erhöhung der Alanin-Aminotransferase	1 (3,0)	1 (3,0)
Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Blut	-	1 (3,0)
Phosphor im Blut erniedrigt	-	1 (3,0)
Gerinnungstest anomal	1 (3,0)	1 (3,0)
Schlafstudie	1 (3,0)	-
Erhöhung der Transaminasen	1 (3,0)	1 (3,0)
Gamma-glutamyltransferase erhöht	-	1 (3,0)
Erniedrigte Sauerstoffsättigung	-	1 (3,0)
Positiver Test auf Respiratory syncytial Virus	-	1 (3,0)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (6,1)	3 (9,1)
Fütterungsstörung	1 (3,0)	1 (3,0)
Hypernatriämie	1 (3,0)	1 (3,0)
Erhöhter Serumphosphatspiegel	-	1 (3,0)
Erniedrigter Kaliumspiegel	-	1 (3,0)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	2 (6,1)	1 (3,0)
Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie	1 (3,0)	-

Studie CL-302	**Patienten mit Ereignis (%)** **N = 33**	
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	**Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3 und 4)**
Bewusstseinsverlust	1 (3,0)	1 (3,0)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (9,1)	3 (9,1)
Erhöhte Bronchialsekretion	1 (3,0)	1 (3,0)
Atemnot	1 (3,0)	1 (3,0)
Atemversagen	1 (3,0)	1 (3,0)
SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe	2 (6,1)	-
Gastrostomie	2 (6,1)	-
Hospitalisierung	1 (3,0)	-
SOC Gefäßerkrankungen	-	2 (6,1)
Bluthochdruck	-	1 (3,0)
Niedriger Blutdruck	-	1 (3,0)
SOC = Systemorganklasse (system organ class)		

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse sind Ereignisse, die ein besonderes Risiko bei der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec darstellen könnten. Die Ereignisse beziehen sich auf die folgenden potenziellen Risiken:

- Hepatotoxizität
- Thrombozytopenie
- Kardiale unerwünschte Ereignisse
- Sensorische Störungen, die ein Hinweis auf eine Ganglionopathie sein könnten

Tabelle 4-289: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in der Studie CL-302 – weitere Untersuchungen

Studie CL-302	**Patienten mit Ereignis (%)** **N = 33**
Insgesamt	16 (48,5)
Erhöhung der Transaminasen im Blut	9 (27,3)
Erhöhung der Transaminasen	4 (12,1)
Erhöhung der Alanin-Aminotransferase	2 (6,1)
Tachykardie	2 (6,1)

Studie CL-302	**Patienten mit Ereignis (%)** **N = 33**
Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase	1 (3,0)
Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Blut	1 (3,0)
Blut im Urin	1 (3,0)
Bradykardie	1 (3,0)
Kontusion	1 (3,0)
Verstopfung eines Geräts	1 (3,0)
Schwindel	1 (3,0)
Erhöhung der Gammaglutamyltransferase	1 (3,0)
Hämoglobin erniedrigt	1 (3,0)
Leberenzyme erhöht	1 (3,0)
Hepatische Steatose	1 (3,0)
Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie	1 (3,0)
Bewusstseinsverlust	1 (3,0)
Eingriffsbedingte Hämorrhagie	1 (3,0)
Anfall	1 (3,0)
Thrombozytopenie	1 (3,0)

Hepatotoxizität und Thrombozytopenie sind als wichtige identifizierte Risiken in den Risk Management Plan von ZOLGENSMA® aufgenommen.

30 der 33 Patienten hatten unerwünschte Ereignisse, die mit der Testung der Leberfunktion zusammenhingen:

- Für 15 Patienten wurden unerwünschte Ereignisse der Kategorie „Erhöhung der Transaminasen“
- 1 Patient hatte ein isoliertes Ereignis, dass eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase berichtet wurde. Wahrscheinlich lag die Ursache dieses Ereignisses in einer transienten Hyperphosphatämie der Kindheit.
- Für 14 Patienten wurden im Leberfunktionstest entweder Erhöhungen von AST, ALT, Bilirubin und/der GGT beobachtet, die aber nicht als unerwünschtes Ereignis berichtet wurden.

Bei 21 Patienten waren Erhöhungen einzelner Werte bereits vor Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec zu beobachten. Alle Erhöhungen der Transaminasen waren transient und gingen nicht mit klinischen Symptomen wie z. B. Gelbsucht einher. Ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Behandlung und Erhöhung der Leberwerte konnte nicht beobachtet werden (Spanne: 7-377 Tage nach Dosierung). Die verwendete Dosis an Steroid zur Behandlung war variabel. Für keinen Patienten erfüllten die beobachteten Werte Hy’s Law für eine Leberschädigung.

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 wurden keine Subgruppenanalysen a priori geplant. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt (Begründung s. Abschnitt 4.2.5.5).

4.3.2.3.3.12 Zusammenfassung: Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Onasemnogen-Abeparvovec (abgeschlossenen Studien) mit dem natürlichen Verlauf der Erkrankung

4.3.2.3.3.12.1 Verfügbare Studien und Vergleiche

Die für die Vergleiche herangezogenen Studien wurden über eine systematische Literaturrecherche identifiziert. Die systematische Literaturrecherche wurde ursprünglich mit dem Ziel durchgeführt, den im Rahmen des Berichts RPT-806 als Vergleichskohorte identifizierten Studienpool (PNCR und NeuroNEXT) auf Vollständigkeit zu überprüfen. Der Bericht RPT-806 präsentiert einen Vergleich der Daten aus PNCR und NeuroNEXT mit den Ergebnissen der Studie CL-101 und wurde der EMA mit den Zulassungsunterlagen eingereicht. Die präsentierten Ergebnisse aus PNCR und NeuroNEXT sind in der Studienbeschreibung in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.3 zusammenfassend abgebildet und in den Abschnitten zu den einzelnen Endpunkten (4.3.2.3.3) aufgenommen.

Als Ergebnis der systematischen Literaturrecherchen wurden zusätzlich zu PNCR und NeuroNEXT zwei weitere relevante Kohorten identifiziert: Die BSC-Gruppe der Studie ENDEAR, sowie Finkel et al. 2014b. Bei der Studie ENDEAR handelt es sich um die Zulassungsstudie von Nusinersen (SPINRAZA®) mit einem zu CL-101 und CL-303 vergleichbaren Patientenkollektiv. Nusinersen wurde 2017 zugelassen und hat ebenfalls das Verfahren der frühen Nutzenbewertung durchlaufen. Dementsprechend liegen zusätzlich zur Studienpublikation, Registereinträgen und EPAR auch ein Dossier des Herstellers (Biogen), sowie Unterlagen des G-BA vor (Nutzenbewertung, Addendum zur Nutzenbewertung, Wortprotokoll der mündlichen Anhörung, Beschluss, Tragende Gründe zum Beschluss). Maßgeblich werden der Beschluss des G-BA, sowie Modul 4 des Herstellerdossiers für die Datenanalyse herangezogen.

Tabelle 4-290: Zusammenfassung der verfügbaren Studien, die für Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	Natürlicher Verlauf
2	CL-101	●	
	CL-303	●	
4	PNCR		●
	NeuroNEXT		●
	ENDEAR(BSC)		●
	Finkel et al. 2014b		●

Der Bericht RPT-806 beinhaltet in erster Linie eine deskriptive Gegenüberstellung von Ereignisraten. Diese Gegenüberstellung zeigt einen deutlichen Unterschied zwischen den Patienten, die in CL-101 behandelt wurden, und dem natürlichen Verlauf der Erkrankung. Um die Effektstärke besser abschätzen zu können, wurde auf Basis der Ereignisraten (Vierfeldertafel) Effektschätzer berechnet (OR, RR, RD), s. auch Abschnitt 4.2.5.2.2.5. Entsprechende Vergleiche mit den Ergebnissen der Studie ENDEAR (BSC-Gruppe) wurden als Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Aus Finkel et al. 2014b liegen nur limitierte Ergebnisse vor, die – soweit vorhanden – in die Ergebnisdiskussionen der einzelnen Endpunkte integriert wurden.

Im Laufe des Zulassungsverfahrens wurde die Phase-III-Studie CL-303 abgeschlossen. Diese Studie stellt die für die EMA maßgebliche (pivotale) Zulassungsstudie dar. Alle Vergleiche, die für die Ergebnisse der Studie CL-101 durchgeführt wurden, wurden dementsprechend auch für die Studie CL-303 und die Ergebnisse beider Studien gemeinsam durchgeführt – sofern entsprechende Daten verfügbar waren. Eine Übersicht über die durchgeführten Vergleiche gibt die folgende Tabelle 4-291.

Tabelle 4-291: Durchgeführte Vergleiche (sofern Daten verfügbar)

Studie	CL-101	CL-303	CL-303+CL-101	Kommentar
vs. PNCR+NeuroNEXT	●	●	●	Die Kohorten zum natürlichen Verlauf der Erkrankung, die von Finkel et al. 2014 und Kolb et al. 2017 veröffentlicht wurden, stellen die Vergleichskohorten dar, die für die Bewertung der Wirksamkeit im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung in den Zulassungsstudien von Onasemnogen-Abeparvovec herangezogen wurden. Diese Studien liegen dementsprechend auch der Zulassungsentscheidung der EMA zugrunde.
ENDEAR (BSC-Gruppe)	●	●	●	Die Vergleichsgruppe der Studie ENDEAR wurde im Rahmen der systematischen Literaturrecherchen als zusätzliche Vergleichskohorte identifiziert. Ein Vergleich gegenüber dieser Kohorte wurde als Sensitivitätsanalyse durchgeführt.
Finkel et al. 2014b	(●)	(●)	(●)	Es wurden keine Effektschätzer berechnet, sondern ein rein qualitativer Vergleich vorgenommen. Die Studie wurde im Rahmen der systematischen Literaturrecherchen identifiziert. Die eigentliche Fragestellung der Studie war jedoch eine andere und es liegen ausschließlich Daten zur Mortalität vor. Die Patienten haben ein Ereignis - dauerhafte Beatmung oder Tod - sehr früh erreicht.

Für die angegebenen Vergleiche wurden jeweils alle patientenrelevanten Endpunkte in die Vergleiche mit einbezogen, für die in den entsprechenden Kohorten Daten vorliegen. In den Fällen, wo für den Vergleich von PNCR+NeuroNEXT nur aus einer der beiden Studien Daten vorliegen, wurde der Vergleich entsprechend nur gegen eine der beiden Studien durchgeführt. Unsicherheiten, die sich aus teilweise unterschiedlichen Beobachtungsdauern (kürzere Beobachtungsdauer in ENDEAR), sowie leicht abweichenden Operationalisierungen

ergeben, sind in die Diskussion der Ergebnisse aufgenommen. Die folgenden Tabellen geben an, für welche Endpunkte aus welchen Studien verwertbare Daten vorliegen, getrennt nach den Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit (Tabelle 4-292 bis Tabelle 4-294).

Tabelle 4-292: Zusammenfassung der verfügbaren Daten im Bereich Mortalität

Studie	Tod oder dauerhafte Beatmung	Tod (Gesamtmortalität)
CL-101	●	●
CL-303	●	●
CL-303+CL-101	●	●
PNCR	●	●
NeuroNEXT	●	●
ENDEAR(BSC)	●	●
Finkel et al. 2014	●	●

Tabelle 4-293: Zusammenfassung der verfügbaren Daten im Bereich Morbidität

Studie	Dauerhafte Beatmung	Intubation	Freiheit von ventilatorischer Unterstützung	Motorische Meilensteine	CHOP INTEND	Bayley Scale	Non-orale Ernährungs-unterstützung	Gedeih-fähigkeit	Hospitalisierungen
CL-101	●	●	●	●	●	●	●	●	●
CL-303	●	●	●	●	●	●	●	●	-
PNCR	●	-	●	●	-	-	(●)	-	-
NeuroNEXT	-	●	●	●	●	-	-	-	-
ENDEAR(BSC)	●	-	●	●	●	-	-	-	●
Finkel et al. 2014	●	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 4-294: Zusammenfassung der verfügbaren Daten im Bereich Sicherheit

Studie	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten
CL-101	●	●	●	-
CL-303	●	●	●	-
CL-303+CL-101	●	●	●	-
PNCR	-	-	-	-
NeuroNEXT	-	-	-	-
ENDEAR(BSC)	●	●	●	●
Finkel et al. 2014	-	-	-	-

4.3.2.3.3.12.2 Diskussion der Ähnlichkeit der Studienpopulationen, sowie Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Patientenpopulationen der Studien CL-101, CL-303, PNCR, NeuroNEXT und ENDEAR sind in Abschnitt 4.3.2.3.2 im Detail beschrieben. Die eingeschlossenen Patientenpopulationen sind hinsichtlich des Schweregrads der Erkrankung vergleichbar. Alle Patienten weisen eine klinische Diagnose SMA Typ 1 auf (Symptombeginn in einem Alter < 6 Monate) und haben 2 *SMN2*-Kopien ohne den genetischen Modifikator 859G>C. Die mittleren CHOP INTEND-Werte zur Baseline werden ebenfalls als hinreichend ähnlich eingestuft (Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Die eingeschlossenen Studienpopulationen weisen klinische Charakteristika auf, die mit ausreichend großer Sicherheit einen schweren Verlauf der Erkrankung erwarten lassen. Dieses Krankheitsgeschehen ist universell und unabhängig von der Ethnie oder dem Versorgungsstand unterschiedlicher Länder. Der Verlust von Motorneuronen und das resultierende Bild in Bezug auf frühes Eintreten von Tod oder dauerhafter Beatmung, Verschlechterung von CHOP-INTEND-Werten und Nichterreichen motorischer Meilensteine lässt sich durch unterstützende Maßnahmen nicht aufhalten. Dies wird durch Ergebnisse aus europäischen Kohorten bestätigt (s. Abschnitt 4.3.2.3.2.1.5). Dementsprechend ist das Ergebnis auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Länderspezifische Unterschiede bestehen darin, wie intensiv und wie früh unterstützende Maßnahmen in Bezug auf Ernährung und Beatmung empfohlen werden. Diese Maßnahmen sind auch in den eingeschlossenen Studien darüber hinaus zum überwiegenden Teil nicht klar als Endpunkte operationalisiert. Die Durchführung von Maßnahmen unterscheiden sich auch ggf. in verschiedenen Behandlungs-/Studienzentren. Dementsprechend wird für diese Endpunkte kein Vergleich der beobachteten Ergebnisse vorgenommen.

Weitere Unterschiede bestehen in der verfügbaren Beobachtungsdauer. Die längste Beobachtungszeit liegt mit 24 Monaten für die Studie CL-101 vor, gefolgt von der Studie CL-303 (Alter der Patienten ≥18 Monate). Die kürzeste Beobachtungszeit liegt für die Studie ENDEAR vor: geplant war eine Studiendauer von 13 Monaten, die Studie wurde jedoch frühzeitig beendet, um den Patienten aus der BSC-Gruppe die Möglichkeit zu geben in den Nusinersen-Arm zu wechseln. In der ES-Population der Studie beträgt die Beobachtungsdauer mindestens 183 Tage und maximal 13 Monate pro Patient. Diese Tatsache stellt die grundsätzliche Vergleichbarkeit der Studienpopulationen nicht in Frage, ist aber bei der Bewertung der Ergebnisse pro Endpunkt zu berücksichtigen.

4.3.2.3.3.12.3 Ergebnisse der einzelnen Studien

Tabelle 4-295: Ergebnisse aus CL-303 und CL-101 sowie Studien, die den natürlichen Verlauf der Erkrankung abbilden

Endpunkt	**CL-303** **N = 22 (ITT)**	**CL-101, Kohorte 2** **N = 12 (ITT)**	**CL-303+ CL-101** **N = 34**	**PNCR** **N = 23**	**NeuroNEXT** **N = 16**	**PNCR+ NeuroNEXT** **N = 39**	**ENDEAR (BSC)** **N = 41 (ITT)** **N = 37 (ES)[e]**
Mortalität							
Patienten mit Ereignis, n (%)							
Tod oder dauerhafte Beatmung (Überleben) (13 - 14 Monate)	2 (9,1 %)	0 (0 %)	2 (5,9 %)	16 (69,6 %)	8 (50,0 %)	24 (61,5 %)	28 (68,3 %)
Tod oder dauerhafte Beatmung (Überleben) (gesamte Beobachtungsdauer)	2 (9,1 %)	0 (0 %)	2 (5,9 %)	18 (78,3 %)	10 (62,5 %)	28 (71,8 %)	-
Gesamtmortalität (13 - 14 Monate)	1 (4,5 %)	0 (0 %)	1 (2,9 %)	7 (30,4 %)	7 (43,8 %)	14 (35,9 %)	16 (39,0 %)
Gesamtmortalität (gesamte Beobachtungsdauer)	1 (4,5 %)	0 (0 %)	1 (2,9 %)	11 (47,8 %)	8 (50,0 %)	19 (48,7 %)	-

Endpunkt	**CL-303** **N = 22 (ITT)**	**CL-101, Kohorte 2** **N = 12 (ITT)**	**CL-303+ CL-101** **N = 34**	**PNCR** **N = 23**	**NeuroNEXT** **N = 16**	**PNCR+ NeuroNEXT** **N = 39**	**ENDEAR (BSC)** **N = 41 (ITT)** **N = 37 (ES)[e]**
Morbidität							
Patienten mit Ereignis, n (%)							
Unabhängigkeit von täglicher ventilatorischer Unterstützung	15 (68,2 %) 18 (81,8 %) im Alter von 18 Monaten (ko-sekundärer Endpunkt der Studie). Für den Vergleich mit dem natürlichen Verlauf sind 68,2 %, also der konservativere Ansatz verwendet.	7 (58,3 %)	22 (64,7 %)	-	-	-	1 (2,4 %)
Dauerhafte Beatmung	1 (4,5 %)	0 (0 %)	1 (2,9 %)	13 (56,5 %)	-	13 (56,5 %) nur PNCR	13 (31,7 %)[c]
Intubation	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	-	2 (12,5 %)	2 (12,5 %) nur NeuroNEXT	-
Erreichen des Meilensteins							
Rollen	13/22 (59,1 %)	9 (75,0 %)	22 (64,7 %)	-	-	-	0 (0 %)[f]
Kopfkontrolle	17/20 (85,0 %)	11 (91,7 %)	28/32 (87,5 %)	-	-	-	0 (0 %)[f]
Freies Sitzen ≥ 10 Sekunden	14/22 (63,6 %)	10 (83,3 %)	24 (70,6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)[f]
Freies Sitzen ≥ 30 Sekunden	13/22 (59,1 %)	9 (75,0 %)	22 (64,7 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	
Freies Stehen	1 (4,5 %)	2 (16,7 %)	3 (8,8 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)[f]

Endpunkt	**CL-303** **N = 22 (ITT)**	**CL-101, Kohorte 2** **N = 12 (ITT)**	**CL-303+ CL-101** **N = 34**	**PNCR** **N = 23**	**NeuroNEXT** **N = 16**	**PNCR+ NeuroNEXT** **N = 39**	**ENDEAR (BSC)** **N = 41 (ITT)** **N = 37 (ES)[e]**
Freies Gehen	1 (4,5 %)	2 (16,7 %)	3 (8,8 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	-
Erreichen eines CHOP-INTEND-Wertes von ≥ 40 Punkten in einem Alter von mindestens 6 Monaten	21 (95,5 %)	11 (91,7 %)	32 (94,1 %)	1 (4,3 %)	0 (0 %)	1 (2,6 %)	-
Erreichen eines CHOP-INTEND-Wertes von ≥ 50 Punkten	14 (63,6 %)	11 (91,7 %)	25 (73,5 %)	-	-	-	-
Erreichen eines CHOP INTEND-Wertes von ≥ 60 Punkten	5 (22,7 %)	4 (33,3 %)	9 (26,5 %)	-	-	-	-
Verbesserung des CHOP-INTEND-Wertes um mindestens 4 Punkte	22 (100 %)	12 (100 %)	34 (100 %)	-	-	-	1 (2,7 %)[f]
Verwendung non-oraler Ernährungsunter-stützung	7 (31,8 %)	6 (50 %)[a]	13 (38,2 %)	16 (69,6 %)	-	-	-
Erhalt der Gedeihfähigkeit	9 (40,9 %)	5 (71,4 %)[b]	14/29 (48,3 %)	-	-	-	-
Erlangen der Fähigkeit zu sprechen	-	11 (91,7 %)	-	-	-	-	-
Annualisierte Raten, ARR							
Hospitalisierungen (SE)	0,833 (0,1818)	2,08 (0,638)	-	-	-	-	4,69[d]
Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert, MW (Standardfehler)							
CHOP INTEND, Veränderung pro Monat	-	2,81 (0,309)	2,81 (0,309) nur CL-101	-	- 2,15 (0,763)	- 2,15 (0,763) nur NeuroNEXT	-

Endpunkt		**CL-303** **N = 22 (ITT)**	**CL-101, Kohorte 2** **N = 12 (ITT)**	**CL-303+ CL-101** **N = 34**	**PNCR** **N = 23**	**NeuroNEXT** **N = 16**	**PNCR+ NeuroNEXT** **N = 39**	**ENDEAR (BSC)** **N = 41 (ITT)** **N = 37 (ES)[e]**
CHOP INTEND, Veränderung über den gesamten Studienverlauf		14,6; SD = 7,04 Monat 6 (n = 20)	22,58 (2,647)	-	-	- 9,50 (2,701)	- 9,50 (2,701) nur NeuroNEXT	-9,20 (1,363)
Bayley Scale	Grobmotorik	17,2 (±9,10) Punkte bis zu einem Alter von 18 Monaten (n = 18)	21,5 (n = 4)	-	-	-	-	-
	Feinmotorik	24,9 (±5,42) Punkte bis zu einem Alter von 18 Monaten (n = 18)	23,3 (n = 4)	-	-	-	-	-
Unerwünschte Ereignisse								
Unerwünschte Ereignisse		22 (100,0 %)	12 (100 %)	34 (100 %)	-	-	-	40 (98 %)
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad 3 und 4)		10 (45,5 %)	10 (83,3 %)	20 (58,8 %)	-	-	-	33 (80 %)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		10 (45,5 %)	10 (83,3 %)	20 (58,8 %)	-	-	-	39 (95 %)
Unerwünschte Ereignisse mit Zusammenhang mit der Studienmedikation		12 (54,5 %)	3 (25,0 %)	15 (44,1 %)	-	-	-	-

[a]Baseline: 5 Patienten (41,7 %)

[b]Bezugsgröße sind die 7 Patienten der Kohorte 2, die zum Baseline-Zeitpunkt nicht auf nicht-orale Ernährungsunterstützung angewiesen waren.

[c]Abweichende Operationalisierung von dauerhafter Beatmung: In der Studie ENDEAR war „dauerhaft“ ab einem Zeitraum von 21 aufeinanderfolgenden Tagen definiert, in CL-101 und PNCR wurde der Endpunkt schon bei einem Zeitraum von 14 Tagen erreicht.

[d]Nicht adjustiert, basierend auf einer negativen binomialen Regression adjustiert für Alter bei Symptombeginn und Krankheitsdauer bei Screening wird eine jährliche Rate von 5,245 erhalten [104]

[e]Die ES-Population wurde für die Bewertung der motorischen Meilensteine und den Anteilen an CHOP-INTEND-Responder herangezogen

[f]ES-Population

4.3.2.3.3.12.4 Wesentliche Ergebnisse der durchgeführten Vergleiche

Basierend auf den in Tabelle 4-295 dargestellten Ergebnissen wurden verschiedene Vergleiche berechnet, deren Ergebnisse in der folgenden Tabelle 4-296 dargestellt sind. Die Bewertung des Zusatznutzens in Abschnitt 4.4.2 beruht maßgeblich auf dem Vergleich der gepoolten Ergebnisse von CL-303 und CL-101 mit den gepoolten Ergebnissen aus PNCR und NeuroNEXT.

Tabelle 4-296: Ergebnisse pro Vergleich und Endpunkt

Endpunkt	**CL-101 vs. PNCR+ NeuroNEXT**	**CL-101 vs. ENDEAR(BSC)**	**CL-303 vs. PNCR+ NeuroNEXT**	**CL-303 vs. ENDEAR(BSC)**	**CL-303+CL-101 vs. PNCR+ NeuroNEXT**	**CL-303+CL-101 vs. ENDEAR(BSC)**
Mortalität						
Relative Risiken[117]						
Tod oder dauerhafte Beatmung (Überleben) (13 - 14 Monate)	15,925 [1,040; 244,0] p < 0,001	17,6 [1,2; 269,4] p < 0,001	6,769 [1,765; 25,97] p < 0,001	7,512 [1,971; 28,63] p < 0,001	10,46 [2,666; 41,06] p < 0,001	11,61 [2,978; 45,26] p < 0,001
Tod oder dauerhafte Beatmung (Überleben) (gesamte Beobachtungsdauer)	18,525 [1,2; 282,7] p < 0,001	-	7,897 [2,076; 30,04] p < 0,001	-	12,21 [3,136; 47,5] p < 0,001	-
Gesamtmortalität (13 - 14 Monate)	9,425 [0,6; 147,3] p = 0,022	10,2 [0,7; 158,8] p = 0,010	7,897 [1,112; 56,08] p = 0,0060	8,585 [1,218; 60,51] p = 0,003	12,21 [1,692; 88,04] p < 0,001	13,27 [1,853; 95] p < 0,001
Gesamtmortalität (gesamte Beobachtungsdauer)	12,675 [0,8; 195,6] p = 0,002	-	10,72 [1,537; 74,72] p < 0,001	-	16,56 [2,339; 117,3] p < 0,001	-

[117] In dieser Tabelle ist die Darstellung auf die relativen Risiken beschränkt, da diese auch vom IQWiG herangezogen werden, um das Ausmaß eines Effektes und den resultierenden Zusatznutzen zu bewerten. OR und RD zu den jeweiligen Endpunkten sind in den Darstellungen auf Endpunktebene in den Abschnitten 4.3.2.3.3.1 bis 4.3.2.3.3.10 integriert.

Endpunkt	**CL-101 vs. PNCR+ NeuroNEXT**	**CL-101 vs. ENDEAR(BSC)**	**CL-303 vs. PNCR+ NeuroNEXT**	**CL-303 vs. ENDEAR(BSC)**	**CL-303+CL-101 vs. PNCR+ NeuroNEXT**	**CL-303+CL-101 vs. ENDEAR(BSC)**
Morbidität						
Relative Risiken						
Unabhängigkeit von täglicher ventilatorischer Unterstützung	-	23,9 [3,3; 175,7] p < 0,001	-	27,95 [3,95; 197,8] p < 0,001	-	26,53 [3,768; 186,8] p < 0,001
Dauerhafte Beatmung	14,625 [0,9; 226,7] p < 0,001 Nur PNCR	8,4 [0,5; 131,2] p = 0,026	12,43 [1,772; 87,24] p < 0,001 Nur PNCR	6,976 [0,9758; 49,86] p = 0,0232	19,22 [2,696; 137] p < 0,001 Nur PNCR	10,78 [1,485; 78,28] p = 0,001
Intubation	3,824 [0,2; 73,0] p = 0,492 Nur NeuroNEXT	-	6,765 [0,3467; 132] 0,1369[a] Nur NeuroNEXT	-	10,29 [0,5226; 202,8] 0,0541[a] Nur NeuroNEXT	-

Endpunkt	**CL-101 vs. PNCR+ NeuroNEXT**	**CL-101 vs. ENDEAR(BSC)**	**CL-303 vs. PNCR+ NeuroNEXT**	**CL-303 vs. ENDEAR(BSC)**	**CL-303+CL-101 vs. PNCR+ NeuroNEXT**	**CL-303+CL-101 vs. ENDEAR(BSC)**
Erreichen des Meilensteins						
Rollen	-	55,5 [3,5; 889,2] p < 0,001	-	44,61 [2,782; 715,3] p < 0,001	-	48,86 [3,078; 775,5] p < 0,001
Kopfkontrolle	-	67,2 [4,3; 1,062,8] p < 0,001	-	63,33 [4,008; 1001] p < 0,001	-	65,64 [4,167; 1034] p < 0,001
Freies Sitzen ≥ 10 Sekunden	64,62 [4,1; 1,028,3] p < 0,001	55,5 [3,5; 889,2] p < 0,001	50,43 [3,154; 806,6] p < 0,0001[a]	44,61 [2,782; 715,3] p < 0,001	56 [3,534; 887,4] p < 0,001	48,86 [3,078; 775,5] p < 0,001
Freies Sitzen ≥ 30 Sekunden	58,46 [3,6; 936,8] p < 0,001		46,96 [2,926; 753,6] p < 0,001		51,43 [3,237; 817] p < 0,001	
Freies Stehen	15,385 [0,8; 300,2] p = 0,052	14,6 [0,7; 285,0] p = 0,056	5,217 [0,2215; 122,9] p = 0,2505[a]	4,957 [0,2106; 116,6] p = 0,2685[h]	8 [0,4279; 149,6] p = 0,0925[a]	7,6 [0,4069; 142] p = 0,1034[a]
Freies Gehen	15,385 [0,8; 300,2] p = 0,052	-	5,217 [0,2215; 122,9] p = 0,2505[a]	-	8 [0,4279; 149,6] p = 0,0925[a]	-
Erreichen eines CHOP-INTEND-Wertes von ≥ 40 Punkten in einem Alter von mindestens 6 Monaten	35,75 [5,1; 249,3] p < 0,001	-	37,23 [5,367; 258,2] p < 0,001	-	36,71 [5,293; 254,5] p < 0,001	-
Erreichen eines CHOP-INTEND-Wertes von ≥ 50 Punkten	-	-	-	-	-	-
Erreichen eines CHOP INTEND-Wertes von ≥ 60 Punkten	-	-	-	-	-	-

Endpunkt	**CL-101 vs. PNCR+ NeuroNEXT**	**CL-101 vs. ENDEAR(BSC)**	**CL-303 vs. PNCR+ NeuroNEXT**	**CL-303 vs. ENDEAR(BSC)**	**CL-303+CL-101 vs. PNCR+ NeuroNEXT**	**CL-303+CL-101 vs. ENDEAR(BSC)**
Verbesserung des CHOP-INTEND-Wertes um mindestens 4 Punkte	-	37,0 [5,4; 255,8] p < 0,001	-	24,78 [5,158; 119,1] p < 0,001	-	24,97 [5,201; 119,9] p< 0,001
Verwendung non-oraler Ernährungsunterstützung	-	-	-	-	-	-
Erhalt der Gedeihfähigkeit	-	-	-	-	-	-
Erlangen der Fähigkeit zu sprechen	-	-	-	-	-	-
Rate Ratios annualisierter Raten, ARR						
Hospitalisierungen	-	0,4448 [0,3204; 0,6174] p < 0,001	-	0,1779 [0,1118; 0,2829] p < 0,0001	-	0,3094 [0,2309; 0,4145] p < 0,0001
Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert, MWD und Hedges‘ g						
CHOP INTEND, Veränderung pro Monat	4,96 [3,35; 6,57] p < 0,001 Hedges‘ g: 2,52 [1,70; 3,34] Nur NeuroNEXT	-	-	-	-	-
CHOP INTEND, Veränderung über den gesamten Studienverlauf	32,08 [24,14; 40,03] p < 0,001 Hedges‘ g: 3,31 [2,49; 4,13] Nur NeuroNEXT	31,78 [25,97; 37,59] p < 0,001 Hedges‘ g: 3,48 [2,84; 4,12]	24,1 [17,97; 30,23] p < 0,001 Hedges‘ g: 2,982 [2,05, 3,91] Nur NeuroNEXT	23,8 [19,56, 28,04] p < 0,001 Hedges‘ g: 2,83 [2,11; 3,54]	-	-

Endpunkt		**CL-101 vs. PNCR+ NeuroNEXT**	**CL-101 vs. ENDEAR(BSC)**	**CL-303 vs. PNCR+ NeuroNEXT**	**CL-303 vs. ENDEAR(BSC)**	**CL-303+CL-101 vs. PNCR+ NeuroNEXT**	**CL-303+CL-101 vs. ENDEAR(BSC)**
Bayley Scale	Grobmotorik	-	-	-	-	-	-
	Feinmotorik	-	-	-	-	-	-
Relative Risiken							
Unerwünschte Ereignisse		-	0,997 [0,882; 1,128] p = 0,9631[a]	-	1,014 [0,9325; 1,104] p = 0,7551[a]	-	1,022 [0,9526; 1,097] p = 0,5561[a]
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad 3 und 4)		-	1,035 [0,771; 1,390] p = 1,000	-	0,5647 [0,3488; 0,9144] p = 0,0094	-	0,7308 [0,5312; 1,006] p = 0,0464
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		-	0,876 [0,674; 1,139] p = 0,2713	-	0,4779 [0,3008; 0,7592] p < 0,001	-	0,6184 [0,4629; 0,8262] p < 0,001
Unerwünschte Ereignisse mit Zusammenhang mit der Studienmedikation		-	-	-	-	-	-

Sofern nicht anders angegeben sind die p-Werte mittels exaktem Test berechnet (Fisher's exakter Test).

[a]Der exakte Test nach Fischer ergab kein verwertbares Ergebnis. Der hier angegebene p-Wert wurde mit einem Chi^2-Test berechnet. Ein Chi^2-Test ist für die geringe Anzahl an Ereignissen pro Zelle möglicherweise kein geeigneter Test, im Rahmen der Beschreibung der Ergebnisse pro Endpunkt wurde eine alternative Berechnung mittels csz-Methodik durchgeführt, die Berechnung führte zu keiner abweichenden Aussage.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-297: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Quelle(n)
Abgeschlossene Studien	
CL-101	• Studienbericht [102] • Studienprotokoll [110] • Publikationen (Mendell et al. 2017 [48], Al-Zaidy et al. 2019 [49], Al-Zaidy et al. 2019b [50], Dabbous et al [51]. 2019, Lowes et al. 2019 [52])
CL-303	• Studienbericht [103] • Studienprotokoll [111] • Unterlagen für die Zulassungsbehörde (CTD-Abschnitte, Efficacy- und Safety-Update-Reports) [112]
Laufende Studien (teilweise berücksichtigt)	
LT-001	• Studienprotokoll [113] • Unterlagen für die Zulassungsbehörde (CTD-Abschnitte, Efficacy- und Safety-Update-Reports) [112]
CL-304	• Studienprotokoll [114] • Unterlagen für die Zulassungsbehörde (CTD-Abschnitte, Efficacy- und Safety-Update-Reports) [112]
CL-302	• Studienprotokoll [115] • Unterlagen für die Zulassungsbehörde (CTD-Abschnitte, Efficacy- und Safety-Update-Reports) [112]
Studien zum natürlichen Verlauf der Erkrankung	
PNCR	• Finkel et al. 2014a [3], • Interner Bericht RPT-806 [47]
NeuroNEXT	• Kolb et al. 2016 [22] • Kolb et al. 2017 [23] • Interner Bericht RPT-806 [47]
ENDEAR (BSC-Gruppe)	• Finkel et al. 2017 [31] • Modul 4 des Nutzendossiers von Biogen [104] • EPAR zu Nusinersen [108] • Nutzenbewertungsbeschluss zu Nusinersen [106] • Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA (Nutzenbewertung von Nusinersen) [75]
Finkel et al. 2014b	• Finkel et al. 2014b [32]

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.

Dies Aussagekraft bestehender Nachweise ist abhängig von der Art der durchgeführten Studien, der Qualität der durchgeführten Studien, der Art der erhobenen Endpunkte sowie der Stärke des beobachteten Effektes.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec wurden alle Unterlagen, die der Zulassungsbehörde (EMA) für die Zulassungsentscheidung vorgelegen haben, herangezogen und in Abschnitt 4.3.2 dargestellt. Von den eingeschlossenen Studien sind die Studien CL-303 und CL-101 bereits abgeschlossen, für die Studien LT-001, CL-304 und CL-302 liegen für Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte Interimsergebnisse vor. Bei allen genannten Studien handelt es sich um prospektiv geplante Studien ohne Kontrollgruppe (einarmig). Damit handelt es sich gemäß der Einstufung in der Arzneimittelnutzen-bewertungsverordnung (AM-NutzenV) § 5 Abs. 6 Satz 3 um Evidenz der Stufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) [4].

Die Phase-III-Studien waren so geplant (z. B. in Bezug auf Datenschnitte und Studiencharakteristika), dass ein Vergleich der Ergebnisse mit Kohorten aus Studien zum natürlichen Verlauf der Erkrankung (z. B. PNCR) möglich ist. Die Daten der abgeschlossenen Studie CL-101 wurden sowohl mit Daten der PNCR-Studie als auch mit Daten der NeuroNEXT-Studie verglichen (der Vergleich ist in dem Bericht RPT-806 dargestellt, der der Zulassungsbehörde eingereicht wurde). Für diesen Vergleich wurden Patientenpopulationen gewählt, die der Zielpopulation von Onasemnogen-Abeparvovec hinreichend ähnlich sind. Zusätzlich zum Heranziehen der Zulassungsunterlagen wurden über eine systematische Recherche ENDEAR und Finkel et al. 2014b als weitere relevante Studien identifiziert, in denen der natürliche Verlauf der SMA Typ 1 prospektiv abgebildet wird. Daten aus diesen Studien wurden verwendet, um die Robustheit der in RPT-806 dargestellten Ergebnisse zu verifizieren (Sensitivitätsanalysen).

Der Zusatznutzennachweis wird für Onasemnogen-Abeparvovec ausgehend von den vorliegenden Studiendaten auf Basis von einarmigen Studien erbracht. Grundlage dafür ist das Vorliegen eines sogenannten „dramatischen Effektes“. Nach Einschätzung des IQWiG gelten für das Vorliegen von dramatischen Effekten die folgenden Voraussetzungen [2]:

- Ein schicksalhafter Verlauf der Erkrankung ist sicher oder nahezu sicher vorhersagbar.
- Der Effekt ist von einer Größenordnung (z. B. Signifikanz auf dem Niveau von 1 % und ein RR > 10), die nicht allein durch Störgrößeneinflüsse erklärt werden können.

Diese Voraussetzungen sind für die Bewertung des Effektes von Onasemnogen-Abeparvovec erfüllt. In PNCR, NeuroNEXT, ENDEAR sowie Finkel et al. 2014b ist der natürliche Verlauf eindeutig und gut dokumentiert. Auch die retrospektiv durchgeführten Studien, die nicht als Vergleichskohorte herangezogen wurden, aber Anhang 4-C gelistet sind, bestätigen ausnahmslos den verheerenden Verlauf der Erkrankung. Aufgrund des dramatischen Ausmaßes der beobachteten Verbesserung des Krankheitsverlaufs[118] wird mit diesen Vergleichen somit insgesamt Evidenz erhalten, die einer Evidenz der Stufe IIb (prospektiv vergleichende Kohortenstudien) nahekommt. Die Aussagesicherheit dieser Vergleiche ist dabei auf Ebene der einzelnen Endpunkte unterschiedlich: In Bezug auf das Überleben, die Gesamtmortalität und den Bedarf an dauerhafter Beatmung können Aussagen relativ hoher Aussagesicherheit abgeleitet werden, da die Endpunkterhebungen unabhängig von subjektiven Einschätzungen sind und der natürliche Verlauf sehr gut dokumentiert ist. In Bezug auf die motorische Funktion (Erreichen motorischer Meilensteine und den CHOP-INTEND-Wert) erfolgte in den Studien CL-101 und CL-303 sowohl eine Erhebung im Studienzentrum als auch eine Bestätigung der Ergebnisse durch unabhängige Reviewer nach Zusendung von Videomaterial, wodurch eine hohe Ergebnissicherheit erreicht wird, auch für diese Endpunkte gibt es belastbare Daten zum natürlichen Verlauf.

In Bezug auf generelle unterstützende Maßnahmen zur Ernährung und Beatmung ist die Aussagesicherheit hingegen als niedrig einzustufen, weil die Maßnahmen in unterschiedlichen Behandlungszentren auch bei vergleichbarem Bedarf voneinander abweichen können. Bevor krankheitsmodifizierende Wirkstoffe zur Behandlung der SMA zugelassen waren, wurden zudem bedeutsame regionale Unterschiede im Einsatz dieser Maßnahmen beobachtet. Die Aussagekraft des Vergleichs mit den Kohorten zum natürlichen Verlauf (PNCR und NeuroNEXT) in Bezug auf diese Endpunkte zusätzlich mit einer erhöhten Unsicherheit behaftet, weil ggf. relevante Unterschiede in den Baseline-Charakteristika bestehen (s. Diskussion in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.3). Auf die Berechnung von Effektschätzern wurde für diese Endpunkte verzichtet.

Der Erhalt der Gedeihfähigkeit und die Bayley Scales wurden von den zur Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien ausschließlich in den Onasemnogen-Abeparvovec-Studien erhoben, so dass für diese Endpunkt keine vergleichenden Aussagen abgeleitet werden.

Die Aussagekraft der Analysen zu unerwünschten Ereignissen ist aufgrund der Schwere der Erkrankung und der Vielzahl der damit verbundenen Komplikationen eingeschränkt, so dass sich in Bezug auf Sicherheit/Verträglichkeit grundsätzlich nur ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen bzw. zusätzlicher Schaden ableiten lässt. Auch in Bezug auf Hospitalisierungen lässt sich trotz des signifikanten Effektes zugunsten von Onasemnogen-Abeparvovec nur ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen ableiten, weil keine prädefinierten Kriterien festgelegt

[118] Zum Beispiel: Ereignisfreies Überleben von 100 % der Patienten im Vergleich zu ca. 10 % im natürlichen Verlauf nach 2 Jahren. 91,7 %, Erreichen den Meilenstein „freies Sitzen“ im Vergleich zu 0 % im natürlichen Verlauf. Die detaillierten Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.2 dargestellt.

sind, bei welchen Ereignissen eine stationäre Aufnahme erfolgt und zusätzlich länderspezifische Unterschiede bestehen könnten.

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.

Onasemnogen-Abeparvovec ist zur Behandlung von 5q-assoziierter SMA zugelassen bei Patienten, die eine biallelische Deletion des *SMN1*-Gens aufweisen und entweder eine klinische Diagnose SMA Typ 1 haben oder bis zu 3 *SMN2*-Kopien. Patienten mit bis zu 3 SMN2-Kopien sind Patienten, die vom Phänotyp in der Regel SMA Typ 1 (1 oder 2 *SMN*2-Kopien) oder Typ 2 (3 *SMN2* Kopien entsprechen).SMA Typ 1 ist die häufigste genetische Todesursache im Säuglings- und Kleinkindalter [48]. Die Lebenserwartung im natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 ist mit < 2 Jahren niedrig und die Symptomatik sehr schwer (s. Modul 3.2.1). Der schwere Verlauf der Erkrankung ist gut dokumentiert. Erst seit 2017 gibt es mit Nusinersen die erste und einzige andere Therapie zur Behandlung der SMA Typ 1, die bei einem Teil der Patienten eine deutliche Verbesserung bewirkt. In der zugehörigen Zulassungsstudie ENDEAR waren in der BSC-Gruppe nach einer Beobachtungszeit von ≤ 13 Monaten entsprechend 68 % der Patienten bereits entweder verstorben oder dauerhaft beatmungspflichtig (Tabelle 4-298).

Tabelle 4-298: Ergebnisse der ENDEAR-Studie entsprechend G-BA-Beschluss, ausgewählte Endpunkte[a] [106] und entsprechende Ergebnisse in den Studien CL-303 und CL-101

	ENDEAR				**CL-101 (Kohorte 2)**		**CL-303**	
	Nusinersen		**Best supportive care (BSC)**		**Onasemnogen-Abeparvovec**		**Onasemnogen-Abeparvovec**	
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**
Mortalität								
Tod	80	13 (16)	41	16 (39)	12	0 (0)	22	1 (4,5)
Morbidität								
Tod oder dauerhafte Beatmung	80	31 (39)	41	28 (68)	12	0 (0)	22	2 (9,1)
Dauerhafte Beatmung	80	18 (23)	41	13 (32)	12	0 (0)	22	1 (4,5)
Patienten mit Erreichen des Meilensteins	73[b]		37[b]		12		22	
Kopfkontrolle		16 (22)		0		11 (91,7)		17/20 (85,5)
Freies Sitzen		6 (8)		0		9 (75,0)[c] 10 (83,3)[d]		13 (59,1)[c] 14 (63,6)[d]
Stehen mit Unterstützung		1 (1)		0		2 (16,7)		1 (4,5)

[a]Patienten mit Ereignis bei Ereigniszeitanalysen; Patienten mit Erreichen der motorischen Meilensteine sind im Beschluss nicht abgebildet und die entsprechenden Ergebnisse wurden aus der Studienpublikation bzw. der mündlichen Anhörung zur Bewertung von Nusinersen ergänzt [31, 107].

[b]Im Gegensatz zu den Angaben, die dem G-BA-Beschluss entnommen wurden (bezogen auf das ITT-Set), beziehen sich die Angaben zu motorischen Meilensteinen auf das „Efficacy-Set“, in das ausschließlich Patienten eingeschlossen sind, die mindestens die Visite zu Tag 183 abgeschlossen hatten.

[c]Definition nach # 26 Bayley Scale

[d]Definition nach WHO-MGRS

Die vollständigen Ergebnisse, die im G-BA-Beschluss zu Nusinersen abgebildet sind, sind in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.4, dargestellt.

In der Nusinersen-Gruppe waren nach der gleichen Beobachtungszeit trotz der Behandlung 39 % der Patienten jedoch verstorben oder dauerhaft beatmungspflichtig[119] und nur 8 % haben den motorischen Meilenstein „freies Sitzen“ erreicht [31]. Zudem ist die wirksame Dosis erst nach ca. 2 Monaten erreicht, die Behandlung mit Nusinersen erfordert entsprechend zu Therapiebeginn 4 Aufsättigungsdosen (intrathekal) [116]. An diese initiale Behandlungsphase schließt sich aufgrund des kontinuierlichen Abbaus der mRNA dauerhaft alle 4 Monate eine

[119] Definiert als die Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung (≥ 16 Stunden pro Tag durchgehend für ≥ 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses).

erneute intrathekale Therapie an [116]. Trotz des erheblichen Therapiefortschritts, den Nusinersen darstellt, bleibt somit ein hoher therapeutischer Bedarf bestehen (s. Modul 3.2.2).

Mit Onasemnogen-Abeparvovec ist nun die erste Gentherapie zur Behandlung der SMA zugelassen worden, die an der genetischen Grundursache der SMA ansetzt. Durch die Bereitstellung eines stabilen, funktionellen *SMN1*-Gens wird die kontinuierliche SMN-Proteinexpression nach Applikation rasch und dauerhaft wiederhergestellt. Der deterministische Verlauf der Erkrankung wird durch die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec in dramatischer Weise verändert und damit ein erheblicher Zusatznutzen belegt. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung liegen mit den Studien CL-303 und CL-101 zwei abgeschlossene Studien vor, die Patienten mit SMA Typ 1 (2 *SMN2*-Kopien, Symptombeginn in einem Alter < 6 Monate) untersuchen. Die dramatischen Effekte in der Studie CL-101 bilden die Basis für die Planung des Phase-III-Studienprogramms (s. auch Abschnitt 4.3.2.3.3). Die erste abgeschlossene Phase-III Studie CL-303 hat beide ko-primäre Endpunkte (Überleben ohne dauerhafte Beatmung in einem Alter von 14 Monaten, sowie freies Sitzen im Alter von 18 Monaten) erreicht. Die Ergebnisse werden durch Daten laufender Studien aus dem Phase-III-Studienprogramm bestätigt (CL-304 und CL-302). In die Studie CL-304 wurden in Kohorte 2 auch Patienten mit 3 *SMN2*-Kopien eingeschlossen, die im bisherigen Verlauf der Studie eine alterstypische Entwicklung zeigen (s. Tabelle 4-300). Im Folgenden werden die vorliegenden Ergebnisse aus abgeschlossenen Studien zu patientenrelevanten Endpunkten, die in Tabelle 4-299 dargestellt sind, im Einzelnen diskutiert und das resultierende Ausmaß des Zusatznutzens begründet. Alle eingeschlossenen Studien (CL-101 und die Phase-III-Studien) werden in Ländern mit hohem Versorgungsstandard durchgeführt (USA und/oder Europa), die Studienergebnisse sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Mortalität

SMA Typ 1 ist eine sehr seltene schwerwiegende Erkrankung und die häufigste genetische Todesursache bei Säuglingen, ohne krankheitsmodifizierende Wirkstoffe kann das Überleben nur durch intensive Beatmungsmaßnahmen verlängert werden. Das ereignisfreie Überleben (Überleben ohne dauerhafte Beatmung) in einem Alter von 14 Monaten war einer der ko-primären Endpunkte der Studie CL-303. Der Endpunkt wurde auf Basis der Beobachtungen aus der PNCR-Studie gewählt, in der nur 25 % der Patienten eine entsprechende Zeit ereignisfrei überleben. In der Studie CL-303 waren es hingegen 90,9 % (20 von 22 Patienten, Abbildung 4-4).

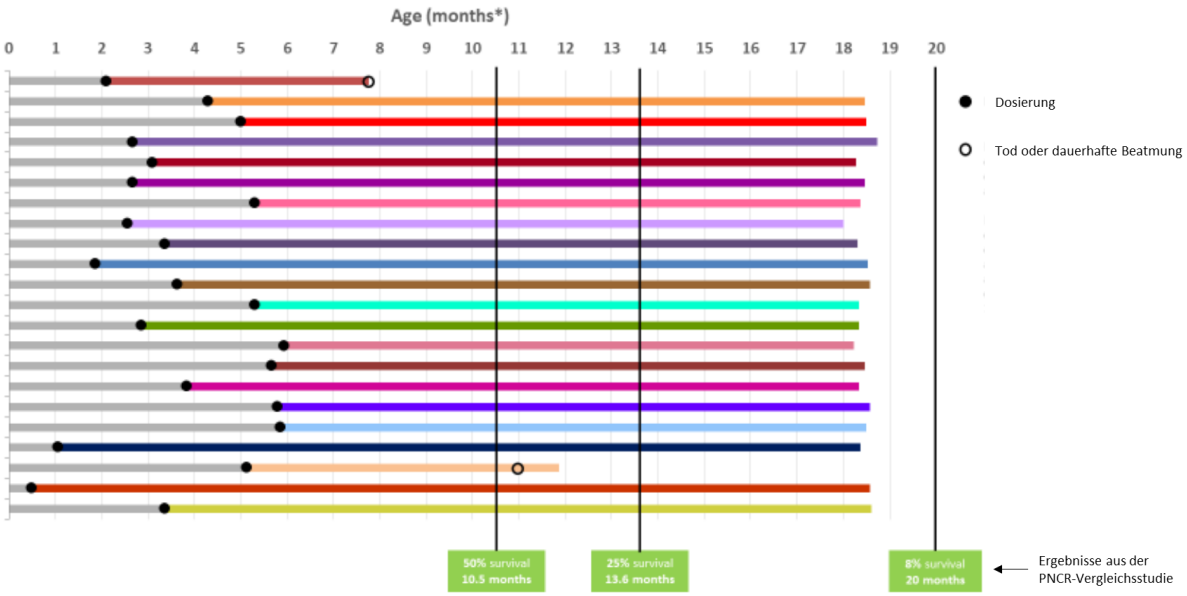


Abbildung 4-41: Ereignisfreies Überleben in der Studie CL-303

Die finalen Ergebnisse der beiden Studien CL-303 und CL-101 zeigen im Bereich Mortalität eine dramatische Veränderung des natürlichen Krankheitsverlaufs: Während ohne Behandlung nur wenige Patienten ereignisfrei[120] 2 Jahre überleben (< 10 % in der Studie PNCR) [3], waren es nach Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec 94,1 % (im Alter von 18 Monaten in CL-303 sowie 24 Monate nach Gentransfer in Studie CL-101). Dieser dramatische Effekt konnte über mehrere Jahre aufrechterhalten werden, nach im Mittel 4,5 Jahren (4,1 – 5,2) nach Gentherapie in einem Alter zwischen 4,3 und 5,6 Jahren sind alle Patienten der Studie CL-101 (Kohorte 2[121]) weiterhin am Leben und frei von dauerhafter Beatmung (die weitere Beobachtung der Patienten über 2 Jahre hinaus erfolgte in der Studie LT-001).

Ein Vergleich der Studienpopulationen gegenüber Kohorten, die den natürlichen Verlauf der Erkrankung untersuchen, ergibt in einem Alter von 13 – 14 Monaten[122] ein relatives Risiko von 10,46 [2,666; 41,06] (vs. PNCR+NeuroNEXT) für das ereignisfreie Überleben, sowie 12,21 [1,692; 88,04] (vs. PNCR+NeuroNEXT) für Todesfälle alleine[123]. Die Ergebnisse sind in guter Übereinstimmung mit einer Sensitivitätsanalyse, in der die Ergebnisse mit den Ergebnissen der Placebo-Gruppe (BSC) der Studie ENDEAR verglichen wurden (s. Abschnitt 4.3.2.3.3.12). Die

[120] Als Ereignis wird für den Endpunkt „Überleben“ sowohl der Tod als auch die Notwendigkeit dauerhafter Beatmung gewertet. Dauerhafte Beatmung ist dabei definiert als mind. 16 h/Tag über einen Zeitraum von ≥ 14 Tagen, ohne dass eine akute Erkrankung vorliegt oder eine Operation vorgenommen wird.
[121] Für die Bewertung des Zusatznutzens werden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse der Kohorte 2 herangezogen, da nur in dieser Behandlungsgruppe eine zulassungskonforme Dosierung eingesetzt wurde.
[122] In der Studie CL-101 sind die Patienten 24 Monate beobachtet worden und hatten im Anschluss die Möglichkeit in die Langzeitbeobachtung LT-001 aufgenommen zu werden. Der frühere Vergleichszeitpunkt von 13 – 14 Monaten wurde gewählt, um einen adäquateren Vergleich mit den Studien zum natürlichen Verlauf zu ermöglichen (13,6 Monate in CL-101, 14 Monate in PNCR und NeuroNEXT, sowie finale Daten in ENDEAR mit einer maximalen Beobachtungszeit von 13 Monaten).
[123] Berechnet als Risiko für ein Ereignis in der Kontrollgruppe im Vergleich zum Behandlungsarm.

Effekte sind statistisch signifikant (p < 0,001) und von einer Größenordnung („dramatischer Effekt“), die sich nicht alleine durch Verzerrung aufgrund des einarmigen Studiendesigns erklären lässt.

Das Ausmaß der Verlängerung des Überlebens durch die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec entspricht einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer und damit nach AM-NutzenV in der Kategorie Mortalität einem **erheblichen Zusatznutzen** [4].

Morbidität

Neben dem erheblichen Überlebensvorteil wurde in CL-303 und CL-101 auch in Bezug auf die Morbidität eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gezeigt. Dies äußert sich maßgeblich in der motorischen Funktion (Erreichen von motorischen Meilensteinen, CHOP INTEND, Bayley Scale). Im Verlauf der Erkrankung gehen die Motorneuronen irreversibel verloren, eine Umkehr des deterministischen Verlaufs gibt es nicht. Ohne eine den Krankheitsverlauf beeinflussende Therapie erreichen Patienten mit SMA Typ 1 keine wesentlichen motorischen Meilensteine (z. B. wird das Sitzen nicht und Kopfkontrolle nur selten erlernt). Ein CHOP-INTEND-Wert von > 40 in einem Alter von über 6 Monaten wird ebenfalls nur in Einzelfällen beobachtet (detaillierte Ergebnisse sind in Tabelle 4-6 dargestellt) [3, 5].

Erreichen motorischer Meilensteine

Nach Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec ist in Bezug auf die motorische Funktion eine dramatische Verbesserung zu beobachten: In beiden abgeschlossenen Studien wurden von einem Großteil der Patienten mindestens der Meilenstein Kopfkontrolle erreicht (87,5 %). Bis zum Ende der beiden Studien konnten 24 von 34 Kindern (70,6 %) für mindestens 10 s ohne Hilfe sitzen (Definition nach WHO), 22 von 34 Kindern (64,7 %) konnten mindestens 30 s ohne Unterstützung (Definition entsprechend #26 des Bayley-Scale) sitzen. 3 Kinder (8,8 %) konnten sowohl stehen als auch laufen.

Im weiteren Follow-Up (LT-001) erreichten 2 weitere Kinder den Meilenstein „Stehen mit Unterstützung“ (mit Videonachweis).

64,7 % Patienten, die freies Sitzen erlernen, im Vergleich zu 0 % im natürlichen Verlauf entspricht relativen Risiken von 51,43 [3,237; 817] (vs. PNCR+NeuroNEXT) und 48,86 [3,078; 775,5] (vs. ENDEAR(BSC)) und damit einem deutlichen, signifikanten (p < 0,001) und dramatischen Effekt. Dies entspricht einer nachhaltigen und bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und ebenfalls einem **erheblichen Zusatznutzen**.

Erste Ergebnisse der Kohorte 1 aus CL-304 (2 S*MN2*-Kopien) zeigen, dass eine frühere Behandlung zu einem noch besseren Ergebnis führt, alle Patienten, die zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts ein Alter von 9,2 Monaten überschritten haben, haben den motorischen Meilenstein „freies Sitzen (Definition nach WHO)“ erreicht. Angesichts des bekannten Pathomechanismus und des erwarteten Fortschreitens der Erkrankung erscheint eine Extrapolation der Ergebnisse von Patienten mit zwei auf Patienten mit drei SMN2-Kopien

möglich und gerechtfertigt. Ein entsprechendes Patientenkollektiv wird in CL-304 (Kohorte 2) untersucht. Diese Patienten entwickeln ohne Behandlung in der Regel SMA Typ 2, d. h. sie lernen niemals stehen. Bei der Bewertung des patientenrelevanten Nutzens dieser Patienten liegt der Fokus weniger auf der frühen Sterblichkeit und mehr auf der Morbidität und der motorischen Funktion, wodurch die Patienten im natürlichen Verlauf eine hohe physische Einschränkung erfahren. Im Gegensatz dazu haben in der Studie CL-304 4/15 Patienten (26,7 %) mit 3 *SMN2*-Kopien diesen Meilenstein jedoch bereits erreicht. Obwohl die Studie noch nicht abgeschlossen ist, lässt sich auf Basis dieser Daten bereits ein erheblicher Zusatznutzen ableiten.

CHOP INTEND

Die erhebliche Verbesserung beim Erreichen motorischer Meilensteine korreliert mit einer entsprechenden Verbesserung des CHOP-INTEND-Wertes. Im natürlichen Verlauf werden nach Symptombeginn kontinuierliche Verschlechterungen des CHOP-INTEND-Wertes beobachtet. Im Gegensatz dazu zeigten die mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelten Kinder eine Verbesserung des Wertes und zwar um im Mittel 22,58 Punkte über die Studie CL-101 hinweg, was einer Verbesserung von 2,81 Punkten pro Monat entspricht[124]. Bereits nach einem Monat war eine Zunahme des Wertes um im Mittel 9,8 Punkte zu verzeichnen. Vergleicht man die erreichten Veränderungen gegenüber den Baseline-Werte zwischen der Kohorte 2 in CL-101 und dem natürlichen Verlauf der Erkrankung, so ergeben sich statistisch signifikante standardisierte Mittelwertdifferenzen (Hedges‘ g) von 3,31 [2,49; 4,13] (vs. NeuroNEXT) sowie 3,48 [2,84; 4,12] (vs. ENDEAR(BSC))[125], wobei die unteren Grenzen der Konfidenzintervalle deutlich über der generellen Irrelevanzschwelle von 0,2 [2] liegen. Zu Monat 6 hatte sich der CHOP INTEND-Wert in der Studie CL-303 um 14,6 Punkte verbessert, was im Vergleich zu NeuroNEXT einer Mittelwertdifferenz von 24,1 [17.97; 30.23] Punkten entspricht. Dieser signifikante Unterschied ($p < 0,001$) ist auch hier von hoher klinischer Relevanz (Hedges‘ g = 3,104 [2,011; 4,196]) und in guter Übereinstimmung mit einem entsprechenden Vergleich mit den Daten aus ENDEAR(BSC) (s. Tabelle 4-299).

Ein Ansprechen definiert als eine Verbesserung von mindestens 4 Punkten wurde von allen Patienten in den Studien CL-303 und CL-101 erreicht (34/34), jedoch nur von einem Patienten der ENDEAR(BSC)-Vergleichsgruppe (1/37 Patienten). Aus diesem Ergebnis berechnet sich ein statistisch signifikanter Effekt von RR = 24,97 [5,201; 119,9] mit $p < 0,001$.

In den beiden Studien (CL-101 und CL-303) erreichten nahezu alle Kinder (32 von 34, 94,1 %) einen CHOP-INTEND-Wert von mindestens 40 Punkten. 73,5 % erreichten ≥ 50 Punkte und 26,5 % sogar ≥ 60 Punkte. Im natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 wird ein CHOP-INTEND-Wert von 40 Punkten in einem Alter von über 6 Monaten nur in Ausnahmefällen erreicht

[124] Eine entsprechende Analyse liegt für die Ergebnisse der Studie CL-303 (Studienende Dezember 2019) zum derzeitigen Zeitpunkt noch nicht vor.
[125] Die klinische Relevanz dieses Unterschiedes ist evident, die zugehörigen Mittelwertdifferenzen betrugen 32,080 [24,14; 40,03] sowie 31,780 [25,97; 37,59].

(1 Patient in den beobachteten Kohorten), woraus sich im Vergleich zu PNCR und NeuroNEXT ein relatives Risiko von 36,71 [5,293; 254,5], p < 0,001 berechnet.

Unabhängig von der genauen Operationalisierung zeigt sich in Bezug auf die Veränderung des CHOP INTEND-Wertes ein dramatischer Effekt zugunsten von Onasemnogen-Abeparvovec.

Die Ergebnisse in Bezug auf die motorischen Fähigkeiten stellen eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen und somit nach AM-NutzenV in der Kategorie Morbidität einen **erheblichen Zusatznutzen** dar [4].

Auch in Bezug auf den CHOP-INTEND-Wert zeigt sich in der Studie CL-304, dass eine frühere Behandlung zu noch besseren Ergebnissen führt: Alle Patienten mit 2 SMN2-Kopien haben einen CHOP-INTEND-Wert von mindestens 40 erreicht, 13 von 14 Patienten (92,9 %) sogar einen Wert ≥ 58 Punkten.

Weitere Effekte auf die Morbidität (Beatmung, Ernährungsunterstützung, Gedeihfähigkeit, Sprachvermögen)

Neben den Effekten auf die generelle motorische Funktion zeigt sich durch die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec auch eine Wirkung auf die respiratorische und die bulbäre Muskulatur. Aufgrund dieser Wirksamkeit benötigte in der Studie CL-303 nur ein Patient dauerhafte Beatmung, in der Studie CL-101 brauchte nach 2 Jahren kein Patient der Kohorte 2 dauerhafte Beatmung (s. „Überleben“). Im Alter von 18 Monaten benötigten 81,8 % der CL-303-Studie keine unterstützenden Maßnahmen bei der Beatmung, was einen prädefinierten Endpunkt in der Studie darstellte. In beiden Studien zusammen waren insgesamt 22/34 Patienten (64,7 %) im Verlauf der Studie frei von unterstützenden Maßnahmen bei der Atmung, was im natürlichen Verlauf im Prinzip nicht zu beobachten ist [3]. Dementsprechend wurde auch in der BSC-Gruppe der ENDEAR Studie Unabhängigkeit von ventilatorischer Unterstützung nur bei 1 Patienten (2,4 %) erreicht. Daraus ergibt sich ein relatives Risiko von 26,53 [3,768; 186,8] mit p < 0,001, welches ebenfalls als dramatisch eingestuft werden kann.

Darüber hinaus behielt ca. die Hälfte der Patienten (14/29, 48,3 %), die zu Beginn der Studien nicht auf non-orale Ernährung angewiesen waren, ihre Gedeihfähigkeit[126] auch über den Studienverlauf bei. Im natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 ist dahingegen nicht zu erwarten, dass eine ausschließlich orale Ernährung bei Kindern in diesem Alter möglich ist [3, 6].

Durch die Entwicklung der bulbären Muskulatur haben 11 der Patienten (91,7 %) der Kohorte 2 in Studie CL-101 sprechen gelernt[127], ein wichtiger Parameter für die Lebensqualität der

[126] Gedeihfähigkeit definiert als Erfüllen der folgenden drei Kriterien:
- Toleranz von dünnflüssigen Flüssigkeiten innerhalb eines formalen Schlucktests
- Keine Ernährung über mechanischen Support, z. B. über eine Ernährungssonde
- Keine Gewichtsabnahme (> drittes Perzentil für Alter und Geschlecht in Bezug auf die Werte der WHO Leitlinien)

[127] Entsprechende Daten liegen für die Studie CL-303 zum derzeitigen Zeitpunkt (Studienende 12. Dezember 2019) noch nicht vor.

Kinder. Auch dies ist im natürlichen Verlauf der Erkrankung bei den Patienten der Zielpopulation nicht üblich, der Anteil der SMA-Typ-1-Patienten, die sprechen lernen, ist niedrig [7, 8].

Auch die Vermeidung täglicher unterstützender Maßnahmen in Bezug auf Atmung und Ernährung entsprechen einer Vermeidung schwerwiegender Symptome und damit nach AM-NutzenV einem **erheblichen Zusatznutzen** in der Kategorie Morbidität [4].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Patienten, die in der Studie CL-101 untersucht wurden, sind in einem Alter von 0,5 – 7,9 Monaten in die Studie eingeschlossen worden (s. Tabelle 4-55). Ein validiertes und etabliertes Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dieser jungen Patienten liegt nicht vor.

Die erheblichen Verbesserungen in Bezug auf die motorischen Fähigkeiten, die Reduktion unterstützender Maßnahmen bei Ernährung und Beatmung, sowie die Vermeidung dauerhafter Beatmung (Abschnitt 4.3.2.3.3.3) und der Erhalt oder das Erlernen selbstständigen Schluckens und ein Erlangen von Sprachfähigkeit (Abschnitt 4.3.2.3.3.7) stellen jedoch Faktoren dar, die einen maßgeblichen positiven Einfluss auf die Qualität des alltäglichen Lebens haben.

Sicherheit/Verträglichkeit

In den Studien CL-303 und CL-101 war bei jedem Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis aufgetreten. Die Kinder wurden über 18 Monate (CL-303) bzw. 24 Monate nach Behandlung (CL-101) in der Studie beobachtet, die Kinder sind zudem bei Studieneinschluss mit in der Regel mit < 6 Monaten sehr jung. Alle Patienten wiesen zu diesem Zeitpunkt bereits Symptome ihrer schwerwiegenden Erkrankung auf. Dementsprechend werden hohe Raten nicht nur an unerwünschten Ereignissen allgemein, sondern auch schweren bzw. schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen erwartet.

Die Studie CL-101 hatte als PhaseI/II-Studie die Sicherheit, definiert als das Auftreten jeglichen behandlungsassoziierten unerwünschten Ereignisses von Grad 3 oder höher als primären Endpunkt. Insgesamt sind in der Studie bei 83,3 % der Patienten schwere bzw. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aufgetreten. In der Mehrzahl der Fälle handelte es sich um Infektionskrankheiten (Abschnitt 4.3.2.3.3.10). Insgesamt entspricht das Spektrum der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse dem für das betroffene Patientenkollektiv erwarteten Bild. Dies zeigt sich auch daran, dass auch in der Best-Supportive-Care-Gruppe der Studie ENDEAR vergleichbare Ereignisraten beobachtet wurden. Die Ergebnisse der Phase-III-Studie CL-303 ergeben keine neuen Sicherheitssignale. Mit jeweils 45,4 % waren die Ereignisraten für schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse niedriger als in der Phase I-Studie. Auch in dieser Studie waren die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse waren Fieber (54,5 %), Infektionen der oberen Atemwege (50,5 %), Verstopfung (40,9 %) und Skoliose (40,9 %) und damit konsistent mit erwarteten Beobachtungen für das Patientenkollektiv. Ein Vergleich der kombinierten Ergebnisse aus CL-101 und CL-303 mit

den Ergebnissen der ENDEAR-Studie (BSC) ergibt relative Risiken von 1,022 [0,9526; 1,097] für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, sowie 0,7308 [0,5312; 1,006] und 0,6184 [0,4629; 0,8262] für schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

In den klinischen Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec waren Erhöhungen der Lebertransaminasen mit insgesamt 12 % sehr häufig. In der Studie CL-101 wurden insgesamt bei 3 Patienten (25,0 %) der Kohorte 2 Ereignisse beobachtet, die als behandlungsassoziiert eingestuft wurden. Bei allen diesen Ereignissen handelt es sich um Anstiege der Transaminasen (ALT und AST[128]), die in einem Fall als schwer bzw. schwerwiegend eingestuft wurden (CTCAE[129] Grad 4). Keines dieser Ereignisse ging mit klinischen Symptomen oder einem relevanten Anstieg des Bilirubin-Wertes einher. Alle Ereignisse waren nach Prednisolon-Behandlung vollständig reversibel. In CL-303 hatten 7 Patienten unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Leberfunktion, für die ein möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation festgestellt wurde: Erhöhung der Lebertransaminasen, der Alanin-Aminotransferase, Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase, der Leberfunktion und/ oder der hepatischen Enzyme. Kein Ereignis erfüllte die Kriterien für Hy's Law. Ein Patient wies Erhöhungen der Transaminasespiegel auf ein > 20faches des Normwerts auf, auch diese Erhöhung ging nicht mit einem erhöhten Bilirubinspiegel einher und war durch Behandlung mit Prednisolon vollständig reversibel. Bei den Patienten in der Studie CL-303 wurde eine temporäre Abnahme der Thrombozytenzahl beobachtet (ca. 1 Woche nach der Behandlung), die nach ca. 2 Wochen wieder zu Normwerten bzw. zu Werten vor Behandlung zurückgekehrt war. Kein Patient wies klinische Symptome, die mit einer Thrombozytopenie assoziiert werden können, auf, wie z. B. Hämatome, Blutungen oder Petechien.

Es gibt nach 2 Jahren Beobachtungszeit keine Hinweise auf relevante Sicherheitssignale. Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Onasemnogen-Abeparvovec, die gepoolten Daten aus CL-101 und CL-303 ergeben einen signifikanten Vorteil von Onasemnogen-Abeparvovec.

Zusammenfassende Beschreibung des Zusatznutzens

Im Vergleich zum natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 wird durch die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec eine dramatische Veränderung des Krankheitsverlaufs erreicht, die sich über ein breites Spektrum an Endpunkten und bisher über 2 abgeschlossene und 3 laufende Studien zeigt. Die Kinder überleben erheblich länger als im natürlichen Verlauf der Erkrankung. Die Patienten, die in den Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt worden sind, erlernen motorische Fähigkeiten, die bei der Schwere ihrer Erkrankung im natürlichen Verlauf nicht zu erwarten sind. Das für die SMA Typ 1 typische und schwerwiegende Symptom nicht sitzen zu können (0 % im natürlichen Verlauf) wurde in der Studie CL-101 langfristig vermieden (bei 91,7 % der Kinder in der Studie CL-101/LT-001 wurde der Meilenstein beobachtet). Die Patienten der Studie CL-101/LT-001 sind mit über

[128] ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase
[129] CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

4 Jahren sehr lange unter Beobachtung. In der Studie CL-303 waren die Kinder zum Studienende 18 Monate alt, bereits in diesem Alter hatten 13 (59,1 %) der Patienten den Meilenstein „Unabhängiges Sitzen für ≥ 30s“ erreicht, was bereits einen dramatischen Effekt und erheblichen Zusatznutzen der Therapie darstellt, das Erreichen weiterer Meilensteine in der Langzeitbeobachtung ist für diese Patienten noch möglich. CHOP-INTEND-Werte von ca. 50 Punkten, die für einen milderen Verlauf der Erkrankung typisch sind, werden im natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 im Prinzip nicht, in der Studie CL-101/LT-001 jedoch von 11 von 12 Kindern erreicht (91,7 %) und in der Studie CL-303 von 63,6 %. Der schnelle Anstieg der CHOP-INTEND-Werte zeugt von einem raschen Wirkungseintritt von Onasemnogen-Abeparvovec, der, wie in LT-001 gezeigt, auch langfristig aufrechterhalten wird.

Über die dramatischen Effekte in Bezug auf die Mortalität und die motorische Funktion hinaus wird bei den behandelten Patienten die Notwendigkeit unterstützender Beatmung reduziert. Patienten, die zum Studienbeginn nicht auf Unterstützung bei der Ernährung angewiesen waren, erhalten ihre Gedeihfähigkeit zu einem relevanten Anteil aufrecht.

Insgesamt sind die beobachteten Effekte für objektive Endpunkte wie Tod oder dauerhafte Beatmung (Überleben), dauerhafte Beatmung und die Verbesserung der motorischen Funktion von einer solchen Größenordnung („dramatischer Effekt“), dass ein erheblicher Zusatznutzen ableitbar ist.

Der Zusatznutzen wird des Weiteren durch die vorhandenen Daten aus dem laufenden Studienprogramm unterstützt: Mit den Phase-III-Studien CL-304 und CL-302 liegen Daten zu einem breiteren Patientenkollektiv vor. In die Studie CL-304 waren Patienten mit 2 (Kohorte 1) und mit 3 *SMN2*-Kopien eingeschlossen (Kohorte 2). Die Ergebnisse schließen damit Patienten ein, die von den Studienpopulationen in CL-101 und CL-303 noch nicht abgedeckt waren und zeigen zudem, dass mit einer frühzeitigen Behandlung noch bessere Effekte erzielt werden können: Die Patienten in der Studie CL-304 waren zum Zeitpunkt der Behandlung symptomfrei und zeigen bisher eine nahezu alterstypische Entwicklung der motorischen Funktion. Die beobachteten Ergebnisse aus dem laufenden Studienprogramm sind insgesamt in guter Übereinstimmung mit dem Ergebnissen der abgeschlossenen Studien CL-303 und CL-101, auf deren Basis ein erheblicher Zusatznutzen abgeleitet werden kann. Mit der Beobachtungsstudie LT-001 liegen Daten für diesen Zusatznutzen für inzwischen ≥ 4,1 Jahre vor (4,1 – 5,2 Jahre nach Gentransfer für Kohorte 2 und bis zu 5,7 Jahre für Kohorte 1). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom Dezember 2019 waren die Patienten in Kohorte 2 im Mittel 4,8 Jahre alt.

Fazit: Die vorliegenden Ergebnisse stellen eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar, der sich aus einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer und einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen ergibt [4]. Damit besteht für Onasemnogen-Abeparvovec nach AM-NutzenV ein **erheblicher Zusatznutzen**.

Tabelle 4-299: Ergebnisse der abgeschlossenen Studien CL-303 und CL-101 im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung

Endpunkt	**CL-101[130]** **N = 12 (Kohorte 2)** **Studienende: Alter ≥ 24 Monate**	**CL-303** **N = 22** **Studienende: Alter ≥ 18 Monate**	**CL-303+ CL-101** **N = 34**	**PNCR+Neuro NEXT[131]** **N = 39[132]**	**Vergleich der gepoolten Ergebnisse CL-101 und CL-303 versus PNCR+ NeuroNEXT**	**Zusatznutzen**
Mortalität						
Tod oder dauerhafte Beatmung (kombinierter Überlebensendpunkt[a])						**Erheblicher Zusatznutzen** (dramatischer Effekt*)
Patienten mit Ereignis (Tod oder dauerhafte Beatmung), n (%) (Alter 13 – 14 Monate)	0 (0 %)	2 (9,1 %)	2 (5,9 %) 32 von 34 Kindern (94,1 %) ohne Ereignis.	24 (61,5 %)[b]	RR = 10,46[133] KI: [2,666; 41,06] p < 0,001 (Alter 13 – 14 Monate)[c]	
Gesamtmortalität (Todesfälle)						
Patienten mit Ereignis, n (%) (Alter 13 – 14 Monate)	0 (0 %)	1 (4,5 %)	1 (2,9 %) 33 von 34 Kindern (97,0 % ohne Ereignis)	14 (35,9 %)	RR = 12,21[134] KI: [1,692; 88,04] p < 0,001 (Alter 13 – 14 Monate)[c]	

[130] Werte zum Ende der Studie (Datenschnitt vom 14.12.2017, 24 Monate nach Gentransfer), sofern nicht anders angegeben.
[131] Sofern nicht anders angegeben. Wenn keine Daten aus PNCR und NeuroNEXT vorliegen, wird der Effekt nur gegen eine der beiden Kohorten oder Ergebnisse der BSC-Gruppe der ENDEAR-Studie berechnet.
[132] N = 23 in der PNCR-Kohorte, N = 16 in der NeuroNEXT-Kohorte
[133] Berechnet als das Risiko für ein Ereignis im natürlichen Verlauf im Vergleich zu dem Risiko in der Behandlungsgruppe.
[134] Berechnet als das Risiko für ein Ereignis im natürlichen Verlauf im Vergleich zu dem Risiko in der Behandlungsgruppe.

Endpunkt	**CL-101[130]** **N = 12 (Kohorte 2)** **Studienende: Alter ≥ 24 Monate**	**CL-303** **N = 22** **Studienende: Alter ≥ 18 Monate**	**CL-303+ CL-101** **N = 34**	**PNCR+Neuro NEXT[131]** **N = 39[132]**	**Vergleich der gepoolten Ergebnisse CL-101 und CL-303 versus PNCR+ NeuroNEXT**	**Zusatznutzen**
Morbidität						
Ventilatorische Unterstützung						**Erheblicher Zusatznutzen** (dramatischer Effekt*)
Dauerhafte Beatmung Patienten mit Ereignis, n (%)	0 (0 %)	1 (4,5 %)	1 (2,9 %) 33 von 34 Kindern (97,0 % ohne Ereignis)	13 (56,5 %) Nur PNCR	RR =19,22 KI: [2,696; 137] p < 0,001 Vergleich mit PNCR, weil keine Daten aus der Studie NeuroNEXT vorliegen	
Ventilatorische Unterstützung Patienten ohne Ereignis (d. h. keine ventilatorische Unterstützung), n (%)	7 (58,3 %)	15 (68,2 %) Anmerkung: 18 (81,8 %) benötigten im Alter von 18 Monaten keine ventilatorische Unterstützung [135]	22 (64,7 %)	1 (2,4 %) Ergebnis aus ENDEAR (ITT-Population), da keine Daten aus PNCR und NeuroNEXT vorliegen	RR = 26,53 KI: [3,768; 186,8] p < 0,001 Vergleich mit der BSC-Gruppe aus ENDEAR, da aus PNCR+NeuroNEXT keine Daten für einen Vergleich vorliegen.	
Dauerhafte invasive Beatmung/Intubation Patienten mit Ereignis, n (%)	0 (0 %)[d]	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (12,5 %) Nur NeuroNEXT	RR = 10,29[g] KI: [0,5226; 202,8] p = 0,0541[k] Vergleich mit NeuroNEXT,	

[135] Prädefinierter Endpunkt der Studie CL-303 ist die Anzahl der Patienten ohne ventilatorische Unterstützung im Alter von 18 Monaten, für den Vergleich mit dem natürlichen Verlauf wurde der Wert über die gesamte Studie, d. h. die konservativere Betrachtung, gewählt. Fünf Patienten hatten in der Studie nicht-invasive BiPAP-Unterstützung und zwei Patienten andere nicht-invasive Maßnahmen.

Endpunkt	**CL-101[130]** **N = 12 (Kohorte 2)** **Studienende: Alter ≥ 24 Monate**	**CL-303** **N = 22** **Studienende: Alter ≥ 18 Monate**	**CL-303+ CL-101** **N = 34**	**PNCR+Neuro NEXT[131]** **N = 39[132]**	**Vergleich der gepoolten Ergebnisse CL-101 und CL-303 versus PNCR+ NeuroNEXT**	**Zusatznutzen**
					weil keine Daten aus PNCR vorliegen	
Motorische Meilensteine[l] (motorische Funktion)						**Erheblicher Zusatznutzen** (dramatischer Effekt*)
Kopfkontrolle, n (%)	11 (91,7 %)	17/20[136] (85,0 %)	28/32 (87,5 %)	0 (0%) Ergebnis aus ENDEAR, da keine Daten aus PNCR und NeuroNEXT vorliegen	RR = 65,64[j] KI: [4,167; 1034] p < 0,001 Vergleich mit der BSC-Gruppe aus ENDEAR, da aus PNCR+NeuroNEXT keine Daten für einen Vergleich vorliegen.	
Rollen (von der Rückenlage auf die Seite, beide Seiten), n (%)	9 (75 %)	13 (59,1 %)	22 (64,7 %)	0 (0%) Ergebnis aus ENDEAR, da keine Daten aus PNCR und NeuroNEXT vorliegen	RR = 48,86[j] KI: [3,078; 775,5] p < 0,001 Vergleich mit der BSC-Gruppe aus ENDEAR, da aus PNCR+NeuroNEXT keine Daten für einen Vergleich vorliegen	
Freies Sitzen ≥ 10 Sekunden, n (%) Definition nach WHO	10 (83,3 %)	14 (63,6 %)	24 (70,6 %)	0 (0 %)	RR = 56 KI: [3.534; 887.4] p < 0,001	

[136] Zwei Patienten hatten den Meilenstein bereits zur Screening-Visite, d. h. vor Behandlung mit Onasemnogen abeparvovec erreicht.

Endpunkt	**CL-101[130]** **N = 12 (Kohorte 2)** **Studienende: Alter ≥ 24 Monate**	**CL-303** **N = 22** **Studienende: Alter ≥ 18 Monate**	**CL-303+ CL-101** **N = 34**	**PNCR+Neuro NEXT[131]** **N = 39[132]**	**Vergleich der gepoolten Ergebnisse CL-101 und CL-303 versus PNCR+ NeuroNEXT**	**Zusatznutzen**
Freies Sitzen ≥ 30 Sekunden, n (%) Definition entsprechend #26 des Bayley Scale	9 (75 %)	13 (59,1 %)	22 (64,7 %)	0 (0 %	RR = 51.43 KI: [3.237; 817] p < 0,001	
Freies Stehen, n (%)	2 (16,7 %)	1 (4,5 %)	3 (8,8 %)	0 (0 %)	RR= 8 KI: [0.4279; 149.6] p = 0,0925[k]	
Freies Gehen, n (%)	2 (16,7 %)	1 (4,5 %)	3 (8,8 %)	0 (0 %)	RR= 8 KI: [0.4279; 149.6] p = 0,0925[k]	
CHOP INTEND (motorische Funktion)						**Erheblicher Zusatznutzen** (dramatischer Effekt*)
Mittlere Veränderung pro Monat, LS-Mittelwert (SE)	2,81 (0,309)	-	-	-2,15 (0,763) Nur NeuroNEXT	4,960 KI: [3,35; 6,57] p < 0,001 Hedges‘ g: 2,52 [1,70; 3,34][f] (ausschließlich CL-101 vs. NeuroNEXT, da aus den anderen Studien keine entsprechenden Auswertungen vorliegen)	
Absolute Veränderung über die Studie, Mittelwert (SE)	22,58[i] (2,647)	14,6 (SD = 7,04) Änderung nach 6 Monaten, Daten für 90,9 % der Patienten liegen vor n = 20, fehlende	- Keine Kombination der beiden Studien, weil für die Studie CL-303 nur bis zu einem Zeitpunkt	-9,50 (2,701) Nur NeuroNEXT	**CL-101** 32,1 KI: [24,14; 40,03] p < 0,001 Hedges‘ g: 3,31 [2,49; 4,13][f] **CL-303**	

Endpunkt	**CL-101[130]** **N = 12 (Kohorte 2)** **Studienende: Alter ≥ 24 Monate**	**CL-303** **N = 22** **Studienende: Alter ≥ 18 Monate**	**CL-303+ CL-101** **N = 34**	**PNCR+Neuro NEXT[131]** **N = 39[132]**	**Vergleich der gepoolten Ergebnisse CL-101 und CL-303 versus PNCR+ NeuroNEXT**	**Zusatznutzen**
		Werte wurden nicht ersetzt	von 6 Monaten Werte für ≥ 80 % der Patienten vorliegen		24,1 KI: [17,97; 30,23] p < 0,001 Hedges‘ g 3,104 [2,011; 4,196][f] Nur versus NeuroNEXT, weil keine Daten aus PNCR vorliegen.	
CHOP-INTEND-Wert von ≥40 in einem Alter von ≥ 6 Monaten, n (%)	11 (91,7 %)	21 (95,5 %)	32 (94,1 %)	1 (2,6 %)	RR = 36,71 [5,293; 254,5] p < 0,001	
CHOP-INTEND-Wert von ≥50	11 (91,7 %)	14 (63,6 %)	25 (73,5 %)	-	Keine Daten zum natürlichen Verlauf vorhanden.	
CHOP-INTEND-Wert von ≥60	4 (33,3 %)	5 (22,7 %)	9 (26,5 %)	-		
CHOP INTEND Responder (definiert als Verbesserung um mindestens 4 Punkte)	12 (100 %)	22 (100 %)	34 (100 %)	1 (2,7 %) Ergebnis aus ENDEAR (ES-Population, N = 37), da keine Daten aus PNCR und NeuroNEXT vorliegen	24,97[j] [5,201; 119,9] p< 0,001	

Endpunkt	**CL-101[130]** **N = 12 (Kohorte 2)** **Studienende: Alter ≥ 24 Monate**	**CL-303** **N = 22** **Studienende: Alter ≥ 18 Monate**	**CL-303+ CL-101** **N = 34**	**PNCR+Neuro NEXT[131]** **N = 39[132]**	**Vergleich der gepoolten Ergebnisse CL-101 und CL-303 versus PNCR+ NeuroNEXT**	**Zusatznutzen**
Bayley Scale (motorische Funktion), mittlere Veränderung						**Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen**
Grobmotorik	21,5 Punkte	17,2 (±9,10) Punkte bis zu einem Alter von 18 Monaten	-	-	Im Rahmen der Studie CL-101 wurde der Bayley Scale nur bei 4 Patienten erhoben, da dies gemäß Studienprotokoll nur für Patienten vorgesehen war, die einen CHOP INTEND Wert von 60 Punkten überschritten. Daten aus dem natürlichen Verlauf liegen nicht vor. Im natürlichen Verlauf erreichen die Patienten in der Regel keine CHOP INTEND-Werte von über 40.	
Feinmotorik	23,3 Punkte	24,9 (±5,42) Punkte bis zu einem Alter von 18 Monaten	-	-		
Verwendung non-oraler Ernährungsunterstützung						**Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen**
Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (50 %)	7 (31,8 %)	13 (38,2 %)	16 (69,6 %) Nur PNCR	-[h]	
Erhalt der Gedeihfähigkeit, Schluckfähigkeit, Sprachfähigkeit						**Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen**
Patienten mit Erhalt der Gedeihfähigkeit, n (%)	5 (71,4 %)[e]	9 (40,9 %)	14/29 (48,3 %)	-	Keine Daten zum natürlichen Verlauf vorhanden.	
Patienten mit Erhalt oder Erreichen der Fähigkeit zu schlucken, n (%)	11 (91,7 %)	12 (54,5 %)	13 (38,2 %)	-		

Endpunkt	**CL-101[130]** **N = 12 (Kohorte 2)** **Studienende: Alter ≥ 24 Monate**	**CL-303** **N = 22** **Studienende: Alter ≥ 18 Monate**	**CL-303+ CL-101** **N = 34**	**PNCR+Neuro NEXT[131]** **N = 39[132]**	**Vergleich der gepoolten Ergebnisse CL-101 und CL-303 versus PNCR+ NeuroNEXT**	**Zusatznutzen**
Patienten, die sprechen gelernt haben, n (%)	11 (91,7 %)	-	-	-		
Hospitalisierungen						**Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen**
Annualisierte Hospitalisierungsrate, Mittelwert (SE)	2,08 (0,638)	0,833 (0,1818)	1,4494 (0,1708)	4,687 Ergebnis aus ENDEAR, da keine Daten aus PNCR und NeuroNEXT vorliegen	Rate Ratio = 0,3094 [0,2309; 0,4145] p < 0,0001 (CL-303+CL-101 versus ENDEAR, weil für PNCR+NeuroNEXT keine Auswertungen vorliegen)	
Sicherheit/Verträglichkeit						
Unerwünschte Ereignisse						
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	12 (100 %)	22 (100 %)	34 (100 %)	40 (98 %) Ergebnis aus ENDEAR, da keine Daten aus PNCR und NeuroNEXT vorliegen	RR = 1,022 KI: [0,9526; 1,097] p = 0,5561[k] (CL-303+CL-101 versus ENDEAR, weil für PNCR+NeuroNEXT keine Auswertungen vorliegen)	**Kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	10 (83, 3 %)	10 (45,4 %)	20 (58,8 %)	39 (95 %) Ergebnis aus ENDEAR, da keine Daten aus PNCR und	RR = 0,6184 KI: [0,4629; 0,8262] p < 0,001 (CL-303+CL-101 versus ENDEAR, weil für PNCR+NeuroNEXT keine Auswertungen vorliegen)	**Nicht quantifizierbar**

Endpunkt	**CL-101[130]** **N = 12 (Kohorte 2)** **Studienende: Alter ≥ 24 Monate**	**CL-303** **N = 22** **Studienende: Alter ≥ 18 Monate**	**CL-303+ CL-101** **N = 34**	**PNCR+Neuro NEXT[131]** **N = 39[132]**	**Vergleich der gepoolten Ergebnisse CL-101 und CL-303 versus PNCR+ NeuroNEXT**	**Zusatznutzen**
				NeuroNEXT vorliegen		
Schwere unerwünschte Ereignisse (≥ Grad 3), n (%)	10 (83,3 %)	10 (45,5 %)	20 (58,8 %)	33 (80 %) Ergebnis aus ENDEAR, da keine Daten aus PNCR und NeuroNEXT vorliegen	RR = 0,7308 KI: [0,5312; 1,006] p = 0,0464 (CL-303+CL-101 versus ENDEAR, weil für PNCR+NeuroNEXT keine Auswertungen vorliegen)	**Nicht quantifizierbar**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (%)	Nicht zutreffend. Bei einer Einmaltherapie wie Onasemnogen-Abeparvovec ist nach erfolgreicher Infusion ein Abbruch der Therapie nicht möglich.				-	-

Anmerkung:

Die Berechnungen der Effektschätzer sind mit SAS Version 9.4 durchgeführt. Die p-Werte entstammen aus einem exakten Test (Fisher's exakter Test), soweit nicht anders angegeben.

*Sogenannter „dramatischer Effekt" entsprechend den vorgeschlagenen Kriterien im IQWiG-Methodenpapier V5.0, d. h. RR ≥ 10 und p < 0,01 [2].

[a]Definiert als Zeit bis zum (a) Tod oder (b) dauerhafter Beatmung. Dauerhafte Beatmung war in diesem Kontext definiert als die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung oder ≥ 16 Stunden respiratorischer Unterstützung pro Tag (inklusive nicht-invasiver Beatmung) über einen Zeitraum von mindestens 14 aufeinanderfolgenden Tagen in Abwesenheit einer akuten reversiblen Erkrankung und exklusive perioperativer Beatmung. Für den kombinierten Überlebensendpunkt und seine Teilkomponenten „Gesamtmortalität" und „dauerhafte Beatmung" wurden die Effektschätzer aus dem Risiko eines Ereignisses im natürlichen Verlauf der Erkrankung im Vergleich zu der mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelten Gruppe berechnet.

[b]Abweichende Operationalisierung in NeuroNEXT: Tod oder invasive Beatmung

[c]RR berechnet für den Zeitpunkt, wo die Patienten 13 – 14 Monate alt sind, für den vergleichbare Daten aus den verschiedenen Kohorten vorliegen. Ein Vergleich mit den insgesamt vorliegenden Daten der Studien ergibt für das ereignisfreie Überleben ein RR von 12,21 [3,136; 47,5] und für die Gesamtmortalität ein RR von 16,56 [2,339; 117,3]. Die in der Tabelle angegebenen RR stellen daher möglicherweise eine Unterschätzung des Effektes von Onasemnogen-Abeparvovec dar. Die Patienten wurden über das Studienende von CL-101 hinaus in der Studie LT-001 weiter beobachtet. Zum Datenschnitt vom 31. Dezember 2019 haben die Patienten aus Kohorte 2 ein mittleres Alter von 4,8 Jahren erreicht, alle 10 weiter beobachteten Patienten aus Kohorte 2 sind weiterhin ohne Ereignis am Leben.

Endpunkt	CL-101[130] N = 12 (Kohorte 2) Studienende: Alter ≥ 24 Monate	CL-303 N = 22 Studienende: Alter ≥ 18 Monate	CL-303+ CL-101 N = 34	PNCR+Neuro NEXT[131] N = 39[132]	Vergleich der gepoolten Ergebnisse CL-101 und CL-303 versus PNCR+ NeuroNEXT	Zusatznutzen

[d]5 Patienten in Kohorte 2 der Studie CL-101 benötigten im Rahmen von chirurgischen Eingriffen oder bei akuten Atemwegsinfektionen invasive Beatmung, aber in allen Fällen < 14 Tage und nicht dauerhaft, kein Patient bekam eine Tracheostomie.

[e]Bezogen auf die Patienten, die zum Baseline-Zeitpunkt nicht bereits auf nicht-orale Ernährung angewiesen waren (N = 7)

[f]Eine Irrelevanzschwelle von [-0,2; 0,2] ist deutlich überschritten.

[g]Dauerhafte invasive Beatmung ist mit der Operationalisierung „dauerhafte Beatmung“ bereits abgedeckt. In der Studie NeuroNEXT war „dauerhafte Beatmung“ als Intubation definiert. Wie viele Patienten dauerhafte, nicht invasive Maßnahmen zur Beatmung erhielten, ist unklar.

[h]Kein Effektschätzer berechnet, weil sich die Angaben zu Patienten mit nicht-oraler Ernährungsunterstützung zum Baseline-Zeitpunkt unterschieden und somit eine Vergleichbarkeit der berichteten Ergebnisse nicht gegeben ist.

[i]LS-Mittelwert aus MMRM-Modell

[j]ES-Population als Berechnungsgrundlage

[k]Der exakte Test nach Fischer ergab kein verwertbares Ergebnis. Der hier angegebene p-Wert wurde mit einem Chi^2-Test berechnet. Ein Chi^2-Test ist für die geringe Anzahl an Ereignissen pro Zelle möglicherweise kein geeigneter Test, im Rahmen der Beschreibung der Ergebnisse pro Endpunkt wurde eine alternative Berechnung mittels csz-Methodik durchgeführt, die Berechnung führte zu keiner abweichenden Aussage.

[l]Für das Erreichen motorischer Meilensteine wurde jeweils die längste vorliegende Follow-up-Zeit innerhalb der jeweiligen Studien herangezogen, d. h. 24 Monate nach Gentransfer für CL-101 und bis zu einem Alter von 18 Monaten für CL-303.

BSC = Best supportive care, ES = Efficacy Set; KI = Konfidenzintervall, MMRM = Mixed Model of Repeated Measures, NeuroNEXT = National Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials, PNCR = Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network for SMA, RR = Relatives Risiko, SE = standard error (Standardfehler)

Übersicht über die aktuellen Zwischenergebnisse der Studien LT-001, CL-302 und CL-304

LT-001

In der Studie LT-001 werden Patienten der Studie CL-101 weiter beobachtet, es ist ein Follow-Up von bis zu 15 Jahren geplant. Aus Kohorte 2 nehmen 10 Patienten am Langzeit-Follow-up teil. Zum 31. Dezember 2019 wurde der letzte verfügbare Datenschnitt durchgeführt. Es zeigt sich ein nachhaltiger Effekt der Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec. Alle Patienten aus Kohorte 2[137], die in LT-001 weiter beobachtet wurden, waren auch zu diesen Datenschnitten ereignisfrei[138].

Das Alter der Patienten betrug zum 31. Dezember 2019 für Kohorte 2 im Mittel 4,8 Jahre (4,3 – 5,6), die Patienten wurden 4,1 – 5,2 Jahre nach Behandlung weiterbeobachtet. In der Studie LT-001 haben zwei zusätzliche Kinder per Video bestätigt den Meilenstein „Stehen mit Unterstützung“ erreicht, ein Verlust von motorischen Meilensteinen wurde bisher nicht berichtet. Es wurden keine weiteren relevanten Sicherheitssignale identifiziert.

CL-304

In die Studie CL-304 wurden 30 Patienten eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der Behandlung noch keine Symptome der Behandlung aufwiesen, davon haben 14 zwei *SMN2*-Kopien (Kohorte 1), 15 drei *SMN2*-Kopien (Kohorte 2) und ein Patient vier *SMN2*-Kopien. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 31. Dezember 2019 waren die Patienten 3,3 – 18,6 Monate alt, keiner der Patienten hatte den Überlebensendpunkt (Tod oder dauerhafte Beatmung) erreicht. Kein Patient benötigte unterstützende Maßnahmen zur Beatmung oder Ernährung.

Für 12 Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien (85,7 % der Kohorte) lagen 2-Monats-Daten für den CHOP INTEND vor. Es konnte unmittelbar nach Gentransfer ein rapider Anstieg der Werte beobachtet werden, im Mittel um 8,7 (±8,32) Punkte von Baseline zu Monat 2. 13 von 14 Patienten (92,9 %) mit 2 *SMN2*-Kopien haben einen CHOP INTEND-Wert von > 58 erreicht, jeder Patient einen Wert von über 50 Punkten. Dieses Ergebnis korreliert gut mit der Beobachtung, dass trotz des noch jungen Alters der Patienten einige motorische Meilensteine bereits erreicht

[137] Für die Bewertung des Zusatznutzens werden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse der Kohorte 2 herangezogen, da nur in dieser Behandlungsgruppe eine zulassungskonforme Dosierung eingesetzt wurde.
[138] Ereignis = Tod oder dauerhafte Beatmung für ≥ 16 Stunden pro Tag über einen Zeitraum von mindestens 14 Tagen in Abwesenheit einer akuten Infektion oder eines operativen Eingriffs.

wurden: 8/14 Patienten (57,1 %) erreichten den Meilenstein „Rollen von der Rückenlage auf die Seite“, 8/14 (57,1 %) „Unabhängiges Sitzen für ≥ 30 Sekunden“ und 5 Patienten (35,7 %) konnten mit Unterstützung stehen (Definition nach WHO).

Das Erreichen des Meilensteins „Unabhängiges Sitzen für ≥ 30 s“ ist in CL-304 der primäre Endpunkt für Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien. Der motorische Meilenstein „freies Sitzen“ wird bei gesunden Kindern bis zu einem Alter von 9,2 Monaten erreicht, 6 Kinder der Kohorte 1 hatten zum Zeitpunkt des Datenschnitts ein Alter von 9,2 Monaten noch nicht erreicht, 8 Kinder waren ≥ 8 Monate alt. Diese Patienten haben alle den Meilenstein „Unabhängiges Sitzen für ≥ 30 s“ erreicht, 7 von 8 Patienten innerhalb des alterstypischen Zeitfensters (Abbildung 4-42).

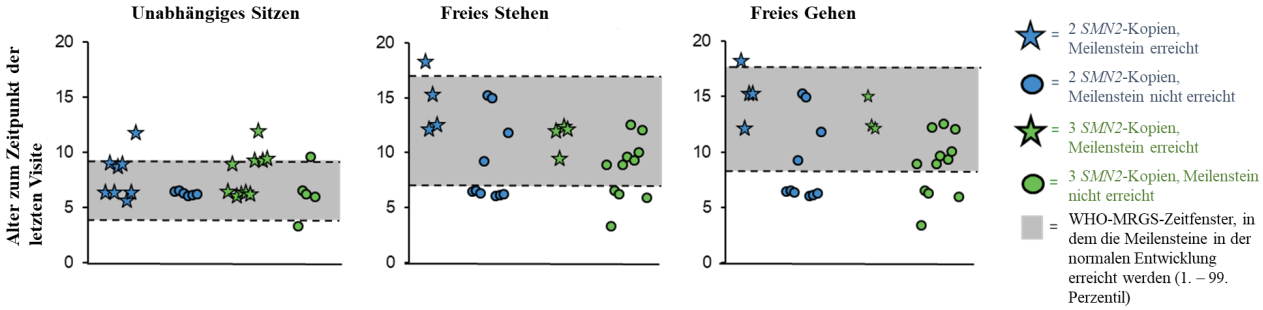


Abbildung 4-42: Motorische Meilensteine in der Studie CL-304

Für Patienten mit 3 *SMN2*-Kopien in der Studie CL-304, die mit hoher Wahrscheinlichkeit SMA Typ 2 entwickeln, ist freies Stehen für mind. 3 s bis zu einem Alter von 24 Monaten der primäre Wirksamkeitsendpunkt. 4/15 Patienten (26,7 %) haben den Endpunkt zum Datenschnitt vom 31. Dezember 2019 bereits erreicht. Die Patienten erreichten den Meilenstein in einem Alter zwischen 9,5 und 12,4 Monaten, d. h. in einem Alter, in dem dieser Meilenstein auch in der normalen Entwicklung beobachtet wird. Alle Patienten, die den Meilenstein nicht erreicht hatten, waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts jünger als 12,4 Monate (Abbildung 4-42).

In Kohorte 2 wurde gemäß Studienprotokoll der CHOP INTEND nicht erhoben. Für den Bayley-Scale lagen Daten zur Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert für 14 von 15 Patienten (93,3 %) für einen Zeitraum von 2 Monaten vor, in dieser Zeit zeigten die Patienten bereits Verbesserungen von im Mittel 6,9 Punkten (Grobmotorik) und 4,1 Punkten (Feinmotorik)

CL-302

In die Studie CL-302 wurden 33 Patienten in europäischen Behandlungszentren eingeschlossen. Aufgenommen wurden Patienten mit biallelischer Mutation von *SMN1*, zwei *SMN2*-Kopien[139] und einem Alter ≤ 6 Monate zum Zeitpunkt des Gentransfers. Daten der Studie CL-302 waren noch nicht Bestandteil des initial zur Zulassung eingereichten Datensatzes. Zum Datenschnitt vom 31. Dezember 2019 betrug das Alter der Patienten 6,9 – 18,6 Monate. Ein Patient war verstorben, der Todesfall stand nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang. Alle weiteren Patienten (32/33, entsprechend 97,0 %) waren am Leben und nicht dauerhaft beatmet (Abbildung 4-43).

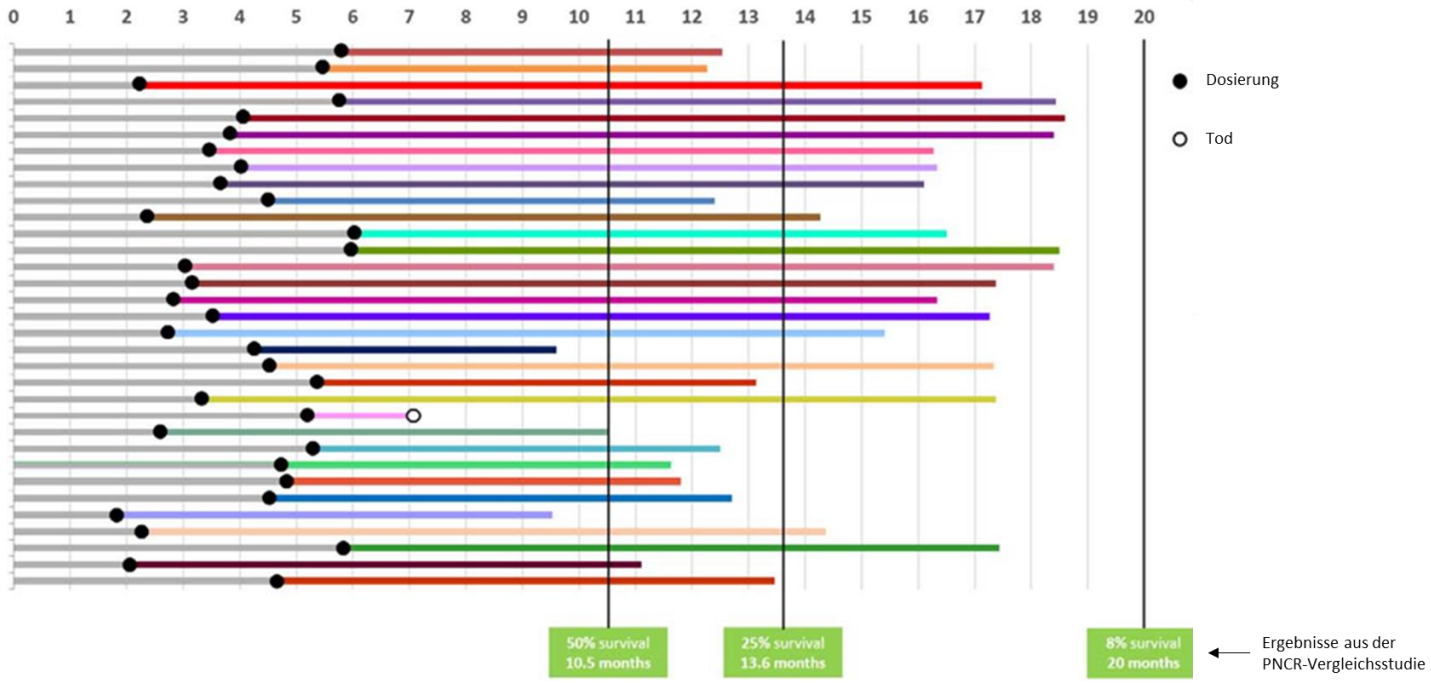


Abbildung 4-43: Ereignisfreies Überleben in der Studie CL-302 (Datenschnitt 31. Dezember 2019)

[139] Entsprechend der Einschlusskriterien wurden Patienten mit einer *SMN2*-Kopie nicht ausgeschlossen, die tatsächlich rekrutierten Patienten weisen jedoch ausnahmslos 2 *SMN2*-Kopien auf.

Auch die Patienten in der Studie CL-302 zeigen eine rasche Verbesserung ihrer CHOP-INTEND-Werte. Für 27 von 32 Patienten (84,4 %) liegen Daten über 6 Monate vor, über diesen Zeitraum wurden mittlere Verbesserungen von 13,3 (± 6,54) Punkten beobachtet. In Übereinstimmung mit den Verbesserungen der CHOP-INTEND-Werte, wurde auch für den Bayley-Scale eine Verbesserung beobachtet (nach 7 Monaten von im Mittel 6,6 Punkten im Bereich Grobmotorik und 13,7 Punkten im Bereich Feinmotorik). 20 Patienten (62,5 %) hatten den motorischen Meilenstein „Kopfkontrolle“ erreicht und acht Patienten (25 %) den motorischen Meilenstein „Unabhängiges Sitzen für ≥ 30 s“.

Tabelle 4-300: Ergebnisse der Studie LT-001 und aus dem laufenden Phase-III-Studienprogramm (CL-304 und CL-302)

Endpunkt	**Studie**	**LT-001**	**CL-304**		**CL-302**
	Datenschnitt	**31. Dezember 2019**			
	N	**10 (Zulassungs-konforme Dosierung; Kohorte 2)**	**14 (2 *SMN2* Kopien; Kohorte 1)**	**15 (3 *SMN2*-Kopien; Kohorte 2)**	**32 (ITT)**
	Alter der Patienten; Mittelwert (Spanne)	**4,8 (4,3 – 5,6)**	**0,9 (0,5 – 1,6)**	**0,8 (0,3 – 1,3)**	**1,22 (0,6 – 1,6), N = 33**
Mortalität					
Tod oder dauerhafte Beatmung (kombinierter Überlebensendpunkt[140])					
Patienten mit Ereignis (Tod oder dauerhafte Beatmung), n (%)		0/10 (0 %)	0/14 (0 %)	0/15 (0 %)	1/32 (3,1%)
Gesamtmortalität (Todesfälle)					
Patienten mit Ereignis, n (%)		0/10 (0 %)	0/14 (0 %)	0/15 (0 %)	1/32 (3,1%)

[140] Definiert als Zeit bis zum (a) Tod oder (b) dauerhafter Beatmung. Dauerhafte Beatmung war in diesem Kontext definiert als die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung oder ≥ 16 Stunden respiratorischer Unterstützung pro Tag (inklusive nicht-invasiver Beatmung) über einen Zeitraum von mindestens 14 aufeinanderfolgenden Tagen in Abwesenheit einer akuten reversiblen Erkrankung und exklusive perioperativer Beatmung.

Endpunkt	Studie	LT-001	CL-304		CL-302
	Datenschnitt	31. Dezember 2019			
	N	10 (Zulassungs-konforme Dosierung; Kohorte 2)	14 (2 *SMN2* Kopien; Kohorte 1)	15 (3 *SMN2*-Kopien; Kohorte 2)	32 (ITT)
	Alter der Patienten; Mittelwert (Spanne)	**4,8 (4,3 – 5,6)**	**0,9 (0,5 – 1,6)**	**0,8 (0,3 – 1,3)**	**1,22 (0,6 – 1,6), N = 33**
Morbidität					
Ventilatorische Unterstützung					
Dauerhafte Beatmung Patienten mit Ereignis, n (%)		0/10 (0 %)	0/14 (0 %)	0/15 (0 %)	1/32 (3,1%)[141]
Ventilatorische Unterstützung unabhängig von der Dauer Patienten ohne Ereignis n (%)		-[c]	14/14 (100 %)	15/15 (100 %)	14/32 (43,75 %)
Motorische Meilensteine					
Kopfkontrolle, n (%)		Kein Verlust von motorischen Meilensteinen wurde berichtet. 2 Patienten erreichten zusätzlich den Meilenstein „Stehen mit Unterstützung“ (per Video bestätigt)	10/10[a] (100 %)	10/10[b] (100 %)	20 (62,5 %)
Rollen, n (%)			8 (57,1 %)	9 (60,0 %)	8 (25,0 %)
Freies Sitzen ≥ 10 Sekunden, Definition nach WHO, n (%)			7 (50,0 %)	10 (66,7 %)	6 (18,8 %)
Freies Sitzen ≥ 30 Sekunden, #26 Bayley Scale, n (%)			8 (57,1 %)	10 (66,7 %)	8 (25,0 %)
Krabbeln (WHO und Bayley)			3 (21,4 %)	6 (40,0 %)	1 (3,1 %)
Stehen mit Unterstützung (Bayley)			5 (35,7 %)	9 (60,0 %)	1 (3,1 %)
Stehen mit Unterstützung (WHO)			5 (35,7 %)	9 (60,0 %)	1 (3,1 %)
Freies Stehen (Bayley), n (%)			4 (28,6 %)	4 (26,7 %)	0
Freies Stehen (WHO), n (%)			3 (21,4 %)	3 (20,0 %)	0

[141] Der verstorbene Patient benötigte vor seinem Tod invasive Beatmung (Intubation).

Endpunkt	**Studie**	**LT-001**	**CL-304**		**CL-302**
	Datenschnitt	**31. Dezember 2019**			
	N	**10 (Zulassungs-konforme Dosierung; Kohorte 2)**	**14 (2 *SMN2* Kopien; Kohorte 1)**	**15 (3 *SMN2*-Kopien; Kohorte 2)**	**32 (ITT)**
	Alter der Patienten; Mittelwert (Spanne)	**4,8 (4,3 – 5,6)**	**0,9 (0,5 – 1,6)**	**0,8 (0,3 – 1,3)**	**1,22 (0,6 – 1,6), N = 33**
Gehen mit Unterstützung (Bayley), n (%)			5 (35,5 %)	6 (40,0 %)	0
Gehen mit Unterstützung (WHO), n (%)			4 (28,6 %)	5 (33,3 %)	0
Freies Gehen (Bayley), n (%)			3 (21,4 %)	2 (13,3 %)	0
Freies Gehen (WHO), n (%)			4 (28,6 %)	3 (20,0 %)	0
CHOP INTEND (motorische Funktion)					
Absolute Veränderung über die Studie, Mittelwert (SE)		-[c]	Angaben für Kohorte 1[h]: Mittlere Verbesserung nach 2 Monaten (85,7 % % der Patienten): 8,7 (±8,32)		Mittlere Verbesserung nach 6 Monaten (Daten für ≥ 84,4 % der Patienten): 13,3 (±6,54) Punkte

Endpunkt	Studie	LT-001	CL-304		CL-302
	Datenschnitt	31. Dezember 2019			
	N	10 (Zulassungs-konforme Dosierung; Kohorte 2)	14 (2 *SMN2* Kopien; Kohorte 1)	15 (3 *SMN2*-Kopien; Kohorte 2)	32 (ITT)
	Alter der Patienten; Mittelwert (Spanne)	**4,8 (4,3 – 5,6)**	**0,9 (0,5 – 1,6)**	**0,8 (0,3 – 1,3)**	**1,22 (0,6 – 1,6), N = 33**
Patienten mit Erreichen der Schwellenwerte: • 40 Punkte • 50 Punkte • 60 Punkte (58 Punkte)[142]	-[c]	Angaben für Kohorte 1[f] • 14/14 (100 %) • 14/14 (100 %) • 13/14 (92,9 %) mind. 58 Punkte[143]			• 21/32 (65,5 %) • 12/32 (37,5 %) • 1/32 (3,1 %)
Bayley Scale (motorische Funktion), mittlere Veränderung					
Grobmotorik	-[c]	• Mittlere Verbesserung nach 1 Monat [144] (100 % der Patienten): 0,9 (±1,94 Punkte)		• Mittlere Verbesserung nach 2 Monaten (93,3 % der Patienten): 6,9 (±3,00) Punkte	• Mittlere Verbesserung nach 7 Monaten (90,6 % der Patienten): 6,6 (±7,44) Punkte
Feinmotorik		• Mittlere Verbesserung nach 1 Monat [145] (92,9 % der		• Mittlere Verbesserung nach 2 Monaten (93,3 % der	• Mittlere Verbesserung nach 7 Monaten (90,6 % der

[142] In der Studie CL-101 wurde der Cut-off mit 60 Punkten definiert, für die Phase-III-Studien CL-302, CL-303 und CL-304 mit 58 Punkten. Analysen liegen jedoch für den Cut-off-wert 60 Punkte vor, so dass – sofern nichts anderes angegeben ist – die Ergebnisse für ein Erreichen eines Wertes von 60 Punkten angegeben sind.
[143] Gemäß Studienprotokoll wird der CHOP INTEND nicht mehr erhoben, wenn an drei aufeinanderfolgenden Visiten ein Wert von mindestens 58 Punkten erreicht wurde. Dies war bis Dezember 2019 bei 9 Patienten der Fall. Ein Patient hat die Werte mit 59, 58 und 58 erreicht und kann somit einen Wert von 60 Punkten nicht mehr erreichen.
[144] Längste Beobachtungszeit, für die für mind. 80 % der Patienten Daten vorliegen.
[145] Längste Beobachtungszeit, für die für mind. 80 % der Patienten Daten vorliegen.

Endpunkt / Studie	LT-001	CL-304		CL-302
Datenschnitt	31. Dezember 2019			
N	10 (Zulassungs-konforme Dosierung; Kohorte 2)	14 (2 *SMN2* Kopien; Kohorte 1)	15 (3 *SMN2*-Kopien; Kohorte 2)	32 (ITT)
Alter der Patienten; Mittelwert (Spanne)	**4,8 (4,3 – 5,6)**	**0,9 (0,5 – 1,6)**	**0,8 (0,3 – 1,3)**	**1,22 (0,6 – 1,6), N = 33**
		Patienten): 1,5 (±2,18 Punkte)	Patienten): 4,1 (±1,64) Punkte	Patienten): 13,7 (±6,31) Punkte
Verwendung non-oraler Ernährungsunterstützung				
Patienten mit Ereignis, n (%)	-[c]	0/10 (0 %)	0/12 (0 %)	11/33 (33,3 %)
Erhalt der Gedeihfähigkeit, Sprachfähigkeit, Hospitalisierungen				
Patienten mit Erhalt der Gedeihfähigkeit, die sprechen gelernt haben, sowie annualisierte Hospitalisierungsrate	-[c]	-[d]		
Sicherheit/Verträglichkeit				
Unerwünschte Ereignisse				
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	7/10[e] (70,0 %)	14 (100 %)	15 (100 %)	32/33 (97,0 %)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)		4 (28 %)	2 (13,3 %)	19/33 (57,6 %)
Schwere unerwünschte Ereignisse (≥ Grad 3), n (%)		4 (28 %)	2 (13,3 %)	13/33 (39,4 %)
Studienabbruch aufgrund von einem unerwünschten Ereignis[h]	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0[g]

k. A. = keine Angabe

[a]Patienten, die den Meilenstein während der Studie erreicht haben, 4 Kinder hatten den Meilenstein bereits zum Screening-Zeitpunkt erreicht.

[b]Patienten, die den Meilenstein während der Studie erreicht haben, 5 Kinder hatten den Meilenstein bereits zum Screening-Zeitpunkt erreicht.

[c]Bei der Studie LT-001 handelt es sich um eine Langzeit-Sicherheitsstudie, die Beurteilung der Wirksamkeit ist beschränkt auf die Bewertung neuer motorischer Meilensteine. Meilensteine, die in der Studie CL-101 noch nicht erreicht worden waren, müssen per Video bestätigt werden.

	Studie	**LT-001**	**CL-304**		**CL-302**
Endpunkt	**Datenschnitt**	**31. Dezember 2019**			
	N	**10 (Zulassungs-konforme Dosierung; Kohorte 2)**	**14 (2 *SMN2* Kopien; Kohorte 1)**	**15 (3 *SMN2*-Kopien; Kohorte 2)**	**32 (ITT)**
	Alter der Patienten; Mittelwert (Spanne)	**4,8 (4,3 – 5,6)**	**0,9 (0,5 – 1,6)**	**0,8 (0,3 – 1,3)**	**1,22 (0,6 – 1,6), N = 33**

[d]Die Studien laufen noch, einige Endpunkte, z. B. der Erhalt der Gedeihfähigkeit können erst dann sinnvoll ausgewertet werden, wenn die Patienten ein Alter von mindestens 12 Monaten erreicht haben. Die Zwischenergebnisse sind in der Ergebnisdarstellung in Modul 4 berücksichtigt.

[e]In der LT-001 wurden nur schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Gentherapie, Erhöhungen von Leberenzymen, Auftreten von Malignitäten oder hämatologischen Erkrankungen, neurologische oder autoimmune Neuerkrankungen oder Exazerbationen von existierenden neurologischen oder autoimmunen Erkrankungen) dokumentiert.

[f]Der CHOP INTEND wurde in CL-304 nur in Kohorte 2 erhoben

[g]Ein Patienten hat die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses von Atemnot abgebrochen, welches zu hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie mit tödlichem Ausgang führte.

[h]Ein Behandlungsabbruch ist bei der Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec nicht möglich, da es sich um eine einmalige Therapie handelt.

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 4-301: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit 5q-assoziierter SMA mit biallelischer Deletion von *SMN1* und entweder einer klinischen Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 *SMN2*-Kopien	Erheblich

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.

Nicht zutreffend.

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 4.1.1.1) 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.

Die Besonderheiten, die sich bei der Planung der Zulassungsstudien zu Onasemnogen-Abeparvovec ergaben, sind in Abschnitt 4.1.1.1 bereits einführend erläutert. Zusammengefasst demonstriert das zu bewertende Arzneimittel in der Phase-I-Studie CL-101 bereits so große therapeutische Effekte bei einer sehr schwerwiegenden Erkrankung (SMA Typ 1), dass Onasemnogen-Abeparvovec vor Abschluss der Phase-III-Studien zugelassen worden ist. Da weitere Evidenz aus dem laufenden Studienprogramm noch aussteht, ist Onasemnogen-Abeparvovec unter besonderen Bedingungen zugelassen worden („conditional approval“). Der

Grund für diese frühe Zulassung ist die überzeugende Wirksamkeit von Onasemnogen-Abeparvovec, als Folge derer auch die Durchführung Placebo-kontrollierter Studien zum Wirksamkeitsnachweis nicht mehr vertretbar ist. Das Phase-III-Studienprogramm umfasst dementsprechend nach Absprache mit der EMA ebenfalls einarmige Studien (s. Abschnitt 4.3.2.3). Vor diesem Hintergrund ist es auch für den Nachweis des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V nicht angemessen, Studien höchster Evidenzstufe (RCTs, Evidenzstufe I) zu fordern.

Es besteht ein Konsens zwischen AveXis und der Zulassungsbehörde (EMA), dass der natürliche Verlauf der SMA Typ 1 in den Studien zum natürlichen Verlauf (PNCR, NeuroNEXT) so gut dokumentiert ist, dass diese als Vergleichsgruppe herangezogen werden können und das Phase-III-Studienprogramm mit einarmigen Studien eine adäquate Datengrundlage schafft. Zusätzlich hat eine systematische Recherche, die für das vorliegende Dossier durchgeführt wurde, die Vergleichsgruppe der ENDEAR-Studie sowie Finkel et al. 2014b als weitere relevante Vergleichskohorten ergeben, die den in PNCR und NeuroNEXT abgebildeten Krankheitsverlauf bestätigen. Aufgrund der guten Dokumentation und der Dramatik des natürlichen Verlaufs der SMA Typ 1 ist die eingereichte beste verfügbare Evidenz geeignet, eine Bewertung des medizinischen Nutzens/Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec zu ermöglichen.

Sowohl die in abgeschlossene einarmigen Studien gezeigte überzeugende Wirksamkeit als auch die Schwere, Seltenheit und gute Dokumentation des natürlichen Ver der zu behandelnden Erkrankung stellen eine Sondersituation dar, die einen gesonderten Umgang erfordert, aber auch ermöglicht. Es handelt sich um einen Ausnahmefall mit dramatischen Effekten, in dem nicht-adjustierte Vergleiche mit dem gut dokumentierten natürlichen Verlauf der Erkrankung geeignet sind, den erheblichen Zusatznutzen eines Arzneimittels zu belegen (s. Ergebnisse in Tabelle 4-299). Um auch eine gute Datenbasis für eine langfristige Bewertung zu generieren und Patientenpopulationen abzudecken, die in die Zulassungsstudien nicht eingeschlossen waren, plant AveXis eine Registerstudie, in der weitere Informationen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Onasemnogen-Abeparvovec erhoben werden. Die für die SMA Typ 1 beobachteten Effekte, die eine gegenüber einer natürlichen Kohorte deutliche Vorteile in der Mortalität und Morbidität darstellen, sind potenziell auf das SMA-Typ-2-Patientengut übertragbar. Das lässt sich unter anderem aus dem gemeinsamen Entstehungsmechanismus der Erkrankung ableiten. Bei der Ableitung des Patienten relevanten Nutzens liegt der Fokus bei den Patienten mit SMA Typ 2 (und Typ 3) weniger auf der frühen Sterblichkeit, sondern vielmehr auf der Morbidität. Hierbei ist zu beachten, dass SMA-Typ-2-Patienten im Vergleich zu Patienten mit SMA Typ 3 immer noch eine hohe physische Einschränkung durch die Erkrankung erleben und so der Vorteil insbesondere hinsichtlich der Morbidität übertragbar ist. Eine letztendliche Bestätigung des möglichen Evidenzübertrages muss durch längerfristige Beobachtungen bestätigt werden.

Eine Registerstudie wird von den Experten der deutschen Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) und der deutschen Behandlungszentren als sachgerechtes Vorgehen gewertet: „Die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung [...] muss auch in der „Real-World“-Anwendung

systematisch in einem wissenschaftlich fundierten, krankheitsspezifischen Register dokumentiert und evaluiert werden“ [117]. Dieses Vorgehen ist in Übereinstimmung mit der Einschätzung des G-BA, „dass es in ausgewählten Fallkonstellationen, insbesondere in denen es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern, es erforderlich ist, weitere Daten versorgungsnah zu erheben“ [118].

Das geplante Vorgehen von AveXis (Register) wurde ebenfalls im Rahmen einer Beratung mit dem G-BA diskutiert (Beratungsgespräch vom 23.07.2018, Beratungsanforderung 2018-B-099). Nach Aussage des G-BA sind an ein solches Register für eine fundierte Datenauswertung die folgenden Anforderungen zu stellen [19]:

- Übereinstimmung der Charakteristika der eingeschlossenen Patienten mit der Zielpopulation
- Vollständigkeit der Information und der erhobenen Daten
- Erhebung aller notwendigen Informationen
- Informationen über die Methodik sind darzulegen
- Auswertungen sollen in vollständigen Ergebnisberichten dokumentiert werden
- Bevorzugt wird ein prospektives Register

Nach Einschätzung des G-BA entspricht das von AveXis geplante Register diesen Anforderungen [19].

Das Forschungsziel des geplanten Registers ist, die Langzeitergebnisse von Patienten mit SMA im Kontext der veränderten Therapielandschaft zu bewerten. Entsprechend wurden die folgenden primären Studienziele definiert [119]:

- Bewertung der Wirksamkeit von SMA-Therapien
- Bewertung der Langzeitsicherheit
- Bewertung des Überlebens von Patienten mit SMA

Es handelt sich um ein prospektives Register. In das Register können Patienten mit einer bestätigten SMA-Diagnose eingeschlossen werden. Der Studieneinschluss ist unabhängig von der Behandlung, das Register ist somit Indikations- und nicht Interventions-spezifisch. Für jeden Patienten werden das Erfüllen der Einschlusskriterien, sozio-demographische Charakteristika, klinische Charakteristika, Behandlung, Bewertungen patientenrelevanter Krankheitsaspekte (u. a. Lungenfunktion, Ernährungsstatus, motorische Funktion), Hospitalisierungen und Inanspruchnahme anderer Leistungen des Gesundheitssystems, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, sowie Todesfälle dokumentiert.

Die Patienten werden weltweit rekrutiert. Dabei werden sowohl Studienzentren eingeschlossen, die bereits an einem SMA-Register teilnehmen, als auch neue Zentren rekrutiert. Im Idealfall werden alle Patienten, die mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt werden, in das Register aufgenommen. Für weitere Details s. Studienprotokoll [119].

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[146], Molenberghs 2010[147]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[148]) 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[149]) soll ausreichend begründet

[146] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[147] 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.
[148] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[149] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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.

In den Studien CL-303 und CL-101 wurden zusätzlich zu den in Abschnitt 4.1.1.1 berichteten patientenrelevanten Endpunkten elektrophysiologische Untersuchungen durchgeführt, um die Anzahl und Funktionsfähigkeit der motorischen Leitung einschätzen zu können. Diese Untersuchungen werden als nicht direkt patientenrelevant, sondern als Surrogate für patientenrelevante Endpunkte angesehen, die mit den Symptomen der SMA Typ 1 in Zusammenhang stehen. Eine formale Validierung liegt jedoch nicht vor, weswegen auf eine Darstellung im vorliegenden Dossier verzichtet wird. Dies entspricht der Einschätzung des G-BA [18]. Bei den durchgeführten Untersuchungen handelt es sich um CMAP (Compound Muscle Action Potential), MUNE (Motor Unit Number Estimation) und EIM (Electrical Impedance Myography).

4.6 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2008 (zuletzt geändert 19. September 2019)): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. [Zugriff: 19.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2021/VerfO_2019-09-19_iK-2020-01-14.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): Allgemeine Methoden, Version 5.0. [Zugriff: 13.07.2017]. URL: http://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.

3. Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, Darras BT, Chung WK, Sproule DM, et al. (2014): Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. Neurology; 83(9):810-7.
4. Bundesregierung (2010): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). [Zugriff: 07.03.2018]. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf.
5. De Sanctis R, Pane M, Coratti G, Palermo C, Leone D, Pera MC, et al. (2018): Clinical phenotypes and trajectories of disease progression in type 1 spinal muscular atrophy. Neuromuscular disorders : NMD; 28(1):24-8.
6. Sproule DM, Hasnain R, Koenigsberger D, Montgomery M, De Vivo DC, Kaufmann P (2012): Age at disease onset predicts likelihood and rapidity of growth failure among infants and young children with spinal muscular atrophy types 1 and 2. Journal of child neurology; 27(7):845-51.
7. Pane M, Palermo C, Messina S, Sansone VA, Bruno C, Catteruccia M, et al. (2018): An observational study of functional abilities in infants, children, and adults with type 1 SMA. Neurology; 91(8):e696-e703.
8. Bach J, Gupta K, Reyna M, Hon A (2009): Spinal Muscular Atrophy Type 1: Prolongation of Survival by Noninvasive Respiratory Aids. Pediatric Asthma, Allergy & Immunology; 22(4):151-61.
9. AveXis (2020): Fachinformation zu Onasemnogene-Abeparvovec (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels; Stand April 2020). [Zugriff: 26.05.2020]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200518147982/anx_147982_de.pdf.
10. Bundesregierung (2010): § 35a SGB V Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. [Zugriff: 25.01.2019]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/__35a.html.
11. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, et al. (2007): Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. Journal of child neurology; 22(8):1027-49.
12. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. (2018): Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. Neuromuscular disorders : NMD; 28(2):103-15.
13. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, et al. (2018): Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. Neuromuscular disorders : NMD; 28(3):197-207.
14. Oskoui M, Levy G, Garland CJ, Gray JM, O'Hagen J, De Vivo DC, et al. (2007): The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. Neurology; 69(20):1931-6.
15. Gregoretti C, Ottonello G, Chiarini Testa MB, Mastella C, Rava L, Bignamini E, et al. (2013): Survival of patients with spinal muscular atrophy type 1. Pediatrics; 131(5):e1509-14.
16. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N (2004): Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. American journal of public health; 94(3):361-6.

17. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotzsche PC, Vandenbroucke JP (2007): The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. PLoS medicine; 4(10):e296.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Nusinersen. [Zugriff: 29.01.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1992/2017-07-01_Nutzenbewertung-G-BA_Nusinersen_D-294.pdf.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Am-NutzenV; Beratungsanforderung 2018-B-099 [VERTRAULICH].
20. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT (2015): Spinal Muscular Atrophy: Diagnosis and Management in a New Therapeutic Era. Muscle & nerve; 51(2):157-67.
21. Cobben JM, Lemmink HH, Snoeck I, Barth PA, van der Lee JH, de Visser M (2008): Survival in SMA type I: a prospective analysis of 34 consecutive cases. Neuromuscular disorders : NMD; 18(7):541-4.
22. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, Krosschell K, Arnold WD, Rutkove SB, et al. (2016): Baseline results of the NeuroNEXT spinal muscular atrophy infant biomarker study. Annals of clinical and translational neurology; 3(2):132-45.
23. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, Krosschell K, Arnold WD, Rutkove SB, et al. (2017): Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. Annals of neurology; 82(6):883-91.
24. Kolb SJ, Kissel JT (2015): Spinal Muscular Atrophy. Neurologic clinics; 33(4):831-46.
25. Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST (2012): Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. The Lancet Neurology; 11(5):443-52.
26. Farrar MA, Vucic S, Johnston HM, du Sart D, Kiernan MC (2013): Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy. The Journal of pediatrics; 162(1):155-9.
27. De Sanctis R, Coratti G, Pasternak A, Montes J, Pane M, Mazzone ES, et al. (2016): Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. Neuromuscular disorders : NMD; 26(11):754-9.
28. Wadman RI, Stam M, Gijzen M, Lemmink HH, Snoeck IN, Wijngaarde CA, et al. (2017): Association of motor milestones, SMN2 copy and outcome in spinal muscular atrophy types 0-4. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry; 88(4):365-7.
29. Ioos C, Leclair-Richard D, Mrad S, Barois A, Estournet-Mathiaud B (2004): Respiratory capacity course in patients with infantile spinal muscular atrophy. Chest; 126(3):831-7.
30. Bach JR, Baird JS, Plosky D, Navado J, Weaver B (2002): Spinal muscular atrophy type 1: management and outcomes. Pediatric pulmonology; 34(1):16-22.
31. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. (2017): Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. The New England journal of medicine; 377(18):1723-32.
32. Finkel RS, Weiner DJ, Mayer OH, McDonough JM, Panitch HB (2014): Respiratory muscle function in infants with spinal muscular atrophy type I. Pediatric pulmonology; 49(12):1234-42.
33. Govoni A, Gagliardi D, Comi GP, Corti S (2018): Time Is Motor Neuron: Therapeutic Window and Its Correlation with Pathogenetic Mechanisms in Spinal Muscular Atrophy. Molecular neurobiology; 55(8):6307-18.

34. Wijnhoven TM, de Onis M, Onyango AW, Wang T, Bjoerneboe GE, Bhandari N, et al. (2004): Assessment of gross motor development in the WHO Multicentre Growth Reference Study. Food and nutrition bulletin; 25(1 Suppl):S37-45.
35. WHO Multicentre Growth Reference Study Group (2006): WHO Motor Development Study: windows of achievement for six gross motor development milestones. Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992) Supplement; 450:86-95.
36. WHO Multicentre Growth Reference Study Group (2006): Reliability of motor development data in the WHO Multicentre Growth Reference Study. Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992) Supplement; 450:47-55.
37. Glanzman AM, Mazzone E, Main M, Pelliccioni M, Wood J, Swoboda KJ, et al. (2010): The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. Neuromuscular disorders : NMD; 20(3):155-61.
38. Glanzman AM, McDermott MP, Montes J, Martens WB, Flickinger J, Riley S, et al. (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(4):322-6.
39. Cano SJ, Mayhew A, Glanzman AM, Krosschell KJ, Swoboda KJ, Main M, et al. (2014): Rasch analysis of clinical outcome measures in spinal muscular atrophy. Muscle & nerve; 49(3):422-30.
40. Albers CA, Grieve AJ (2007): Test review: Bayley, N.(2006). Bayley scales of infant and toddler development–third edition. San Antonio, TX: Harcourt assessment. Journal of Psychoeducational Assessment; 25(2):180-90.
41. Oskoui M, Kaufmann P (2008): Spinal muscular atrophy. Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics; 5(4):499-506.
42. Swoboda KJ, Prior TW, Scott CB, McNaught TP, Wride MC, Reyna SP, et al. (2005): Natural history of denervation in SMA: relation to age, SMN2 copy number, and function. Annals of neurology; 57(5):704-12.
43. Iannaccone ST, Hynan LS, Morton A, Buchanan R, Limbers CA, Varni JW (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(12):805-12.
44. Silva Mato A, Martín Andrés. A (1999): SMP Version 2.
45. Weltärztebund (WMA) (2013): WMA Deklaration von Helsinki - Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen. [Zugriff: 19.05.2020]. URL: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/International/Deklaration_von_Helsinki_2013_20190905.pdf.
46. European Medicines Agency (EMA) (2017): Protocol Assistance; AVXS-101 [VERTRAULICH].
47. AveXis (2018): PNCR and NeuroNEXT Database Report, Final Report 01 June 2018 (RPT-806) [VERTRAULICH].
48. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. (2017): Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. The New England journal of medicine; 377(18):1713-22.
49. Al-Zaidy S, Pickard AS, Kotha K, Alfano LN, Lowes L, Paul G, et al. (2019): Health outcomes in spinal muscular atrophy type 1 following AVXS-101 gene replacement therapy. Pediatric pulmonology; 54(2):179-85.

50. Al-Zaidy SA, Kolb SJ, Lowes L, Alfano LN, Shell R, Church KR, et al. (2019): AVXS-101 (Onasemnogene Abeparvovec) for SMA1: Comparative Study with a Prospective Natural History Cohort. J Neuromuscul Dis; 6(3):307-17.
51. Dabbous O, Maru B, Jansen JP, Lorenzi M, Cloutier M, Guérin A, et al. (2019): Survival, Motor Function, and Motor Milestones: Comparison of AVXS-101 Relative to Nusinersen for the Treatment of Infants with Spinal Muscular Atrophy Type 1. Advances in therapy; 36(5):1164-76.
52. Lowes LP, Alfano LN, Arnold WD, Shell R, Prior TW, McColly M, et al. (2019): Impact of Age and Motor Function in a Phase 1/2A Study of Infants With SMA Type 1 Receiving Single-Dose Gene Replacement Therapy. Pediatr Neurol; 98:39-45.
53. Precision Xtract (2019): Systematic literature review of clinical and economic evidence for interventions for spinal muscular atrophy; Technical Report [VERTRAULICH].
54. AveXis (2014): AVXS-101-CL-101 - clinicaltrials.gov: Gene Transfer Clinical Trial for Spinal Muscular Atrophy Type 1 (NCT02122952). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02122952
55. AveXis (2014): AVXS-101-CL-101 - ICTRP-Eintrag: Phase I Gene Transfer Clinical Trial for Spinal Muscular Atrophy Type 1 Delivering AVXS-101 (NCT02122952). Stand des Eintrags: 12 March 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02122952
56. AveXis (2017): AVXS-101-CL-303 - clinicaltrials.gov: Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 (NCT03306277). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03306277
57. AveXis (2017): AVXS-101-CL-303 - ICTRP: Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 With One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS-101 by Intravenous Infusion (NCT03306277). Stand des Eintrags: 22 October 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03306277
58. AveXis, Inc (2020): AVXS-101-CL-303 - EU-CTR: Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients with Spinal Muscular Atrophy Type 1 with One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS-101 by Intravenous Infusion (2020-000095-38). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000095-38
59. AveXis (2017): AVXS-101-LT-001 - clinicaltrials.gov: Long-Term Follow-up Study for Patients From AVXS-101-CL-101 (NCT03421977). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03421977
60. AveXis (2018): AVXS-101-LT-001 - ICTRP: A Long Term Follow up Safety Study of Patients in the AVXS-101-CL-101 Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Spinal Muscular Atrophy Type 1 Delivering AVXS 101 (NCT03421977). Stand des Eintrags: 18 December 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03421977
61. AveXis (2018): AVXS-101-CL-304|2017-004087-35 - clinicaltrials.gov: Pre-Symptomatic Study of Intravenous AVXS-101 in Spinal Muscular Atrophy (SMA) for Patients With Multiple Copies of SMN2 (NCT03505099). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03505099
62. AveXis (2018): AVXS-101-CL-304 - ICTRP: A Global Study of a Single, One-Time Dose of AVXS-101 Delivered to Infants With Genetically Diagnosed and Pre-symptomatic Spinal Muscular Atrophy With Multiple Copies of SMN2 (NCT03505099). Stand des Eintrags: 3 December 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03505099

63. AveXis (2018): AVXS-101-CL-304 - EU-CTR: A Global Study of a Single, One-Time Dose of AVXS-101 Delivered to Infants with Genetically Diagnosed and Pre-symptomatic Spinal Muscular Atrophy with Multiple Copies of SMN2 (2017-004087-35). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004087-35
64. AveXis (2018): AVXS-101-CL-302 - clinicaltrials.gov: Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 (NCT03461289). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03461289
65. AveXis (2018): AVXS-101-CL-302 - ICTRP: European, Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 With One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS-101 by Intravenous Infusion (NCT03461289). URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03461289
66. AveXis (2018): AVXS-101-CL-302 - EU-CTR: Phase 3, Open Label, Single Arm, Single Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients with Spinal Muscular Atrophy Type 1 with One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS 101 by Intravenous (2017-000266-29). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000266-29
67. AveXis (2019): clinicaltrials-Eintrag für CL-306: Single-Dose Gene Replacement Therapy Using for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type1 With One or Two SMN2 Copies. [Zugriff: 11.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03837184?term=AVXS-101&rank=2.
68. AveXis, Inc (2020): AVXS-101-LT-002|2019-002611-26 - clinicaltrials.gov: Long-term Follow-up Study of Patients Receiving Onasemnogene Abeparvovec-xioi (NCT04042025). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04042025
69. AveXis, Inc (2019): AVXS-101-LT-002 - A Long-term Follow-up Study of Patients in the Clinical Trials for Spinal Muscular Atrophy Receiving AVXS-101 (2019-002611-26). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002611-26
70. Biogen (2014): ISIS 396443-CS3B|2013-004422-29 - clinicaltrials.gov; A Study to Assess the Efficacy and Safety of Nusinersen (ISIS 396443) in Infants With Spinal Muscular Atrophy (NCT02193074). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02193074
71. Isis Pharmaceuticals, Inc (2014): ISIS396443-CS3B - 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 (2013-004422-29). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004422-29
72. Biogen (2014): 2013-004422-29 ISIS 396443-CS3B - ICTRP; 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 - WHO ICTRP (NCT02193074). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: Mai 2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02193074
73. Biogen (2015): 232SM202|2014-003657-33 - A Study to Assess the Safety and Tolerability of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) (NCT02462759). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02462759

74. Biogen Idec Research Limited (2015): 232SM202 NCT02462759 - ICTRP; A phase 2, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study to assess the safety and tolerability and explore the efficacy of ISIS 396443 (BIIB058) administered intrathecally in subjects with spinal muscular atrophy who are not eligible to participate in the clinical studies ISIS 396443-CS3B or ISIS 396443-CS4 - EMBRACE - WHO ICTRP (EUCTR2014-003657-33-DE). Stand des Eintrags: 01.01.2019. [Zugriff: Mai 2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003657-33-DE
75. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Tragende Gründe zum 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 – Nusinersen. [Zugriff: 15.03.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4722/2017-12-21_AM-RL-XII_Nusinersen_D-294_TrG.pdf.
76. Shieh PB, Acsadi G, Mueller-Felber W, Crawford TO, Richardson R, Natarajan N, et al. (2018): B.06 Safety and efficacy of nusinersen in infants/children with spinal muscular atrophy (SMA): part 1 of the phase 2 EMBRACE study. Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques; 45(s2):S13-S.
77. Biogen GmbH (2020): Clinicaltrials.gov; A Study to Assess the Safety and Tolerability of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA). (EMBRACE); Study Results. [Zugriff: 08.04.2020]. URL: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02462759?term=Nusinersen+EMBRACe&draw=2&rank=1.
78. Columbia University|The Spinal Muscular Atrophy Foundation (2005): AAAB1635|CU52029001 - Clinical Study of Spinal Muscular Atrophy (NCT00443066). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00443066
79. Columbia University (2007): AAAB1635 CU52029001 - ICTRP; PNCR; Clinical Study of Spinal Muscular Atrophy - WHO ICTRP (NCT00443066). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: Mai 2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00443066
80. Ohio State University|National Institute of Neurological Disorders, Stroke |Cure Sma|Massachusetts General Hospital|University of Iowa (2012): NN101|U01NS079163 - Spinal Muscular Atrophy (SMA) Biomarkers Study in the Immediate Postnatal Period of Development (NCT01736553). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01736553
81. Ohio State University (2012): NN101 U01NS079163 - ICTRP; NeuroNEXT; Spinal Muscular Atrophy (SMA) Biomarkers in the Immediate Postnatal Period of Development - WHO ICTRP (NCT01736553). [Zugriff: Mai 2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01736553
82. Indiana University School of Medicine|Cure Sma|Indiana University (2007): 0202-03 - International SMA Patient Registry (NCT00466349). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00466349
83. Indiana University School of Medicine (2007): 0202-03 - International Spinal Muscular Atrophy Patient Registry - WHO ICTRP (NCT00466349). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: Mai 2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00466349
84. Belter L, Cook SF, Crawford TO, Jarecki J, Jones CC, Kissel JT, et al. (2018): An overview of the Cure SMA membership database: Highlights of key demographic and

clinical characteristics of SMA members. Journal of neuromuscular diseases; 5(2):167-76.

85. Institut de Myologie, France (2017): IO-SMA-Registry|2017-A02291-52 - European Registry of Patients With Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy (NCT03339830). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03339830
86. Institut de Myologie, France (2017): 2017-A02291-52 IO-SMA-Registry - European Registry of Patients With Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy - WHO ICTRP (NCT03339830). Stand des Eintrags: 05.02.2018. [Zugriff: Mai 2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03339830
87. Massachusetts General Hospital|Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health, Human Development |University of Utah|University of Massachusetts, Worcester|Arup Laboratories|Newborn Screening Translational Research Network|American College of Medical Genetics, Genomics|Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (2016): 2015P001934|R01HD069045 - Prospective Evaluation of Infants With Spinal Muscular Atrophy (NCT02831296). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831296
88. Massachusetts General Hospital (2016): 2015P001934 R01HD069045 - Prospective Evaluation of Infants With Spinal Muscular Atrophy: SPOT SMA - WHO ICTRP (NCT02831296). Stand des Eintrags: 01.03.2019. [Zugriff: 06.06.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02831296
89. National Institute of Neurological Disorders, Stroke |National Institutes of Health Clinical Center (2012): 999912067|12-N-N067 - Infants With Spinal Muscular Atrophy Type I (NCT01547871). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01547871
90. National Institute of Neurological Disorders, Stroke (2012): 12-N-N067 999912067 - A Pilot Study of the Natural History of Infants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Type 1 - WHO ICTRP (NCT01547871). Stand des Eintrags: 02.05.2019. [Zugriff: Mai 2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01547871
91. Chung BH, Wong VC, Ip P (2004): Spinal muscular atrophy: survival pattern and functional status. Pediatrics; 114(5):e548-53.
92. Japan Agency for Medical Research and Development (2015): JMACCT: Multicenter cooperative and investigator initiated clinical trial using valporic acid in childhood onset spinal muscular atrophy: Confirmatory Trial. [Zugriff: 15.03.2019]. URL: https://dbcentre3.jmacct.med.or.jp/jmactr/App/JMACTRE02_04/JMACTRE02_04.aspx?kbn=3&seqno=5544.
93. Universitätsklinikum Freiburg Zentrum für Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen (2018): 56/18 - Longitudinal Data Collection from Patients with Spinal Muscular Atrophy: - WHO ICTRP (DRKS00012699). Stand des Eintrags: 02.05.2019. [Zugriff: Mai 2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00012699
94. Pechmann A, Konig K, Bernert G, Schachtrup K, Schara U, Schorling D, et al. (2019): SMArtCARE - A platform to collect real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy. Orphanet Journal of Rare Diseases; 14(1):18.
95. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2020): APHP190245|N° IDRCB: 2019-A01161-56 - French Register of Patients With Spinal Muscular Atrophy (NCT04177134). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04177134
96. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2019): ICTRP: French Register of Patients With Spinal Muscular Atrophy (NCT04177134). Stand des Eintrags: 17 February 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04177134

97. Newcastle University (2008): 19/NE/0354 - UK Spinal Muscular Atrophy Patient Registry (NCT04292574). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04292574
98. Newcastle University (2020): ICTRP; UK Spinal Muscular Atrophy Patient Registry (NCT04292574). Stand des Eintrags: 6 April 2020. [Zugriff: 22.05.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04292574
99. Wan-Jin Chen|First Affiliated Hospital of Fujian Medical University (2019): MRCTA,ECFAHOFFMU[2019]196 - A Registered Cohort Study on SMA (NCT04010604). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04010604
100. Wan-Jin Chen (2019): ICTRP; A Registered Cohort Study on Spinal Muscular Atrophy (NCT04010604). Stand des Eintrags: 30 September 2019. [Zugriff: 22.05.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04010604
101. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Amendment zur Dossierbewertung für Orphan DrugsNusinersen (Spinraza®) zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB VBewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Nusinersen. [Zugriff: 09.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2087/2017-12-07_Nusinersen_D-294-Amendment.pdf.
102. AveXis (2018): Studienbericht: Phase I gene transfer clinical trial for spinal muscular atrophy type 1 delivering AVXS-101 [VERTRAULICH].
103. AveXis (2020): Studienbericht; AVXS-101-CL-303; Phase 3, open-label, single-arm, single-dose gene replacement therapy clinical trial for patients with spinal muscular atrophy type 1 with one or two SMN2 copies delivering AVXS-101 by intravenous infusion [VERTRAULICH].
104. Biogen GmbH (2017): Dossier zur Nutzenbewertunggemäß § 35a SGB V; Nusinersen (Spinraza®); Modul 4A. [Zugriff: 05.03.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1991/2017-06-30_Modul4A_Nusinersen.pdf.
105. Bertini E, Burghes A, Bushby K, Estournet-Mathiaud B, Finkel RS, Hughes RA, et al. (2005): 134th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Treatment of Spinal Muscular Atrophy, 11-13 February 2005, Naarden, The Netherlands. Neuromuscular disorders : NMD; 15(11):802-16.
106. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): 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 – Nusinersen. [Zugriff: 29.05.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3169/2017-12-21_AM-RL-XII_Nusinersen_D-294_BAnz.pdf.
107. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Mündliche Anhörung; 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Wirkstoff Nusinersen. [Zugriff: 14.11.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-298/2017_11_06_Wortprotokoll_Nusinersen_D-294.pdf.
108. European Medicines Agency (EMA) (2017): European Public Assessment Report (EPAR) für SPINRAZA (nusinersen). [Zugriff: 15.03.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/spinraza-epar-public-assessment-report_en.pdf.
109. Wijngaarde CA, Stam M, Otto LAM, van Eijk RPA, Cuppen I, Veldhoen ES, et al. (2020): Population-based analysis of survival in spinal muscular atrophy. Neurology; 94(15):e1634-e44.
110. AveXis (2018): Studienprotokoll CL-101 [VERTRAULICH].

111. AveXis (2018): CL-303 Studienprotokoll [VERTRAULICH].
112. AveXis (2020 (ab 2018)): CTD-Abschnitte und Ergebnisberichte für die Zulassungsbehörde [VERTRAULICH].
113. AveXis (2018): LT-001 Studienprotokoll [VERTRAULICH].
114. AveXis (2019): CL-304 Studienprotokoll [VERTRAULICH].
115. AveXis (2019): CL-302 Studienprotokoll [VERTRAULICH].
116. Biogen GmbH (2017): Spinraza® 12 mg Injektionslösung; Fachinformation. Stand: November 2017 [Zugriff: 18.09.2018]. URL: http://www.fachinfo.de.
117. Ziegler A, Wilichowski E, Schara U, Hahn A, Müller-Felber W, Johannsen J, et al. (2020): Handlungsempfehlungen zur Gentherapie der spinalen Muskelatrophie mit Onasemnogen Abeparvovec - AVXS-101 [Recommendations for gene therapy of spinal muscular atrophy with onasemnogene abeparvovec-AVXS-101 : Consensus paper of the German representatives of the Society for Pediatric Neurology (GNP) and the German treatment centers with collaboration of the medical scientific advisory board of the German Society for Muscular Diseases (DGM)]. (Handlungsempfehlungen zur Gentherapie der spinalen Muskelatrophie mit Onasemnogene Abeparvovec – AVXS-101 : Konsensuspapier der deutschen Vertretung der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) und der deutschen Behandlungszentren unter Mitwirkung des Medizinisch-Wissenschaftlichen Beirates der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) e. V.).Der Nervenarzt;
118. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Wissenschaftliche Ausarbeitung von Konzepten zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V. [Zugriff: 10.05.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5719/2019-05-02_IQWIG-Beauftragung_Konzepte-Daten-Nutzenbewertung_TrG.pdf.
119. AveXis (2018): A Prospective, Long Term Registry of Patients with a Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy; Protocol; Version 1.0 [VERTRAULICH].
120. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (0000): SIGN Search Filters; Observational Studies. [Zugriff: 06.06.2019]. URL: https://www.sign.ac.uk/assets/search-filters-observational-studies.docx.
121. Precision HEOR (2020): Systematic literature review of clinical and economic evidence for spinal muscular atrophy - update; Technical Report [VERTRAULICH].
122. Finkel RS, Day JW, De Vivo DC, Kirschner J, Mercuri E, Muntoni F, et al. (2020): RESTORE: A Prospective Multinational Registry of Patients with Genetically Confirmed Spinal Muscular Atrophy - Rationale and Study Design. J Neuromuscul Dis; 7(2):145-52.
123. Jones CC, Cook SF, Jarecki J, Belter L, Reyna SP, Staropoli J, et al. (2020): Spinal Muscular Atrophy (SMA) Subtype Concordance in Siblings: Findings From the Cure SMA Cohort. J Neuromuscul Dis; 7(1):33-40.
124. Hully M, Barnerias C, Chabalier D, Le Guen S, Germa V, Deladriere E, et al. (2020): Palliative Care in SMA Type 1: A Prospective Multicenter French Study Based on Parents' Reports. Frontiers in pediatrics; 8:4.
125. Weaver MS, Rewais H, Hetzel S, Patterson K, Yuroff A, Sund S, et al. (2020): A Prospective, Crossover Survey Study of Child- and Proxy-Reported Quality of Life According to Spinal Muscular Atrophy Type and Medical Interventions. Journal of child neurology; 35(5):322-30.

126. Wijngaarde CA, Brink RC, de Kort FAS, Stam M, Otto LAM, Asselman FL, et al. (2019): Natural course of scoliosis and lifetime risk of scoliosis surgery in spinal muscular atrophy. Neurology; 93(2):e149-e58.
127. Choi YA, Suh DI, Chae JH, Shin HI (2020): Trajectory of change in the swallowing status in spinal muscular atrophy type I. International journal of pediatric otorhinolaryngology; 130:109818.
128. Alvarez K, Suarez B, Palomino MA, Hervias C, Calcagno G, Martínez-Jalilie M, et al. (2019): Observations from a nationwide vigilance program in medical care for spinal muscular atrophy patients in Chile. Arquivos de neuro-psiquiatria; 77(7):470-7.
129. Bose M, Parab SD, Patil SM, Pandey NA, Pednekar GV, Saini SS (2019): Exploring spinal muscular atrophy and its impact on functional status: Indian scenario. Indian journal of public health; 63(3):254-7.
130. Darbà J, Marsà A (2019): Patient characteristics and hospitalisation costs of spinal muscular atrophy in Spain: a retrospective multicentre database analysis. BMJ open; 9(11):e031271.
131. Dunaway Young S, Montes J, Kramer SS, Podwika B, Rao AK, De Vivo DC (2019): Perceived Fatigue in Spinal Muscular Atrophy: A Pilot Study. J Neuromuscul Dis; 6(1):109-17.
132. Kapur N, Deegan S, Parakh A, Gauld L (2019): Relationship between respiratory function and need for NIV in childhood SMA. Pediatric pulmonology; 54(11):1774-80.
133. Lloyd AJ, Thompson R, Gallop K, Teynor M (2019): Estimation Of The Quality Of Life Benefits Associated With Treatment For Spinal Muscular Atrophy. ClinicoEconomics and outcomes research : CEOR; 11:615-22.
134. Mercuri E, Finkel R, Scoto M, Hall S, Eaton S, Rashid A, et al. (2019): Development of an academic disease registry for spinal muscular atrophy. Neuromuscular disorders : NMD; 29(10):794-9.
135. Rose L, McKim D, Leasa D, Nonoyama M, Tandon A, Bai YQ, et al. (2019): Trends in incidence, prevalence, and mortality of neuromuscular disease in Ontario, Canada: A population-based retrospective cohort study (2003-2014). PLoS ONE; 14(3):e0210574.
136. Cardenas J, Menier M, Heitzer MD, Sproule DM (2019): High Healthcare Resource Use in Hospitalized Patients with a Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Type 1 (SMA1): Retrospective Analysis of the Kids' Inpatient Database (KID). PharmacoEconomics - open; 3(2):205-13.
137. Wong BL, Hynan LS, Iannaccone ST, American Spinal Muscular Atrophy Randomized Trials Group (2007): A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Creatine in Children With Spinal Muscular Atrophy. Journal of Clinical Neuromuscular Disease; 8(3):101-10.
138. Calucho M, Bernal S, Alias L, March F, Vencesla A, Rodriguez-Alvarez FJ, et al. (2018): Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. Neuromuscular Disorders; 28(3):208-15.
139. Carson VJ, Puffenberger EG, Bowser LE, Brigatti KW, Young M, Korulczyk D, et al. (2018): Spinal muscular atrophy within Amish and Mennonite populations: Ancestral haplotypes and natural history. PloS one; 13(9):e0202104.
140. Bertini E, Mercuri E (2018): Motor neuron disease: A prospective natural history study of type 1 spinal muscular atrophy. Nature reviews Neurology; 14(4):197-8.

141. Krosschell KJ, Kissel JT, Townsend EL, Simeone SD, Zhang RZ, Reyna SP, et al. (2018): Clinical trial of L-Carnitine and valproic acid in spinal muscular atrophy type I. Muscle & nerve; 57(2):193-9.
142. Wadman RI, Wijngaarde CA, Stam M, Bartels B, Otto LAM, Lemmink HH, et al. (2018): Muscle strength and motor function throughout life in a cross-sectional cohort of 180 patients with spinal muscular atrophy types 1c-4. European Journal of Neurology; 25(3):512-8.
143. Wasserman HM, Hornung LN, Stenger PJ, Rutter MM, Wong BL, Rybalsky I, et al. (2017): Low bone mineral density and fractures are highly prevalent in pediatric patients with spinal muscular atrophy regardless of disease severity. Neuromuscular disorders : NMD; 27(4):331-7.
144. Rodrigues MJ, O'Grady GL, Hammond-Tooke G, Kidd A, Love DO, Baker RK, et al. (2017): The New Zealand Neuromuscular Disease Patient Registry; Five Years and a Thousand Patients. Journal of Neuromuscular Diseases; 4(3):183-8.
145. Kaneko K, Arakawa R, Urano M, Aoki R, Saito K (2017): Relationships between long-term observations of motor milestones and genotype analysis results in childhood-onset Japanese spinal muscular atrophy patients. Brain and Development; 39(9):763-73.
146. Mehta NM, Newman H, Tarrant S, Graham RJ (2016): Nutritional Status and Nutrient Intake Challenges in Children With Spinal Muscular Atrophy. Pediatric neurology; 57:80-3.
147. Medrano S, Monges S, Gravina LP, Alias L, Mozzoni J, Araoz HV, et al. (2016): Genotype-phenotype correlation of SMN locus genes in spinal muscular atrophy children from Argentina. European Journal of Paediatric Neurology; 20(6):910-7.
148. Qu Y-j, Ge X-s, Bai J-l, Wang L-w, Cao Y-y, Lu Y-y, et al. (2015): Association of copy numbers of survival motor neuron gene 2 and neuronal apoptosis inhibitory protein gene with the natural history in a Chinese spinal muscular atrophy cohort. Journal of child neurology; 30(4):429-36.
149. Garcia-Salido A, de Paso-Mora MG, Monleon-Luque M, Martino-Alba R (2015): Palliative care in children with spinal muscular atrophy type I: What do they need? Palliative & supportive care; 13(2):313-7.
150. Czech C, Tang W, Bugawan T, Mano C, Horn C, Iglesias VA, et al. (2015): Biomarker for Spinal Muscular Atrophy: Expression of SMN in Peripheral Blood of SMA Patients and Healthy Controls. PloS one; 10(10):e0139950.
151. Bladen CL, Thompson R, Jackson JM, Garland C, Wegel C, Ambrosini A, et al. (2014): Mapping the differences in care for 5,000 spinal muscular atrophy patients, a survey of 24 national registries in North America, Australasia and Europe. Journal of neurology; 261(1):152-63.
152. Sheth JJ, Patel H, Mehta S, Tewari S, Sheth F (2013): Clinical and molecular characterization of patients with gross hypotonia and impaired lower motor neuron function. Indian Pediatrics; 50(6):591-3.
153. Crawford TO, Paushkin SV, Kobayashi DT, Forrest SJ, Joyce CL, Finkel RS, et al. (2012): Evaluation of SMN protein, transcript, and copy number in the biomarkers for spinal muscular atrophy (BforSMA) clinical study. PLoS ONE; 7(4):e33572.
154. Ge X, Bai J, Lu Y, Qu Y, Song F (2012): The natural history of infant spinal muscular atrophy in China: A study of 237 patients. Journal of child neurology; 27(4):471-7.
155. Fraser LK, Childs A-M, Miller M, Aldridge J, Manning S, McKinney PA, et al. (2012): A cohort study of children and young people with progressive neuromuscular disorders:

clinical and demographic profiles and changing patterns of referral for palliative care. Palliative medicine; 26(7):924-9.
156. Lemoine TJ, Swoboda KJ, Bratton SL, Holubkov R, Mundorff M, Srivastava R (2012): Spinal muscular atrophy type 1: Are proactive respiratory interventions associated with longer survival? Pediatric Critical Care Medicine; 13(3):e161-e5.
157. Ibrahim S, Moatter T, Saleem AF (2012): Spinal muscular atrophy: clinical spectrum and genetic mutations in Pakistani children. Neurology India; 60(3):294-8.
158. Ottonello G, Mastella C, Franceschi A, Bosticco D, Wolfler A, Pedemonte M, et al. (2011): Spinal muscular atrophy type 1: avoidance of hospitalization by respiratory muscle support. American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists; 90(11):895-900.
159. Petit F, Cuisset J-M, Rouaix-Emery N, Cances C, Sablonniere B, Bieth E, et al. (2011): Insights into genotype-phenotype correlations in spinal muscular atrophy: a retrospective study of 103 patients. Muscle & nerve; 43(1):26-30.
160. Park HB, Lee SM, Lee JS, Park MS, Park KI, Namgung R, et al. (2010): Survival analysis of spinal muscular atrophy type I. Korean journal of pediatrics; 53(11):965-70.
161. Chong HS, Moon ES, Kim HS, Ankur N, Park JO, Kim JY, et al. (2010): Comparison between Operated Muscular Dystrophy and Spinal Muscular Atrophy Patients in terms of Radiological, Pulmonary and Functional Outcomes. Asian spine journal; 4(2):82-8.
162. Arkblad E, Tulinius M, Kroksmark AK, Henricsson M, Darin N (2009): A population-based study of genotypic and phenotypic variability in children with spinal muscular atrophy. Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics; 98(5):865-72.
163. Rudnik-Schoneborn S, Berg C, Zerres K, Betzler C, Grimm T, Eggermann T, et al. (2009): Genotype-phenotype studies in infantile spinal muscular atrophy (SMA) type I in Germany: Implications for clinical trials and genetic counselling. Clinical Genetics; 76(2):168-78.
164. Mannaa MM, Kalra M, Wong B, Cohen AP, Amin RS (2009): Survival probabilities of patients with childhood spinal muscle atrophy. Journal of Clinical Neuromuscular Disease; 10(3):85-9.
165. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotzsche PC, Vandenbroucke JP (2008): Das Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE-)Statement. Der Internist; 6(49):688-93.
166. Krosschell KJ, Maczulski JA, Scott C, King W, Hartman JT, Case LE, et al. (2013): Reliability and validity of the TIMPSI for infants with spinal muscular atrophy type I. Pediatric physical therapy : the official publication of the Section on Pediatrics of the American Physical Therapy Association; 25(2):140-8; discussion 9.
167. Blanchard Y, Neilan E, Busanich J, Garavuso L, Klimas D (2004): Interrater reliability of early intervention providers scoring the alberta infant motor scale. Pediatric physical therapy : the official publication of the Section on Pediatrics of the American Physical Therapy Association; 16(1):13-8.

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	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[150]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[150] 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

Tabelle 4-302: Suchstrategie in EMBASE (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.04.2020	
Zeitsegment	1974 bis 01. April 2020	
Suchfilter	Kein Filter	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp *onasemnogene abeparvovec/	89
2	onasemnogen*.mp.	173
3	AVXS-101.mp.	143
4	AVXS101.mp.	0
5	AVXS 101.mp.	143
6	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	196
7	gene replacement therapy/	1254
8	Gene-replacement Therapy.mp.	1531
9	exp spinal muscular atrophy/	53028
10	spinal muscular atrophy.mp.	9282
11	Werdnig Hoffmann disease.mp.	921
12	exp *Werdnig Hoffmann disease/	558
13	Kugelberg Welander disease.mp.	377
14	exp *Kugelberg Welander disease	421
15	7 OR 8	1531
16	9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14	53794
17	15 AND 16	146
18	6 OR 17	270

Die erhaltenen Treffer enthalten keine randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Tabelle 4-303: Suchstrategie in Medline (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.04.2020	
Zeitsegment	Ovid MEDLINE(R) 1946 to March Week 4 2020, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to April 01, 2020, Ovid MEDLINE(R) Daily Update April 01, 2019	
Suchfilter	Kein Filter	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	onasemnogen*.mp.	16
2	AVXS-101.mp.	14
3	AVXS101.mp.	0
4	AVXS 101.mp.	14
5	1 OR 2 OR 3 OR 4	21
6	Genetic Therapy/	47738
7	Gene-replacement Therapy.mp.	378
8	6 OR 7	47902
9	Muscular Atrophy, Spinal/	3661
10	spinal muscular atrophy.mp.	4770
11	Werdnig Hoffmann disease.mp.	234
12	Werdnig Hoffmann disease/	1271
13	exp "Spinal Muscular Atrophies of Childhood"/	1271
14	Kugelberg Welander diesease.mp.	92
15	9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14	6662
16	8 AND 15	209
17	5 OR 16	217

Die erhaltenen Treffer enthalten keine randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Tabelle 4-304: Suchstrategie in Cochrane (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	Cochrane Library (www.cochranelibrary.com)	
Datum der Suche	02.04.2020	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	onasemnogen*	0
2	AVXS-101	6
3	AVXS 101	6
4	AVXS101	0
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	6
6	MeSH DESCRIPTOR Genetic Therapy EXPLODE ALL TREES	179
7	Gene-replacement Therapy	20
8	#6 OR #7	194
9	MeSH DESCRIPTOR Muscular Atrophy, Spinal EXPLODE ALL TREES	82
10	spinal muscular atrophy	312
11	MeSH DESCRIPTOR Spinal Muscular Atrophies of Childhood EXPLODE ALL TREES	24
12	Werdnig Hoffmann disease	14
13	Kugelberg Welander disease	16
14	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	315
15	#8 AND #14	3
16	#5 OR #15	7
17	Trials	5

Die erhaltenen Treffer enthalten keine randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Kommentar zur Recherchestrategie:

Der große Anteil unspezifischer Publikationen, die sich z. B. allgemein mit den medizinischen Fortschritten im Bereich der Gentherapie befassen resultiert aus der Recherchestrategie (Anhang 4-A), in der der Schwerpunkt auf Sensitivität, nicht auf Spezifität, gelegt wurde: Zusätzlich zu den Namen des Wirkstoffes (Onasemnogen(e) und AVXS-101) wurden Suchbegriffe für die Erkrankung SMA mit Suchbegriffen für „Gentherapie“ verknüpft. Hintergrund für diese Vorgehensweise ist, dass Onasemnogen-Abeparvovec eine innovative Gentherapie ist und die wesentliche Publikation der Studie CL-101 (Mendell et al. 2017 [48])

mit diesem Fokus veröffentlich wurde und nicht als Treffer erhalten wird, wenn die Recherchestrategie auf die Bezeichnungen des Wirkstoffes beschränkt wird. Des Weiteren wurde kein Studienfilter verwendet, da die Suche im vorliegenden Abschnitt 4.1.1.1 nicht auf randomisierte kontrollierte Studien beschränkt wird.

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

Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Suche nach weiteren Untersuchungen/Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel entspricht der Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec, da in der Suchstrategie selber keine Beschränkung auf randomisierte Studien erfolgt ist. Die beiden Recherchen unterscheiden sich jedoch im Hinblick auf die Selektion von Treffern, während bei der Suche nach randomisierten kontrollierten Studien Studien einer niedrigeren Evidenzstufe ausgeschlossen werden, werden bei der Suche nach weiteren Untersuchungen die Einschlusskriterien weiter gefasst (s. Abschnitt 4.2.2).

Tabelle 4-305: Suchstrategie in EMBASE (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.04.2020	
Zeitsegment	1974 bis 01. April 2020	
Suchfilter	Kein Filter	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp *onasemnogene abeparvovec/	89
2	onasemnogen*.mp.	173
3	AVXS-101.mp.	143
4	AVXS101.mp.	0
5	AVXS 101.mp.	143

6	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	196
7	gene replacement therapy/	1254
8	Gene-replacement Therapy.mp.	1531
9	exp spinal muscular atrophy/	53028
10	spinal muscular atrophy.mp.	9282
11	Werdnig Hoffmann disease.mp.	921
12	exp *Werdnig Hoffmann disease/	558
13	Kugelberg Welander disease.mp.	377
14	exp *Kugelberg Welander disease	421
15	7 OR 8	1531
16	9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14	53794
17	15 AND 16	146
18	6 OR 17	270

Tabelle 4-306: Suchstrategie in Medline (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.04.2020	
Zeitsegment	Ovid MEDLINE(R) 1946 to March Week 4 2020, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to April 01, 2020, Ovid MEDLINE(R) Daily Update April 01, 2019	
Suchfilter	Kein Filter	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	onasemnogen*.mp.	16
2	AVXS-101.mp.	14
3	AVXS101.mp.	0
4	AVXS 101.mp.	14
5	1 OR 2 OR 3 OR 4	21
6	Genetic Therapy/	47738
7	Gene-replacement Therapy.mp.	378
8	6 OR 7	47902
9	Muscular Atrophy, Spinal/	3661
10	spinal muscular atrophy.mp.	4770
11	Werdnig Hoffmann disease.mp.	234
12	Werdnig Hoffmann disease/	1271
13	exp "Spinal Muscular Atrophies of Childhood"/	1271
14	Kugelberg Welander diesease.mp.	92
15	9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14	6662
16	8 AND 15	209
17	5 OR 16	217

Tabelle 4-307: Suchstrategie in Cochrane (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	Cochrane Library (www.cochranelibrary.com)	
Datum der Suche	02.04.2020	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	onasemnogen*	0
2	AVXS-101	6
3	AVXS 101	6
4	AVXS101	0
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	6
6	MeSH DESCRIPTOR Genetic Therapy EXPLODE ALL TREES	179
7	Gene-replacement Therapy	20
8	#6 OR #7	194
9	MeSH DESCRIPTOR Muscular Atrophy, Spinal EXPLODE ALL TREES	82
10	spinal muscular atrophy	312
11	MeSH DESCRIPTOR Spinal Muscular Atrophies of Childhood EXPLODE ALL TREES	24
12	Werdnig Hoffmann disease	14
13	Kugelberg Welander disease	16
14	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	315
15	#8 AND #14	3
16	#5 OR #15	7
17	Trials	5

Suche nach Studien, die den natürlichen Verlauf der Erkrankung (SMA Typ 1) untersuchen

Suche vom 13. März 2019

Im Auftrag von AveXis wurden umfassende Recherchen zu verschiedenen Fragestellungen, u. a. zum natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 durchgeführt und in einem Bericht zusammengefasst (SLR, systematic literature review [53]). Entsprechend den Vorgaben des G-BA wurde die Recherche in den Datenbanken EMBASE, Medline und Cochrane Register of Controlled Trials durchgeführt. Die Suchstrategie umfasst Suchbegriffe für die Spinale

Muskelatrophie sowie den SIGN-Suchfilter für Beobachtungsstudien (observational trials) [120].

Embase: Natural History

Database: EMBASE 1974 to 2019 March 12

Search executed: March 13, 2019

Table 33: Search executed: March 13, 2019

No.	Strings	Hits
1	muscular atrophy, spinal/	4,493
2	spinal muscular atrophies of childhood/	647
3	(spinal muscular atrophy or SMA or SMN2).mp.	34,555
4	OR/1-3	34,575
5	(natural history or disease history).mp. or exp History/	327,435
6	Clinical study/	151,686
7	Case control study/	136,918
8	Family study/	25,001
9	Longitudinal study/	122,068
10	Retrospective study/	741,421
11	Prospective study/	501,398
12	Randomized controlled trials/	155,730
13	11 not 12	496,337
14	Cohort analysis/	443,670
15	(Cohort adj (study or studies)).mp.	251,932
16	(Case control adj (study or studies)).tw.	119,996
17	(follow up adj (study or studies)).tw.	58,830
18	(observational adj (study or studies)).tw.	139,236
19	(epidemiologic$ adj (study or studies)).tw.	98,836
No.	**Strings**	**Hits**
20	(cross sectional adj (study or studies)).tw.	181,183
21	OR/6-10,13-20	2,283,782
22	4 and 5	294
23	4 and 21	1,861
24	22 or 23	2,091
25	limit 24 to yr=2009 - current	1,691
26	limit 25 to animals	37
27	(animal or in vitro or animal model or mice or mouse or rat or rats or RNA or miRNA or DNA).ti,ab.	5,271,449
28	25 not (26 or 27)	1,492
29	limit 28 to conference abstracts	574
30	28 not 29	918
31	limit 29 to yr=2016 - current	354
32	30 or 31	1,272

Abbildung 4-44: Suchstrategie EMBASE, Suche vom 13.03.2019

Medline: Natural History

Database: Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to present

Search executed: March 13, 2019

Table 34: Search strategy for MEDLINE: Natural history

No.	Strings	Hits
1	muscular atrophy, spinal/	3,389
2	spinal muscular atrophies of childhood/	1,182
3	(spinal muscular atrophy or SMA or SMN2).mp.	20,715
4	OR/1-3	22,276
5	(natural history or disease history).mp. or exp History/	427,027
6	epidemiologic studies/	7,898
7	Exp case control studies/	975,937
8	Exp cohort studies/	1,831,690
9	Case control.tw.	111,628
10	(cohort adj (study or studies)).tw.	165,806
11	Cohort analy$.tw.	6,572
12	(follow up adj (study or studies)).tw.	45,855
13	(observational adj (study or studies)).tw.	86,718
14	longitudinal.tw.	211,254
15	retrospective.tw.	448,112
16	cross sectional.tw.	294,481
17	cross-sectional studies/	287,784
18	OR/6-17	2,685,235

No.	Strings	Hits
19	4 and 5	169
20	4 and 18	2,014
21	19 or 20	2,130
22	limit 21 to yr=2009 - current	1,329
23	limit 22 to animals	98
24	(animal or in vitro or animal model or mice or mouse or rat or rats or RNA or miRNA or DNA).ti,ab.	4,430,286
25	22 not (23 or 24)	1,163
26	review.pt. not (systematic or meta-analysis or ((indirect or mixed) and treatment comparison)).mp.	2,298,640
27	limit 25 to (address or autobiography or bibliography or biography or case reports or clinical conference or clinical trial, veterinary or clinical trials, veterinary as topic or clinical trial protocol or clinical trial protocols as topic or comment or congress or consensus development conference or consensus development conference, nih or dataset or dictionary or directory or editorial or "expression of concern" or festschrift or government document or guideline or interactive tutorial or interview or lecture or legal case or legislation or letter or news or newspaper article or observational study, veterinary or patient education handout or personal narrative or portrait or practice guideline or published erratum or "review" or "scientific integrity review" or twin study or validation studies or video-audio media or webcasts)	135
28	25 not (26 or 27)	1,028

Abbildung 4-45: Suchstrategie Medline, Suche vom 13.03.2019

Cochrane: Natural History

Database: EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials February 2019

Search executed: March 13, 2019

Table 35: Search strategy for Cochrane: Natural history

No.	Strings	Hits
1	muscular atrophy, spinal/	45
2	spinal muscular atrophies of childhood/	20
3	(spinal muscular atrophy or SMA or SMN2).mp.	500
4	OR/1-3	516
5	limit 4 to yr="2009 -Current"	341
6	(animal or in vitro or animal model or mice or mouse or rat or rats or RNA or miRNA or DNA).ti,ab.	41,712
7	review.pt. not (systematic or meta-analysis or ((indirect or mixed) and treatment comparison)).mp.	2,791
8	5 not (6 or 7)	309
9	limit 8 to (conference or congresses or consensus development conference)	18
10	limit 8 to (addresses or bibliography or biography or case report or comment or conference or congresses or consensus development conference or editorial or guideline or interview or lectures or letter or monograph or news or overall or practice guideline or published erratum)	19
11	8 not (9 or 10)	290

Abbildung 4-46: Suchstrategie Cochrane, Suche vom 13.03.2019

Aktualisierung der Recherche am 26. Februar 2020

Während des Zulassungsverfahrens wurde von AveXis eine Aktualisierung des durchgeführten SLR beauftragt [121]. Auch für die Aktualisierung der Recherche wurde in den Literaturdatenbanken EMBASE, Medline und Cochrane mit einer jeweils für die Datenbank passenden Recherchestrategie gesucht (Tabelle 4-308 bis Tabelle 4-310).

Tabelle 4-308: Suchstrategie in EMBASE (Update 26.02.2020)

No.	Strings	Hits
1	muscular atrophy, spinal/	5,057
2	spinal muscular atrophies of childhood/	654
3	(spinal muscular atrophy or SMA or SMN2).mp.	38,409
4	OR/1-3	38,431
5	(natural history or disease history).mp. or exp History/	335,223
6	Clinical study/	154,631
7	Case control study/	152,362
8	Family study/	25,968
9	Longitudinal study/	136,170
10	Retrospective study/	883,952
11	Prospective study/	583,505
12	Randomized controlled trials/	174,615
13	11 not 12	577,392
14	Cohort analysis/	553,461
15	(Cohort adj (study or studies)).mp.	293,299
16	(Case control adj (study or studies)).tw.	130,535
17	(follow up adj (study or studies)).tw.	62,248
18	(observational adj (study or studies)).tw.	160,445
19	(epidemiologic$ adj (study or studies)).tw.	104,435
20	(cross sectional adj (study or studies)).tw.	208,506
21	OR/6-10,13-20	2,613,123
22	4 and 5	373
23	4 and 21	2,341
24	22 or 23	2,614
25	limit 24 to yr=2009 - current	2,215
26	limit 25 to animals	57
27	(animal or in vitro or animal model or mice or mouse or rat or rats or RNA or miRNA or DNA).ti,ab.	5,563,953
28	25 not (26 or 27)	1,974

No.	Strings	Hits
29	limit 28 to conference abstracts	842
30	28 not 29	1,132
31	limit 29 to yr=2016 - current	621
32	30 or 31	1,753
33	limit 32 to dd= 20190311-20200226	304
34	limit 32 to rd= 20190311-20200226	257
35	33 or 34	561

Tabelle 4-309: Suchstrategie in Medline (Update 26.02.2020)

No.	Strings	Hits
1	muscular atrophy, spinal/	3,633
2	spinal muscular atrophies of childhood/	1,266
3	(spinal muscular atrophy or SMA or SMN2).mp.	23,123
4	OR/1-3	24,771
5	(natural history or disease history).mp. or exp History/	437,622
6	epidemiologic studies/	8,220
7	Exp case control studies/	1,058,237
8	Exp cohort studies/	1,959,740
9	Case control.tw.	121,930
10	(cohort adj (study or studies)).tw.	195,611
11	Cohort analy$.tw.	7,691
12	(follow up adj (study or studies)).tw.	48,406
13	(observational adj (study or studies)).tw.	101,628
14	longitudinal.tw.	236,987
15	retrospective.tw.	509,080
16	cross sectional.tw.	337,040
17	cross-sectional studies/	319,016
18	OR/6-17	2,926,494
19	4 and 5	191
20	4 and 18	2,254
21	19 or 20	2,386
22	limit 21 to yr=2009 - current	1,583
23	limit 22 to animals	117
24	(animal or in vitro or animal model or mice or mouse or rat or rats or RNA or miRNA or DNA).ti,ab.	4,674,934
25	22 not (23 or 24)	1,389
26	review.pt. not (systematic or meta-analysis or ((indirect or mixed) and treatment comparison)).mp.	2,442,526
27	limit 25 to (address or autobiography or bibliography or biography or case reports or clinical conference or clinical trial, veterinary or clinical trials, veterinary as topic or clinical trial protocol or clinical trial protocols as topic or comment or congress or consensus development conference or consensus development conference, nih or dataset or dictionary or directory or editorial or "expression of concern" or festschrift or government document or guideline or interactive tutorial or interview or lecture or legal case or legislation or letter or news or newspaper article or observational study, veterinary or patient education handout or personal narrative or portrait or practice guideline or published erratum or "review" or "scientific integrity review" or twin study or validation studies or video-audio media or webcasts)	143
28	25 not (26 or 27)	1,246
29	limit 28 to dt= 20190311-20200226	127

Tabelle 4-310: Suchstrategie in Cochrane (Update 26.02.2020)

No.	Strings	Hits
1	muscular atrophy, spinal/	59
2	spinal muscular atrophies of childhood/	23
3	(spinal muscular atrophy or SMA or SMN2).mp.	766
4	OR/1-3	784
5	limit 4 to yr="2009 -Current"	586
6	(animal or in vitro or animal model or mice or mouse or rat or rats or RNA or miRNA or DNA).ti,ab.	57,545
7	review.pt. not (systematic or meta-analysis or ((indirect or mixed) and treatment comparison)).mp.	2,854
8	5 not (6 or 7)	533

No.	Strings	Hits
9	limit 8 to (conference or congresses or consensus development conference)	22
10	limit 8 to (addresses or bibliography or biography or case report or comment or conference or congresses or consensus development conference or editorial or guideline or interview or lectures or letter or monograph or news or overall or practice guideline or published erratum)	23
11	8 not (9 or 10)	510
12	limit 11 to yr=2019-2020	79

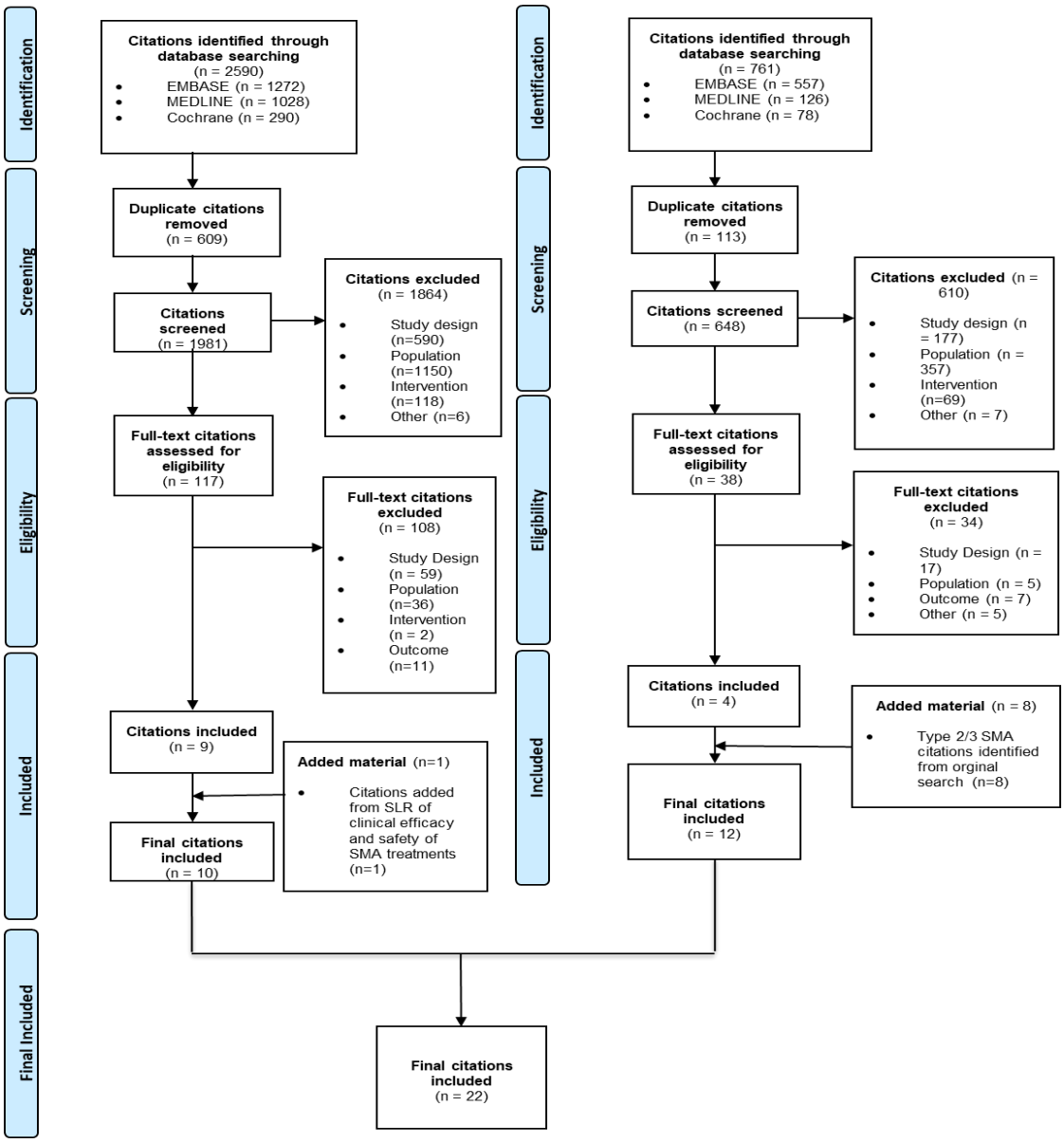


Abbildung 4-47: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien, die den natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 untersuchen (Systematic Literature Review, ursprüngliche Recherche und Aktualisierung)

Suche am 06.06.2019

Über die Suche vom 13. März 2019 (SLR) in EMBASE, Medline und Cochrane wurden in einem ersten Schritt 3 relevante Studien identifiziert (s. Abschnitt 4.3.2.3.1.2). Die Liste der relevanten Studien wurde im Anschluss um die Studie ENDEAR ergänzt. Insgesamt wurden über die Recherche die PNCR-Studie, die NeuroNEXT-Studie, ENDEAR und Finkel et al. 2014b als relevante Treffer identifiziert.

Die Recherchestrategie einer ergänzenden Recherche ist in den folgenden Tabellen Tabelle 4-311 bis Tabelle 4-313 dargestellt. Es handelt sich um eine von der ersten Recherche unabhängige neue Recherche, bei der im Unterschied zu der Recherche von März 2019 Konferenzbeiträge ausgeschlossen wurden und der SIGN-Studienfilter für Beobachtungsstudien nicht verwendet wurde, da durch diesen Studienfilter RCTs ausgeschlossen werden, die im Vergleichsarm relevante Kohorten beobachten können. Der Studienfilter wurde durch Begriffe ersetzt, die sowohl klinische Studien als auch Register umfassen, nicht aber randomisierte kontrollierte Studien ausschließen. Insofern stellt die zusätzliche Recherche nicht nur eine Aktualisierung der Recherche vom März 2019 dar, sondern dient gleichzeitig als Überprüfung der Sensitivität derselben.

Tabelle 4-311: Suchstrategie in EMBASE (Suche nach Studien, die den natürlichen Verlauf der Erkrankung untersuchen)

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	06.06.2019	
Zeitsegment	1974 bis 05. Juni 2019	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	spinal muscular atrophy/	6.548
2	spinal muscular atrophy.mp.	8.455
3	Werdnig Hoffmann disease.mp.	736
4	Werdnig Hoffmann disease/	651
5	1 OR 2 OR 3 OR 4	8.709
6	animal/	1.415.936
7	5 NOT 6	8.584
8	Limit 7 to conference abstract	1.324
9	Limit 7 to “review”	1.313
10	Limit 7 to note	186
11	Limit 7 to editorial	155
12	8 OR 9 OR 10 OR 11	2.978
13	7 NOT 12	5.606
14	Limit 13 to last 10 years	2.575

15	exp clinical study/ OR clinical study.mp.	9.105.288
16	group*.mp.	4.974.434
17	cohort analysis/ OR prospective study/ OR cohort*.mp.	1.363.446
18	trial.mp. OR controlled clinical trial/	1.990.394
19	register/ OR regist*.mp.	520.958
20	natural history.mp. or history/	297.538
21	15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20	12.929.679
22	14 AND 21	1.376

Tabelle 4-312: Suchstrategie in Medline (Suche nach Studien, die den natürlichen Verlauf der Erkrankung untersuchen)

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	06.06.2019	
Zeitsegment	Ovid MEDLINE(R) 1946 to May Week 4 2019, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to June 04, 2019, Ovid MEDLINE(R) Daily Update June 04, 2019	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	spinal muscular atrophy.mp.	4.445
2	Muscular Atrophy, Spinal/	3.456
3	Werdnig Hoffmann disease.mp.	233
4	"Spinal Muscular Atrophies of Childhood"/	1.207
5	1 OR 2 OR 3 OR 4	6.210
6	Animals/	6.413.924
7	5 NOT 6	4.873
8	limit 7 to clinical conference	6
9	limit 7 to editorial	48
10	limit 7 to "review"	566
11	8 OR 9 OR 10	617
12	7 NOT 11	4.256
13	limit 12 to last 10 years	1.739
14	clinical study.mp. OR Clinical Study/	52.864
15	Randomized Controlled Trial/ OR Clinical Trial/ OR trial.mp.	1.111.544
16	Cohort Studies/ OR cohort*.mp.	594.807
17	group*.mp.	3.687.194
18	Registries/	80.565
19	regist*.mp.	370.748

20	(natural history or disease history).mp. or exp History/	429.684
21	14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20	5.303.410
22	13 AND 21	472

Tabelle 4-313: Suchstrategie in Cochrane (Suche nach Studien, die den natürlichen Verlauf der Erkrankung untersuchen)

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	https://crso.cochrane.org	
Datum der Suche	06.06.2019	
Zeitsegment	-	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	spinal muscular atrophy	166
2	MESH DESCRIPTOR Spinal Muscular Atrophies of Childhood EXPLODE ALL TREES	21
3	Werdnig Hoffmann disease	11
4	MESH DESCRIPTOR Muscular Atrophy, Spinal EXPLODE ALL TREES	65
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	189
6	2009 - 2019	804.013
7	#5 AND #6	140

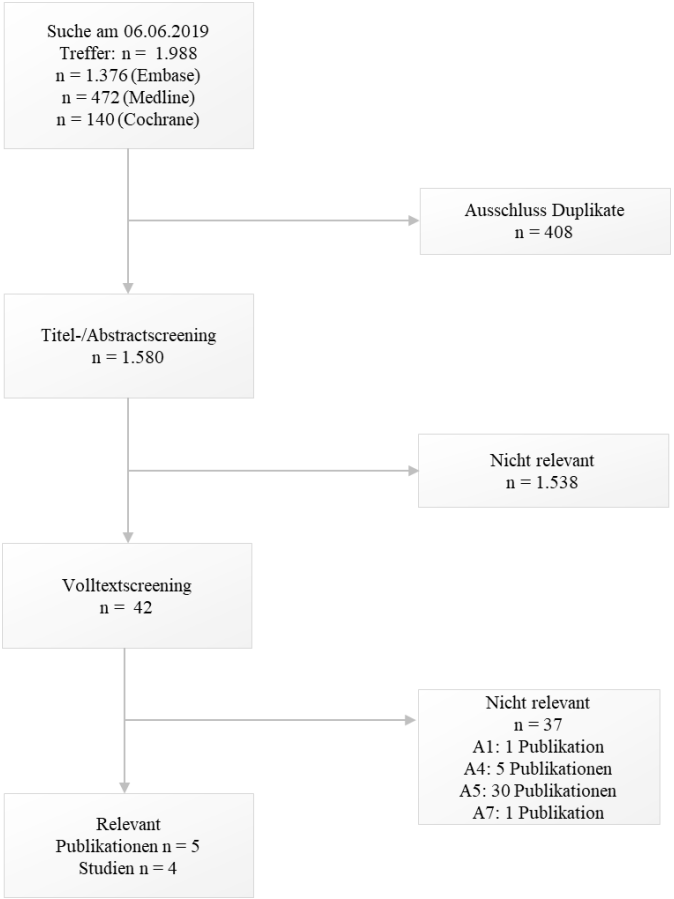


Abbildung 4-48: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien, die den natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 untersuchen (ergänzende Suche)

Insgesamt wurden 1.988 Treffer erhalten, von denen nach Ausschluss der Duplikate noch 1.580 für das Titel- und Abstract-Screening verblieben. 42 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. 37 Publikationen wurden im Volltextscreening ausgeschlossen, zum überwiegenden Teil mit der Begründung, dass es sich um retrospektiv durchgeführte Studien oder Querschnittsstudien handelt, die keine Aussagen zur Entwicklung der Patienten im natürlichen Verlauf zulassen. Diese Studien sind in Anhang 4-C mit dem jeweiligen Ausschlussgrund gelistet. Über die zusätzliche Recherche wurden somit 5 relevante Treffer erhalten, die mit dem Ergebnis der ursprünglichen Recherche (Abbildung 4-8, [53]) übereinstimmen: Die Publikationen der Studien PNCR und NeuroNEXT, die in dem Bericht „RPT-806“ im Detail analysiert wurden, wurden auch über die bibliografische Literaturrecherche als Treffer erhalten [3, 22, 23]. Des Weiteren wurden mit Finkel et al. 2017 [31] sowie Finkel et al. 2014b [32] zwei weitere relevante Publikationen identifiziert. Bei Finkel et al. 2017 handelt es sich um eine Publikation der Studie ENDEAR, die eine Zulassungsstudie von Nusinersen (SPINRAZA®) darstellt, von der für die Bewertung des natürlichen Verlaufs der SMA Typ 1 nur der Vergleichsarm mit „Best supportive care“ (BSC) bzw. Scheinintervention („sham control“) relevant ist. Die Studie von Finkel et al. 2014b bewertet respiratorische Untersuchungsmethoden ohne direkte Patientenrelevanz. In die Studie sind jedoch prospektiv Patienten mit SMA Typ 1 eingeschlossen, für die mit dem Alter, in dem sie verstorben sind

oder dauerhafte Beatmung von mindestens 16 Stunden pro Tag benötigten, auch patientenrelevante Ergebnisse berichtet sind.

Suche am 06.04.2020

Die ursprüngliche Recherche wurde bereits im März 2019 durchgeführt, im Februar 2020 aktualisiert und durch eine ergänzende Recherche im Juni 2019 als Sensitivitätsanalyse auf Vollständigkeit überprüft. Diese Recherchen liegen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung jedoch länger als 3 Monate zurück, so dass eine weitere Recherche auf aktuelle Publikationen durchgeführt wurde. Die entsprechende Suchstrategie ist im Folgenden abgebildet.

Tabelle 4-314: Suchstrategie in EMBASE (natürlicher Verlauf, Aktualisierung)

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	06.04.2020	
Zeitsegment	1974 bis 03. April 2020	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	spinal muscular atrophy/	7074
2	spinal muscular atrophy.mp.	9290
3	Werdnig Hoffmann disease.mp.	922
4	Werdnig Hoffmann disease/	837
5	1 OR 2 OR 3 OR 4	9555
6	animal/	1452215
7	5 NOT 6	9415
8	Limit 7 to conference abstract	1659
9	Limit 7 to “review”	1424
10	8 OR 9	3083
11	7 NOT 10	6332
12	Limit 11 to „last year“	531

Tabelle 4-315: Suchstrategie in Medline (Suche nach Studien, die den natürlichen Verlauf der Erkrankung untersuchen)

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	06.04.2020	
Zeitsegment	Ovid MEDLINE(R) 1946 to March Week 4 2020, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to April 03, 2020, Ovid MEDLINE(R) Daily Update April 03, 2020	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	spinal muscular atrophy.mp.	4777
2	Muscular Atrophy, Spinal/	3665
3	Werdnig Hoffmann disease.mp.	234
4	"Spinal Muscular Atrophies of Childhood"/	1271
5	1 OR 2 OR 3 OR 4	6619
6	Animals/	6581357
7	5 NOT 6	5226
8	limit 7 to clinical conference	6
9	limit 7 to "review"	622
10	8 OR 9	628
11	7 NOT 10	4598
12	limit 11 to “last year”	401

Tabelle 4-316: Suchstrategie in Cochrane (Suche nach Studien, die den natürlichen Verlauf der Erkrankung untersuchen)

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche		
Datum der Suche	06.04.2020	
Zeitsegment	-	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	spinal muscular atrophy	312
2	MESH DESCRIPTOR Spinal Muscular Atrophies of Childhood EXPLODE ALL TREES	24
3	Werdnig Hoffmann disease	14
4	MESH DESCRIPTOR Muscular Atrophy, Spinal EXPLODE ALL TREES	82
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	315
6	limit 5 to “last year”	53
7	Trials	47

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister: clinicaltrials.gov

Internetadresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/home

Datum der Suche: 02.04.2020

Suchstrategie: onasemnogene OR AVXS-101 [Other terms]

Treffer: 12

Keine relevanten Treffer, da es sich ausnahmslos **nicht** um RCT handelt.

Es wurde keine Trunkierung für „onasemnogene“ verwendet, über die Verwendung des Suchtbegriffs „onasemnogen“ wurden 0 Treffer erhalten.

Studienregister: EU-CTR (EU Clinical Trials Register)

Internetadresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search

Datum der Suche: 02.04.2020

Suchstrategie: onasemnogen* OR AVXS-101

Treffer: 5

Keine relevanten Treffer, da es sich ausnahmslos **nicht** um RCT handelt.

Studienregister: WHO ICTRP

Internetadresse: http://apps.who.int/trialsearch/

Datum der Suche: 22.05.2020

Suchstrategie: onasemnogen* OR AVXS-101

Treffer: 17 Treffer für 11 Studien

Keine relevanten Treffer, da es sich ausnahmslos **nicht** um RCT handelt.

Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu):

Keine Suche erforderlich, da keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Onasemnogen-Abeparvovec identifiziert wurden.

Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html):

Keine Suche erforderlich, da keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Onasemnogen-Abeparvovec identifiziert wurden.

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

Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister: clinicaltrials.gov

Internetadresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/home

Datum der Suche: 02.04.2020

Suchstrategie: onasemnogene OR AVXS-101 [Other terms]

Treffer: 12

Es wurde keine Trunkierung für „onasemnogene“ verwendet, über die Verwendung des Suchtbegriffs „onasemnogen“ wurden 0 Treffer erhalten.

Studienregister: EU-CTR (EU Clinical Trials Register)

Internetadresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search

Datum der Suche: 02.04.2020

Suchstrategie: onasemnogen* OR AVXS-101

Treffer: 5

Studienregister: WHO ICTRP

Internetadresse: http://apps.who.int/trialsearch/

Datum der Suche: 22.05.2020

Suchstrategie: onasemnogen* OR AVXS-101

Treffer: 17 Treffer für 11 Studien

Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu):

Zum Zeitpunkt der Durchführung der Recherchen (April 2020), war Onasemnogen-Abeparvovec noch nicht zugelassen und dementsprechend auch keine Studienunterlagen auf der Internetseite der europäischen Arzneimittelagentur veröffentlicht.

Am 23.04.2020 wurde dennoch eine Suche durchgeführt. Es waren keine Einträge zu ZOLGENSMA® vorhanden.

Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html):

Zum Zeitpunkt der Durchführung der Recherchen (April 2020), war Onasemnogen-Abeparvovec noch nicht zugelassen und im Arzneimittel-Informationssystem dementsprechend nicht verzeichnet.

Stand des Arzneimittel-Informationssystems ist der 19.03.2020 (Übergang in die AmAnDa-Datenbank).

Suche nach Studien, die den natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 untersuchen

Studienregister: clinicaltrials.gov

Internetadresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/home

Datum der Suche: 08.04.2020

Suchstrategie: spinal muscular atrophy [Other terms]

Treffer: 175

Studienregister: EU-CTR (EU Clinical Trials Register)

Internetadresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search

Datum der Suche: 08.04.2020

Suchstrategie: spinal muscular atrophy

Treffer: 84

Studienregister: WHO ICTRP

Internetadresse: http://apps.who.int/trialsearch/

Datum der Suche: 22.05.2020

Suchstrategie: spinal muscular atrophy

Treffer: 352 Treffer für 274 Studien

Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu):

Für die ENDEAR-Studie, die zur Abbildung des natürlichen Verlaufs der Erkrankung als relevant identifiziert wurde, wurde im Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency nach Nusinersen gesucht. Die Suche wurde am 23.04.2020 durchgeführt. Es waren keine Einträge zu Spinraza® vorhanden.

Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html):

Für die ENDEAR-Studie, die zur Abbildung des natürlichen Verlaufs der Erkrankung als relevant identifiziert wurde, wurde in der AMIS-Datenbank nach Nusinersen gesucht. Spinraza® ist dort verzeichnet, ein Ergebnisbericht ist jedoch nicht abgelegt (Stand: 09.04.2020).

Stand des Arzneimittel-Informationssystems ist der 19.03.2020 (Übergang in die AmAnDa-Datenbank).

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend. Es wurden keine Treffer im Volltext gesichtet.

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

Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend. Bei den Publikationen, die im Volltext gesichtet wurden, handelt es sich um Veröffentlichungen von Studienergebnissen der Zulassungsstudie CL-101. Dementsprechend wurden alle 5 im Volltext gesichteten Treffer als relevant eingestuft, keine im Volltext gesichtete Publikation wurde ausgeschlossen.

Suche nach Studien, die den natürlichen Verlauf der Erkrankung SMA Typ 1 untersuchen

Tabelle 4-317: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Studien (Recherche vom 6. Juni 2019 und Ergänzung/Aktualisierung am 06.04.2020)

#	Studie	Publikation (Titel)	Ausschluss-grund	Kommentar
Ergänzende Recherche (aktuelle Studien) im April 2020				
1	Wijngaarde et al. 2020 [109]	Population-based analysis of survival in spinal muscular atrophy. Neurology; 94(15):e1634-e44.	A5	Prävalente Patienten aus einem Register, die in dem Register beobachtet werden. Zu einem Zeitpunkt 2018 wurden die Patienten kontaktiert, um die Richtigkeit der Daten zu überprüfen.
2	Finkel et al. 2020 [122]	RESTORE: A Prospective Multinational Registry of Patients with Genetically Confirmed Spinal Muscular Atro-phy - Rationale and Study Design. Journal of neuromuscular diseases; 7(2):145-52.	A7	Publikation zum Studiendesign, noch keine relevanten Daten verfügbar
3	Jones, et al. 2020 [123]	Spinal Muscular Atrophy (SMA) Subtype Concordance in Siblings: Findings From the Cure SMA Cohort. Journal of neuromuscular diseases; 7(1):33-40.	A4	Keine bewertungsrelevanten Ergebnisse einer potenziell bewertungsrelevanten Kohorte
4	Hully et al. 2020 [124]	Palliative Care in SMA Type 1: A Prospective Multicenter French Study Based on Parents' Reports. Frontiers in pediatrics; 8:4.	A4	
5	Weaver et al 2020 [125]	A Prospective, Crossover Survey Study of Child- and Proxy-Reported Quality of Life According to Spinal Muscular Atrophy Type and Medical Interventions. Journal of child neurology; 35(5):322-30.	A1	Keine mit CL-101 und CL-303 vergleichbare Patientenpopulation, es wurden nur Patienten ≥ 2 Jahre eingeschlossen.[151]
6	Wijngaarde et al. 2019 [126]	Natural course of scoliosis and lifetime risk of scoliosis surgery in spinal muscular atrophy. Neurology; 93(2):e149-e58	A5	Retrospektive Studie
7	Choi et al. 2020 [127]	Trajectory of change in the swallowing status in spinal muscular atrophy type I. International journal of pediatric otorhinolaryngology; 130:109818.	A5	Retrospektive Studie

[151] Die Studie beschäftigt sich ausschließlich mit dem Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, dafür wurden Kinder ab 2 Jahren eingeschlossen. Dieser Endpunkt wurde in CL-101 und CL-303 nicht erhoben, die Kinder sind bei Start dieser Studien < 6 Monate als, validierte Messinstrumente für die Erfassung der Lebensqualität bei diesen jungen Kindern liegt nicht vor.

#	Studie	Publikation (Titel)	Ausschluss-grund	Kommentar
8	Alvarez et al. 2019 [128]	Observations from a nationwide vigilance program in medical care for spinal muscular atrophy patients in Chile. Arquivos de neuro-psiquiatria; 77(7):470-7.	A5	Querschnittsstudie
9	Bose et al. 2019 [129]	Exploring spinal muscular atrophy and its impact on functional status: Indian scenario. Indian journal of pub-lic health; 63(3):254-7.	A5	Querschnittsstudie
10	Darba et al. 2019 [130]	Patient characteristics and hospitalisation costs of spinal muscular atrophy in Spain: a retrospective multi-centre database analysis. BMJ open; 9(11):e031271.	A5	Retrospektive Studie
11	Dunaway et al. 2019 [131]	Perceived Fatigue in Spinal Muscular Atrophy: A Pilot Study. Journal of neuromuscular diseases; 6(1):109-17.	A5	Querschnittsstudie
12	Kapur et al. 2019 [132]	Relationship between respiratory function and need for NIV in childhood SMA. Pediatric pulmonology; 54(11):1774-80.	A4	Ausschließlich Surrogatparameter erhoben. Die Studie ist der Studie Finkel et al. 2014b sehr ähnlich, mit dem Unterschied, dass keine verwertbaren Daten zum ereignisfreien und Gesamtüberleben berichtet sind.
13	Lloyd et al. 2019 [133]	Estimation Of The Quality Of Life Benefits Associated With Treatment For Spinal Muscular Atrophy. Clini-coEconomics and outcomes research : CEOR; 11:615-22.	A5	Ökonomische Modelle basierend auf Literatur-Review
14	Mercuri et al. 2019 [134]	Development of an academic disease registry for spinal muscular atrophy. Neuromuscular disorders : NMD; 29(10):794-9.	A7	Publikation zum Studiendesign, noch keine relevanten Daten verfügbar
15	Pechmann et al. 2019 [94]	SMArtCARE - A platform to collect real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy. Orphanet Journal of Rare Diseases; 14(1):18.	A7	Publikation zum Studiendesign, noch keine relevanten Daten verfügbar
16	Rose et al. 2019 [135] s. unten (schon in der Recherche im Juni 2019 als Treffer erhalten)	Trends in incidence, prevalence, and mortality of neuromuscular disease in Ontario, Canada: A population-based retrospective cohort study (2003-2014). PLoS ONE; 14(3):e0210574.	A4	Prävalenz und Inzidenz von NMD (= neuromuscular diseases) allgemein, keine patientenrelevanten Endpunkte von SMA-Patienten berichtet
17	Cardenas et al. 2019 [136]	High Healthcare Resource Use in Hospitalized Patients with a Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Type 1 (SMA1): Retrospective Analysis of the Kids' Inpatient	A5	Retrospektive Studie

#	Studie	Publikation (Titel)	Ausschluss-grund	Kommentar
	s. unten (schon in der Recherche im Juni 2019 als Treffer erhalten)	Database (KID). PharmacoEconomics - open; 3(2):205-13.		
18	Wong et al. (2007) [137]	A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Creatine in Children With Spinal Muscular Atrophy. Journal of Clinical Neuromuscular Disease; 8(3):101-10.	A1	Es wurden ausschließliche Patienten ≥ 2 Jahre eingeschlossen, die Studie wurde bereits 2007 publiziert
Recherche im Juni 2019				
1	Cardenas et al. 2019 [136]	High Healthcare Resource Use in Hospitalized Patients with a Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Type 1 (SMA1): Retrospective Analysis of the Kids' Inpatient Database (KID). PharmacoEconomics - open; 3(2):205-13.	A5	Retrospektive Studie
2	Rose et al. 2019 [135]	Trends in incidence, prevalence, and mortality of neuromuscular disease in Ontario, Canada: A population-based retrospective cohort study (2003-2014). PLoS ONE; 14(3):e0210574.	A4	Prävalenz und Inzidenz von NMD (= neuromuscular diseases) allgemein, keine patientenrelevanten Endpunkte von SMA-Patienten berichtet
3	Pane et al. 2018 [7]	An observational study of functional abilities in infants, children, and adults with type 1 SMA. Neurology; 91(8):e696-e703.	A5	Querschnittsstudie
4	DeSanctis et al. 2018 [5]	Clinical phenotypes and trajectories of disease progression in type 1 spinal muscular atrophy. Neuromuscu-lar disorders : NMD; 28(1):24-8.	A5	Retrospektive Studie
5	Calucho et al. 2018 [138]	Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish pa-tients and a compilation of 2834 reported cases. Neuromuscular Disorders; 28(3):208-15.	A4	Phänotyp war bekannt, anschließende Bestimmung des Genotyps
6	Carson et al. 2018 [139]	Spinal muscular atrophy within Amish and Mennonite populations: Ancestral haplotypes and natural history. PloS one; 13(9):e0202104.	A5	Retrospektive Studie
7	Bertini und Mercuri 2018 [140]	Motor neuron disease: A prospective natural history study of type 1 spinal muscular atrophy. Nature reviews Neurology; 14(4):197-8.	A7	Kommentar zur NeuroNEXT-Studie
8	Belter et al. 2018 [84]	An overview of the Cure SMA membership database: Highlights of key demographic and clinical characteris-tics of SMA	A5	Beschreibung von Patientencharakteristika,

#	Studie	Publikation (Titel)	Ausschluss-grund	Kommentar
		members. Journal of neuromuscular diseases; 5(2):167-76.		keine prospektive Datenerhebung.
9	Krosschell et al. 2018 [141]	Clinical trial of L-Carnitine and valproic acid in spinal muscular atrophy type I. Muscle & nerve; 57(2):193-9.	A7	Prospektive Studie mit Patientenmatching, jedoch keine verwertbaren Ergebnisse zu den Patienten aus der Kontrollgruppe berichtet. Die Studie ist im Studienregistereintrag (NCT00661453) als einarmige Studie gelistet.
10	Wadman et al. 2018 [142]	Muscle strength and motor function throughout life in a cross-sectional cohort of 180 patients with spinal muscular atrophy types 1c-4. European Journal of Neurology; 25(3):512-8.	A5	Querschnittsstudie
11	Wadman et al. 2017 [28]	Association of motor milestones, SMN2 copy and outcome in spinal muscular atrophy types 0-4. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry; 88(4):365-7.	A5	Retrospektives Design
12	Wassermann et al. 2017 [143]	Low bone mineral density and fractures are highly prevalent in pediatric patients with spinal muscular atro-phy regardless of disease severity. Neuromuscular disorders : NMD; 27(4):331-7.	A5	Retrospektive Studie
13	Rodrigues et al. 2017 [144]	The New Zealand Neuromuscular Disease Patient Registry; Five Years and a Thousand Patients. Journal of neuromuscular diseases; 4(3):183-8.	A4	Es sind keine patientenrelevanten Endpunkte berichtet (wahrscheinlich auch keine relevante Patientenpopulation, SMA ist nicht weiter aufgeschlüsselt, die Patienten mit SMA sind 4 – 81 Jahre alt)
14	Kaneko et al. 2017 [145]	Relationships between long-term observations of motor milestones and genotype analysis results in child-hood-onset Japanese spinal muscular atrophy patients. Brain and Development; 39(9):763-73.	A5	Retrospektive Studie
15	DeSanctis et al. 2016 [27]	Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. Neuromuscular disorders : NMD; 26(11):754-9.	A5	Retrospektive Studie
16	Mehta et al. 2016 [146]	Nutritional Status and Nutrient Intake Challenges in Children With Spinal Muscular Atrophy. Pediatric neurology; 57:80-3.	A5	Retrospektive Studie

#	Studie	Publikation (Titel)	Ausschluss-grund	Kommentar
17	Medrano et al. 2016 [147]	Genotype-phenotype correlation of SMN locus genes in spinal muscular atrophy children from Argentina. European Journal of Paediatric Neurology; 20(6):910-7.	A5	Retrospektive Studie
18	Qu et al. 2015 [148]	Association of copy numbers of survival motor neuron gene 2 and neuronal apoptosis inhibitory protein gene with the natural history in a Chinese spinal muscular atrophy cohort. Journal of child neurology; 30(4):429-36.	A5	Genanalyse und Erhebung von Alter bei Symptombeginn, Familiengeschichte, Krankheitsprogression, motorische Meilensteine, Survival Status und Behandlung über einen Fragebogen
19	García-Salido et al. 2015 [149]	Palliative care in children with spinal muscular atrophy type I: What do they need? Palliative & supportive care; 13(2):313-7.	A5	Retrospektive Studie
20	Czech et al. 2015 [150]	Biomarker for Spinal Muscular Atrophy: Expression of SMN in Peripheral Blood of SMA Patients and Healthy Controls. PloS one; 10(10):e0139950.	A4	Keine patientenrelevanten Endpunkte berichtet
21	Bladen et al. 2014 [151]	Mapping the differences in care for 5,000 spinal muscular atrophy patients, a survey of 24 national registries in North America, Australasia and Europe. Journal of neurology; 261(1):152-63.	A5	Retrospektive Studie
22	Gregoretti et al. 2013 [15]	Survival of patients with spinal muscular atrophy type 1. Pediatrics; 131(5):e1509-14.	A5	Retrospektive Studie
23	Farrar et al. 2013 [26]	Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy. The Journal of pediatrics; 162(1):155-9.	A5	Retrospektive Studie
24	Sheth 2013 [152]	Clinical and molecular characterization of patients with gross hypotonia and impaired lower motor neuron function. Indian Pediatrics; 50(6):591-3.	A4	Keine patientenrelevanten Endpunkte berichtet (A5 trifft jedoch auch zu, es handelt sich um eine Querschnittsstudie)
25	Crawford et al. 2012 [153]	Evaluation of SMN protein, transcript, and copy number in the biomarkers for spinal muscular atrophy (BforSMA) clinical study. PLoS ONE; 7(4):e33572.	A1	Keine Aussage zum natürlichen Verlauf der Erkrankung bei Patienten der Zielpopulation ableitbar, weil Patienten < 2 Jahre ausgeschlossen wurden
26	Ge et al. 2012 [154]	The natural history of infant spinal muscular atrophy in China: A study of 237 patients. Journal of child neu-rology; 27(4):471-7.	A5	Retrospektive Studie
27	Fraser et al. 2012 [155]	A cohort study of children and young people with progressive neuromuscular disorders:	A5	Retrospektive Studie

#	Studie	Publikation (Titel)	Ausschluss-grund	Kommentar
		clinical and demo-graphic profiles and changing patterns of referral for palliative care. Palliative medicine; 26(7):924-9.		
28	Lemoine et al. 2012 [156]	Spinal muscular atrophy type 1: Are proactive respiratory interventions associated with longer survival? Pediatric Critical Care Medicine; 13(3):e161-e5.	A5	Retrospektive Studie
29	Sproule et al. 2012 [6]	Age at disease onset predicts likelihood and rapidity of growth failure among infants and young children with spinal muscular atrophy types 1 and 2. Journal of child neurology; 27(7):845-51.	A5	Retrospektive Studie
30	Ibrahim et al. 2012 [157]	Spinal muscular atrophy: clinical spectrum and genetic mutations in Pakistani children. Neurology India; 60(3):294-8.	A5	Retrospektive Studie
31	Ottonello et al. 2011 [158]	Spinal muscular atrophy type 1: avoidance of hospitalization by respiratory muscle support. American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists; 90(11):895-900.	A5	Retrospektive Studie
32	Petit et al. 2011 [159]	Insights into genotype-phenotype correlations in spinal muscular atrophy: a retrospective study of 103 patients. Muscle & nerve; 43(1):26-30.	A5	Retrospektive Studie
33	Park et al. 2010 [160]	Survival analysis of spinal muscular atrophy type I. Korean journal of pediatrics; 53(11):965-70.	A5	Retrospektive Studie
34	Chong et al. 2010 [161]	Comparison between Operated Muscular Dystrophy and Spinal Muscular Atrophy Patients in terms of Radio-logical, Pulmonary and Functional Outcomes. Asian spine journal; 4(2):82-8.	A5	Retrospektive Studie (zusätzlich: keine Differenzierung des SMA Subtyps, mittleres Alter 12,3 Jahre, d. h. keine typischen SMA Typ 1 Patienten)
35	Arkblad et al. 2009 [162]	A population-based study of genotypic and phenotypic variability in children with spinal muscular atrophy. Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics; 98(5):865-72.	A5	Retrospektive Studie
36	Rudnik-Schöneborn et al. 2009 [163]	Genotype-phenotype studies in infantile spinal muscular atrophy (SMA) type I in Germany: Implications for clinical trials and genetic counselling. Clinical Genetics; 76(2):168-78.	A5	Retrospektive Studie
37	Mannaa et al. 2009 [164]	Survival probabilities of patients with childhood spinal muscle atrophy. Journal of Clinical Neuromuscular Disease; 10(3):85-9.	A5	Retrospektive Studie

Tabelle 4-318: In dem systematischen Literature Review [121] berücksichtigte Studien und Berücksichtigung/Nichtberücksichtigung im vorliegenden Dossier (Recherche vom 13. März 2019 und Ergänzung/Aktualisierung am 26.02.2020)

Treffer	Titel	Studie	Berück-sichtigung	Ausschlussgrund
Recherche am 26.02.2020				
Alvarez 2019	Observations from a nationwide vigilance program in medical care for spinal muscular atrophy patients in chile	Alvarez 2019	Nein	A5
Chabanon 2018	Prospective and longitudinal natural history study of patients with type 2 and 3 spinal muscular atrophy: Baseline data nathis-sma study	NatHis-SMA	Nein	A1
Exposito 2019	Longitudinal study of the natural history of spinal muscular atrophy type 2 and 3	Exposito 2019	Nein	A1
Finkel et al, 2014	Observational study of spinal muscular atrophy type i and implications for clinical trials	Finkel 2014a	Ja	-
Finkel et al, 2014	Respiratory muscle function in infants with spinal muscular atrophy type i	Finkel 2014b	Ja	-
Finkel et al, 2017	Efficacy and safety of nusinersen in infants with spinal muscular atrophy (sma): Final results from the phase 3 endear study	ENDEAR	Nein	A7 (Konferenzbeitrag)
Finkel, 2017	Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy	ENDEAR	Ja	-
Kaufmann 2011	Observational study of spinal muscular atrophy type 2 and 3: Functional outcomes over 1 year	Kaufmann 2011	Nein	A1
Kaufmann 2012	Prospective cohort study of spinal muscular atrophy types 2 and 3	Kaufmann 2012	Nein	A1
Kolb et al, 2016	Baseline results of the neuronext spinal muscular atrophy infant biomarker study	NEURONEXT	Ja	-
Kolb et al, 2017	Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy	NEURONEXT	Ja	-
Kuntz et al, 2017	Nusinersen in infants diagnosed with spinal muscular atrophy (sma): Study design and initial interim efficacy and safety findings from the phase 3 international endear study	ENDEAR	Nein	A7 (Konferenzbeitrag)
Mazzone 2013	Six minute walk test in type iii spinal muscular atrophy: A 12month longitudinal study	Mazzone 2013	Nein	A1
Mazzone 2014	Hammersmith functional motor scale and motor function measure-20 in non ambulant sma patients	Mazzone 2014	Nein	A4 Bewertung der Korrelation zwischen zwei verschiedenen

Treffer	Titel	Studie	Berück-sichtigung	Ausschlussgrund
				Endpunkten, die in CL-303 und CL-101 nicht erhoben wurden.
McNeil et al, 2017	Nusinersen improves motor function in infants with and without permanent ventilation: Results from the endear study in infantile-onset spinal muscular atrophy (sma)	ENDEAR	Nein	A7 (Konferenzbeitrag)
Mercuri 2019	Trajectories of disease progression in ambulant and non ambulant sma: 12 month follow-up	Mercuri 2019	Nein	A7 (Konferenzbeitrag)
Montes 2018	Ambulatory function in spinal muscular atrophy: Age-related patterns of progression	Montes 2018	-	A1
Pera 2019	Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: 12 month changes	Pera 2019	-	A1
Seferian 2015	Upper limb evaluation and one-year follow up of non-ambulant patients with spinal muscular atrophy: An observational multicenter trial	ULENAP	-	A1
Servais et al, 2017	Nusinersen demonstrates greater efficacy in infants with shorter disease duration: End of study results from the endear study in infants with spinal muscular atrophy (sma)	ENDEAR	Nein	A7 (Konferenzbeitrag)
Sivo 2015	Upper limb module in non-ambulant patients with spinal muscular atrophy: 12 month changes	Sivo 2015	Nein	A4 Bewertung der Korrelation zwischen zwei verschiedenen Endpunkten, die in CL-303 und CL-101 nicht erhoben wurden.
Yan et al, 2017	Nusinersen in infants with spinal muscular atrophy(sma): Design/interim results of the endear study	ENDEAR	Nein	A7 (Konferenzbeitrag)

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-319: Ausgeschlossene Studien mit Ausschlussgrund (clinicaltrials.gov)

#	Titel	Studie	Ausschlussgrund
1	AveXis, Inc (2014): AVXS-101-CL-101 - Gene Transfer Clinical Trial for Spinal Muscular Atrophy Type 1 (NCT02122952). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02122952	CL-101 NCT02122952	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
2	AveXis, Inc (2017): AVXS-101-CL-303 - Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 (NCT03306277). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03306277	CL-303 NCT03306277	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
3	AveXis, Inc (2017): AVXS-101-CL-102 - Study of Intrathecal Administration of Onasemnogene Abeparvovec-xioi for Spinal Muscular Atrophy (NCT03381729). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03381729	CL-102 NCT03381729	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
4	United BioSource, Llc|AveXis, Inc (2019): AVXS-101-MAP-001 - AveXis Managed Access Program Cohort for Access to AVXS-101 (NCT03955679). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03955679	AVXS-101-MAP-001 NCT03955679	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
5	Hoffmann-La Roche (2017): BP39054|2016-004184-39 - A Study of Risdiplam (RO7034067) in Adult and Pedi-atric Participants With Spinal Muscular Atrophy (NCT03032172). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03032172	BP39054 NCT03032172	A2
6	AveXis, Inc.|Pra Health Sciences (2019): AVXS-101-CL-306 - Single-Dose Gene Replacement Therapy Using for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 With One or Two SMN2 Copies (NCT03837184). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03837184	CL-306 NCT03837184	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
7	AveXis, Inc.|United BioSource, Llc (2018): AVXS-101-RG-001 - Registry of Patients With a Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy (SMA) (NCT04174157). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04174157	RG-001 NCT04174157	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
8	AveXis, Inc (2020): AVXS-101-LT-002|2019-002611-26 - Long-term Follow-up Study of Patients Receiving Onasemnogene Abeparvovec-xioi (NCT04042025). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04042025	LT-002 NCT04042025	A5

			Keine randomisierte kontrollierte Studie
9	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2020): APHP190245|N° IDRCB: 2019-A01161-56 - French Register of Patients With Spinal Muscular Atrophy (NCT04177134). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04177134	NCT04177134	A2
10	AveXis, Inc (2018): AVXS-101-CL-302|2017-000266-29 - Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 (NCT03461289). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03461289	CL-302 NCT03461289	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
11	AveXis, Inc (2017): AVXS-101-LT-001 - Long-Term Follow-up Study for Patients From AVXS-101-CL-101 (NCT03421977). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03421977	LT-001 NCT03421977	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
12	AveXis, Inc.|Pra Health Sciences (2018): AVXS-101-CL-304|2017-004087-35|JapicCTI-184203 - Pre-Symptomatic Study of Intravenous Onasemnogene Abeparvovec-xioi in Spinal Muscular Atrophy (SMA) for Patients With Multiple Copies of SMN2 (NCT03505099). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03505099	CL-304 NCT03505099	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-320: Ausgeschlossene Studien mit Ausschlussgrund (EU-CTR)

#	Titel	Studie	Ausschlussgrund
1	AveXis, Inc (2020): AVXS-101-CL-303 - Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients with Spinal Muscular Atrophy Type 1 with One or Two SMN2 Copies Deliv-ering AVXS-101 by Intravenous (2020-000095-38). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000095-38	CL-303 2020-000095-38	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
2	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2017): BP39054 - An Open-Label Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Ro7034067 in Adult and Pediatric Patients with Spinal Muscular At-rophy (2016-004184-39). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004184-39	BP39054 2016-004184-39	A2
3	AveXis, Inc (2019): AVXS-101-LT-002 - A Long-term Follow-up Study of Patients in the Clinical Trials for Spi-nal Muscular Atrophy Receiving AVXS-101 (2019-002611-26). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002611-26	LT-002 2019-002611-26	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
4	AveXis, Inc (2018): AVXS-101-CL-302 - Phase 3, Open Label, Single Arm, Single Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients with	CL-302 2017-000266-29	A5

	Spinal Muscular Atrophy Type 1 with One or Two SMN2 Copies Deliv-ering AVXS 101 by Intravenous (2017-000266-29). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000266-29		Keine randomisierte kontrollierte Studie
5	AveXis, Inc (2018): AVXS-101-CL-304 - A Global Study of a Single, One-Time Dose of AVXS-101 Delivered to Infants with Genetically Diagnosed and Pre-symptomatic Spinal Muscular Atrophy with Multiple Copies of SMN2 (2017-004087-35). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004087-35	CL-304 2017-004087-35	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-321: Ausgeschlossene Studien mit Ausschlussgrund (ICTRP)

#	Titel	Studie	Ausschlussgrund
1	AveXis, Inc (2014): Phase I Gene Transfer Clinical Trial for Spinal Muscular Atrophy Type 1 Delivering AVXS-101 (NCT02122952). Stand des Eintrags: 12 March 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02122952	CL-101 NCT02122952 START	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
2	AveXis, Inc (2017): Phase I, Open-Label, Dose Comparison Study of AVXS-101 for Sitting But Non-ambulatory Patients With Spinal Muscular Atrophy (NCT03381729). Stand des Eintrags: 9 December 2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03381729	CL-102 NCT03381729 STRONG	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
3	United BioSource Corporation (2019): A Managed Access Program (MAP) Cohort Treatment Protocol to Provide AVXS-101 to Patients With a Genetic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy (SMA) With 1, 2 or 3 Copies of SMN2 (NCT03955679). Stand des Eintrags: 17 June 2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03955679	AVXS-101-MAP-001 NCT03955679	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
4	AveXis, Inc (2018): A Long Term Follow up Safety Study of Patients in the AVXS-101-CL-101 Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Spinal Muscular Atrophy Type 1 Delivering AVXS 101 (NCT03421977). Stand des Eintrags: 26 August 2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03421977	LT-001 NCT03421977	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
5	AveXis, Inc (2017): Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 With One or Two SMN2 Copies Deliver-ing AVXS-101 by Intravenous Infusion (NCT03306277). Stand des Eintrags: 9 December 2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03306277	CL-303 NCT03306277 STR1VE-US	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
6	AveXis, Inc (2018): A Global Study of a Single, One-Time Dose of AVXS-101 Delivered to Infants With Genetically Diagnosed and Pre-symptomatic Spinal Muscular Atrophy With Multiple Copies of SMN2	CL-304[a] NCT03505099 2017-004087-35	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie

#	Titel	Studie	Ausschlussgrund
	(NCT03505099). Stand des Eintrags: 21 May 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03505099	SPR1NT	
7	AveXis, Inc (2018): A Global Study of a Single, One-Time Dose of AVXS-101 Delivered to Infants with Genetically Diagnosed and Pre-symptomatic Spinal Muscular Atrophy with Multiple Copies of SMN2 - SPR1NT (EUCTR2017-004087-35-DE). Stand des Eintrags: 19 November 2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004087-35		
8	AveXis, Inc (2018): European, Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 With One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS-101 by Intravenous Infusion (NCT03461289). Stand des Eintrags: 23 March 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03461289	CL-302 NCT03461289 2017-000266-29 STR1VE-EU	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
9	AveXis, Inc (2019): Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 With One or Two SMN2 Copies Deliver-ing AVXS-101 by Intravenous Infusion (NCT03837184). Stand des Eintrags: 4 May 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03837184	CL-306 NCT03837184	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
10	AveXis, Inc (2019): A Prospective, Long-Term Registry of Patients With a Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy (SMA) (NCT04174157). Stand des Eintrags: 17 February 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04174157	RG-001 NCT04174157	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
11	AveXis, Inc (2019): A Long-term Follow-up Study of Patients in the Clinical Trials for Spinal Muscular Atrophy Receiving AVXS-101 (NCT04042025). Stand des Eintrags: 14 April 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04042025	LT-002 NCT04042025	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
[a]Mehrere Einträge bei ICTRP vorhanden (Nr. 6 und 7).			

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

Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-322: Ausgeschlossene Studien mit Ausschlussgrund (clinicaltrials.gov)

#	Titel	Studie	Ausschlussgrund
Eingeschlossen			
1	AveXis, Inc (2014): AVXS-101-CL-101 - Gene Transfer Clinical Trial for Spinal Muscular Atrophy Type 1 (NCT02122952). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02122952	CL-101 NCT02122952 START	-
2	AveXis, Inc (2017): AVXS-101-CL-303 - Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 (NCT03306277). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03306277	CL-303 NCT03306277 STR1VE-US	-
Nicht berücksichtigt			
3	AveXis, Inc (2017): AVXS-101-CL-102 - Study of Intrathecal Administration of Onasemnogene Abeparvovec-xioi for Spinal Muscular Atrophy (NCT03381729). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03381729	CL-102 NCT03381729 STRONG	SMA Typ 2, intrathekale Anwendung (außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes)
4	United BioSource, Llc|AveXis, Inc (2019): AVXS-101-MAP-001 - AveXis Managed Access Program Cohort for Access to AVXS-101 (NCT03955679). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03955679	AVXS-101-MAP-001 NCT03955679	Keine randomisierte kontrollierte Studie, nicht Teil des Zulassungs-studienprogramms
5	Hoffmann-La Roche (2017): BP39054|2016-004184-39 - A Study of Risdiplam (RO7034067) in Adult and Pedi-atric Participants With Spinal Muscular Atrophy (NCT03032172). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03032172	BP39054 NCT03032172	A2
6	AveXis, Inc.|Pra Health Sciences (2019): AVXS-101-CL-306 - Single-Dose Gene Replacement Therapy Using for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 With One or Two SMN2 Copies (NCT03837184). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03837184	CL-306 NCT03837184	Laufende Studie, noch keine Daten vorhanden
7	AveXis, Inc.|United BioSource, Llc (2018): AVXS-101-RG-001 - Registry of Patients With a Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy (SMA) (NCT04174157). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04174157	RG-001 NCT04174157	Keine randomisierte kontrollierte Studie, nicht Teil des Zulassungs-studienprogramms
8	AveXis, Inc (2020): AVXS-101-LT-002|2019-002611-26 - Long-term Follow-up Study of Patients Receiving Onasemnogene Abeparvovec-xioi (NCT04042025). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04042025	LT-002 NCT04042025	Keine randomisierte kontrollierte Studie, nicht Teil des Zulassungs-studienprogramms

#	Titel	Studie	Ausschlussgrund
9	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2020): APHP190245|N° IDRCB: 2019-A01161-56 - French Register of Patients With Spinal Muscular Atrophy (NCT04177134). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04177134	NCT04177134	A2
Teilweise berücksichtigt			
10	AveXis, Inc (2017): AVXS-101-LT-001 - Long-Term Follow-up Study for Patients From AVXS-101-CL-101 (NCT03421977). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03421977	LT-001 NCT03421977	Laufende Studie, Daten sind der Zulassungsbehörde zur Verfügung gestellt
11	AveXis, Inc.|Pra Health Sciences (2018): AVXS-101-CL-304|2017-004087-35|JapicCTI-184203 - Pre-Symptomatic Study of Intravenous Onasemnogene Abeparvovec-xioi in Spinal Muscular Atrophy (SMA) for Patients With Multiple Copies of SMN2 (NCT03505099). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03505099	CL-304 NCT03505099 SPR1NT	Laufende Studie, Daten sind der Zulassungsbehörde zur Verfügung gestellt
12	AveXis, Inc (2018): AVXS-101-CL-302|2017-000266-29 - Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 (NCT03461289). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03461289	CL-302 NCT03461289 STRIVE-EU	Laufende Studie, Daten sind der Zulassungsbehörde zur Verfügung gestellt

7 der 12 gefundenen Treffer wurden im vorliegenden Dossier aufgrund des jeweils genannten Ausschlussgrundes nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Tabelle 4-323: Ausgeschlossene Studien mit Ausschlussgrund (EU-CTR)

#	Titel	Studie	Ausschlussgrund
Eingeschlossen			
1	AveXis, Inc (2020): AVXS-101-CL-303 - Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients with Spinal Muscular Atrophy Type 1 with One or Two SMN2 Copies Deliv-ering AVXS-101 by Intravenous (2020-000095-38). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000095-38	CL-303 2020-000095-38	-
Nicht berücksichtigt			
2	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2017): BP39054 - An Open-Label Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Ro7034067 in Adult and Pediatric Patients with Spinal Muscular At-rophy (2016-004184-39). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	BP39054 2016-004184-39	A2

	search/search?query=eudract_number:2016-004184-39		
3	AveXis, Inc (2019): AVXS-101-LT-002 - A Long-term Follow-up Study of Patients in the Clinical Trials for Spi-nal Muscular Atrophy Receiving AVXS-101 (2019-002611-26). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002611-26	LT-002 2019-002611-26	Keine randomisierte kontrollierte Studie, nicht Teil des Zulassungsstudienprogramms
Teilweise berücksichtigt			
4	AveXis, Inc (2018): AVXS-101-CL-304 - A Global Study of a Single, One-Time Dose of AVXS-101 Delivered to Infants with Genetically Diagnosed and Pre-symptomatic Spinal Muscular Atrophy with Multiple Copies of SMN2 (2017-004087-35). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004087-35	CL-304 2017-004087-35	Laufende Studie, Daten sind der Zulassungsbehörde zur Verfügung gestellt
5	AveXis, Inc (2018): AVXS-101-CL-302 - Phase 3, Open Label, Single Arm, Single Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients with Spinal Muscular Atrophy Type 1 with One or Two SMN2 Copies Deliv-ering AVXS 101 by Intravenous (2017-000266-29). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000266-29	CL-302 2017-000266-29	Laufende Studie, Daten sind der Zulassungsbehörde zur Verfügung gestellt

2 der 5 erhaltenen Treffer wurden aufgrund des jeweils angegebenen Ausschlussgrundes nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Tabelle 4-324: Ausgeschlossene Studien mit Ausschlussgrund (ICTRP)

#	Titel	Studie	Ausschlussgrund
Eingeschlossen			
1	AveXis, Inc (2014): Phase I Gene Transfer Clinical Trial for Spinal Muscular Atrophy Type 1 Delivering AVXS-101 (NCT02122952). Stand des Eintrags: 12 March 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02122952	CL-101 NCT02122952 START	-
2	AveXis, Inc (2017): Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 With One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS-101 by Intravenous Infusion (NCT03306277). Stand des Eintrags: 9 December 2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03306277	CL-303 NCT03306277 2020-000095-38	-

Nicht berücksichtigt			
3	AveXis, Inc (2017): Phase I, Open-Label, Dose Comparison Study of AVXS-101 for Sitting But Non-ambulatory Patients With Spinal Muscular Atrophy (NCT03381729). Stand des Eintrags: 9 December 2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03381729	CL-102 NCT03381729	Intrathekale Anwendung (außerhalb der Zulassung)
4	United BioSource Corporation (2019): A Managed Access Program (MAP) Cohort Treatment Protocol to Provide AVXS-101 to Patients With a Genetic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy (SMA) With 1, 2 or 3 Copies of SMN2 (NCT03955679). Stand des Eintrags: 17 June 2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03955679	AVXS-101-MAP-001 NCT03955679	Keine randomisierte kontrollierte Studie, nicht Teil des Zulassungs-studienprogramms
5	AveXis, Inc (2019): A Prospective, Long-Term Registry of Patients With a Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy (SMA) (NCT04174157). Stand des Eintrags: 17 February 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04174157	RG-001 NCT04174157	Keine randomisierte kontrollierte Studie, nicht Teil des Zulassungs-studienprogramms
6	AveXis, Inc (2019): A Long-term Follow-up Study of Patients in the Clinical Trials for Spinal Muscular Atrophy Receiving AVXS-101 (NCT04042025). Stand des Eintrags: 14 April 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04042025	LT-002 NCT04042025 2019-002611-26	Keine randomisierte kontrollierte Studie, nicht Teil des Zulassungs-studienprogramms
7	AveXis, Inc (2019): Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 With One or Two SMN2 Copies Deliver-ing AVXS-101 by Intravenous Infusion (NCT03837184). Stand des Eintrags: 4 May 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03837184	CL-306 NCT03837184	Laufende Studie, für die Zulassung lagen noch keine Daten vor
Teilweise berücksichtigt			
8	AveXis, Inc (2018): A Long Term Follow up Safety Study of Patients in the AVXS-101-CL-101 Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Spinal Muscular Atrophy Type 1 Delivering AVXS 101 (NCT03421977). Stand des Eintrags: 26 August 2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03421977	LT-001 NCT03421977	Laufende Studie, Daten sind der Zulassungsbehörde zur Verfügung gestellt
9	AveXis, Inc (2018): A Global Study of a Single, One-Time Dose of AVXS-101 Delivered to Infants With Genetically Diagnosed and Pre-symptomatic Spinal Muscular Atrophy With Multiple Copies of SMN2 (NCT03505099). Stand des Eintrags: 21 May 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03505099	CL-304[a] NCT03505099 2017-004087-35 SPR1NT	Laufende Studie, Daten sind der Zulassungsbehörde zur Verfügung gestellt

10	AveXis, Inc (2018): A Global Study of a Single, One-Time Dose of AVXS-101 Delivered to Infants with Genetically Diagnosed and Pre-symptomatic Spinal Muscular Atrophy with Multiple Copies of SMN2 - SPR1NT (EUCTR2017-004087-35-DE). Stand des Eintrags: 19 November 2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004087-35		
11	AveXis, Inc (2018): European, Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 With One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS-101 by Intravenous Infusion (NCT03461289). Stand des Eintrags: 23 March 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03461289	CL-302 NCT03461289 2017-000266-29	Laufende Studie, Daten sind der Zulassungsbehörde zur Verfügung gestellt
[a]Mehrere Einträge bei ICTRP vorhanden.			

5 der angegebenen Treffer wurden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Suche nach Studien, die den natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 untersuchen

Tabelle 4-325: Gefundene Studien mit Aus- oder Einschlussgrund (clinicaltrials.gov)

#	Studie	Titel	Ausschlussgrund
1	NCT02123186	National Taiwan University Hospital (2014): 201308058RIND - Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT02123186). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02123186	A4
2	NCT02466529	Kaohsiung Medical University Chung-Ho Memorial Hospital (2015): SMA-NHR10311 - Natural History of Spinal Muscular Atrophy Type 1 in Taiwan - ClinicalTrials.gov (NCT02466529). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02466529	A5 Retrospektive Studie
3	NCT01736553	Ohio State University (2012): NN101 U01NS079163 (U.S. NIH Grant/Contract) - Spinal Muscular Atrophy (SMA) Biomarkers in the Immediate Postnatal Period of Development - ClinicalTrials.gov (NCT01736553). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01736553	E NeuroNEXT
4	NCT03878030	Northwell Health (2019): 18-0149 - Effect of Nusinersen on Motor Function in Adult Patients With Spinal Muscular Atrophy Types 2 and 3 - ClinicalTrials.gov (NCT03878030). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03878030	A4
5	NCT00756821	New England Research Institutes (2008): BforSMA - A Pilot Study of Biomarkers for Spinal Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT00756821). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00756821	A1 Crawford et al. 2012
6	NCT03808233	University of Texas Southwestern Medical Center (2018): STU 052016-109 - Reliability and Validity of the ACTIVE-mini for Quantifying Movement in Infants With Spinal Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT03808233). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03808233	A4
7	NCT01522079	Centro Universitário Augusto Motta (2012): Dias - Spinal Muscular Atrophy and Cardiac Autonomic Function - ClinicalTrials.gov (NCT01522079). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01522079	A2
8	NCT02268552	Novartis Pharmaceuticals (2014): CLMI070X2201 - An Open Label Multi-part First-in-human Study of Oral LMI070 in Infants With Type 1 Spinal Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT02268552). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02268552	A2
9	NCT03339830	Institut de Myologie, France (2017): IO-SMA-Registry 2017-A02291-52 (Other Identifier: ANSM (French Regulatory Authority)) - European Registry of Patients With Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT03339830). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03339830	A7 Studienende voraussichtlich 2022
10	NCT03056144	The Hong Kong Polytechnic University (2016): YBPA - Effect of Whole Body Vibration Therapy on Muscle Function, Gross Motor Function and Bone Mineral Density in Children With Spinal Muscular Atrophy - a Feasibility Study - ClinicalTrials.gov (NCT03056144). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03056144	A2
11	NCT03837184	AveXis, Inc. (2019): AVXS-101-CL-306 - Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for	A2

#	Studie	Titel	Ausschlussgrund
		Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 With One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS-101 by Intravenous Infusion - ClinicalTrials.gov (NCT03837184). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03837184	
12	NCT01754441	Nemours Children's Clinic (2012): 82008 - Mechanisms of Cell Death in Spinal Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT01754441). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01754441	A4
13	NCT01547871	National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) (2012): 999912067 12-N-N067 - A Pilot Study of the Natural History of Infants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Type 1 - ClinicalTrials.gov (NCT01547871). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01547871	A7
14	NCT03217578	Kaohsiung Medical University Chung-Ho Memorial Hospital (2017): SMA-NBS001 - Study on the Neonatal Screening of Spinal Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT03217578). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03217578	A4
15	NCT02831296	Massachusetts General Hospital (2016): 2015P001934 R01HD069045 (U.S. NIH Grant/Contract) - Prospective Evaluation of Infants With Spinal Muscular Atrophy: SPOT SMA - ClinicalTrials.gov (NCT02831296). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02831296	A7 Voraussichtliches Studienende März 2022
16	NCT02391831	Institut de Myologie, France (2015): NatHis-SMA IDRCB-2014-A01263-44 (Other Identifier: ANSM (French Regulatory Authority)) - Prospective Study of the Natural History of Patients With Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT02391831). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02391831	A1
17	NCT03381729	AveXis, Inc. (2017): AVXS-101-CL-102 - Phase I, Open-Label, Dose Comparison Study of AVXS-101 for Sitting But Non-ambulatory Patients With Spinal Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT03381729). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03381729	A2
18	NCT03395795	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2017): P160941J IDRCB 2017-A02785-48 (Other Identifier: ANSM) - Controlled Trial Evaluating the Interest of Noninvasive Ventilation in NAVA Mode in Respiratory Decompensations Children With Infantile Spinal Muscular Atrophy Type II - ClinicalTrials.gov (NCT03395795). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03395795	A1
19	NCT02061189	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2014): P120124 2013-A01331-44 (Other Identifier: IDRCB) - Physical Exercise and Neuromuscular Diseases: Pilot Study of an Innovative Physiotherapy in Patients With Infantile Spinal Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT02061189). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02061189	A2
20	NCT03520179	Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust (2018): 11DN15 - Improving Standards of Care and Translational Research in Spinal Muscular Atrophy (SMA) - ClinicalTrials.gov (NCT03520179). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03520179	A2
21	NCT02122952	AveXis, Inc. (2014): AVXS-101-CL-101 - Phase I Gene Transfer Clinical Trial for Spinal Muscular Atrophy Type 1 Delivering AVXS-	A2

#	Studie	Titel	Ausschlussgrund
		101 - ClinicalTrials.gov (NCT02122952). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02122952	
22	NCT02865109	Biogen (2016): None - Expanded Access Program (EAP) for Nusinersen in Participants With Infantile-onset (Consistent With Type 1) Spinal Muscular Atrophy (SMA) - ClinicalTrials.gov (NCT02865109). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02865109	A2
23	NCT03032172	Hoffmann-La Roche (2017): BP39054 2016-004184-39 (EudraCT Number) - An Open-Label Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of RO7034067 in Adult and Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT03032172). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03032172	A2
24	NCT03223051	Centre d'Investigation Clinique et Technologique 805 (2017): 2017-A01017-46 - Development of a Space Exploration Assessment for Children With Spinal Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT03223051). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03223051	A2
25	NCT02644668	Cytokinetics (2015): CY 5021 - A Phase 2, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multiple Dose Study of CK-2127107 in Two Ascending Dose Cohorts of Patients With Spinal Muscular Atrophy (SMA) - ClinicalTrials.gov (NCT02644668). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02644668	A1
26	NCT01611610	Institut de Myologie, France (2012): SMA Europe - Clinical Assessment of Spinal Muscular Atrophy Type II and III - ClinicalTrials.gov (NCT01611610). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01611610	A1
27	NCT02292537	Biogen (2014): ISIS 396443-CS4 2014-001947-18 (EudraCT Number) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT02292537). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02292537	A1
28	NCT02193074	Biogen (2014): ISIS 396443-CS3B 2013-004422-29 (EudraCT Number) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT02193074). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02193074	E (ENDEAR)
29	NCT02003937	Rigshospitalet, Denmark (2013): H-KF297836 - Aerobic Training Improves Oxidative Capacity, But Not Function in Spinal Muscular Atrophy III - ClinicalTrials.gov (NCT02003937). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02003937	A1
30	NCT02386553	Biogen (2015): 232SM201 2014-002098-12 (EudraCT Number) - 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. - ClinicalTrials.gov (NCT02386553). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02386553	A2

#	Studie	Titel	Ausschlussgrund
31	NCT02594124	Biogen (2015): ISIS 396443-CS11 2015-001870-16 (EudraCT Number) - An Open-Label Extension Study for Patients With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in Investigational Studies of ISIS 396443 - ClinicalTrials.gov (NCT02594124). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02594124	A2
32	NCT02052791	Biogen (2014): ISIS 396443-CS12 - An Open-label Study to Assess the Safety and Tolerability of ISIS 396443 in Patients With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in 396443-CS2 or 396443-CS10 - ClinicalTrials.gov (NCT02052791). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02052791	A2
33	NCT01839656	Biogen (2013): ISIS 396443-CS3A 2017-000621-12 (EudraCT Number) - A Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Patients With Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT01839656). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01839656	A2
34	NCT01780246	Biogen (2013): ISIS 396443-CS10 - An Open-label Study to Assess the Safety and Tolerability of a Single Intrathecal Dose of ISIS 396443 in Patients With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in ISIS 396443-CS1 - ClinicalTrials.gov (NCT01780246). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01780246	A2
35	NCT00481013	University of Utah (2007): 2006H0249 - Prospective Controlled Trial of Valproic Acid in Ambulant Adults With Spinal Muscular Atrophy (VALIANTSMA) Study - ClinicalTrials.gov (NCT00481013). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00481013	A2
36	NCT01703988	Biogen (2012): ISIS 396443 - CS2 2017-000327-27 (EudraCT Number) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT01703988). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01703988	A2
37	NCT01494701	Biogen (2011): ISIS 396443 - CS1 - An Open-label, Escalating Dose Study to Assess the Safety, Tolerability and Dose-range Finding of a Single Intrathecal Dose of ISIS 396443 in Patients With Spinal Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT01494701). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01494701	A2
38	NCT00661453	University of Utah (2008): 25409 IND 79276 - Phase I/II Trial of Valproic Acid and Carnitine in Infants With Spinal Muscular Atrophy Type I (CARNI-VAL Type I) - ClinicalTrials.gov (NCT00661453). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00661453	A2
39	NCT00528268	University of Utah (2007): 22183 1R01HD054599-01 (U.S. NIH Grant/Contract) - Prospective Phase I/II Study to Evaluate Effects of Sodium Phenylbutyrate in Pre-symptomatic Infants With Spinal Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT00528268). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00528268	A2
40	NCT00227266	University of Utah (2005): 13698 - Multicenter Phase II Trial of Valproic Acid and Carnitine in Patients With Spinal Muscular Atrophy (SMA CARNI-VAL Trial) - ClinicalTrials.gov (NCT00227266). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00227266	A2

#	Studie	Titel	Ausschlussgrund
41	NCT01862042	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2012): AOM 11183 - Evaluation of Palliative and Supportive Care for Spinal Muscular Atrophy (SMA) Type 1 Patients - ClinicalTrials.gov (NCT01862042). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01862042	A2
42	NCT01671384	All India Institute of Medical Sciences, New Delhi (2013): Valproate and SMA - Valproate and Levocarnitine in Children With Spinal Muscular Atrophy (NCT01671384). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01671384	A2
43	NCT00439218	Westat (2007): N01NS42361_NPTUNE02 HHSN265200423611C (Other Grant/Funding Number: NIH Contract) - Phase I/IIa Clinical Trial of Sodium Phenylbutyrate in Pediatric Subjects With Type I Spinal Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT00439218). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00439218	A2
44	NCT00439569	Westat (2007): N01NS42361_NPTUNE01 HHSN265200423611C (Other Grant/Funding Number: NIH Contract) - Phase I/IIa Clinical Trial of Sodium Phenylbutyrate in Pediatric Subjects With Type II/III Spinal Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT00439569). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00439569	A1
45	NCT02227823	Centre Hospitalier Régional de la Citadelle (2014): 1376 - Safety and Efficacy Study of Anti-cholinesterase Therapy on the Motor Functions in Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 3. - ClinicalTrials.gov (NCT02227823). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02227823	A1
46	NCT01166022	Columbia University (2010): AAAE8200 A-15886 (Other Identifier: CU) - Randomized, Controlled Clinical Trial of Exercise in Patients With Spinal Muscular Atrophy (SMA) - ClinicalTrials.gov (NCT01166022). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01166022	A2
47	NCT01233817	University of Utah (2010): 39995 - Pilot Study of Progressive Strength Training in Spinal Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT01233817). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01233817	A2
48	NCT00374075	University of Utah (2006): 11893 - In Vivo Study of Safety, Tolerability and Dosing Effect on SMN mRNA and Protein Levels of Valproic Acid in Patients With Spinal Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT00374075). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00374075	A2
49	NCT03300869	Kaohsiung Medical University Chung-Ho Memorial Hospital (2017): SMA_RV - Natural History of Types 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy in Taiwan - ClinicalTrials.gov (NCT03300869). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03300869	A1
50	NCT01033331	University of Sao Paulo General Hospital (2009): 290/06 CAPES9030 (Other Grant/Funding Number: CAPES) - Evaluation of the Muscle Strength and Motor Ability in Children With Spinal Muscle Atrophy Type II and III Treated With Valproic Acid - ClinicalTrials.gov (NCT01033331). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01033331	A2
51	NCT00485511	Kaohsiung Medical University Chung-Ho Memorial Hospital (2007): DOH96-TD-I-111-TM103 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Hydroxyurea in Spinal Muscular Atrophy -	A1

#	Studie	Titel	Ausschlussgrund
		ClinicalTrials.gov (NCT00485511). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00485511	
52	NCT02876094	Hugh McMillan (2016): 15/22E - A Pilot, Open-Label, Dose Response Study Investigating the Effect of Low-Dose Celecoxib on SMN2 in Patients With Spinal Muscular Atrophy (SMA) - ClinicalTrials.gov (NCT02876094). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02876094	A2
53	NCT00443066	Columbia University (2007): AAAB1635 CU52029001 (Other Identifier: SMA) - Clinical Study of Spinal Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT00443066). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00443066	E (PNCR)
54	NCT03505099	AveXis, Inc. (2018): AVXS-101-CL-304 2017-004087-35 (EudraCT Number) - A Global Study of a Single, One-Time Dose of AVXS-101 Delivered to Infants With Genetically Diagnosed and Pre-symptomatic Spinal Muscular Atrophy With Multiple Copies of SMN2 - ClinicalTrials.gov (NCT03505099). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03505099	A2
55	NCT02044029	Hoffmann-La Roche (2014): BE29037 - A SINGLE CENTER, LONGITUDINAL, NON-DRUG STUDY TO ASSESS THE ABILITY OF MUSCLE IMAGING AND OF MOTOR FUNCTION MEASURE (MFM) TO DETECT CHANGES IN DISEASE PROGRESSION IN AMBULANT SPINAL MUSCULAR ATROPHY (SMA) PATIENTS AS COMPARED TO AGE-MATCHED HEALTHY CONTROLS - ClinicalTrials.gov (NCT02044029). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02044029	A4
56	NCT03709784	Washington University School of Medicine (2018): 201805187 - A Prospective, Multi-center, Observational Study of the Safety, Tolerability and Effectiveness of SPINRAZA® (Nusinersen) in Adult Patients With Spinal Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT03709784). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03709784	A2
57	NCT02462759	Biogen (2015): 232SM202 2014-003657-33 (EudraCT Number) - A Phase 2, Randomized, Double-blind, Sham-procedure Controlled Study to Assess the Safety and Tolerability and Explore the Efficacy of ISIS 396443 (BIIB058) Administered Intrathecally in Subjects With Spinal Muscular Atrophy Who Are Not Eligible to Participate in the Clinical Studies ISIS 396443-CS3B or ISIS 396443-CS4 - ClinicalTrials.gov (NCT02462759). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02462759	A7 (EMBRACE, potenziell einzelne relevante Patienten, Daten („study results“ auf clinicaltrials.gov ergeben keine Informationen zur relevanten Patientenpopulation)
58	NCT03921528	Scholar Rock, Inc. (2019): SRK-015-002 - Phase 2 Active Treatment Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SRK-015 in Patients With Later-Onset Spinal Muscular Atrophy (TOPAZ) - ClinicalTrials.gov (NCT03921528). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03921528	A1
59	NCT00961103	Arcispedale Santa Maria Nuova-Irccs (2009): UDGEE-SMA - Motor Development and Orthoses in Spinal Muscular Atrophy (SMA) (NCT00961103). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00961103	A1

#	Studie	Titel	Ausschlussgrund
60	NCT02235090	Charitable Foundation Children with Spinal Muscular Atrophy (2014): CSMA-INPN-1 - Assessment of Feasibility and Statistical Reliability of Functional Outcomes Measurement in Neuromuscular Patients Without Trial Site Visiting by Standard Functional Scales and by Special Autonomic Device in Double-blind, Placebo Controlled Study of Cervical Spinal Cord Transdermal Direct Current Stimulation in Patients With Spinal Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT02235090). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02235090	A4
61	NCT02895789	Columbia University (2016): AAAQ9447 1K01HD084690-01A1 (U.S. NIH Grant/Contract) - Evaluation of Oxidative Capacity and Exercise Tolerance in Ambulatory Patients With Spinal Muscular Atrophy (SMA) - ClinicalTrials.gov (NCT02895789). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02895789	A2
62	NCT03306277	AveXis, Inc. (2017): AVXS-101-CL-303 - Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 With One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS-101 by Intravenous Infusion - ClinicalTrials.gov (NCT03306277). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03306277	A2
63	NCT03819660	Catalyst Pharmaceuticals, Inc. (2019): SMA-002 - Long Term Safety Study of Amifampridine Phosphate in Ambulatory Patients With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Type 3 - ClinicalTrials.gov (NCT03819660). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03819660	A1
64	NCT03781479	Catalyst Pharmaceuticals, Inc. (2018): SMA-001 - A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Amifampridine Phosphate in Ambulatory Patients With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Type 3 - ClinicalTrials.gov (NCT03781479). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03781479	A1
65	NCT02628743	Hoffmann-La Roche (2015): BN29854 2015-001589-25 (EudraCT Number) - Multicenter, Open-Label, Single-Arm Study to Evaluate Long-Term Safety, Tolerability, and Effectiveness of 10 mg/kg BID Olesoxime in Patients With Spinal Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT02628743). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02628743	A2
66	NCT00568698	Stanford University (2007): SU-11012007-783 78811 - A Pilot Therapeutic Trial Using Hydroxyurea in Type I Spinal Muscular Atrophy Patients - ClinicalTrials.gov (NCT00568698). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00568698	A2
67	NCT02240355	Hoffmann-La Roche (2014): BP29420 2014-002246-41 (EudraCT Number) - A Multicenter, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Multiple Dose Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of RO6885247 Following 12 Weeks of Treatment in Adult and Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy (MOONFISH). - ClinicalTrials.gov (NCT02240355). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02240355	A2
68	NCT02913482	Hoffmann-La Roche (2016): BP39056 2016-000778-40 (EudraCT Number) - A Two Part Seamless, Open-label, Multicenter Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics,	A2

#	Studie	Titel	Ausschlussgrund
		Pharmacodynamics and Efficacy of RO7034067 in Infants With Type 1 Spinal Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT02913482). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02913482	
69	NCT00568802	Stanford University (2007): SU-11012007-781 79233 - A Pilot Therapeutic Trial Using Hydroxyurea in Type II and Type III Spinal Muscular Atrophy Patients - ClinicalTrials.gov (NCT00568802). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00568802	A1
70	NCT02550691	University Hospital, Rouen (2015): 2015/092/HP - Identification of a Biomarker Associated With Cis-duplication of the SMN1 Gene Aiming at Improving the Genetic Counseling in Spinal Muscular Atrophy Families - ClinicalTrials.gov (NCT02550691). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02550691	A4
71	NCT02341053	Gillette Children's Specialty Healthcare (2015): 1411M55281 - Effects of Standing on Non-Ambulatory Children With Spinal Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT02341053). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02341053	A2
72	NCT03461289	AveXis, Inc. (2018): AVXS-101-CL-302 2017-000266-29 (EudraCT Number) - European, Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 With One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS-101 by Intravenous Infusion - ClinicalTrials.gov (NCT03461289). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03461289	A2
73	NCT03955679	United BioSource Corporation (2019): None - AveXis Managed Access Program Cohort for Access to AVXS-101 - ClinicalTrials.gov (NCT03955679). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03955679	A2
74	NCT02941328	UMC Utrecht (2016): NL38048.041.14 - A Phase II, Mono-center, Placebo-controlled, Double-blind, Crossover Trial to Investigate Effect and Efficacy of Pyridostigmine in Dutch Patients With Spinal Muscular Atrophy Types 2, 3 and 4 - ClinicalTrials.gov (NCT02941328). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02941328	A1
75	NCT03421977	AveXis, Inc. (2018): AVXS-101-LT-001 - A Long Term Follow up Safety Study of Patients in the AVXS-101-CL-101 Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Spinal Muscular Atrophy Type 1 Delivering AVXS 101 - ClinicalTrials.gov (NCT03421977). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03421977	A2
76	NCT03779334	Hoffmann-La Roche (2018): BN40703 - An Open-Label Study of Risdiplam in Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT03779334). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03779334	A2
77	NCT00533221	University Hospital Freiburg (2007): SMA-GH 2005-002822-78 - Can Treatment With Human Growth Hormone Increase Strength in Spinal Muscular Atrophy Type II and III? - ClinicalTrials.gov (NCT00533221). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00533221	A1
78	NCT02908685	Hoffmann-La Roche (2016): BP39055 2016-000750-35 (EudraCT Number) - A Two Part Seamless, Multi-Center Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of RO7034067 in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy Patients - ClinicalTrials.gov	A1

#	Studie	Titel	Ausschlussgrund
		(NCT02908685). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02908685	
79	NCT01645787	Columbia University (2012): AAAI7400 - Columbia SMA Project: 4-AP as a Potential SMA Therapeutic Agent and Biological Mechanisms of Action - ClinicalTrials.gov (NCT01645787). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01645787	A2
80	NCT01302600	Hoffmann-La Roche (2011): WN29836 TRO19622 CL E Q 1275-1 (Other Identifier: Trophos ID) - Phase II, Multicenter, Randomized, Adaptive, Double-blind, Placebo Controlled Study to Assess Safety and Efficacy of Olesoxime (TRO19622) in 3-25 Year Old Spinal Muscular Atrophy (SMA) Patients. - ClinicalTrials.gov (NCT01302600). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01302600	A2
81	NCT01059240	National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) (2010): 999910033 10-N-N033 - SMN Copy Number Distribution in Mali, West Africa - ClinicalTrials.gov (NCT01059240). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01059240	A4
82	NCT03554343	Centre Hospitalier Régional de la Citadelle (2018): B412201734396 - Sun May Arise on SMA : Newborn Screening of SMA in Belgium - ClinicalTrials.gov (NCT03554343). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03554343	A2
83	NCT00466349	Indiana University School of Medicine (2007): 0202-03 - International Spinal Muscular Atrophy Patient Registry - ClinicalTrials.gov (NCT00466349). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00466349	A7
84	NCT00061607	National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) (2003): 030203 03-N-0203 - SMN Levels in Peripheral Blood Samples of SMA Patients and the Effects of Pharmacological Compounds In Vitro - ClinicalTrials.gov (NCT00061607). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00061607	A4
85	NCT00155168	National Taiwan University Hospital (2005): 9361700452 - Quantitative Analysis of SMN1 and SMN2 Gene Based on DHPLC System: Establishing a Novel Highly Efficient and Reliable SMA Carrier Screening Test - ClinicalTrials.gov (NCT00155168). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00155168	A4
86	NCT01910168	Hoffmann-La Roche (2013): BE29002 - A Single Center Study to Collect Samples From SMA Patients for Biomarker Analysis - ClinicalTrials.gov (NCT01910168). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01910168	A4
87	NCT02633709	Hoffmann-La Roche (2015): BP29840 2015-004605-16 (EudraCT Number) - A Single-Center, Randomized, Investigator/Subject-Blind, Adaptive Single-Ascending-Dose(SAD), Placebo-Controlled, Parallel Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics (Including the Effect of Food and the Effect of Itraconazole on the Pharmacokinetics of a Single Oral Dose of RO7034067), and Pharmacodynamics of RO7034067 Following Oral Administration in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02633709URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02633709	A1
88	NCT02855112	Tehran University of Medical Sciences (2016): 94-01-87-28524 - The Effectiveness of Allogeneic Adipose Derived Mesenchymal Stem Cells (ADMSCs) in the Phenotypic Changes of Werdnig Hoffman Patients -	A2

#	Studie	Titel	Ausschlussgrund
		ClinicalTrials.gov (NCT02855112). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02855112	
89	NCT03970135	Rigshospitalet, Denmark (2019): H-16049377 - Fedt og Sukkerstofskiftet Under Faste Hos Patienter Med Lav Muskelmasse. - ClinicalTrials.gov (NCT03970135). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03970135	A1
90	NCT00774423	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2008): P040904 - Multicentric, Randomized, Double-blind Study Versus Placebo, With Two Parallel Groups Treated to Evaluate the Efficacy and the Tolerance of Riluzole in Children and Young Adults (6 to 20 Years of Age) With SMA. (Type II and Type III) - ClinicalTrials.gov (NCT00774423URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00774423	A2
91	NCT02885870	Institut de Recherche sur la Moelle épinière et l'Encéphale (2016): 2015-A01164-45 - Combination of Multiparametric MRI and Electrophysiology for the Development of New Biomarkers in Spinal Cord Diseases - ClinicalTrials.gov (NCT02885870).. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02885870	A4
92	NCT03649919	Children's Hospital of Fudan University (2018): EKYY-MCSDTMRNDC - Multi-center Clinical Study on the Diagnosis and Treatment Management of Rare Neurological Disease in Children - ClinicalTrials.gov (NCT03649919). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03649919	A4
93	NCT03648658	Mette Cathrine Oerngreen (2018): 08-06-2018-paracet 2018-002295-40 (EudraCT Number) - Pharmacokinetics and Safety of Treatment With Paracetamol in Children and Adults With Spinal Muscular Atrophy and Cerebral Palsy - ClinicalTrials.gov (NCT03648658). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03648658	A2
94	NCT01663584	Natera, Inc. (2012): Natera014 - Collection of Blood Samples for Development of Multi-disease Carrier Testing - ClinicalTrials.gov (NCT01663584). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01663584	A4
95	NCT02428673	Gillette Children's Specialty Healthcare (2015): Truong POSNA - Effects of Standing on Non-Ambulatory Children With Neuromuscular Conditions - ClinicalTrials.gov (NCT02428673). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02428673	A2
96	NCT02852278	University of South Florida (2016): CReATe 8003 U01TR001263 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Patient Centric Motor Neuron Disease Activities of Daily Living Scale - ClinicalTrials.gov (NCT02852278). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02852278	A4
97	NCT00004771	National Center for Research Resources (NCRR) (2000): 199/11792 OSU-92H0325 - Not Provided - ClinicalTrials.gov (NCT00004771). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00004771	A2
98	NCT00154960	National Taiwan University Hospital (2005): 9300005565 - Establishing Novel Detection Techniques for Various Genetic-Related Diseases by Applying DHPLC Platform. - ClinicalTrials.gov (NCT00154960). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00154960	A4
99	NCT02532244	Nemours Children's Clinic (2015): 764456 - Genetics of Pediatric-Onset Motor Neuron and Neuromuscular Diseases - ClinicalTrials.gov	A4

#	Studie	Titel	Ausschlussgrund
		(NCT02532244). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02532244	
100	NCT03464903	Duke University (2018): Pro00091570 8007 (Registry Identifier: Rare Disease Clinical Research Network) - ALS Reversals: Genetic Analyses (St.A.R. Protocol 2) RDCRN CReATe Protocol #8007 - ClinicalTrials.gov (NCT03464903). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03464903	A1
101	NCT03849053	Universidad Católica San Antonio de Murcia (2019): BB8334280 - The Effectiveness of Mézières Therapy in the UCAM's Athletes With Low Back Pain - ClinicalTrials.gov (NCT03849053). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03849053	A1
102	NCT03655223	RTI International (2018): 18-0009 U01TR001792-01 (U.S. NIH Grant/Contract) HHSN27500003 (Other Grant/Funding Number: Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development) - Early Check: A Collaborative Innovation to Facilitate Pre-Symptomatic Clinical Trials in Newborns - ClinicalTrials.gov (NCT03655223). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03655223	A4
103	NCT01422200	Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (2011): 2010-2319 - Comparison of the Immunogenicity of Intramuscular Versus Subcutaneous Administration of Trivalent Inactivated Influenza Vaccine in Individuals With Neuromuscular Diseases - ClinicalTrials.gov (NCT01422200). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01422200	A2
104	NCT01981915	Universität Duisburg-Essen (2013): OIC2013 - Optimum Insufflation Capacity and Peak Cough Flow Augmentation in Patients With Neuromuscular Disease - ClinicalTrials.gov (NCT01981915). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01981915	A4
105	NCT02227407	National Taiwan University Hospital (2014): 201305047RINC 200703061R (Other Identifier: NTUHREC) - NSC Assistive Technology Research: Reciprocating Gait Orthoses for Paraplegia Patients - ClinicalTrials.gov (NCT02227407). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02227407	A1
106	NCT02218593	Nemours Children's Clinic (2014): 579772-2 - WREX Outcome Study - ClinicalTrials.gov (NCT02218593). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02218593	A2
107	NCT01611597	Institut de Myologie, France (2012): Pre-Acti - Continuous Measurement of the Activity for Clinical Evaluation at Home, for Non-ambulant Neuromuscular Patients - ClinicalTrials.gov (NCT01611597). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01611597	A4
108	NCT03706391	Duke University (2018): Pro00100219 - Study of ALS Reversals 4: LifeTime Exposures - ClinicalTrials.gov (NCT03706391URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03706391	A1
109	NCT02327845	University of Miami (2014): U54NS092091(U.S. NIH Grant/Contract) - Phenotype, Genotype & Biomarkers in ALS and Related Disorders - ClinicalTrials.gov (NCT02327845). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02327845	A1
110	NCT02759913	Iron Horse Diagnostics, Inc. (2016): IronHorseDx001 - A Study to Evaluate the Sensitivity, Specificity, and Overall Accuracy of an Amyotrophic Lateral Sclerosis Diagnostic Test Developed by Iron	A1

#	Studie	Titel	Ausschlussgrund
		Horse Diagnostics - ClinicalTrials.gov (NCT02759913). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02759913	
111	NCT02124616	Ain Shams University (2014): EGYPT PED-NMD 2014 - National Registry for Egyptian Pediatric Neuromuscular Diseases (NCT02124616). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02124616	A7
112	NCT03689660	Merve Kurt (2018): Merve Kurt - The Feasibility of Virtual Reality in Children With Neuromuscular Disease and the Effectiveness of Virtual Reality and Biofeedback Training on Functional Levels of Children With Neuromuscular Disease - ClinicalTrials.gov (NCT03689660). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03689660	A2
113	NCT03196375	Flex Pharma, Inc. (2017): FLX-787-203 - A Randomized, Double-Blind, Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of FLX-787-ODT for Treatment of Muscle Cramps in Adult Subjects With Motor Neuron Disease - ClinicalTrials.gov (NCT03196375). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03196375	A2
114	NCT01028833	University of Oklahoma (2009): 2480 - Effects of Power Mobility on the Development and Function of Young Children With Severe Motor Impairments - ClinicalTrials.gov (NCT01028833). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01028833	A2
115	NCT00324454	Duke University (2006): Pro00005846 8380-06-3R0 (Other Identifier: DUMC) - A Pilot Trial of Levetiracetam for Cramps, Spasticity and Neuroprotection in Motor Neuron Disease - ClinicalTrials.gov (NCT00324454). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00324454	A2
116	NCT02011204	Skulpt, Inc. (2013): 2013P001505 - Noninvasive Assessment of Neuromuscular Disease Using Electrical Impedance - ClinicalTrials.gov (NCT02011204). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02011204	A1
117	NCT03555578	Takeda (2018): Leuprorelin-5004 JapicCTI-183981 (Registry Identifier: JapicCTI) - Specified Drug-Use Survey of Leuprorelin Acetate Injection Kit 11.25 mg "All-Case Investigation: Spinal and Bulbar Muscular Atrophy (SBMA)" - ClinicalTrials.gov (NCT03555578). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03555578	A2
118	NCT02024932	Novartis Pharmaceuticals (2013): CBVS857X2202 - A Two-part Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Preliminary Efficacy of BVS857 in Patients With Spinal and Bulbar Muscular Atrophy (SBMA) - ClinicalTrials.gov (NCT02024932). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02024932	A2
119	NCT02156141	Karen Brorup Heje Pedersen (2014): H-4-2014-035 - High Intensity Training in Patients With Spinal and Bulbar Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT02156141). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02156141	A2
120	NCT03489278	University of Miami (2018): 20170785 U54NS092091 (U.S. NIH Grant/Contract) - Clinical Procedures to Support Research (CAPTURE) - ClinicalTrials.gov (NCT03489278). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03489278	A1
121	NCT00303446	National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) (2006): 060113 06-N-0113 (Other Identifier: NINDS IRB protocol	A2

#	Studie	Titel	Ausschlussgrund
		number) - Phase II Clinical Trial to Examine the Efficacy and Safety of Dutasteride in Patients With Kennedy's Disease (Spinal and Bulbar Muscular Atrophy) - ClinicalTrials.gov (NCT00303446). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00303446	
122	NCT01470950	Clinique Romande de Readaptation (2011): MMStudy - Characterization of the Changes in the Signalling Pathways During Spinal Cord Injury-induced Skeletal Muscle Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT01470950). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01470950	A1
123	NCT00851461	Ramathibodi Hospital (2009): ID11-50-17 - Effect of Goserelin (Zoladex®) in Spinal and Bulbar Muscular Atrophy in Thai Patients - ClinicalTrials.gov (NCT00851461). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00851461	A2
124	NCT01369901	National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) (2011): 110171 11-N-0171 - Effect of Functional Exercise in Patients With Spinal and Bulbar Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT01369901). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01369901	A2
125	NCT02124057	National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) (2014): 140099 14-N-0099 - Evaluation of Hepatic Function in Patients With Spinal and Bulbar Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT02124057). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02124057	A4
126	NCT03067857	Stem Cells Arabia (2017): SCA-MND1 - Autologous Purified Bone-Marrow-Derived Stem Cell Therapy for Motor Neuron Disease - ClinicalTrials.gov (NCT03067857). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03067857	A4
127	NCT03912987	University of Miami (2019): 20180908 U01NS107027 (U.S. NIH Grant/Contract) - TRIAL READY (Clinical Trial Readiness) - ClinicalTrials.gov (NCT03912987). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03912987	A4
128	NCT02574390	Johns Hopkins University (2015): IRB00082277 - Answer ALS - Creation of a Large Bio-repository of iPS Cells, Cell Lines, and Bio-fluid Samples, Combined With Clinical Information to Rapidly Advance Therapeutics That Could Treat ALS - ClinicalTrials.gov (NCT02574390). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02574390	A1
129	NCT03204240	University of Alabama at Birmingham (2017): 000512788 - Targeting Skeletal Muscle to Improve Metabolic Health in Individuals With Spinal Cord Injury (SCI) - ClinicalTrials.gov (NCT03204240). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03204240	A1
130	NCT00874783	Hadassah Medical Organization (2009): 0599-08-HMO-CTIL - Derivation of Induced Pluripotent Stem Cells From Somatic Cells Donated by Patients With Neurological Diseases for the Study of the Pathogenesis of the Disorders and Development of Novel Therapies - ClinicalTrials.gov (NCT00874783). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00874783	A4
131	NCT02795897	Columbia University (2016): AAAQ7026 - Genomic Translation for Amyotrophic Lateral Sclerosis Care - ClinicalTrials.gov	A1

#	Studie	Titel	Ausschlussgrund
		(NCT02795897). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02795897	
132	NCT01277315	Charite University, Berlin, Germany (2011): ANA-ALS01 - Open Safety and Tolerability Trial to Evaluate a Subcutaneous Injection Solution of 100 mg of Anakinra in Combination With Riluzol in Amyotrophic Lateral Sclerosis - ClinicalTrials.gov (NCT01277315). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01277315	A2
133	NCT02429492	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, France (2014): C14-21 2014-A01240-47 (Other Identifier: Agence Nationale de la Sécurité des Médicaments) - Electrophysiological Biomarkers of Spinal Neural Activity: Study in Healthy Subjects Matched to ALS Patient Group - ClinicalTrials.gov (NCT02429492). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02429492	A1
134	NCT03920865	Hoffmann-La Roche (2019): BP40995 - An Open-Label, Single-Dose, Parallel-Group, Two-Part Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Risdiplam in Subjects With Mild or Moderate Hepatic Impairment Compared to Subjects With Normal Hepatic Function - ClinicalTrials.gov (NCT03920865). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03920865	A1
135	NCT03859960	Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital (2019): 2013/22 - The Effects of Spasticity on Glucose Metabolism and Soft Tissue Body Composition in Individuals With Motor Complete and Motor Incomplete Spinal Cord Injury - ClinicalTrials.gov (NCT03859960). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03859960	A1
136	NCT00594178	University of Arkansas (2008): 24179 PRN # 12903 NIH - Palliative Strategies in Spinal Cord Injury (SCI) - ClinicalTrials.gov (NCT00594178). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00594178	A1
137	NCT03751397	University Hospital, Basel, Switzerland (2018): 2016-00884; ks18Pfister - Estimation of Kidney Function Through Combination of Renal Biomarkers in Blood and Urine of Healthy Infants and Children - ClinicalTrials.gov (NCT03751397). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03751397	A1
138	NCT02309983	Kessler Foundation (2013): 07-3063-SCR-E-0 - Activity Dependent Rehabilitation Model In Incomplete Spinal Cord Injury: Neuromuscular and Skeletal Changes - ClinicalTrials.gov (NCT02309983). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02309983	A2
139	NCT02660073	United States Department of Defense (2015): W81XWH-14-SCIRP-CTA - Skeletal Muscle Hypertrophy and Cardio-Metabolic Benefits After Spinal Cord Injury - ClinicalTrials.gov (NCT02660073). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02660073	A1
140	NCT03345576	VA Office of Research and Development (2017): B2649-R - Testosterone and Long Pulse Width Stimulation for Denervated Muscles After Spinal Cord Injury - ClinicalTrials.gov (NCT03345576). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03345576	A2
141	NCT02554058	University of Manitoba (2014): Bannatyne2010:157 - Phase 1 Effects of Training With a Novel Rehabilitation Bike on the Functional Recovery and Corticospinal Plasticity in Individuals With Incomplete Spinal Cord Injuries - ClinicalTrials.gov (NCT02554058). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02554058	A1

#	Studie	Titel	Ausschlussgrund
142	NCT03507530	Canan İpek (2018): GO 18/45 - Investigating The Effects of Fear of Falling on Physical Performance and Quality of Life in Children With Duchenne Muscular Dystrophy - ClinicalTrials.gov (NCT03507530). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03507530	A1
143	NCT01873547	General Hospital of Chinese Armed Police Forces (2013): 2013-03-04SCI-III - Different Efficacy Between Rehabilitation Therapy and Umbilical Cord Derived Mesenchymal Stem Cells Transplantation in Patients With Chronic Spinal Cord Injury in China - ClinicalTrials.gov (NCT01873547). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01873547	A2
144	NCT02556125	University of Florida (2015): IRB201500402 - Intramuscular Pacing to Enhance Voluntary Diaphragm Activation - ClinicalTrials.gov (NCT02556125). St URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02556125	A1
145	NCT01980784	Swiss Paraplegic Centre Nottwil (2013): 2012-08 - Posttraumatic Changes in Energy Expenditure and Body Composition in Patients With Acute Spinal Cord Injury - ClinicalTrials.gov (NCT01980784). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01980784	A1
146	NCT03963453	Haukeland University Hospital (2019): 2019/260 part II - To Train -or Not to Train? The Role of Physical Exercise as Part of Management in Duchenne Muscular Dystrophy - ClinicalTrials.gov (NCT03963453). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03963453	A1
147	NCT01393977	General Hospital of Chinese Armed Police Forces (2011): 2011-01-19SCI - Efficacy Difference Between Rehabilitation Therapy and Umbilical Cord Derived Mesenchymal Stem Cells Transplantation in Patients With Acute or Chronic Spinal Cord Injury in China - ClinicalTrials.gov (NCT01393977). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01393977	A1
148	NCT00857194	VA Office of Research and Development (2009): B4162C-5 - Risk Factors for Coronary Heart Disease in Spinal Cord Injury: Conventional and Emerging - ClinicalTrials.gov (NCT00857194). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00857194	A1
149	NCT02251106	University of Alberta (2014): Pro00030976 - Effect of Lumbar Bracing on Spinal Function - ClinicalTrials.gov (NCT02251106). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02251106	A2
150	NCT01093014	VA Office of Research and Development (2010): B7097-R - Novel Intervention to Influence Muscle Plasticity in Veterans - ClinicalTrials.gov (NCT01093014). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01093014	A1
151	NCT03721861	Clinique Beau Soleil (2018): 2014A0175245 - Use of Neural Functional Electrical Stimulation for the Recovery of Grasping Movements for Patient With Quadriplegia. - ClinicalTrials.gov (NCT03721861). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03721861	A1
152	NCT02501395	Rigshospitalet, Denmark (2015): H-15006316 - MRI in Patients With Kennedy Disease - ClinicalTrials.gov (NCT02501395). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02501395	A1
153	NCT02052024	Georgetown University (2014): USWM-206-1010 - Myobloc Atrophy Study - ClinicalTrials.gov (NCT02052024). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02052024	A2

#	Studie	Titel	Ausschlussgrund
154	NCT01788111	Helse Stavanger HF (2013): SUS-ID 294 2010/2254/REK vest (Other Identifier: REK / Norway) - Occurrence, Diagnosis and Treatment of Neck and Back Pain in Helicopter Pilots. - ClinicalTrials.gov (NCT01788111). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01788111	A1
155	NCT01569958	Università degli Studi 'G. d'Annunzio' Chieti e Pescara (2012): TDCS2011-01 RF-ABR-2007-631680 (Other Grant/Funding Number: Italian Ministry of Health/RF-ABR-2007-631680) - Transcranial Direct Current Stimulation as a Novel Therapeutic Approach in Amyotrophic Lateral Sclerosis - ClinicalTrials.gov (NCT01569958). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01569958	A1
156	NCT04177134	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2020): APHP190245|N° IDRCB: 2019-A01161-56 - French Register of Patients With Spinal Muscular Atrophy (NCT04177134). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04177134	A7
157	NCT04335942	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2020): APHP190924 - Characterization of the Postural Habits of Wheelchair Users Analysis of the Acceptability of International Recommendations in the Prevention of Pressure Sores Risk by Using a Connected Textile Sensor (NCT04335942). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04335942	A4
158	NCT04042025	AveXis, Inc (2020): AVXS-101-LT-002|2019-002611-26 - Long-term Follow-up Study of Patients Receiving Onasemnogene Abeparvovec-xioi (NCT04042025). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04042025	A2
159	NCT04174157	AveXis, Inc.|United BioSource, Llc (2018): AVXS-101-RG-001 - Registry of Patients With a Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy (SMA) (NCT04174157). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04174157	A7 Indikations-spezifisches Register, noch keine relevanten Daten verfügbar
160	NCT04317794	Biogen (2019): 232SM403 - Observational, Postmarketing Surveillance Study of Spinraza Injection (Nusinersen Sodium) (NCT04317794). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04317794	A2
161	NCT04089566	Biogen (2020): 232SM203|2019-002663-10 - Study of Nusinersen (BIIB058) in Participants With Spinal Muscular Atrophy (NCT04089566). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04089566	A2
162	NCT04159987	Centre Hospitalier Universitaire de Nice (2019): 19-PP-09 - Monitoring to the Evolution of Motor Function in SMA Type II Adults Patients Treated With SPINRAZA® (NCT04159987). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04159987	A1
163	NCT04193085	Columbia University|Muscular Dystrophy Association|Stevens Institute of Technology (2019): AAAS5641 - Wearable Technology to Assess Gait Function in SMA and DMD (NCT04193085). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04193085	A1
164	NCT04256265	Genentech, Inc AL41887 - An Expanded Access Program for Risdiplam in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) (NCT04256265). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04256265	A2

#	Studie	Titel	Ausschlussgrund
165	NCT03988907	Hoffmann-La Roche (2019): BP41361 - A Drug-drug Interaction Study With Risdiplam Multiple Dose and Midazolam in Healthy Participants (NCT03988907). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03988907	A2
166	NCT04228718	Marmara University (2019): 09.2019.728 - Evaluation of Caregiver Burden, Needs, and Expectations of Spinal Muscular Atrophy Parents (NCT04228718). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04228718	A1
167	NCT04292574	Newcastle University (2008): 19/NE/0354 - UK Spinal Muscular Atrophy Patient Registry (NCT04292574). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04292574	A7
168	NCT04050852	Nyu Langone Health|Winthrop University Hospital (2019): 19-00242 - Pulmonary Function Test Changes and Respiratory Muscle Strength Trends in Spinal Muscular Atrophy Patients Receiving Nusinersen Treatments (NCT04050852). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04050852	A2
169	NCT04139343	Ohio State University (2018): 2006H0207 - Motor Unit Number Estimation (MUNE) in Adults With Spinal Muscular Atrophy (SMA) (NCT04139343). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04139343	A4
170	NCT01931644	Sanguine Biosciences (2013): SAN-BB-01 - At-Home Research Study for Patients With Autoimmune, In-flammatory, Genetic, Hematological, Infectious, Neurological, CNS, Oncological, Respiratory, Metabolic Conditions (NCT01931644). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01931644	A1
171	NCT04300517	Shahid Beheshti University (2020): 1398/802 - Effect of Protein Supplement on Paraspinal Muscles in Spine Surgery (NCT04300517). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04300517	A2
172	NCT04193228	University College London Hospitals (2020): pending - Muscle Structure, Function and Gait in dHMN (NCT04193228). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04193228	A1
173	NCT04115475	University of Erlangen-Nürnberg Medical School (2019): 168_19B - New Imaging Biomarkers for Muscular Diseases - Multispectral Optoacoustic Imaging in Spinal Muscular Atrophy (NCT04115475). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04115475	A4
174	NCT04262570	University of Erlangen-Nürnberg Medical School (2020): 453_19B - Evaluation of Therapeutic Response in Spinal Muscular Atrophy Using Multispectral Optoacoustic Tomography (MSOT) and Magnetic Resonance Imaging (MRI) (NCT04262570). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04262570	A4
175	NCT04010604	Wan-Jin Chen|First Affiliated Hospital of Fujian Medical University (2019): MRCTA,ECFAHOFFMU[2019]196 - A Registered Cohort Study on SMA (NCT04010604). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04010604	A7 Primäres Studienenddatum ist 2039

Tabelle 4-326: Gefundene Studien mit Aus- oder Einschlussgrund (EU-CTR)

#	Studie	Titel	Ausschluss-grund
1	2006-006845-14	TROPHOS (2007): TRO19622 CL E Q 1115-1 - Open-label Phase 1b, Dose-ranged, Single and Multiple Dose Study to assess Safety and Pharmacokinetics of TRO19622 in 6-25 year old Spinal Muscular Atrophy (SMA) patients. - EU-CTR (2006-006845-14). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006845-14	A1
2	2013-004422-29	Ionis Pharmaceuticals, Inc. (2014): ISIS396443-CS3B - 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 - EU-CTR (2013-004422-29). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004422-29	E (ENDEAR)
3	2014-001947-18	Ionis Pharmaceuticals, Inc. (2014): ISIS396443-CS4 - 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 - EU-CTR (2014-001947-18). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001947-18	A1
4	2018-002295-40	Copenhagen Neuromuscular Center (2018): 08-06-2018-paracet - Pharmacokinetics and safety of treatment with paracetamol in children and adults with spinal muscular atrophy and cerebral palsy - EU-CTR (2018-002295-40). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002295-40	A2
5	2010-020386-24	TROPHOS SA (2010): TRO19622CLEQ1275-1 - Phase II, multicenter, randomized, adaptive, double-blind, placebo controlled study to assess safety and efficacy of olesoxime (TRO19622) in 3-25 year old Spinal Muscular Atrophy (SMA) patients. - EU-CTR (2010-020386-24). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020386-24	A1
6	2014-002098-12	Biogen Idec Research Limited (2015): 232SM201 - 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 - EU-CTR (2014-002098-12). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002098-12	A2
7	2007-001088-32	ISTITUTO NEUROLOGICO "CARLO BESTA" (2008) 2010-022558-18: SMA200701 - A PHASE II RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY VS. PLACEBO FOR THE EVALUATION OF EFFICACY AND TOLERABILITY OF SALBUTAMOL ADMINISTERED BY ORAL ROUTE IN PATIENTS AFFECTED BY SPINAL MUSCULAR ATHROPHY. - EU-CTR (2007-001088-32). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001088-32	A1
8	2014-002246-41	F. Hoffmann-La Roche Ltd. (2014): BP29420 - A MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTIPLE-DOSE STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY,	A2

#	Studie	Titel	Ausschluss-grund
		TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, AND PHARMACODYNAMICS OF RO6885247 FOLLOWING 12 WEEKS OF TREATMENT IN ADULT AND PEDIATRIC PATIENTS WITH SPINAL MUSCULAR ATROPHY (MOONFISH) - EU-CTR (2014-002246-41). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002246-41	
9	2011-004369-34	Universtiy Medical Center Utrecht (2014): UMC-NMZ-SMA2011 - Phase II, mono-center, doubleblind, placebo-controlled, crossover trial to assess efficacy of pyridostigmine in patients with spinal muscular atrophy types 2, 3 and 4 - EU-CTR (2011-004369-34). [URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004369-34	A1
10	2014-003657-33	Biogen Idec Research Limited (2015): 232SM202 - A phase 2, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study to assess the safety and tolerability and explore the efficacy of ISIS 396443 (BIIB058) administered intrathecally in subjects with spinal muscular atrophy who are not eligible to participate in the clinical studies ISIS 396443-CS3B or ISIS 396443-CS4 - EU-CTR (2014-003657-33). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003657-33	A7
11	2015-001870-16	Biogen Idec Research Limited (2015): ISIS396443-CS11 - An Open-label Extension Study for Patients with Spinal Muscular Atrophy who Previously Participated in Investigational Studies of ISIS 396443 - EU-CTR (2015-001870-16). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001870-16	A2
12	2016-004184-39	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2018): BP39054 - AN OPEN-LABEL STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY, TOLERABILITY, AND PHARMACOKINETICS/PHARMACODYNAMICS OF RO7034067 IN ADULT AND PEDIATRIC PATIENTS WITH SPINAL MUSCULAR ATROPHY - EU-CTR (2016-004184-39). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004184-39	A4
13	2017-000327-27	Ionis Pharmaceuticals, Inc. (2017): ISIS396443-CS2 - 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 - EU-CTR (2017-000327-27). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000327-27	A2
14	2016-000750-35	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2016): BP39055 - A TWO-PART SEAMLESS, MULTI-CENTER RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE BLIND STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS AND EFFICACY OF RO7034067 IN TYPE 2 AND 3 SPINAL MUSCULAR ATROPHY PATIENTS. - EU-CTR (2016-000750-35). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000750-35	A1
15	2016-000778-40	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2016): BP39056 - A TWO PART SEAMLESS, OPEN-LABEL, MULTICENTER STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS AND EFFICACY OF RO7034067 IN INFANTS WITH TYPE1 SPINAL	A2

#	Studie	Titel	Ausschluss-grund
		MUSCULAR ATROPHY - EU-CTR (2016-000778-40). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000778-40	
16	2015-001589-25	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2015): BN29854 - Multicenter, open-label, single-arm study to evaluate long term safety, tolerability, and effectiveness of 10mg/kg BID olesoxime in patients with Spinal Muscular Atrophy - EU-CTR (2015-001589-25). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001589-25	A2
17	2018-004383-65	Scholar Rock, Inc. (2019): SRK-015-002 - Phase 2 Active Treatment Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SRK-015 in Patients with Later-Onset Spinal Muscular Atrophy - EU-CTR (2018-004383-65). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004383-65	A1
18	2008-003915-11	University of Utah (2009): CarniValI (Uni-Koeln-1107) - Phase I/II Trial of Valproic Acid and Carnitine in Infants with Spinal Muscular Atrophy Type I (CARNI-VAL Type I) - EU-CTR (2008-003915-11). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003915-11	A2
19	2017-000621-12	Ionis Pharmaceuticals, Inc. (2017): ISIS396443-CS3A - A Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Patients With Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy - EU-CTR (2017-000621-12). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000621-12	A2
20	2017-000266-29	AveXis, Inc. (2018): AVXS-101-CL-302 - Phase 3, Open Label, Single Arm, Single Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients with Spinal Muscular Atrophy Type 1 with One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS 101 by Intravenous Infusion - EU-CTR (2017-000266-29). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000266-29	A2
21	2005-002822-78	Klinik Neuropädiatrie und Muskelkrankheiten (2005): SMA-GH - Can treatment with human growth hormone increase strength in spinal muscular atrophy type II and III? - EU-CTR (2005-002822-78). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002822-78	A1
22	2017-004087-35	AveXis, Inc. (2018): AVXS-101-CL-304 - A Global Study of a Single, One-Time Dose of AVXS-101 Delivered to Infants with Genetically Diagnosed and Pre-symptomatic Spinal Muscular Atrophy with Multiple Copies of SMN2 - EU-CTR (2017-004087-35). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004087-35	A2
23	2018-002087-12	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2018): BN40703 - AN OPEN-LABEL STUDY OF RISDIPLAM IN INFANTS WITH GENETICALLY DIAGNOSED AND PRESYMPTOMATIC SPINAL MUSCULAR ATROPHY - EU-CTR (2018-002087-12). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002087-12	A2
24	2013-002608-15	Novartis Pharma Services AG (2014): CBVS857X2202 - atrophy (SBMA) - EU-CTR (2013-002608-15). URL:	A1

#	Studie	Titel	Ausschluss-grund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002608-15	
25	2014-002053-19	Novartis Pharma Services AG (2014): CLMI070X2201 - An open-label multi-part first-in-human study of oral LMI070 in infants with Type 1 spinal muscular atrophy - EU-CTR (2014-002053-19). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002053-19	A2
26	2010-022558-18	AZIENDA OSPEDALIERA DI PADOVA (2012): 2010-022558-18 - A pilot trial with clenbuterol in spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA). - EU-CTR (2010-022558-18). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022558-18	A2
27	2005-003248-75	AZIENDA SANITARIA OSPEDALIERA "S. GIOVANNI BATTISTA DI TORINO" (2005): STEMALS 01 - PILOT STUDY ON SAFETY AND TOLERABILITY OF REPEATED MOBILIZATION PROCEDURES OF OSTEO-MEDULLARY DERIVED CELLS IN PATIENTS WITH AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS - EU-CTR (2005-003248-75). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003248-75	A1
28	2005-005152-40	AZIENDA SANITARIA OSPEDALIERA S. GIOVANNI BATTISTA DI TORINO (2006): ALALS - MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, TRIAL ON ALPHA-LIPOIC ACID FOR THE TREATMENT OF AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS ALALS - EU-CTR (2005-005152-40). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005152-40	A1
29	2007-004165-17	AZIENDA OSPEDALIERA PISANA (2007): 2289/2007 - Efficacy assessment of ceftriaxone therapy in patients with amyotrophic lateral sclerosis. - EU-CTR (2007-004165-17). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004165-17	A1
30	2010-020010-28	Dr.ssa Marina Aiello-Università degli studi di Parma (2010): EDTA - EVALUATION OF RESPIRATORY MUSCLES` FUNCTION IN PATIENTS AFFECTED BY ALS WITH HEAVY METAL POISONING - EU-CTR (2010-020010-28). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020010-28	A1
31	2009-010060-41	AZIENDA OSPEDALIERA PISANA (2009): 2707/2009 - Evaluation of efficacy of lithium salts therapy in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. - EU-CTR (2009-010060-41). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010060-41	A1
32	2017-004459-21	AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA POLICLINICO DI MODENA (2018): Co-ALS - Colchicine for Amyotrophic Lateral Sclerosis: a phase II, randomized, double blind, placebo controlled, multicenter clinical trial - EU-CTR (2017-004459-21URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004459-21	A1
33	2008-006224-61	Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (2009): EC08/00077 - Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado	A1

#	Studie	Titel	Ausschluss-grund
		para evaluar la eficacia del tratamiento con carbonato de litio en pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica - EU-CTR (2008-006224-61). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006224-61	
34	2008-007320-25	TROPHOS SA (2009): TRO19622 CL E Q 1015-1 - Phase II/III, multicenter, randomized, parallel group,double-blind, placebo controlled study to assess safety and efficacy of TRO19622 in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) patients treated with riluzole - EU-CTR (2008-007320-25). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007320-25	A1
35	2007-002379-16	I.N.M. NEUROMED (I.R.C.C.S.) S.R.L. GIA' SANATRIX (2007): 2007-002379-16 - MULTICENTER TRIAL (SINGLE BLIND)VS ON THE EFFICACY OF LITHIUM SALTS +RILUZOLE VS PLACEBO+RILUZOLE IN PATIENTS AFFECTED BY AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS - EU-CTR (2007-002379-16). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002379-16	A1
36	2008-002110-22	Prof. dr L.H. van den Berg, UMC-Utrecht (2008): LTA-2-2008 - A randomised sequential trial of Lithium in amyotrophic lateral sclerosis - EU-CTR (2008-002110-22). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002110-22	A1
37	2008-003982-21	ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP) (2010): P080402 - Etude des transporteurs de la dopamine et de la sérotonine en imagerie TEMP utilisant les radiopharmaceutiques 123I-FP-CIT (datscan) and 123 I-ADAM dans la sclérose latérale amyotrophique et dans une population contrôle. DOSERALS - EU-CTR (2008-003982-21). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003982-21	A1
38	2012-002099-15	Apodemus AB (2014): APOCT-001 - A randomised, double blind, placebo controlled trial to evaluate the safety and efficacy of Apovir for treatment of patients with Amyotrophic lateral sclerosis - EU-CTR (2012-002099-15). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002099-15	A1
39	2015-005810-31	MEDDAY PHARMACEUTICALS (2016): MD1003CT2015-02-ALS - Effect of MD1003 in amyotrophic lateral sclerosis: a randomized, double blind placebo controlled study - EU-CTR (2015-005810-31). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005810-31	A1
40	2011-000362-35	Bioinova, s.r.o. (2011): AMSC-ALS-001 - A Prospective, Non-randomized, Open Label Study to Assess the Safety and the Efficacy of Autologous Multipotent Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis. - EU-CTR (2011-000362-35). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000362-35	A1
41	2004-004158-23	IST. DI RICERCHE FARMACOLOG. M. NEGRI (2007): 3303 - DOUBLE-BLIND PLACEBO-CONTROLLED TRIAL ON THE USE OF ACETYL-L-CARNITINE FOR THE TREATMENT OF AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS (ALS) - EU-CTR (2004-	A1

#	Studie	Titel	Ausschluss-grund
		004158-23). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004158-23	
42	2011-004801-25	Fundación Sanitaria para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana (FISABIO) (2013): TCIM/ELA - A PHASE I/II CLINICAL TRIAL OF THE BONE MARROW'S AUTOLOGOUS STEM CELLS IN PATIENTS WITH AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS - EU-CTR (2011-004801-25). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004801-25	A1
43	2008-005106-38	Lucia Galan Hospital Clinico San Carlos (2009): ec01/08liela - ENSAYO CLÍNICO RANDOMIZADO DOBLE CIEGO DE CARBONATO DE LITIO COMO TERAPIA DE ASOCIACIÓN EN ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA (FASE II) - EU-CTR (2008-005106-38). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005106-38	A1
44	2010-022808-40	FONDAZIONE CENTRO S. RAFFAELE DEL MONTE TABOR (2011): CANALS - A fase II, randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Study for the Safety and Efficacy on Spasticity Symptoms of a Cannabis Sativa Extract in Motor Neuron Disease Patients - EU-CTR (2010-022808-40) URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022808-40	A1
45	2008-003707-32	ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP) (2008): P080401 - Etude de l'effet du carbonate de lithium sur une population de patients atteints de SLA en ouvert en comparaison avec une population de référence. LISLA - EU-CTR (2008-003707-32). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003707-32	A1
46	2011-001329-26	ISTITUTO NEUROLOGICO "CARLO BESTA" (2011): EPOSS2010 - ErythroPOietin in ALS: a Study of dose-finding and Safety - EU-CTR (2011-001329-26). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001329-26	A1
47	2006-005410-13	University Hospital of Ulm (2008): GERP ALS - EFFICACY, SAFETY AND TOLERABILITY STUDY OF 45 mg PIOGLITAZONE IN PATIENTS WITH AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS (ALS) RECEIVING STANDARD THERAPY (RILUZOLE). - EU-CTR (2006-005410-13). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005410-13	A2
48	2005-005873-31	ISTITUTO NEUROLOGICO CARLO BESTA (2006): EPO200501 - A randomized, double-blind pilot study vs placebo for the evaluation of efficacy and tolerability of Erytropoietin administered by iv route as add-on treatment in patients affected by Amyotrophic Lateral Sclerosis ALS - EU-CTR (2005-005873-31). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005873-31	A1
49	2007-001592-10	ISTITUTO NEUROLOGICO "CARLO BESTA" (2008): TUDCA 20071 - acid administered by oral route as add on treatment in patients affected by amyotrophic lateral sclerosis. - EU-CTR (2007-001592-10). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001592-10	A1

#	Studie	Titel	Ausschluss-grund
50	2008-001094-15	AZIENDA SANITARIA OSPEDALIERA "S. GIOVANNI BATTISTA DI TORINO" (2008): LitALS - AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS (ALS) - EU-CTR (2008-001094-15). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001094-15	A1
51	2008-006722-34	ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA` (2008): SLA_Litio - Multicentric randomized placebo controlled trial of Lithium carbonate combined with Riluzole in patients with ALS - EU-CTR (2008-006722-34). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006722-34	A1
52	2007-002117-39	Jorge Matias-Guiu Guia (2008): MEDALS - MEMANTINE (Ebixa R) FOR FUNCTIONAL DISABILITY IN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS . - EU-CTR (2007-002117-39). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002117-39	A1
53	2011-004482-32	Universitätsklinikum Ulm (2012): RAS-ALS - Efficacy, Safety and Tolerability Study of 1 mg Rasagiline in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) Receiving Standard Therapy (Riluzole) - EU-CTR (2011-004482-32). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004482-32	A1
54	2004-002390-23	Aventis Pharma Ltd. (2004): XRP4274E/4101 - in healthy Japanese and Caucasian male subjects - EU-CTR (2004-002390-23). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002390-23	A1
55	2010-023161-21	Hospices Civils de Lyon (2011): 2010.607/11 - Evaluation de la toxine botulinique dans le traitement du trouble salivaire chez le patient atteint de sclérose latérale amyotrophique - EU-CTR (2010-023161-21). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023161-21	A1
56	2010-021179-10	TROPHOS SA (2010): TRO19622 CLEQ 1425-1 - An Open-Label Safety Extension Study of TRO19622 in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) patients treated with riluzole. - EU-CTR (2010-021179-10). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021179-10	A1
57	2016-002399-28	AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA POLICLINICO DI MODENA (2018): RAP-ALS - Rapamycin (Sirolimus) treatment for amyotrophic lateral sclerosis - EU-CTR (2016-002399-28). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002399-28	A1
58	2006-001688-49	TEVA Pharmaceutical Industries. Ltd. (2006): ALS-GA-201 - A multi-national, multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to assess the efficacy, tolerability and safety of 40 mg glatiramer acetate injection in subjects with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) - EU-CTR (2006-001688-49). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001688-49	A1
59	2013-004842-40	Instituto Grifols S.A. (2014): IG1309 - Pilot study to evaluate the effect of plasma exchange in motor and cognitive function in patients with amyotrophic lateral sclerosis - EU-CTR (2013-004842-40). URL:	A1

#	Studie	Titel	Ausschluss-grund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004842-40	
60	2015-005347-14	CHU DE NIMES (2016): H2020/PHRC-N/2014/GB-01 - A randomized, double-blind, placebo- controlled, phase-II Proof of Concept/ Proof of Mechanism Clinical Trial - EU-CTR (2015-005347-14).]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005347-14	A1
61	2007-004723-37	ONO Pharmaceutical Co., Ltd. (2008): ONO-2506POE015 - A Phase II multi-centre, extension study to investigate the long term safety of ONO-2506PO in patients diagnosed with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). - EU-CTR (2007-004723-37). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004723-37	A1
62	2004-002912-27	ONO PHARMA UK LTD (2005): ONO-2506PO E011 - Open-Label Extension Study to Investigate the Continued Safety and Effect of ONO 2506PO (1200 mg OD). - EU-CTR (2004-002912-27). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002912-27	A1
63	2016-002629-13	Cytokinetics, Inc. (2016): CY4033 - A Phase 3, Open-Label Extension Study of Tirasemtiv for Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) who Completed VITALITY-ALS (CY 4031) - EU-CTR (2016-002629-13). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002629-13	A1
64	2012-003349-13	GlaxoSmithKline Research and Development Limited (2012): NOG112264 - Lateral Sclerosis - EU-CTR (2012-003349-13). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003349-13	A1
65	2011-006119-70	Biogen Idec Research Limited (2012): 223AS304 - An Open-Label, Multicenter, Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Dexpramipexole (BIIB050) in Subjects With Amyotrophic Lateral Sclerosis - EU-CTR (2011-006119-70). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006119-70	A1
66	2010-022818-19	Biogen Idec Limited (2011): 223AS302 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study of the safety and efficacy of Dexpramipexole in subjects with amyotrophic lateral sclerosis. - EU-CTR (2010-022818-19). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022818-19	A1
67	2006-002660-26	ONO Pharmaceutical Co.,Ltd (2007): ONO-2506POE014 - A MULTI-CENTRE,RANDOMISED,DOUBLE BLIND,PLACEBO CONTROLLED,PARALLEL GROUP STUDY TO INVESTIGATE EFFICACY AND SAFETY OF ONO-2506PO COMPARED TO PLACEBO,IN THE PRESENCE OF RILUZOLE,TO PATIENTS DIAGNOSED WITH AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS(ALS), WHO HAVE HAD ONSET OF MUSCLE WEAKNESS WITHIN 14 MONTHS OF RANDOMISATION - EU-CTR (2006-002660-26). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002660-26	A1
68	2014-004567-21	Orion Corporation Orion Pharma (2015): 3119001 - Effects of ODM-109 on respiratory function in patients with ALS. A randomised, double	A1

#	Studie	Titel	Ausschluss-grund
		blind, placebo-controlled, cross-over, 3-period, multicentre study with open-label follow-up extension - EU-CTR (2014-004567-21). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004567-21	
69	2011-006254-85	FUNDACIÓN PROGRESO Y SALUD (2012): CeTMad/ELA/2011 - Placebo controlled, randomized and triple blind multicentric phase I/II clinical trial to evaluate the safety, feasibility and valoration of efficacy trends of intravenous administration of three doses of autologous adipose derived autologous mesenchymal stem cells (CeTMAd) in moderate/severe ALS patients. - EU-CTR (2011-006254-85). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006254-85	A1
70	2012-004987-23	Cytokinetics Inc (2013): CY4026 - A Phase IIb, multi-national, double-blind, randomised, placebo-controlled study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of CK-2017357 in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) - EU-CTR (2012-004987-23). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004987-23	A1
71	2009-016069-27	Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgium (2010): DORIPED3003 - Establish the Safety and Tolerability of Doripenem Compared With Cefepime in Hospitalized Children With Bacterial Pneumonia - EU-CTR (2009-016069-27). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016069-27	A1
72	2014-005413-23	Cytokinetics, Inc. (2015): CY4031 - A Phase 3, Multi-National, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Stratified, Parallel Group, Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of Tirasemtiv in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) - EU-CTR (2014-005413-23). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005413-23	A1
73	2009-012073-34	Radboud University Nijmegen Medical Centre (2009): R0000063 - Botulinum toxin for treating calf muscle spasticity in Hereditary Spastic Paraparesis (HSP): functional effects on dynamic balance and gait - EU-CTR (2009-012073-34). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012073-34	A2
74	2004-002855-15	Novartis Pharma Services AG (2004): CTCH346A2211E1 - A long-term extension to a randomized, double-blind, placebo-controlled, stratified, parallel-group, multicenter, dose-ranging study evaluating four oral doses of TCH346 (1.0, 2.5, 7.5 and 15mg) administered once daily in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. - EU-CTR (2004-002855-15). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002855-15	A1
75	2015-001431-20	Centre for Human Drug Research (2015): CHDR1417 - A randomized, double blind, double-dummy placebo controlled, 3-way cross-over study to determine the test-retest reliability of, and the effect of oral retigabine and riluzole on, peripheral motor nerve excitability measurements in patients with ALS. - EU-CTR (2015-001431-20). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001431-20	A1

#	Studie	Titel	Ausschluss-grund
76	2008-006891-31	King's College London (2010): RAA/2008/013 - A randomised placebo-controlled trial of Lithium carbonate in Amyotrophic Lateral Sclerosis (LiCALS) - EU-CTR (2008-006891-31). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006891-31	A1
77	2018-000137-13	Orphazyme A/S (2018): ORARIALS-01 - A Phase 3, Randomised, Placebo-Controlled Trial of Arimoclomol in Amyotrophic Lateral Sclerosis - EU-CTR (2018-000137-13). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000137-13	A1
78	2017-002754-36	Orion Corporation (2018): 3119002 - Effects of oral Levosimendan (ODM-109) on respiratory function in patients with ALS - EU-CTR (2017-002754-36). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002754-36	A1
79	2010-024423-24	ABScience (2012): AB10015 - A prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled, parallel group, phase 2 study to compare the efficacy and safety of masitinib versus placebo in the treatment of patients suffering from Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) - EU-CTR (2010-024423-24). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024423-24	A1
80	2018-000586-37	Cytokinetics, Inc. (2018): CY5022 - A Phase 2, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Dose-Ranging, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability Of CK-2127107 In Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) - EU-CTR (2018-000586-37) URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000586-37	A1
81	2019-002611-26	AveXis, Inc AVXS-101-LT-002 - A Long-term Follow-up Study of Patients in the Clinical Trials for Spinal Muscular Atrophy Receiving AVXS-101 (2019-002611-26). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002611-26	A2
82	2020-001235-27	AveXis, Inc (2020): AVXS-101-CL-101 - Phase I Gene Transfer Clinical Trial for Spinal Muscular Atrophy Type 1 Delivering AVXS-101 (2020-001235-27). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001235-27	A2
83	2020-000095-38	AveXis, Inc (2020): AVXS-101-CL-303 - Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients with Spinal Muscular Atrophy Type 1 with One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS-101 by Intravenous (2020-000095-38). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000095-38	A2
84	2019-002663-10	Biogen Idec Research Limited 232SM203 - Escalating Dose and Randomized, Controlled Study of Nusinersen (BIIB058) in Participants With Spinal Muscular Atrophy (2019-002663-10). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002663-10	A2

Tabelle 4-327: Gefundene Studien mit Aus- oder Einschlussgrund (ICTRP)

#	Studie	Titel	Auschluss-grund
1	2005-002822-78	Klinik Neuropädiatrie und Muskelkrankheiten (2005): SMA-GH - Can treatment with human growth hormone increase strength in spinal muscular atrophy type II and III? - SMA-GH - WHO ICTRP (EUCTR2005-002822-78-DE). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002822-78-DE	A1
2	2006-006845-14	TROPHOS (2007): TRO19622 CL E Q 1115-1 - Open-label Phase 1b, Dose-ranged, Single and Multiple Dose Study to assess Safety and Pharmacokinetics of TRO19622 in 6-25 year old Spinal Muscular Atrophy (SMA) patients. - WHO ICTRP (EUCTR2006-006845-14-FR). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006845-14-FR	A1
3	2007-001088-32	ISTITUTO NEUROLOGICO "CARLO BESTA" (2008): SMA200701 - A PHASE II RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY VS. PLACEBO FOR THE EVALUATION OF EFFICACY AND TOLERABILITY OF SALBUTAMOL ADMINISTERED BY ORAL ROUTE IN PATIENTS AFFECTED BY SPINAL MUSCULAR ATHROPHY. - ND - WHO ICTRP (EUCTR2007-001088-32-IT). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001088-32-IT	A1
4	2009-010101-36	Alcon Laboratories, Inc. (2009): Alcon SMA-08-22 - The Efficacy and Safety of Adding the Brinzolamide/Timolol Maleate Fixed Combination (Azarga®) to Prostaglandin Monotherapy - WHO ICTRP (EUCTR2009-010101-36-DE). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010101-36-DE	A1
5	2008-003915-11	University of Utah (2009): CarniValI (Uni-Koeln-1107) - Phase I/II Trial of Valproic Acid and Carnitine in Infants with Spinal Muscular Atrophy Type I (CARNI-VAL Type I) - CARNI-VAL Type I - WHO ICTRP (EUCTR2008-003915-11-DE). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003915-11-DE	A2
6	2008-006718-10	Alcon Laboratories, Inc. (2009): Alcon SMA-08-16 - The Efficacy and Safety of Travoprost 0.004% versus Tafluprost 0.005% in Primary Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertensive Patients. - WHO ICTRP (EUCTR2008-006718-10-DE). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006718-10-DE	A1
7	ISRCTN08506572	Foundation for Children's Welfare Stamps Netherlands (Stichting Kinderpostzegels Nederland) (Netherlands) (2014): SMA - A randomised controlled study: effects of shared medical appointments (SMAs) on parental quality of life and disease severity of children with atopic dermatitis - WHO ICTRP (ISRCTN08506572). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN08506572	A1
8	NCT00001665	National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) (1999): 97-N-0073 970073 - Can Subthreshold Transcranial Magnetic	A1

#	Studie	Titel	Auschluss-grund
		Stimulation (rTMS) to Motor Cortex and/or to Supplementary Motor Area (SMA) Improve Performance of Complex Motor Sequences in Parkinson's Disease? - WHO ICTRP (NCT00001665). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00001665	
9	NCT00004771	National Center for Research Resources (NCRR) (2000): 199/11792 OSU-92H0325 - Phase II Study of Leuprolide and Testosterone for Men With Kennedy's Disease or Other Motor Neuron Disease - WHO ICTRP (NCT00004771). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00004771	A2
10	NCT00154960	National Taiwan University Hospital (2005): 9300005565 - Establishing Novel Detection Techniques for Various Genetic-Related Diseases by Applying DHPLC Platform. - WHO ICTRP (NCT00154960). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00154960	A4
11	NCT00155168	National Taiwan University Hospital (2005): 9361700452 - Quantitative Analysis of SMN1 and SMN2 Gene Based on DHPLC System: Establishing a Novel Highly Efficient and Reliable SMA Carrier Screening Test - WHO ICTRP (NCT00155168). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00155168	A4
12	NCT00468988	Alcon Research (2007): SMA-06-21 - Short Term Comparative Study of Xalatan With Benzalkonium Chloride vs. Travatan Z Without Benzalkonium Chloride in Healthy Volunteers - WHO ICTRP (NCT00468988). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00468988	A1
13	NCT00485511	Kaohsiung Medical University Chung-Ho Memorial Hospital (2007): DOH96-TD-I-111-TM103 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Hydroxyurea in Spinal Muscular Atrophy - WHO ICTRP (NCT00485511). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00485511	A1
14	NCT00568698	Stanford University (2007): 78811 SU-11012007-783 - A Pilot Therapeutic Trial Using Hydroxyurea in Type I Spinal Muscular Atrophy Patients - WHO ICTRP (NCT00568698). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00568698	A2
15	NCT00568802	Stanford University (2007): 79233 SU-11012007-781 - A Pilot Therapeutic Trial Using Hydroxyurea in Type II and Type III Spinal Muscular Atrophy Patients - WHO ICTRP (NCT00568802). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00568802	A1
16	NCT00673751	Glostrup University Hospital, Copenhagen (2008): H-A-2008-032 - GLP-2 Mediated Increased SMA Blood Flow in Patients With Short Bowel Syndrome - WHO ICTRP (NCT00673751). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00673751	A1
17	NCT00691457	Alcon Research (2008): SMA-08-09 - Comparison of 3 Novel Contact Lens Solutions on the Basal Lamina - WHO ICTRP (NCT00691457). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00691457	A1

#	Studie	Titel	Auschluss-grund
18	NCT00724269	Alcon Research (2008): SMA-08-04 / BP-08-01 - Comparison of OPTI-FREE RepleniSH and ReNu Multi-Plus Lens Care Regimens on Corneal Epithelium - WHO ICTRP (NCT00724269). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00724269	A1
19	NCT00724412	Alcon Research (2008): SMA-07-15 - Evaluate Artificial Tear Efficacy in Moderate to Severe Dry Eye - WHO ICTRP (NCT00724412). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00724412	A1
20	NCT00756821	New England Research Institutes (2008): BforSMA - A Pilot Study of Biomarkers for Spinal Muscular Atrophy - WHO ICTRP (NCT00756821). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00756821	A1 Crawford et al. 2012
21	NCT00769665	Alcon Research (2008): SMA-08-15 - A 2-week Clinical Comparison of SYSTANE® Ultra to Sensitive Eyes Rewetting Drops in Contact Lens Wearing Patients. - WHO ICTRP (NCT00769665). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00769665	A1
22	NCT00774423	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2008): P040904 - Multicentric, Randomized, Double-blind Study Versus Placebo, With Two Parallel Groups Treated to Evaluate the Efficacy and the Tolerance of Riluzole in Children and Young Adults (6 to 20 Years of Age) With SMA. (Type II and Type III) - WHO ICTRP (NCT00774423). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00774423	A2
23	NCT00818844	Alcon Research (2009): SMA-08-10 - Role of Nepafenac in Reducing Macular Volume After Epiretinal Membrane Surgery - WHO ICTRP (NCT00818844). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00818844	A1
24	NCT00822601	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2009): AOR07067 - A Controlled Study of rTMS Over Supplementary Motor Area (SMA) in Obsessive Compulsive Disorder - WHO ICTRP (NCT00822601). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00822601	A1
25	NCT00840580	Alcon Research (2009): SMA-08-22 - Prospective, Randomized Study Comparing Effect on Wound Healing of Vigamox (Moxifloxacin 0.5% Ophthalmic Solution) and Cravit (Levofloxacin 0.5% Ophthalmic Solution) Administered Post-Surgically in Patients Undergoing Cataract Extraction - WHO ICTRP (NCT00840580). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00840580	A1
26	NCT00929487	Alcon Research (2009): SMA-09-14/RDG-11-152 - Acute Clinical Evaluation of MPS in Soft Contact Lens Wearers - WHO ICTRP (NCT00929487). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00929487	A1
27	NCT00938951	Alcon Research (2009): SMA-09-22 - Evaluate the Ability of Systane Ultra to Improve Subjective Symptoms of Ocular Irritation Post 60 Min. Athletic Performance. - WHO ICTRP (NCT00938951). [Zugriff:	A1

#	Studie	Titel	Auschluss-grund
		22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00938951	
28	NCT00961103	Arcispedale Santa Maria Nuova-IRCCS (2009): UDGEE-SMA - Assessment of Motor Development Related to Use of Orthoses in SMA II and III - WHO ICTRP (NCT00961103). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00961103	A1
29	NCT01033331	University of Sao Paulo General Hospital (2009): 290/06 CAPES9030 - Evaluation of the Muscle Strength and Motor Ability in Children With Spinal Muscle Atrophy Type II and III Treated With Valproic Acid - WHO ICTRP (NCT01033331). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01033331	A2
30	NCT01051804	Alcon Research (2010): SMA-09-33 - Evaluation of the Repeated Usage of Systane Ultra Eyedrop - WHO ICTRP (NCT01051804). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01051804	A1
31	NCT01057966	Alcon Research (2010): SMA-09-32 - Bioavailability of Nutrients Contained in Softgel Capsules vs Tablets - WHO ICTRP (NCT01057966). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01057966	A1
32	NCT01069237	Alcon Research (2010): SMA-09-45 - Compliance and Contamination in Soft Contact Lens Wearers - WHO ICTRP (NCT01069237). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01069237	A1
33	NCT01079858	Alcon Research (2010): SMA-09-61 - Evaluation of FID 114657 in Dry Eye Subjects - WHO ICTRP (NCT01079858). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01079858	A1
34	NCT01079871	Alcon Research (2010): SMA-09-65 - Evaluation of FID 114657 in Sjogren's Syndrome Subjects - WHO ICTRP (NCT01079871). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01079871	A1
35	NCT01086774	Alcon Research (2010): SMA-09-39 - Efficacy of Systane Balance to Stabilize the Tear Film in Dry Eye Subjects - WHO ICTRP (NCT01086774). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01086774	A1
36	NCT01100424	Alcon Research (2010): SMA-09-20 - Assessment of Tear Film-Based Proteins Associated With Care Solution Induced Corneal Staining - WHO ICTRP (NCT01100424). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01100424	A1
37	NCT01102244	Alcon Research (2010): SMA-09-35 - A Study to Evaluate the Clinical Efficacy and Safety of Tobradex® ST Compared to Azasite® in the Treatment of Subjects With Moderate to Severe Chronic Blepharitis - WHO ICTRP (NCT01102244). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01102244	A1
38	NCT01159756	Alcon Research (2010): SMA-10-01 - To Assess the Safety and Efficacy of Travacom in Patients With Uncontrolled Intraocular Pressure - WHO ICTRP (NCT01159756). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01159756	A1

#	Studie	Titel	Auschluss-grund
39	NCT01160133	Alcon Research (2010): SMA-09-67 - To Evaluate the Physical Effects of Systane(R) Lubricant Eye Drops Compared to Refresh Tears(R) Lubricant Eye Drops - WHO ICTRP (NCT01160133). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01160133	A1
40	NCT01223040	Alcon Research (2010): SMA-09-64 - An Open-Label, Single-Center Study Evaluating the Effect of Systane Balance on Video Ocular Protection Index (OPI) and Blink Patterns in Patients Diagnosed With Dry Eye - WHO ICTRP (NCT01223040). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01223040	A1
41	NCT01241656	University of North Carolina, Chapel Hill (2010): 10-1317 1R18AE000023 - 01 - Acceleration Adoption of Comparative Effectiveness Research Results With Patient Decision Support Intervention and Treatment (DESI)- Study 1 - WHO ICTRP (NCT01241656). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01241656	A2
42	NCT01341236	San Gerardo Hospital (2011): Feeding VLBW - Evaluation of Splanchnic Oximetry, Doppler Flow Velocimetry in the Superior Mesenteric Artery and Feeding Tolerance in VERY LOW BIRTH WEIGHT IUGR and NON-IUGR Infants Receiving Bolus Versus Continuous Enteral Nutrition - WHO ICTRP (NCT01341236). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01341236	A4
43	NCT01417013	Alcon Research (2011): SMA-10-07 - A Comparative Efficacy of SYSTANE® ULTRA vs Optive™ in Improving Tear Film Break-up Time - WHO ICTRP (NCT01417013). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01417013	A1
44	NCT01422200	Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (2011): 2010-2319 - Comparison of the Immunogenicity of Intramuscular Versus Subcutaneous Administration of Trivalent Inactivated Influenza Vaccine in Individuals With Neuromuscular Diseases - WHO ICTRP (NCT01422200). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01422200	A2
45	NCT01522079	Centro Universitário Augusto Motta (2012): Dias - Spinal Muscular Atrophy and Cardiac Autonomic Function - WHO ICTRP (NCT01522079). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01522079	A2
46	NCT01611610	Institut de Myologie, France (2012): SMA Europe - Clinical Assessment of Spinal Muscular Atrophy Type II and III - WHO ICTRP (NCT01611610). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01611610	A1
47	NCT01663584	Natera, Inc. (2012): Natera014 - Collection of Blood Samples for Development of Multi-disease Carrier Testing - WHO ICTRP (NCT01663584). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01663584	A4
48	NCT01981915	Universität Duisburg-Essen (2013): OIC2013 - Optimum Insufflation Capacity and Peak Cough Flow Augmentation in Patients With Neuromuscular Disease - WHO ICTRP (NCT01981915). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01981915	A4

#	Studie	Titel	Auschluss-grund
49	NCT02124616	Ain Shams University (2014): EGYPT PED-NMD 2014 - National Registry for Egyptian Pediatric Neuromuscular Diseases - WHO ICTRP (NCT02124616). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02124616	A7
50	NCT02218593	Nemours Children's Clinic (2014): 579772-2 - WREX Outcome Study - WHO ICTRP (NCT02218593). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02218593	A2
51	NCT02227407	National Taiwan University Hospital (2014): 200703061R 201305047RINC - NSC Assistive Technology Research: Reciprocating Gait Orthoses for Paraplegia Patients - WHO ICTRP (NCT02227407). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02227407	A1
52	NCT02227823	Centre Hospitalier Régional de la Citadelle (2014): 1376 - Safety and Efficacy Study of Anti-cholinesterase Therapy on the Motor Functions in Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 3. - WHO ICTRP (NCT02227823). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02227823	A1
53	NCT01984957	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2013): P110401 - Differential Study of Muscle Transcriptome in Patients With Neuromuscular Disease and Control Subjects - WHO ICTRP (NCT01984957). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01984957	A4
54	NCT02454985	Providence VA Medical Center (2015): IIR 14-293-2 - Group Medical Visits in Heart Failure for Post-Hospitalization Follow-Up - WHO ICTRP (NCT02454985). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02454985	A1
55	2011-004369-34	Universtiy Medical Center Utrecht (2014): UMC-NMZ-SMA2011 - SPACE trial - WHO ICTRP (EUCTR2011-004369-34-NL). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004369-34-NL	A1
56	NCT01111890	Alcon Research (2010): SMA-09-17 - Comparison of the Efficacy of AZARGA® Versus COSOPT® in Patients With Open-Angled Glaucoma or Ocular Hypertension - WHO ICTRP (NCT01111890). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01111890	A1
57	NCT01754441	Nemours Children's Clinic (2012): 82008 - Mechanisms of Cell Death in Spinal Muscular Atrophy - WHO ICTRP (NCT01754441). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01754441	A4
58	NCT02532244	Nemours Children's Clinic (2015): 764456 - Genetics of Pediatric-Onset Motor Neuron and Neuromuscular Diseases - WHO ICTRP (NCT02532244). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02532244	A4
59	NCT02003937	Rigshospitalet, Denmark (2013): H-KF297836 - Aerobic Training Improves Oxidative Capacity, But Not Function in Spinal Muscular Atrophy III - WHO ICTRP (NCT02003937). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02003937	A1

#	Studie	Titel	Auschluss-grund
60	NCT00616486	Queen's University (2008): psiy-266-07 - A Multicentre, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Clinical Outcomes of Low Frequency, Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (Over Supplementary Motor Area (SMA) Applied Bilaterally and Simultaneously) Versus Sham (Placebo rTMS) Treatment for 6 Weeks, When Added to a Stable Pharmacotherapy in Subjects With Obsessive Compulsive Disorder (OCD). - WHO ICTRP (NCT00616486). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00616486	A1
61	NCT01671384	All India Institute of Medical Sciences, New Delhi (2012): Valproate and SMA - Randomized Placebo Controlled Trial of Valproate and Levocarnitine in Children With Spinal Muscular Atrophy Aged 2-15 Years - WHO ICTRP (NCT01671384). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01671384	A2
62	NCT01028833	University of Oklahoma (2009): 2480 - Effects of Power Mobility on the Development and Function of Young Children With Severe Motor Impairments - WHO ICTRP (NCT01028833). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01028833	A2
63	NCT02129010	Holger Joswig (2014): ICPTS-Sma-2012 - The Pathogenesis of Terson Syndrome and the Role of CSF Tau / Amyloid-ß 40 and 42 in Patients With Aneurysmatic Subarachnoid Hemorrhage - WHO ICTRP (NCT02129010). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02129010	A1
64	NCT01645787	Columbia University (2012): AAAI7400 - Columbia SMA Project: 4-AP as a Potential SMA Therapeutic Agent and Biological Mechanisms of Action - WHO ICTRP (NCT01645787). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01645787	A2
65	NCT02855112	Tehran University of Medical Sciences (2016): 94-01-87-28524 - The Effectiveness of Allogeneic Adipose Derived Mesenchymal Stem Cells (ADMSCs) in the Phenotypic Changes of Werdnig Hoffman Patients - WHO ICTRP (NCT02855112). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02855112	A2
66	NCT01166022	Columbia University (2010): A-15886 AAAE8200 - Randomized, Controlled Clinical Trial of Exercise in Patients With Spinal Muscular Atrophy (SMA) - WHO ICTRP (NCT01166022). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01166022	A2
67	NCT02514928	Fudan University (2015): PCI003 - Resection of the Nerve Plexus on the Right Half of Celiac and SMA Associated With Extended Pancreatoduodenectomy in the Surgical Treatment for Adenocarcinoma of the Head of Pancreas - WHO ICTRP (NCT02514928). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02514928	A1
68	NCT00374075	University of Utah (2006): 11893 - In Vivo Study of Safety, Tolerability and Dosing Effect on SMN mRNA and Protein Levels of Valproic Acid in Patients With Spinal Muscular Atrophy - WHO ICTRP (NCT00374075). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00374075	A2

#	Studie	Titel	Auschluss-grund
69	NCT02073604	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, France (2014): 2013-A00616-39 C13-16 - Rôle de la SMA Dans la préparation Des Mouvements Uni et Bi-manuels: le Paradigme Des Mouvements en Miroir - WHO ICTRP (NCT02073604). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02073604	A1
70	NCT01910168	Hoffmann-La Roche (2013): BE29002 - A Single Center Study to Collect Samples From SMA Patients for Biomarker Analysis - WHO ICTRP (NCT01910168). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01910168	A4
71	NCT02044029	Hoffmann-La Roche (2014): BE29037 - A SINGLE CENTER, LONGITUDINAL, NON-DRUG STUDY TO ASSESS THE ABILITY OF MUSCLE IMAGING AND OF MOTOR FUNCTION MEASURE (MFM) TO DETECT CHANGES IN DISEASE PROGRESSION IN AMBULANT SPINAL MUSCULAR ATROPHY (SMA) PATIENTS AS COMPARED TO AGE-MATCHED HEALTHY CONTROLS - WHO ICTRP (NCT02044029). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02044029	A4
72	NCT02123186	National Taiwan University Hospital (2014): 201308058RIND - Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy - WHO ICTRP (NCT02123186). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02123186	A4
73	NCT00444665	Alcon Research (2007): SMA-06-24 - Examining The Efficacy, Safety And Improved Tolerability Of Travoprost BAK Free Ophthalmic Solution (Travatan-Z) Compared To Prior Prostaglandin Therapy - WHO ICTRP (NCT00444665). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00444665	A1
74	NCT00946777	Alcon Research (2009): SMA-09-04 - Barrier Function Measurement in Dry Eye Patients After Using Systane Ultra for 30 Days - WHO ICTRP (NCT00946777). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00946777	A1
75	NCT00966576	Alcon Research (2009): SMA-08-22a - The Efficacy and Safety of Adding the Brinzolamide/Timolol Maleate Fixed Combination (Azarga®) to Prostaglandin Monotherapy - WHO ICTRP (NCT00966576). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00966576	A1
76	NCT01105910	Alcon Research (2010): SMA-09-21 - Efficacy of Systane Ultra in Post Menopausal Women With Dry Eye - WHO ICTRP (NCT01105910). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01105910	A1
77	NCT01132287	Alcon Research (2010): SMA-09-50 - An Evaluation of a Marketed Lubricated Eye Drop in Soft Contact Lens Wearers Who Experience Ocular Dryness - WHO ICTRP (NCT01132287). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01132287	A1
78	NCT01198782	Alcon Research (2010): SMA-09-42 - Evaluating Safety and Efficacy of FID 112903 Post Discontinuation of Long-term Use of RESTASIS® (Cyclosporine Ophthalmic Emulsion) 0.05% - WHO ICTRP (NCT01198782). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01198782	A1

#	Studie	Titel	Auschluss-grund
79	NCT01199510	Alcon Research (2010): SMA-09-05 - Efficacy Evaluation of SYSTANE® ULTRA in Patients Scheduled for Cataract Surgery - WHO ICTRP (NCT01199510). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01199510	A1
80	NCT01471158	Alcon Research (2011): SMA-09-18 - Patient Preference Comparison of AZARGA Versus COSOPT After Single Doses in Patients With Open-Angled Glaucoma or Ocular Hypertension - WHO ICTRP (NCT01471158). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01471158	A1
81	NCT01483989	Alcon Research (2011): SMA-09-49 - In Vivo Measurement of Corneal Epithelial Changes in Dry Eye(DE) Patients - WHO ICTRP (NCT01483989). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01483989	A1
82	NCT00481013	University of Utah (2007): 2006H0249 - Prospective Controlled Trial of Valproic Acid in Ambulant Adults With Spinal Muscular Atrophy (VALIANTSMA) Study - WHO ICTRP (NCT00481013). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00481013	A2
83	NCT01294969	Alcon Research (2011): SMA-10-15 - Patient Perception Study for AL-4943A - WHO ICTRP (NCT01294969). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01294969	A1
84	2014-002246-41	F. Hoffmann-La Roche Ltd. (2014): BP29420 - A MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTIPLE-DOSE STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, AND PHARMACODYNAMICS OF RO6885247 FOLLOWING 12 WEEKS OF TREATMENT IN ADULT AND PEDIATRIC PATIENTS WITH SPINAL MUSCULAR ATROPHY (MOONFISH) - MOONFISH - WHO ICTRP (EUCTR2014-002246-41-IT). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002246-41-IT	A2
85	2016-000750-35	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2016): BP39055 - A TWO-PART SEAMLESS, MULTI-CENTER RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE BLIND STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS AND EFFICACY OF RO7034067 IN TYPE 2 AND 3 SPINAL MUSCULAR ATROPHY PATIENTS. - WHO ICTRP (EUCTR2016-000750-35-IT). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000750-35-IT	A1
86	ChiCTR-DDD-17010418	Ningxia Medical University General Hospital (1-13): - Study of 18F-NaF PET / CT in carotid artery plaque - WHO ICTRP (ChiCTR-DDD-17010418). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-DDD-17010418	A1
87	ChiCTR-TRC-14005072	China-Japan Friendship Hospital (8-05): - Effect of transcranial direct current stimulation on apraxia of speech - WHO ICTRP (ChiCTR-TRC-14005072). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-14005072	A2

#	Studie	Titel	Auschluss-grund
88	ChiCTR-ONC-11001420	General Hospital of Chinese people's Armed Police Forces (7-11): - Study of effect of Umbilical cord Mesenchymal Stem Cell of Children with spinal muscular atrophy - WHO ICTRP (ChiCTR-ONC-11001420). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ONC-11001420	A2
89	ChiCTR-TNC-11001334	Children's Hospital Affiliated to Chongqing Medical University (4-30): - Effect of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on children with Tourette's syndrome - WHO ICTRP (ChiCTR-TNC-11001334). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TNC-11001334	A1
90	ChiCTR-TRC-10001093	PLA General Hospital (1-02): - Rat nerve growth factor injection in the treatment of children with spinal muscular atrophy: a randomized controlled trial - WHO ICTRP (ChiCTR-TRC-10001093). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-10001093	A2
91	ISRCTN63278972	Józef Pilsudski University of Physical Education (2017): 1/2017 - Strength of trunk rotational muscles and limitations in everyday functioning in children and youth with spinal muscular atrophy - WHO ICTRP (ISRCTN63278972). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN63278972	A4
92	2012-003669-17	University Medical Center Hamburg-Eppendorf (2013): NCT01900327 NEOPA - Sequential neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT) followed by curative surgery vs. primary surgery alone for resectable, non-metastasized pancreatic adenocarcinoma (NEOPA). - NEOPA - WHO ICTRP (EUCTR2012-003669-17-DE). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003669-17-DE	A1
93	ACTRN12617001249347	Professor Karen Jones (2017): Nil known - Effects of the artificial sweetener, sucralose, on blood pressure, heart rate and superior mesenteric artery blood flow compared to intraduodenal glucose infusion in healthy older subjects - WHO ICTRP (ACTRN12617001249347). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001249347	A1
94	2010-020386-24	TROPHOS SA (2010): TRO19622CLEQ1275-1 - Phase II, multicenter, randomized, adaptive, double-blind, placebo controlled study to assess safety and efficacy of olesoxime (TRO19622) in 3-25 year old Spinal Muscular Atrophy (SMA) patients. - WHO ICTRP (EUCTR2010-020386-24-FR). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020386-24-FR	A1
95	NCT00227266	University of Utah (2005): 13698 - Multi-center Phase II Trial of Valproic Acid and Carnitine in Patients With Spinal Muscular Atrophy (SMA CARNI-VAL Trial) - WHO ICTRP (NCT00227266). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00227266	A2

#	Studie	Titel	Auschluss-grund
96	NCT00439218	Westat (2007): HHSN265200423611C N01NS42361_NPTUNE02 - Phase I/IIa Clinical Trial of Sodium Phenylbutyrate in Pediatric Subjects With Type I Spinal Muscular Atrophy - WHO ICTRP (NCT00439218). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00439218	A2
97	NCT00439569	Westat (2007): HHSN265200423611C N01NS42361_NPTUNE01 - Phase I/IIa Clinical Trial of Sodium Phenylbutyrate in Pediatric Subjects With Type II/III Spinal Muscular Atrophy - WHO ICTRP (NCT00439569). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00439569	A1
98	NCT00527592	Alcon Research (2007): SMA-07-01 - A Single Dose Comfort Comparison of Travatan Z in One Eye Versus Xalatan in the Opposite Eye in Patients With Primary Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension - WHO ICTRP (NCT00527592). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00527592	A1
99	NCT00528268	University of Utah (2007): 1R01HD054599-01 22183 - Prospective Phase I/II Study to Evaluate Effects of Sodium Phenylbutyrate in Pre-symptomatic Infants With Spinal Muscular Atrophy - WHO ICTRP (NCT00528268). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00528268	A2
100	NCT00661453	University of Utah (2008): 25409 IND 79276 - Phase I/II Trial of Valproic Acid and Carnitine in Infants With Spinal Muscular Atrophy Type I (CARNI-VAL Type I) - WHO ICTRP (NCT00661453). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00661453	A2
101	NCT00691665	Alcon Research (2008): SMA-08-06 - A Double-masked, Randomized, Parallel Group, Comparison of Olopatadine 0.6% and Fluticasone Proprionate 50mcg Nasal Sprays in a Two Week Seasonal Allergic Rhinitis Trial - WHO ICTRP (NCT00691665). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00691665	A1
102	NCT00708422	Alcon Research (2008): SMA-08-07 - Examination of Ocular Surface Effects With Administration of TRAVATAN Z® and Xalatan® - WHO ICTRP (NCT00708422). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00708422	A1
103	NCT00759941	Alcon Research (2008): SMA-07-08 - A Comparison of Brinzolamide Ophthalmic Suspension, 1% (Azopt) TID vs. Placebo TID Added to Latanoprost Ophthalmic Solution, 0.005% (Xalatan) in Patients With Elevated IOP on a Prostaglandin - WHO ICTRP (NCT00759941). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT0075994 1	A1
104	NCT00772304	Alcon Research (2008): SMA-08-21 - Evaluation of the Sensory Attributes of Olopatadine 0.6% and Azelastine 137mcg Nasal Sprays in Patients w/Allergic Rhinitis - WHO ICTRP (NCT00772304). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00772304	A1
105	NCT00772707	Alcon Research (2008): SMA-08-14 - A 30 Day, Multi-Centered, Open Label Study To Determine Comfort and Overall Contact Lens Wearing Experience Using OPTI-FREE RepleniSH® MPDS as Compared to	A1

#	Studie	Titel	Auschluss-grund
		COMPLETE®MPS Easy Rub™ or ReNu MultiPlus® in Daily Wear Soft Contact Lens Patients - WHO ICTRP (NCT00772707). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00772707	
106	NCT00798577	Alcon Research (2008): SMA-08-03 - Study of the Progression of Bacterial Conjunctivitis Symptoms Upon Antibiotic Treatment - WHO ICTRP (NCT00798577). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00798577	A1
107	NCT00845195	Alcon Research (2009): SMA-08-23 - Comparison of Seasonal Allergic Rhinitis Treatment With 2 Antihistamines Used in Combination With Intranasal Corticosteroid - WHO ICTRP (NCT00845195). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00845195	A1
108	NCT00966940	Alcon Research (2009): SMA-08-16 - The Efficacy and Safety of Travoprost, 0.004% Versus Tafluprost, 0.0015% in Primary Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertensive Patients - WHO ICTRP (NCT00966940). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00966940	A1
109	NCT00979615	Alcon Research (2009): SMA-09-03 - Safety and Efficacy of Olopatadine 0.6% and Azelastine 137 Mcg in Vasomotor Rhinitis - WHO ICTRP (NCT00979615). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00979615	A1
110	NCT01159769	Alcon Research (2010): SMA-10-13 - Patient Perceptions and Quality of Life Associated With the Use of Olapatadine 0.2% for the Treatment of Allergic Conjunctivitis - WHO ICTRP (NCT01159769). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01159769	A1
111	NCT01164865	Alcon Research (2010): SMA-09-58 - The Subjective Comfort With Multipurpose and Hydrogen Peroxide Lens Care Solutions in Soft Contact Lens Wearers - WHO ICTRP (NCT01164865). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01164865	A1
112	NCT01211535	Alcon Research (2010): SMA-09-59 - Subjective Comfort With Multipurpose Care Solutions in Soft Contact Lens Wearers - WHO ICTRP (NCT01211535). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01211535	A1
113	NCT01336569	Alcon Research (2011): SMA-09-26 - Safety and Efficacy of Using the Travoprost/Timolol Fixed Combination (DuoTrav®) in Patients With Open-Angle Glaucoma or Uncontrolled Ocular Hypertension by Beta-blocker Monotherapy (Timolol 0.5%) - WHO ICTRP (NCT01336569). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01336569	A1
114	NCT01484951	Alcon Research (2011): SMA-10-11 - Assessing the Safety and Efficacy of Switching to AZARGA® (Brinzolamide/Timolol Fixed Combination) as Replacement Therapy in Patients With Uncontrolled Intraocular Pressure in Taiwan - WHO ICTRP (NCT01484951). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01484951	A1

#	Studie	Titel	Auschluss-grund
115	2015-001589-25	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2015): BN29854 - Multicenter, open-label, single-arm study to evaluate long term safety, tolerability, and effectiveness of 10mg/kg BID olesoxime in patients with Spinal Muscular Atrophy - OLEOS - WHO ICTRP (EUCTR2015-001589-25-GB). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001589-25-GB	A2
116	NCT00061607	National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) (2003): 03-N-0203 030203 - SMN Levels in Peripheral Blood Samples of SMA Patients and the Effects of Pharmacological Compounds In Vitro - WHO ICTRP (NCT00061607). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00061607	A4
117	NCT01233817	University of Utah (2010): 39995 - Pilot Study of Progressive Strength Training in Spinal Muscular Atrophy - WHO ICTRP (NCT01233817). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01233817	A2
118	NCT01494701	Biogen (2011): ISIS 396443 - CS1 - An Open-label, Escalating Dose Study to Assess the Safety, Tolerability and Dose-range Finding of a Single Intrathecal Dose of ISIS 396443 in Patients With Spinal Muscular Atrophy - WHO ICTRP (NCT01494701). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01494701	A2
119	NCT01703988	Biogen (2012): 2017-000327-27 ISIS 396443 - CS2 - 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 - WHO ICTRP (NCT01703988). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01703988	A2
120	NCT01780246	Biogen (2013): ISIS 396443-CS10 - An Open-label Study to Assess the Safety and Tolerability of a Single Intrathecal Dose of ISIS 396443 in Patients With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in ISIS 396443-CS1 - WHO ICTRP (NCT01780246). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01780246	A2
121	NCT02052791	Biogen (2014): ISIS 396443-CS12 - An Open-label Study to Assess the Safety and Tolerability of ISIS 396443 in Patients With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in 396443-CS2 or 396443-CS10 - WHO ICTRP (NCT02052791). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02052791	A2
122	NCT02193074	Biogen (2014): 2013-004422-29 ISIS 396443-CS3B - 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 - WHO ICTRP (NCT02193074). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02193074	E (ENDEAR)
123	NCT02292537	Biogen (2014): 2014-001947-18 ISIS 396443-CS4 - A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered	A1

#	Studie	Titel	Auschluss-grund
		Intrathecally in Patients With Later-onset Spinal Muscular Atrophy - WHO ICTRP (NCT02292537). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02292537	
124	NCT02466529	Kaohsiung Medical University Chung-Ho Memorial Hospital (2015): SMA-NHR10311 - Natural History of Spinal Muscular Atrophy Type 1 in Taiwan - WHO ICTRP (NCT02466529). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02466529	A5 Retrospektive Studie
125	NCT02550691	University Hospital, Rouen (2015): 2015/092/HP - Identification of a Biomarker Associated With Cis-duplication of the SMN1 Gene Aiming at Improving the Genetic Counseling in Spinal Muscular Atrophy Families - WHO ICTRP (NCT02550691). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02550691	A4
126	NCT02990286	University Hospital, Tours (2016): PHRN15-SMA/EvER-ILD - Evaluation of Efficacy and Safety of Rituximab in Association With Mycophenolate Mofetil Versus Mycophenolate Mofetil Alone in Patients With Interstitial Lung Diseases (ILD) Non-responders to a First-line Immunosuppressive Treatment - WHO ICTRP (NCT02990286). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02990286	A1
127	NCT03300869	Kaohsiung Medical University Chung-Ho Memorial Hospital (2017): SMA_RV - Natural History of Types 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy in Taiwan - WHO ICTRP (NCT03300869). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03300869	A1
128	NCT03329495	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University (2017): CRSYM201710 - A Randomized Controlled Clinical Trial to Investigate the Effect of SMA- or SMV- Orientated Laparoscopic Right Hemicoloectomy for Right Colon Cancer With a Medial-to-lateral Approach - WHO ICTRP (NCT03329495). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329495	A1
129	NCT03223051	Centre d'Investigation Clinique et Technologique 805 (2017): 2017-A01017-46 - Development of a Space Exploration Assessment for Children With Spinal Muscular Atrophy - WHO ICTRP (NCT03223051). [Zugriff: 22.05.2020] URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03223051	A2
130	NCT03339830	Institut de Myologie, France (2017): 2017-A02291-52 IO-SMA-Registry - European Registry of Patients With Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy - WHO ICTRP (NCT03339830). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03339830	A7 Studienende voraussichtlich 2022
131	2015-001870-16	Biogen Idec Research Limited (2015): ISIS396443-CS11 NCT02386553 NCT02865109 - An Open-label Extension Study for Patients with Spinal Muscular Atrophy who Previously Participated in Investigational Studies of ISIS 396443 - WHO ICTRP (EUCTR2015-001870-16-DE). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001870-16-DE	A2
132	NCT02941328	UMC Utrecht (2016): NL38048.041.14 - A Phase II, Mono-center, Placebo-controlled, Double-blind, Crossover Trial to Investigate Effect	A1

#	Studie	Titel	Auschluss-grund
		and Efficacy of Pyridostigmine in Dutch Patients With Spinal Muscular Atrophy Types 2, 3 and 4 - WHO ICTRP (NCT02941328). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02941328	
133	NCT02122952	AveXis, Inc. (2014): AVXS-101-CL-101 - Phase I Gene Transfer Clinical Trial for Spinal Muscular Atrophy Type 1 Delivering AVXS-101 - WHO ICTRP (NCT02122952). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02122952	A2
134	2016-000778-40	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2016): BP39056 - A TWO PART SEAMLESS, OPEN-LABEL, MULTICENTER STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS AND EFFICACY OF RO7034067 IN INFANTS WITH TYPE1 SPINAL MUSCULAR ATROPHY - WHO ICTRP (EUCTR2016-000778-40-DE). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000778-40-DE	A2
135	NCT01736553	Ohio State University (2012): NN101 U01NS079163 - Spinal Muscular Atrophy (SMA) Biomarkers in the Immediate Postnatal Period of Development - WHO ICTRP (NCT01736553). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01736553	E NeuroNEXT
136	NCT01839656	Biogen (2013): 2017-000621-12 ISIS 396443-CS3A - A Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Patients With Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy - WHO ICTRP (NCT01839656). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01839656	A2
137	NCT01862042	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2012): AOM 11183 - Evaluation of Palliative and Supportive Care for Spinal Muscular Atrophy (SMA) Type 1 Patients - WHO ICTRP (NCT01862042). [Zugriff: 22.05.2020] URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01862042	A2
138	NCT01994395	Shirley Ryan AbilityLab (2013): NUSTU00085161 - Randomized Control Trial Comparing Walking Task Specific Training With Stride Management Assist (SMA) Device vs.Functional Task Specific Training on Functional Walking Ability in Outpatient Stroke Rehabilitation - WHO ICTRP (NCT01994395). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01994395	A1
139	NCT02347475	University of Calgary (2015): 14-0312 - Impact of Red Cell Transfusion on Superior Mesenteric Artery Flow Patterns and Intestinal Oxygenation in Fed Preterm Neonates (SPARTAN: Sma PAttern Related to TrAnsfusion in Neonates) - WHO ICTRP (NCT02347475). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02347475	A1
140	NCT02895789	Columbia University (2016): 1K01HD084690-01A1 AAAQ9447 - Evaluation of Oxidative Capacity and Exercise Tolerance in Ambulatory Patients With Spinal Muscular Atrophy (SMA) - WHO	A2

#	Studie	Titel	Auschluss-grund
		ICTRP (NCT02895789). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02895789	
141	NCT03520179	Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust (2018): 11DN15 - Improving Standards of Care and Translational Research in Spinal Muscular Atrophy (SMA) - WHO ICTRP (NCT03520179). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03520179	A2
142	NCT02341053	Gillette Children's Specialty Healthcare (2015): 1411M55281 - Effects of Standing on Non-Ambulatory Children With Spinal Muscular Atrophy - WHO ICTRP (NCT02341053). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02341053	A2
143	NCT02428673	Gillette Children's Specialty Healthcare (2015): Truong POSNA - Effects of Standing on Non-Ambulatory Children With Neuromuscular Conditions - WHO ICTRP (NCT02428673). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02428673	A2
144	NCT04177134	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2019): French Register of Patients With Spinal Muscular Atrophy (NCT04177134). Stand des Eintrags: 17 February 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04177134	A7
145	NCT00466349	Indiana University School of Medicine (2007): 0202-03 - International Spinal Muscular Atrophy Patient Registry - WHO ICTRP (NCT00466349). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00466349	A7
146	NCT02391831	Institut de Myologie, France (2015): IDRCB-2014-A01263-44 NatHis-SMA - Prospective Study of the Natural History of Patients With Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy - WHO ICTRP (NCT02391831). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02391831	A1
147	NCT02876094	Hugh McMillan (2016): 15/22E - A Pilot, Open-Label, Dose Response Study Investigating the Effect of Low-Dose Celecoxib on SMN2 in Patients With Spinal Muscular Atrophy (SMA) - WHO ICTRP (NCT02876094). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02876094	A2
148	NCT03217578	Kaohsiung Medical University Chung-Ho Memorial Hospital (2017): SMA-NBS001 - Study on the Neonatal Screening of Spinal Muscular Atrophy - WHO ICTRP (NCT03217578). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03217578	A4
149	ACTRN12618001338257	Deakin University (2018): Nil known - Clarifying the role of the primary motor cortex (PMC) and supplementary motor area (SMA) using continuous theta-burst stimulation (cTBS) and motor imagery (MI) in samples of young adults with and without movement problems - WHO ICTRP (ACTRN12618001338257). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001338257	A1
150	NCT02386553	Biogen (2015): 2014-002098-12 232SM201 - 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. -	A2

#	Studie	Titel	Auschluss-grund
		WHO ICTRP (NCT02386553). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02386553	
151	IRCT20180624040217N1	Iran University of Medical Sciences (8-01): - Evaluation of therapeutic efficacy of different suggested trans cranial direct current stimulation protocols in obsessive compulsive disorder - WHO ICTRP (IRCT20180624040217N1). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180624040217N1	A1
152	ACTRN12616000666426	Epworth HealthCare (2016): Nil - Theta Burst Stimulation (TBS) in Treatment Resistant Obsessive Compulsive Disorder. - WHO ICTRP (ACTRN12616000666426). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000666426	A1
153	2018-002295-40	Copenhagen Neuromuscular Center (2018): 08-06-2018-paracet - Pharmacokinetics and safety of treatment with paracetamol in children and adults with spinal muscular atrophy and cerebral palsy - Paracetamol study in patients with low muscle mass - WHO ICTRP (EUCTR2018-002295-40-DK). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002295-40-DK	A2
154	NCT03290768	Savvysherpa, Inc. (2017): Pro00022589 - Empowering Medicare Patients to Self-Manage Their Type 2 Diabetes Using Continuous Glucose Monitoring (CGM) - Investigational Device Pilot (SMA Investigational Device) - WHO ICTRP (NCT03290768). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03290768	A1
155	NCT02633709	Hoffmann-La Roche (2015): 2015-004605-16 BP29840 - A Single-Center, Randomized, Investigator/Subject-Blind, Adaptive Single-Ascending-Dose(SAD), Placebo-Controlled, Parallel Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics (Including the Effect of Food and the Effect of Itraconazole on the Pharmacokinetics of a Single Oral Dose of RO7034067), and Pharmacodynamics of RO7034067 Following Oral Administration in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT02633709). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02633709	A1
156	2009-015795-10	Alcon d.o.o. (2009): not applicable SMA-09-19-SVN - Assessing the safety and efficacy of switching to Azarga (Brinzolamide/Timolol Fixed Combination), as replacement therapy in patients with uncontrolled intraocular pressure - not applicable - WHO ICTRP (EUCTR2009-015795-10-SI). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015795-10-SI	A1
157	NCT02061189	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2014): 2013-A01331-44 P120124 - Physical Exercise and Neuromuscular Diseases: Pilot Study of an Innovative Physiotherapy in Patients With Infantile Spinal Muscular Atrophy - WHO ICTRP (NCT02061189). [Zugriff: 22.05.2020] URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02061189	A2
158	NCT03056144	The Hong Kong Polytechnic University (2016): YBPA - Effect of Whole Body Vibration Therapy on Muscle Function, Gross Motor Function and Bone Mineral Density in Children With Spinal Muscular	A2

#	Studie	Titel	Auschluss-grund
		Atrophy - a Feasibility Study - WHO ICTRP (NCT03056144). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03056144	
159	2017-004087-35	AveXis, Inc. (2018): AVXS-101-CL-304 - A Global Study of a Single, One-Time Dose of AVXS-101 Delivered to Infants with Genetically Diagnosed and Pre-symptomatic Spinal Muscular Atrophy with Multiple Copies of SMN2 - SPR1NT - WHO ICTRP (EUCTR2017-004087-35-DE). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004087-35-DE	A2
160	NCT03554343	Centre Hospitalier Régional de la Citadelle (2018): B412201734396 - Sun May Arise on SMA : Newborn Screening of SMA in Belgium - WHO ICTRP (NCT03554343). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03554343	A2
161	NCT03655223	RTI International (2018): - Early Check: A Collaborative Innovation to Facilitate Pre-Symptomatic Clinical Trials in Newborns - WHO ICTRP (NCT03655223). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03655223	A4
162	2018-002087-12	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2018): BN40703 - AN OPEN-LABEL STUDY OF RISDIPLAM IN INFANTS WITH GENETICALLY DIAGNOSED AND PRESYMPTOMATIC SPINAL MUSCULAR ATROPHY - WHO ICTRP (EUCTR2018-002087-12-BE). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002087-12-BE	A2
163	2009-015796-27	Alcon d.o.o. (2009): not applicable SMA-09-18 - Patient Preference Comparison of Azarga versus Cosopt, after Single Doses in Patients with Open-Angled Glaucoma or Ocular Hypertension - not applicable - WHO ICTRP (EUCTR2009-015796-27-SI). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015796-27-SI	A1
164	2014-003657-33	Biogen Idec Research Limited (2015): 232SM202 NCT02462759 - A phase 2, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study to assess the safety and tolerability and explore the efficacy of ISIS 396443 (BIIB058) administered intrathecally in subjects with spinal muscular atrophy who are not eligible to participate in the clinical studies ISIS 396443-CS3B or ISIS 396443-CS4 - EMBRACE - WHO ICTRP (EUCTR2014-003657-33-DE). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003657-33-DE	A7 (EMBRACE, potenziell einzelne relevante Patienten, Daten („study results“ auf clinicaltrials.gov ergeben keine Informationen zur relevanten Patientenpopulation)
165	NCT04335942	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2019): Characterization of the Postural Habits of Wheelchair Users in an Ecological Situation and Analysis of the Acceptability of International Recommendations in the Prevention of Pressure Sores Risk by Using a Connected Textile Sensor	A2

#	Studie	Titel	Auschluss-grund
		Integrating an Artificial Intelligence Algorithm (NCT04335942). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04335942	
166	NCT03808233	University of Texas Southwestern Medical Center (2018): STU 052016-109 - Reliability and Validity of the ACTIVE-mini for Quantifying Movement in Infants With Spinal Muscular Atrophy - WHO ICTRP (NCT03808233). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03808233	A4
167	ACTRN12619000008123	Monash University (2019): NIL - Optimised Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Obsessive Compulsive Disorder - WHO ICTRP (ACTRN12619000008123). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000008123	A1
168	NCT03689660	Merve Kurt (2018): Merve Kurt - The Feasibility of Virtual Reality in Children With Neuromuscular Disease and the Effectiveness of Virtual Reality and Biofeedback Training on Functional Levels of Children With Neuromuscular Disease - WHO ICTRP (NCT03689660). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03689660	A2
169	NCT03781479	Catalyst Pharmaceuticals, Inc. (2018): SMA-001 - A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Amifampridine Phosphate in Ambulatory Patients With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Type 3 - WHO ICTRP (NCT03781479). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03781479	A1
170	NCT02594124	Biogen (2015): 2015-001870-16 ISIS 396443-CS11 - An Open-Label Extension Study for Patients With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in Investigational Studies of ISIS 396443 - WHO ICTRP (NCT02594124). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02594124	A2
171	NCT02235090	Charitable Foundation Children with Spinal Muscular Atrophy (2014): CSMA-INPN-1 - Assessment of Feasibility and Statistical Reliability of Functional Outcomes Measurement in Neuromuscular Patients Without Trial Site Visiting by Standard Functional Scales and by Special Autonomic Device in Double-blind, Placebo Controlled Study of Cervical Spinal Cord Transdermal Direct Current Stimulation in Patients With Spinal Muscular Atrophy - WHO ICTRP (NCT02235090). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02235090	A4
172	NCT02763865	Medical University of South Carolina (2016): Pro00033680 - A Pilot Study to Assess the Effects of Pre-SMA LF-rTMS for the Treatment of Essential - WHO ICTRP (NCT02763865). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02763865	A1
173	NCT03421977	AveXis, Inc. (2018): AVXS-101-LT-001 - A Long Term Follow up Safety Study of Patients in the AVXS-101-CL-101 Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Spinal Muscular Atrophy Type 1 Delivering AVXS 101 - WHO ICTRP (NCT03421977). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03421977	A2

#	Studie	Titel	Auschluss-grund
174	NCT03648658	Mette Cathrine Oerngreen (2018): 08-06-2018-paracet 2018-002295-40 - Pharmacokinetics and Safety of Treatment With Paracetamol in Children and Adults With Spinal Muscular Atrophy and Cerebral Palsy - WHO ICTRP (NCT03648658). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03648658	A2
175	NCT02628743	Hoffmann-La Roche (2015): 2015-001589-25 BN29854 - Multicenter, Open-Label, Single-Arm Study to Evaluate Long-Term Safety, Tolerability, and Effectiveness of 10 mg/kg BID Olesoxime in Patients With Spinal Muscular Atrophy - WHO ICTRP (NCT02628743). [Zugriff: 22.05.2020] URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02628743	A2
176	NCT02644668	Cytokinetics (2015): CY 5021 - A Phase 2, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multiple Dose Study of CK-2127107 in Two Ascending Dose Cohorts of Patients With Spinal Muscular Atrophy (SMA) - WHO ICTRP (NCT02644668). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02644668	A1
177	NCT02831296	Massachusetts General Hospital (2016): 2015P001934 R01HD069045 - Prospective Evaluation of Infants With Spinal Muscular Atrophy: SPOT SMA - WHO ICTRP (NCT02831296). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02831296	A7 Voraussichtliches Studienende März 2022
178	NCT03461289	AveXis, Inc. (2018): AVXS-101-CL-302 - European, Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 With One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS-101 by Intravenous Infusion - WHO ICTRP (NCT03461289). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03461289	A2
179	NCT03861546	Emory University (2019): IRB00097724 - Better Together: Leveraging Primary Care and Social Network Resources to Create a Patient-centered Approach to Improve Diabetes Among South Asians - WHO ICTRP (NCT03861546). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03861546	A1
180	NCT03878030	Northwell Health (2019): 18-0149 - Effect of Nusinersen on Motor Function in Adult Patients With Spinal Muscular Atrophy Types 2 and 3 - WHO ICTRP (NCT03878030). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03878030	A4
181	NCT02913482	Hoffmann-La Roche (2016): 2016-000778-40 BP39056 - A Two Part Seamless, Open-label, Multicenter Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of RO7034067 in Infants With Type 1 Spinal Muscular Atrophy - WHO ICTRP (NCT02913482). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02913482	A2
182	JPRN-JapicCTI-163450	Kowa Co., Ltd. (2016): - Phase 3 study of K-828-SP (Long-term study of sodium valproate in child patients with spinal muscular atrophy) - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-163450). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163450	A2

#	Studie	Titel	Auschluss-grund
183	JPRN-JapicCTI-173722	CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (2017): - A Two-Part Seamless, Multi-Center Randomized, Placebo-Controlled, Double-blind Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of RO7034067 in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy Patients - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-173722) [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173722	A1
184	JPRN-JapicCTI-183891	CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (): - A Two Part Seamless, Open-label, Multicenter Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of RO7034067 in Infants With Type 1 Spinal Muscular Atrophy - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-183891). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183891	A2
185	JPRN-JMA-IIA00156	Takashi Nakajima (2013): - Investigator-initiated Clinical Study of Wearable Assistive Robot for Lower Limbs Controlled Voluntarily by Bioelectric Signals etc.(Hybrid Assistive Limb [HAL]-HN01) as a New Medical Device to Delay Progression of Intractable Rare Neuromuscular Diseases-Randomized,Controlled,Crossover Study for Gait Improvement as a Short-Term Effect (Study NCY-3001) - WHO ICTRP (JPRN-JMA-IIA00156). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00156	A2
186	JPRN-JMA-IIA00190	Institute of Medical Genetics, Tokyo Women's Medical University (2014): - Multicenter cooperative and investigator initiated clinical trial using valproic acid in childhood onset spinal muscular atrophy - WHO ICTRP (JPRN-JMA-IIA00190). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00190	A2
187	JPRN-JMA-IIA00231	Institute of Medical Genetics, Tokyo Women's Medical University (2015): Nill Known - Multicenter cooperative and investigator initiated clinical trial using valproic acid in childhood onset spinal muscular atrophy : Confirmatory Trial - WHO ICTRP (JPRN-JMA-IIA00231). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00231	A7
188	JPRN-JMA-IIA00259	Institute of Medical Genetics, Tokyo Women's Medical University (2016): - Multicenter cooperative and investigator initiated clinical trial using valproic acid in childhood onset spinal muscular atrophy : Continuous administration trial - WHO ICTRP (JPRN-JMA-IIA00259). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00259	A2
189	JPRN-JMA-IIA00400	Takashi Nakajima (2018): Nill Known - Nusinersen Effect on Ambulatory Function of Patients with Late-onset, Chronic SMA: A Multicenter, Prospective and Retrospective Observational Study. - WHO ICTRP (JPRN-JMA-IIA00400). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00400	A1

#	Studie	Titel	Auschluss-grund
190	JPRN-UMIN000000767 6	Department of neurosurgery, Osaka University Medical School (2012): - Clinical research on brain machine interfaces for motor and communication control - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000007676). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007676	A2
191	JPRN-UMIN000001154 2	Tohoku University (2013): - Development of human cellular models for motor neuron diseases using disease-specific induced pluripotent stem (iPS) cells - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000011542). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011542	A1
192	JPRN-UMIN000001711 5	Department of Gastroenterological Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine (2015): - Inverse Probability of Treatment Weighting Analysis of Upfront Surgery versus Neoadjuvant Chemoradiotherapy followed by Surgery for Pancreatic Adenocarcinoma with Arterial Abutment- WHO ICTRP (JPRN-UMIN000017115). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017115	A1
193	JPRN-UMIN000002394 1	Cardiovascular Center, Tazuke Kofukai Medical Research Institute, Kitano Hospital (2016): Outcomes of Treatment Strategies for Isolated Spontaneous Superior Mesenteric Artery Dissection: A Systematic Review - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000023941). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023941	A1
194	JPRN-UMIN000003038 7	Division of Epidemiology, Graduate School of Medicine, Kobe University, Japan and Biogen Japan. Co. ltd. (2017): JPN-NBS-17-11137 - SMA Newborn Mass-Screening Pilot Study in Japan: Validation of Novel Mass-Screening System for Detection of SMN1 Gene Deletion/Mutation - SMA Newborn Mass-Screening Pilot Study in Japan - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000030387). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030387	A4
195	JPRN-UMIN000003349 6	Tokyo Women's Medical University (2018): - Reliability and Validity of Japanese Version of the Revised Upper Limb Module in Spinal Muscular Atrophy - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000033496). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000033496	A4
196	JPRN-UMIN000003393 5	Biogen Japan Ltd. (2018): - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000033935). Explore evaluation methods of Nusinersen efficacy on advanced SMA patients with limited gross motor function - NEOSMA Study [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000033935	A1
197	NCT03819660	Catalyst Pharmaceuticals, Inc. (2019): SMA-002 - Long Term Safety Study of Amifampridine Phosphate in Ambulatory Patients With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Type 3 - WHO ICTRP (NCT03819660).	A1

#	Studie	Titel	Auschluss-grund
		[Zugriff: 22.05.2020] URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03819660	
198	NCT02908685	Hoffmann-La Roche (2016): 2016-000750-35 BP39055 - A Two Part Seamless, Multi-Center Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of RO7034067 in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy Patients - WHO ICTRP (NCT02908685). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02908685	A1
199	NCT03306277	AveXis, Inc. (2017): AVXS-101-CL-303 - Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 With One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS-101 by Intravenous Infusion - WHO ICTRP (NCT03306277). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03306277	A2
200	NCT00443066	Columbia University (2007): AAAB1635 CU52029001 - Clinical Study of Spinal Muscular Atrophy - WHO ICTRP (NCT00443066). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00443066	E (PNCR)
201	NCT03837184	AveXis, Inc. (2019): AVXS-101-CL-306 - Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 With One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS-101 by Intravenous Infusion - WHO ICTRP (NCT03837184). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03837184	A2
202	JPRN-JapicCTI-184128	F. Hoffmann-La Roche, Ltd., Chugai Pharmaceutical (2018): - RETROSPECTIVE COHORT STUDY OF THE NATURAL HISTORY OF TYPE 1 SPINAL MUSCULAR ATROPHY USING MEDICAL RECORD DATA - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-184128). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184128	A5
203	JPRN-JMA-IIA00301	CYBERDYNE, INC. (2017): Nill Known - Longterm outcome survey of "HAL for Medical Use (Lower Limb Type)" - WHO ICTRP (JPRN-JMA-IIA00301). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00301	A2
204	NCT03590041	University of Colorado, Denver (2018): 17-2377 - Invested in Diabetes: Comparing Patient-Centered Outcomes of Standardized Versus Patient-Driven Diabetes Shared Medical Appointments (PCORI IHS-1609-36322) - WHO ICTRP (NCT03590041). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03590041	A1
205	NCT03920865	Hoffmann-La Roche (2019): BP40995 - An Open-Label, Single-Dose, Parallel-Group, Two-Part Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Risdiplam in Subjects With Mild or Moderate Hepatic Impairment Compared to Subjects With Normal Hepatic Function - WHO ICTRP (NCT03920865). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03920865	A1
206	NCT01973972	VA Office of Research and Development (2013): IIR 13-053 - Jump Starting Shared Medical Appointments for Diabetes With Weight	A1

#	Studie	Titel	Auschluss-grund
		Management - WHO ICTRP (NCT01973972). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01973972	
207	NCT03275766	University of Bern (2017): SNCTP610 - Effects of Transcranial Magnetic Stimulation on Motor Symptoms of Patients With Psychiatric Disorders - WHO ICTRP (NCT03275766). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03275766	A1
208	NCT03401996	University of Calgary (2018): REB17-1615 - tDCS Over the Supplemental Motor Area for the Treatment of Tourette Syndrome - WHO ICTRP (NCT03401996). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03401996	A1
209	NCT03032172	Hoffmann-La Roche (2017): 2016-004184-39 BP39054 - An Open-Label Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of RO7034067 in Adult and Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy - WHO ICTRP (NCT03032172). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03032172	A2
210	NCT03779334	Hoffmann-La Roche (2018): BN40703 - An Open-Label Study of Risdiplam in Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy - WHO ICTRP (NCT03779334). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03779334	A2
211	NCT03381729	AveXis, Inc. (2017): AVXS-101-CL-102 - Phase I, Open-Label, Dose Comparison Study of AVXS-101 for Sitting But Non-ambulatory Patients With Spinal Muscular Atrophy - WHO ICTRP (NCT03381729). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03381729	A2
212	KCT0003829	Asan Medical Center (4-23): - A prospective randomized study of the usfulness of the artery first approach in pancreatic cancer with pancreaticoduodenectomy - WHO ICTRP (KCT0003829). Stand des Eintrags: 02.05.2019. [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003829	A1
213	CTRI/2008/091/000228	AIIMS (2008): NIL - Randomized placebo controlled trial of valproate in children with spinal muscular atrophy - - WHO ICTRP (CTRI/2008/091/000228). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2008/091/000228	A1
214	CTRI/2010/091/000523	Alcon laboratoriesIndia Pvt Ltd (2010): SMA-10-01 - Assessing the Safety and Efficacy of Changing to Travacom® (Travoprost/Timolol Fixed Combination), as replacement therapy in patients with uncontrolled intraocular pressure across India - start2 - WHO ICTRP (CTRI/2010/091/000523). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000523	A1
215	CTRI/2013/10/004045	ALL INDIA INSTITUTE OF MEDICAL SCIENCES NEW DELHI (2013): NIL - Posterior (SMA- first) Approach vs. standard pancreatoduodenectomy in patients with periampullary tumors and pancreatic cancer with special focus on circumferential resection margins and medium term survival outcome: a prospective randomized controlled trial. - SMA first RCT - WHO ICTRP	A1

#	Studie	Titel	Auschluss-grund
		(CTRI/2013/10/004045 [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/10/004045	
216	CTRI/2016/04/006837	Department of Psychiatry National Institute of Mental Health and Neurosciences (2016): Not Applicable - A double blind randomised sham controlled study to examine clinical and neuro-cognitive benefits of transcranial direct current stimulation (tDCS) in Obsessive compulsive disorder(OCD) - - WHO ICTRP (CTRI/2016/04/006837). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/04/006837	A1
217	CTRI/2018/02/011998	London Business School London United Kingdom (2018): NIL - Shared Medical Appointment Randomised Trial - SMA-RT - WHO ICTRP (CTRI/2018/02/011998). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/02/011998	A4
218	CTRI/2018/02/012246	All India Institute of Medical Sciences New Delhi (2018): NIL - Repetitive transcranial magnetic stimulation in medication non-responsive obsessive compulsive disorder: a randomised double blind parallel group sham controlled trial to compare different sites of stimulation - - WHO ICTRP (CTRI/2018/02/012246). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/02/012246	A1
219	CTRI/2018/02/011845	Department of Psychiatry (2018): NIL - Efficacy and Safety of add on Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation (c-tDCS) over Pre-supplementary Motor Area (Pre-SMA) in Patients with Treatment-Resistant Obsessive Compulsive Disorder: A Randomized Sham-controlled Study - - WHO ICTRP (CTRI/2018/02/011845). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/02/011845	A1
220	CTRI/2019/03/017980	JIPMER (2019): NIL - Micromorphological differences in strong versus weak previous caesarean scar in term pregnant women: a case-control study. - - WHO ICTRP (CTRI/2019/03/017980). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/03/017980	A1
221	DRKS00008209	Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische SoziologieUniversitätsklinikum Schleswig-Holstein (2015): D461/15 - Transcranial alternating current stimulation and its influences on neurophysiological mechanisms of error processing and error regulation in healthy subjects and patients with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) - WHO ICTRP (DRKS00008209). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008209	A1
222	DRKS00014181	Universitätsklinikum der RWTH Aachen (2018): EK 188/17 - Symptom-guided treatment influences brain plasticity - Neurofeedback-based training in patients with psychomotoric affective symptoms - APIC-PNF - WHO ICTRP (DRKS00014181). [Zugriff: 22.05.2020].	A1

#	Studie	Titel	Auschluss-grund
		URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00014181	
223	DRKS00012699	Universitätsklinikum Freiburg Zentrum für Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen (2018): 56/18 - Longitudinal Data Collection from Patients with Spinal Muscular Atrophy: - WHO ICTRP (DRKS00012699). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00012699	A7 (SmartCare)
224	DRKS00000814	TROPHOS SA (2011): 2010-020386-24 243/10 4036527 NCT 01302600 - Phase II, multicenter, randomized, adaptive, double-blind,placebo controlled Study to assess Safety and Efficacy of olesoxime - WHO ICTRP (DRKS00000814). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00000814	A2
225	DRKS00011547	Klinik für Neuropädiatrie und MuskelerkrankungenZentrum für Kinder- und JugendmedizinUniversitätsklinikum Freiburg (2017): 578/16 - Expanded Access Program to provide Nusinersen to Patients with infantile-onset spinal muscular atrophy (SMA) - WHO ICTRP (DRKS00011547). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011547	A2
226	DRKS00009141	Isis Pharmaceuticals (2016): ISIS 396443-CS3B NCT02193074 - 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 - WHO ICTRP (DRKS00009141). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009141	E (ENDEAR)
227	DRKS00000436	Universitätsklinikum Freiburg (2011): 228/10 - Practicability and efficacy of training with the Galileo vibration platform in neuromuscular disease - DMD-SMA-Vibra1 - WHO ICTRP (DRKS00000436). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00000436	A2
228	DRKS00000437	Pediatric Neurology Unit, Policlinico Gemelli (2010): 83/10 - Outcome measures in SMA type II and III - SMA-Europe - WHO ICTRP (DRKS00000437). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00000437	A1
229	DRKS00015702	Klinik für Neurologie Universitätsklinikum Essen (2018): 18-8285-BO U1111-1222-6789 - Evaluation of clinical and laboratory parameters of adult patients with SMA under treatment with nusinersen - ADULT-SMA - WHO ICTRP (DRKS00015702). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00015702	A1
230	JPRN-UMIN000013721	Shinshu University School of Medicine, Department of Brain Disease Research (2014): - Clinical application of robotic wear (Curara) for patients with neuromuscular disorders - Clinical application of robotic wear (Curara) for patients with neuromuscular disorders - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000013721 [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013721	A2
231	NCT01059240	National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) (2010): 10-N-N033 999910033 - SMN Copy Number Distribution in Mali, West Africa - WHO ICTRP (NCT01059240). [Zugriff:	A4

#	Studie	Titel	Auschluss-grund
		22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01059240	
232	NCT01547871	National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) (2012): 12-N-N067 999912067 - A Pilot Study of the Natural History of Infants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Type 1 - WHO ICTRP (NCT01547871). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01547871	A7
233	NCT02268552	Novartis Pharmaceuticals (2014): CLMI070X2201 - An Open Label Multi-part First-in-human Study of Oral LMI070 in Infants With Type 1 Spinal Muscular Atrophy - WHO ICTRP (NCT02268552). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02268552	A2
234	NCT03340844	Fundación Pública Andaluza para la gestión de la Investigación en Sevilla (2017): CETUPANC - Role of Circulating Tumor Cells (CTC´s) Spread During Pancreaticoduodenectomy in Metastasis and Survival Rates in Patients With Pancreatic and Periampullary Tumors - WHO ICTRP (NCT03340844). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03340844	A1
235	NCT03395795	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2017): IDRCB 2017-A02785-48 P160941J - Controlled Trial Evaluating the Interest of Noninvasive Ventilation in NAVA Mode in Respiratory Decompensations Children With Infantile Spinal Muscular Atrophy Type II - WHO ICTRP (NCT03395795). [Zugriff: 22.05.2020] URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03395795	A1
236	NCT03505099	AveXis, Inc. (2018): 2017-004087-35 AVXS-101-CL-304 - A Global Study of a Single, One-Time Dose of AVXS-101 Delivered to Infants With Genetically Diagnosed and Pre-symptomatic Spinal Muscular Atrophy With Multiple Copies of SMN2 - WHO ICTRP (NCT03505099). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03505099	A2
237	NCT03709784	Washington University School of Medicine (2018): 201805187 - A Prospective, Multi-center, Observational Study of the Safety, Tolerability and Effectiveness of SPINRAZA® (Nusinersen) in Adult Patients With Spinal Muscular Atrophy - WHO ICTRP (NCT03709784). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03709784	A2
238	NCT03921528	Scholar Rock, Inc. (2019): SRK-015-002 - Phase 2 Active Treatment Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SRK-015 in Patients With Later-Onset Spinal Muscular Atrophy (TOPAZ) - WHO ICTRP (NCT03921528). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03921528	A1
239	NCT03955679	United BioSource Corporation (2019): AVXS-101-MAP-001 - A Managed Access Program (MAP) Cohort Treatment Protocol to Provide AVXS-101 to Patients With a Genetic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy (SMA) With 1, 2 or 3 Copies of SMN2 - WHO ICTRP (NCT03955679). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03955679	A2
240	NTR4558	University Medical Center Utrecht (2014): - Fatigability in Spinal Muscular Atrophy: validity and reproducibility of tests. - WHO ICTRP	A4

#	Studie	Titel	Auschluss-grund
		(NTR4558). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4558	
241	NTR3153	Experimental Centre for Technical Medicine, University of Twente (2011): - Contributions of the Supplementary Motor Area and the Pre-Motor Cortext to skilled sequential action: A TMS study. - WHO ICTRP (NTR3153). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR3153	A2
242	NCT04174157	AveXis, Inc (2019): A Prospective, Long-Term Registry of Patients With a Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy (SMA) (NCT04174157). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04174157	A7
243	NCT04042025	AveXis, Inc (2019): A Long-term Follow-up Study of Patients in the Clinical Trials for Spinal Muscular Atrophy Receiving AVXS-101 (NCT04042025). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04042025	A2
244	NCT04089566	Biogen (2019): Escalating Dose and Randomized, Controlled Study of Nusinersen (BIIB058) in Participants With Spinal Muscular Atrophy (NCT04089566). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04089566	A2
245	NCT04317794	Biogen (2020): A Multicenter, Observational, Postmarketing Surveillance Study of Spinraza Injection (Nusinersen Sodium) When Used in Routine Medical Practice in Korea (NCT04317794). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04317794	A2
246	NCT04159987	Centre Hospitalier Universitaire de Nice (2019): A Multicenter, Interventional, Open-label Study to Monitor the Evolution of Motor Function in SMA Type II Adults Patients Treated With SPINRAZA® (NCT04159987). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04159987	A1
247	ChiCTR2000029406	Children's Hospital of Fudan University (2020): A Reliability of Chinese version of Children's Hospital of Philadelphia Test of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND), Revised Upper Limb Module(RULM) and Hammer-smith Motor Function Scale (HMFSE/RHS) on evaluating children with Spinal Muscular Atrophy - a Multicenter Pilot Study (ChiCTR2000029406). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=48766	A4
248	NCT04193085	Columbia University (2019): Wearable Technology to Assess Gait Function in Spinal Muscle Atrophy and Duchenne Muscular Dystrophy (NCT04193085). [Zugriff: 22.05.2020] URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04193085	A2
249	NCT04256265	Genentech, Inc (2020): An Expanded Access Program for Risdiplam in Patients With Type 1 or Type 2 Spinal Muscular Atrophy (NCT04256265). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04256265	A2
250	NCT03988907	Hoffmann-La Roche (2019): A Phase I, 2-Part, Open-Label Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of Risdiplam and the Effect of Risdiplam on the Pharmacokinetics of Midazolam Following Oral Administration in Healthy Participants (NCT03988907). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03988907	A1

#	Studie	Titel	Auschluss-grund
251	CTRI/2019/08/020680	Indian Council of Medical Research (2019): Phase-III Clinical Trial with an Intravasal Injectable Male Contraceptive RISUGÂ® - RISUG (CTRI/2019/08/020680). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=20425	A2
252	JPRN-UMIN000040095	Institute of Medical Genetics, Tokyo Women's Medical University (2020): Study on genotype and phenotype relation by genome analysis of responsible gene region in SMA - Study on genotype and phenotype relation by genome analysis of responsible gene region in SMA (JPRN-UMIN000040095). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000045712	A4
253	JPRN-UMIN000040131	Kawashima Neurology Clinic (2020): Stride Management Assist Gait Training for Parkinson's Disease: An Open-Label, Randomized Controlled Study - SMATPD (JPRN-UMIN000040131). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000045721	A1
254	NCT04228718	Marmara University (2020): The Burden of Primary Caregivers of Spinal Muscular Atrophy Patients and Their Needs (NCT04228718). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04228718	A4
255	ACTRN12619001372178	Murdoch Childrens Research Institute (2019): The effects of pubertal induction on bone health in children with neuromuscular conditions (ACTRN12619001372178). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: https://anzctr.org.au/ACTRN12619001372178.aspx	A2
256	NCT04292574	Newcastle University (2020): UK Spinal Muscular Atrophy Patient Registry (NCT04292574). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04292574	A7
257	2014-002053-19	Novartis Farma S.p.A (2014): An open-label multi-part first-in-human study of oral LMI070 in infants with Type 1 spinal muscular atrophy - CLMI070X2201 (EUCTR2014-002053-19-IT). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002053-19	A2
258	NCT04139343	Ohio State University (2019): The Role of Motor Unit Number Estimation (MUNE) in Adults With Spinal Muscular Atrophy (SMA) (NCT04139343). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04139343	A1
259	DRKS00015842	Poliklinik für Kieferothopädie, Uniklinik Köln (2019): Maximum Bite Force in Patients with Spinal Muscular Atrophy during the First Year of Nusinersen Therapy – A Pilot Study (DRKS00015842). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://www.drks.de/DRKS00015842	A2
260	NCT03970135	Rigshospitalet, Denmark (2019): Fedt og Sukkerstofskiftet Under Faste Hos Patienter Med Lav Muskelmasse. Fat and Glucose Metabolism in Fed and Fasted State in Patients With Low Skeletal Muscle Mass (NCT03970135). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03970135	A4
261	NCT01931644	Sanguine Biosciences (2013): A Multi-Site Tissue Repository Providing Annotated Biospecimens for Approved Investigator-Directed Biomedical Research Initiatives (NCT01931644). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01931644	A1

#	Studie	Titel	Auschluss-grund
262	2018-004383-65	Scholar Rock, Inc (2019): Phase 2 Active Treatment Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SRK-015 in Patients with Later-Onset Spinal Muscular Atrophy - The TOPAZ study (EUCTR2018-004383-65-NL). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004383-65	A1
263	2018-004383-65	Scholar Rock, Inc (2019): Phase 2 Active Treatment Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SRK-015 in Patients with Later-Onset Spinal Muscular Atrophy - The TOPAZ study (EUCTR2018-004383-65-ES). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004383-65	A1
264	NCT04085822	Silk Medical Aesthetics, Inc (2019): A Histologic Study of Silk Medical Aesthetics Device in the Abdomen of Patients Undergoing Abdominoplasty (NCT04085822). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04085822	A1
265	JPRN-JMA-IIA00433	Takashi Nakajima (2019): Multi-center observational study and present status survey for the establishment of the standard method for the long-term use of HAL. (JPRN-JMA-IIA00433). [Zugriff: 22.05.2020].. URL: https://dbcentre3.jmacct.med.or.jp/jmactr/App/JMACTRE02_04/JMACTRE02_04.aspx?kbn=3&seqno=9341	A2
266	IRCT20200426047213N1	Tehran Islamic Azad university of Medical Sciences (2020): Assessment of Efficacy of umbilical cord derived mesenchymal Stem Cells transplantation on movement improvement in patients with neuromuscular disorders (IRCT20200426047213N1). [Zugriff: 22.05.2020].. URL: http://en.irct.ir/trial/47545	A2
267	IRCT20110628006907N15	Tehran University of Medical Sciences (2020): Evaluation of the effectiveness of intrathecal injection of allogeneic umbilical cord derived mesenchymal stem cells in the phenotypic changes of Spinal Muscular Atrophy type I, II and III in comparison with control group, A Clinical trial phase I, II (IRCT20110628006907N15). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://en.irct.ir/trial/45840	A2
268	RBR-3rvfwt	Universidade Federal da Paraíba- - João Pessoa, Pb, Brazil (2019): Effect analysis of combined therapy with repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) and gametherapy on motor and cognitive functional capacity of individuals with PD (RBR-3rvfwt). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-3rvfwt/	A1
269	DRKS00018778	Universitätsklinikum Freiburg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (2019): Development and evaluation of an IT-based Case Management to improve the care of patients with spinal muscular atrophy - SMA-C+ (DRKS00018778). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://www.drks.de/DRKS00018778	A4
270	ISRCTN35734205	University College London Hospitals Nhs Foundation Trust (2020): Evaluating the feasibility of real-time fMRI neurofeedback training as a treatment for cognitive symptoms in Huntington's disease (ISRCTN35734205). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: http://isrctn.com/ISRCTN35734205	A1
271	ISRCTN82191749	University Hospital Hamburg-Eppendorf (2014): Sequential NEOadjuvant chemoradiotherapy (CRT) followed by curative surgery vs. primary surgery alone for resectable, non-metastasized Pancreatic Adenocarcinoma: NEOPA- a randomized multicenter phase III study	A1

#	Studie	Titel	Auschluss-grund
		(ISRCTN82191749). [Zugriff: 22.05.2020].. URL: http://isrctn.com/ISRCTN82191749	
272	NCT04115475	University of Erlangen-Nürnberg Medical School (2019): New Imaging Biomarkers for Muscular Diseases - Multispectral Optoacoustic Imaging in Spinal Muscular Atrophy (NCT04115475). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04115475	A4
273	NCT04262570	University of Erlangen-Nürnberg Medical School (2020): Evaluation of Therapeutic Response in Spinal Muscular Atrophy Using Multispectral Optoacoustic Tomography (MSOT) and Magnetic Resonance Imaging (MRI) (NCT04262570). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04262570	A4
274	NCT04010604	Wan-Jin Chen (2019): A Registered Cohort Study on Spinal Muscular Atrophy (NCT04010604). [Zugriff: 22.05.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04010604	A7

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-328 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 4-328 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-328 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
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	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
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?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

In Abschnitt 4.3.1.1.5 sind keine relevanten Studien genannt (s. dort), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel liegen nicht vor. Zusätzlich wurden auch keine randomisierten kontrollierten Studien für einen indirekten Vergleich identifiziert (Abschnitt 4.3.2.1).

Die Bewertung von Onasemnogen-Abeparvovec erfolgt auf Basis der besten verfügbaren Evidenz. Mit dem zu bewertenden Arzneimittel liegen ausschließlich Daten aus interventionellen Studien ohne Kontrollgruppe vor, die auch der Nutzenbewertung zugrunde liegen. Der natürliche Verlauf der Erkrankung wird in dem der Zulassungsbehörde

übermittelten Dokument RPT-806 durch die beiden prospektiv/teilprospektiv geplanten Studien PNCR und NeuroNEXT abgebildet. Im Rahmen der zusätzlich durchgeführten systematischen Recherche für einen Vergleich der CL-101- sowie CL-303-Studiendaten mit dem natürlichen Verlauf der Erkrankung wurden zusätzlich eine weitere Publikation von Finkel und Kollegen aus dem Jahr 2014 [32], sowie die randomisierte kontrollierte Studie ENDEAR [31] identifiziert. Letztere umfasst mit dem BSC-Vergleichsarm (Scheinintervention, „sham control“) eine relevante Kohorte, die ebenfalls den natürlichen Verlauf der Erkrankung abbildet. Es handelt sich bei ENDEAR zwar um eine RCT, da jedoch lediglich ein Arm der Studie herangezogen wurde, der nicht das zu bewertende Arzneimittel untersucht, ist die Studie nicht als RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) und nicht als RCT zur Durchführung von adjustierten indirekten Vergleichen (Abschnitt 4.3.2.1) heranzuziehen, sondern ebenfalls in Abschnitt 4.1.1.1 berücksichtigt.

Für die abgeschlossenen und prospektiv durchgeführten Zulassungsstudien CL-303, CL-101 und ENDEAR wird ein CONSORT-Statement ausgefüllt. Items, für die aufgrund des nicht passenden Studiendesigns (CL-101) oder aufgrund fehlender Informationen keine Angaben gemacht werden können, werden mit „nicht zutreffend“ gekennzeichnet. Einarmige Studien, die noch nicht abgeschlossen sind (LT-001, CL-302, CL-304), sind in den folgenden Abschnitten Anhang 4-E und Anhang 4-F ebenfalls berücksichtigt, eine für jede Studie aufgeschlüsselte Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgt jedoch nicht.

Bei den Studien PNCR, NeuroNEXT, sowie der Studie von Finkel et al. aus dem Jahr 2014b handelt es sich um prospektive Studien, in denen patientenrelevante Endpunkte erhoben wurden und die mit dem Ziel durchgeführt wurden, den natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 abzubilden oder die Durchführbarkeit von Messmethoden zu untersuchen. In den Studien PNCR und Finkel et al. 2014b war kein Vergleich mit einer Kontrollgruppe vorgesehen. In der Studie NeuroNEXT wurden gesunde Kontrollen berücksichtigt, welche für die im vorliegenden Dossier untersuchte Fragestellung jedoch nicht relevant sind. Für die Beschreibung der Methodik dieser Studien werden die Items #2 – #13 aus dem STROBE-Statement ausgefüllt[152] [165], die Patientencharakteristika sind in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.3 ausführlich dargestellt.

[152] Items zur grundsätzlichen Beschreibung der Studienmethodik, analog zu den Items #2b bis #14 des CONSORT-Statements.

Tabelle 4-329 (Anhang): Verwendete Instrumente zur Darstellung der Studienmethodik

Studie	**Kategorie in Abschnitt 4.1.1.1**	**Rechercheschritt, über den die Studie zuerst identifiziert wurde**	**Instrument zur Darstellung der Studien-methodik**	**Tabelle**
CL-101	Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – abgeschlossene Studien	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	CONSORT	Tabelle 4-330
CL-303			CONSORT	Tabelle 4-331
LT-001	Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – laufende Studien (teilweise berücksichtigt)		(CONSORT) Bei der Darstellung von CL-101 mit berücksichtigt	Tabelle 4-330
CL-302			CONSORT	Tabelle 4-332
CL-304			CONSORT	Tabelle 4-333
CL-306	Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – laufende Studien (nicht berücksichtigt)		-	-
LT-002			-	-
PNCR	Studien, die den natürlichen Verlauf der Erkrankung SMA Typ 1 untersuchen – historische Kontrollen im Bericht RPT-806	Zulassungs-unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers	STROBE	Tabelle 4-334
NeuroNEXT			STROBE	Tabelle 4-335
ENDEAR	Weitere Studien, die den natürlichen Verlauf der Erkrankung untersuchen	Bibliographische Literaturrecherche	CONSORT	Tabelle 4-336
Finkel et al. 2014b			STROBE	Tabelle 4-337

Abgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-330 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CL-101 (START), LT-001 (long-term extension), nach CONSORT

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die primäre Fragestellung war die Feststellung der Sicherheit der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec auf der Basis des Auftretens jeglicher behandlungsassoziierter unerwünschter Ereignisse von Grad 3 oder höher. Der wesentliche sekundäre Endpunkt war die Zeit bis zum Tod oder dem Bedarf an dauerhafter Beatmung. Letzteres war definiert als mindestens 16 Stunden kontinuierlicher Beatmung pro Tag über einen Zeitraum von mindestens 14 Tagen und in Abwesenheit von akuten, reversiblen Erkrankungen oder im perioperativen Zeitraum.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	• Einarmig, unkontrolliert • Zwei verschiedenen Kohorten mit einer niedrigen (3 Patienten) und einer therapeutischen (12 Patienten) Dosis.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es handelt sich bei der Studie CL-101 um eine Phase I-Studie mit Sicherheit als primärem Endpunkt, alle statistischen Analysen wurden als deskriptiv angesehen. Vor der Datenanalyse wurden die folgenden Wirksamkeitsanalysen zugefügt, weil sie als klinisch aussagekräftige Wirksamkeitsendpunkte eingeschätzt werden: • Erreichen des motorischen Meilensteins unabhängiges Sitzen für mindestens 30 Sekunden und jeweils 15 Sekunden, 10 Sekunden und 5 Sekunden für die Patienten, die 30 Sekunden nicht erreicht haben. • Der Anteil der Patienten, die zur Baseline keine non-orale Unterstützung zur Ernährung benötigten und ihre Gedeihfähigkeit aufrechterhalten konnten. <u>Wesentliche Änderungen des Protokolls von Mai 2014 bis Januar 2017 (Beschränkung auf ausgewählte Punkte, für Details s. Studiendokumentation [102, 110])</u> • Änderung des Einschlusskriteriums von ≤ 9 Monate zu ≤ 6 Monate zum Zeitpunkt der Vektorinfusion • CHOP-INTEND und ACTIVE-mini wurden an zusätzlichen Zeitpunkten erfasst • Behandlung von Patienten mit positiver T-Zell Antwort mit Prednisolon, Monitoring der T-Zell-Immunantwort • Einfügen von zusätzlichen Zeitpunkten für Sicherheits-Laboruntersuchungen • Impfempfehlungen aufgenommen • Prophylaktische Therapie mit Prednisolon eingeführt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Sekundäres Zielkriterien geändert zur Zeit von der Geburt bis zum Tod oder ≥16 Stunden Beatmung für mindestens 2 Wochen in Abwesenheit einer akuten Erkrankung • Änderung des primären Zielkriteriums (Safety) zum Eintreten inakzeptabler Toxizität, definiert als das Auftreten jeglicher UEs von Grad 3 oder höher, unerwartete oder behandlungsassoziierte Toxizität • Aufnahme des Bayley Scales (Grobmotorik und Feinmotorik) in die explorativen Endpunkte • Wegfall von Kohorte 3 und Umbenennung von Kohorte 2 (2A) • Hinzufügen der primären Wirksamkeitsanalyse zu einem Zeitpunkt, wenn alle Patienten ein Alter von 13,6 Monaten erreicht haben. Follow-Up Safety, wenn der letzten Patienten den Zeitpunkt von 24 Monaten nach Dosis erreicht hat. • Wenn ein Patient 2 aufeinanderfolgende CHOP-INTEND-Messungen von ≥ 62 Punkten hatte, konnte nach einem Review die CHOP-INTEND-Erfassung beendet werden. • Hinzufügen von Videoaufnahmen der CHOP INTEND und Bayley-Scale-Messungen • Bayley-Scale-Messungen bei Patienten mit CHOP-INTEND-Werten von mind. 60. • Vierteljährliche anstelle von monatlichen Visiten im 2. Studienjahr.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** • 6 Monate und jünger (je nach Kohorte) am Tag der Vector-Infusion • SMA Typ 1, bestimmt über die folgenden Charakteristika: - SMA-Diagnose bestimmt über Genanalyse mit biallelischer *SMN1*-Mutation (Deletion oder Punktmutation), sowie 2 Kopien *SMN2* - Auftreten der ersten Symptome in einem Alter zwischen 0 und 6 Monaten - Hypotonie, festgestellt über eine klinische Untersuchung mit Hinauszögerung des Erlernens motorischer Fähigkeiten, schwacher Kontrolle des Kopfes, runde Haltung der Schulter und übersteigerte Beweglichkeit der Gelenke **Ausschlusskriterien** • Aktive virale Infektion (beinhaltet HIV oder seropositiv für Hepatitis B oder C) • Verwendung von invasiver Beatmung (Tracheotomie mit positivem Druck) oder <95% Sauerstoffsättigung als Ergebnis der Pulsoximetrie. Patienten können nach Entscheidung des Arztes oder des Studienteams nicht-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		invasive Beatmung (BiPAP[153]) für weniger als 16 Stunden pro Tag erhalten. • Bestehende Erkrankung, die nach Einschätzung des behandelnden Arztes ein unnötiges Risiko für den Gentransfer darstellt. • Gleichzeitige Behandlung mit einer folgenden Arzneimittel: Arzneimittel zur Behandlung von Myopathie oder Neuropathie, Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes mellitus, andauernde immunsuppressive Behandlung oder Behandlung mit Immunsuppressiva innerhalb der letzten 3 Monate bevor Beginn der Studie (z. B. Kortikosteroide, Cyclosporine, Tacrolimus, Methotrexat, Cyclophosphamid, intrevenöse Immunglobuline, Rituximab). • Patienten mit Anti-AAV9 Antikörpertiter >1:50 bestimmt über ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay). • Abnorme Laborwerte, die als klinisch bedeutsam eingestuft werden (GGT > 3XULN, Bilirubin ≥ 3,0 mg/dL , Kreatinin ≥ 1,8 mg/dL, Hgb < 8 oder > 18 g/dL; WBC > 20.000 per ccm) • Kürzliche Teilnahme an einer klinischen Studie zur Behandlung der SMA, welche nach Einschätzung des Prüfarztes ein unnötiges Risiko für den Gentransfer darstellt. • Die Familie des Patienten möchte die Teilnahme des Patienten an der Studie gegenüber dem behandelnden Arzt und anderen medizinischen Versorgern nicht offenlegen. • Patienten mit Anzeichen von Aspiration, basierend auf einem Schlucktest und nicht willens eine zur oralen Fütterung abweichende Methode zu verwenden. • Patienten mit einem 859G>C Basenaustausch im *SMN2*-Gen (ggf. milder Phänotyp) **LT-001:** Einschlussvoraussetzung war die vorherige Teilnahme an der Studie CL-101.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Nationwide Children's Hospital Columbus, Ohio, United States, 43205
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Kohorte 1:** 6,7 x 10^{13} vg/kg Onasemnogen-Abeparvovec, verabreicht in eine periphere Vene als einmalige Infusion über einen venösen Katheter. **Kohorte 2 (2A plus 2B):** 2,0 x 10^{14} vg/kg Onasemnogen-Abeparvovec, verabreicht in eine periphere Vene als einmalige Infusion über einen venösen Katheter. **Kohorte 3 (nicht durchgeführt):**

[153] BiPAP = bilevel positive airway pressure

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		3,3 x 10^{14} vg/kg Onasemnogen-Abeparvovec, verabreicht in eine periphere Vene als einmalige Infusion über einen venösen Katheter. Das Studienprotokoll sah ein schrittweises Vorgehen vor: Die hohe Dosierung (Kohorte 3) konnte implementiert werden, wenn in Kohorte 2 (B) eine Wirksamkeit beobachtet wurde, die jedoch für eine erfolgreiche Therapie als nicht ausreichend betrachtet wurde. Die letzte mögliche Dosiseskalation in Kohorte 3 wurde nicht durchgeführt, sondern 12 Patienten mit der mittleren (therapeutischen) Dosis behandelt. Innerhalb der Studie CL-101 war keine Kontrollgruppe vorgesehen. Die Studienergebnisse werden mit Kohorten zum natürlichen Verlauf der Erkrankung (PNCR+NeuroNEXT) vergleichen.
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	**Primäres Zielkriterium** • Inzidenz von jeglichem nicht vorhergesehenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignis von Grad 3 oder höher, das mit der Behandlung in Zusammenhang steht, zu klinischen Symptomen führt und medizinische Behandlung erfordert (innerhalb von 2 Jahren). **Sekundäre Zielkriterien** • Überleben, operationalisiert als: Zeit von der Geburt bis (a) zum Bedarf von ≥ 16 Stunden Beatmung pro Tag (inklusive nicht-invasiver Beatmung) über einen kontinuierlichen Zeitraum von ≥ 2 Wochen in der Abwesenheit einer akuten reversiblen Erkrankung und, exklusive perioperativer Beatmung oder (b) Tod • Veränderung im CHOP-INTEND-Wert im Vergleich zum Baseline-Wert • Demonstration einer Verbesserung der motorischen Funktion und Muskelkraft bestimmt über das Erreichen motorischer Meilensteine inklusive (aber nicht ausschließlich) der Fähigkeit selbstständig zu sitzen und sich ohne Hilfe umzudrehen. **Explorative Endpunkte** • ACTIVE-mini (Ability Captured Through Interactive Video Evaluation- mini) Bewertung der Bewegungsfähigkeit • CHOP-INTEND-Werte • Bayley Scale (bei Kindern, die einen Wert von ≥ 60 erreicht haben) • Motorneuron-Funktion (CMAP und MUNE) • Pathologischer Status der Muskeln (EIM) • Alter, in dem signifikante motorische Meilensteine erreicht werden (über einen standardisierten „Motor Milestone Development Survey“) **LT-001:**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Bei der Studie LT-001 handelt es sich um eine Langzeit-Sicherheitsstudie, die Beurteilung der Wirksamkeit ist beschränkt auf die Bewertung neuer motorischer Meilensteine. Meilensteine, die in der Studie CL-101 noch nicht erreicht worden waren, müssen per Video bestätigt werden.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	**Wesentliche Änderungen** Grund für die Änderungen der Zielkriterien ist die gute Wirksamkeit und Sicherheit, die im Verlauf der Studien beobachtet wurden. War CL-101 ursprünglich als reine Sicherheits-Studie konzipiert, wurden Wirksamkeitsendpunkte ergänzt, um den Krankheitsverlauf bei den Kindern valide beurteilen zu können. Januar 2015: • Sekundäres Zielkriterium der Studie geändert in Zeit von der Geburt bis zum Tod oder zur ventilatorischen Unterstützung über ≥ 16 Stunden für ≥ 2 Wochen in der Abwesenheit einer akuten reversiblen Erkrankung. März 2015: • Änderung des primären Zielkriterium in die Untersuchung der Sicherheit basierend auf der Beobachtung einer nicht-tolerierbaren Toxizität definiert als das unerwartete Auftreten von unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder höher, die mit der Behandlung in Verbindung gebracht wurden. Mai 2015: • Aufnahme des Bayley Scales (Grob- und Feinmotorik) als explorativer Endpunkt für Patienten, die einen CHOP-INTEND-Wert von ≥ 60 erreichen. April 2016 • Zufügen der sekundären Zielkriterien CHOP-INTEND-Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert und Verbesserung der motorischen Funktion und Muskelkraft gezeigt über das Erreichen von motorischen Meilensteinen inklusive, aber nicht ausschließlich, dem freien Sitzen • Einfügen der ersten Wirksamkeitsanalyse zu einem Zeitpunkt, an dem alle Patienten ein Alter von 13,6 Monaten erreicht haben, und finales Sicherheits-Follow-Up 24 Monate nach Gentransfer Videoaufnahmen von CHOP-INTEND und Bayley-Scale-Bewertungen
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es handelt sich um eine Phase-I-Studie mit der Bewertung der Sicherheit der Therapie als primäres Studienziel. Eine statistische Rechtfertigung der Gruppengröße erfolgte nicht. Basierend auf einer gemeinsamen Entscheidung von AveXis, dem koordinierenden Prüfarzt, der FDA und dem Data-Monitoring-Board wurde eine Gruppengröße von 15 Patienten beschlossen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und	Nicht zutreffend.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht zutreffend.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend.
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?	Nicht zutreffend.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle Analysen wurden als deskriptiv angesehen und ohne SAP (Statistical Analysis Plan) durchgeführt. Die publizierten Ergebnisse der PNCR-Studie wurden als Vergleichsgruppe herangezogen. Alle getesteten Hypothesen wurden zum Signifikanzlevel von 0,05 getestet, mit Ausnahme der Analyse des Überlebens (0,025). Die durchgeführten Tests waren entsprechen je nach Analyse einseitig oder zweiseitig. Kategorielle Variablen, so wie der Anteil der Patienten ohne Ereignis, wurden mit Anzahl und Prozentwert zusammenfassend dargestellt. Für kontinuierliche Daten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		wurden der Wert, der Mittelwert, der Median, die Standardabweichung, sowie Minimum und Maximum angegeben. Die primäre Analyse zur Wirksamkeit wurde für den Zeitpunkt geplant, wenn alle Patienten ein Alter von 13,6 Monaten erreicht haben (database lock). Eine Follow-Up-Analyse zur Sicherheit wird zu dem Zeitpunkt durchgeführt, zu dem der letzte Patient den Zeitpunkt von 24 Monaten nach Dosierung erreicht. Zusätzlich war für die Patienten ein Langzeit-Follow-Up von bis zu 15 Jahren insgesamt geplant (in Studie LT-001). Umgang mit fehlenden Werten: • Tod oder dauerhafte Beatmung: Patienten, die vor dem Datenschnitt aus der Studie ausgeschieden sind, ohne dass dauerhafte Beatmung notwendig war, wurden als „Endpunkt erreicht“ eingestuft. Für das Wirksamkeits-Analyse-Datenset wurden nur Patienten eingeschlossen, deren Status in Bezug auf die Beatmung zum Zeitpunkt des Datenschnitts bekannt war. • CHOP INTEND: Das Bewertungsverfahren erfolgte abweichend, wenn eine vollständige Bewertung nicht möglich war. In Fällen, in denen eine erhebliche, systemische und äußerliche Einschränkung vorhanden war, welche die akkurate Bewertung mehrerer Items verhinderte, wurde der Gesamtwert als „fehlend“ eingestuft. Ein vollständiger Wert wurde nicht berechnet, wenn 1 oder mehr Items als „could not test“ eingestuft wurden. • Es wurde keine Ersetzung fehlender Werte vorgenommen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Zusätzlich zur PNCR-Studie wurden auch Daten aus der NeuroNEXT-Studie als ergänzten Vergleichskohorte herangezogen (s. Bericht RPT-806).
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) keine Randomisierung b) 15 Patienten erhielten die geplante Intervention (N = 3 in Kohorte 1 und N = 12 in Kohorte 2) c) 15 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt. Insgesamt 13 Patienten (3 aus Kohorte 1 und 10 aus Kohorte 2) sind in das Langzeit-Follow-Up LT-001 eigetreten, die Studie LT-001 ist noch nicht abgeschlossen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	a) keine Randomisierung (gescreent: 16; nicht eingeschlossen: 1, aufgrund eines zu hohen AAV9-Antikörper-Titers) b) 15 Patienten erhielten die geplante Intervention (n = 3 in Kohorte 1 und n = 12 in Kohorte 2) c) 15 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt. Insgesamt 13 Patienten (3 aus Kohorte 1 und 10 aus Kohorte 2) sind in das Langzeit-Follow-Up LT-001 eigetreten, die Studie LT-001 ist noch nicht abgeschlossen.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Kohorte 1: Rekrutierung von Mai 2014 bis September 2014 (Studienstart 5. Mai 2014) Kohorte 2: Rekrutierung von Dezember 2014 bis Dezember 2015 (Studienende 15. Dezember 2017)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die primäre Studienphase wurde planmäßig beendet. Die Nachbeobachtung von bis zu 15 Jahren läuft noch.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

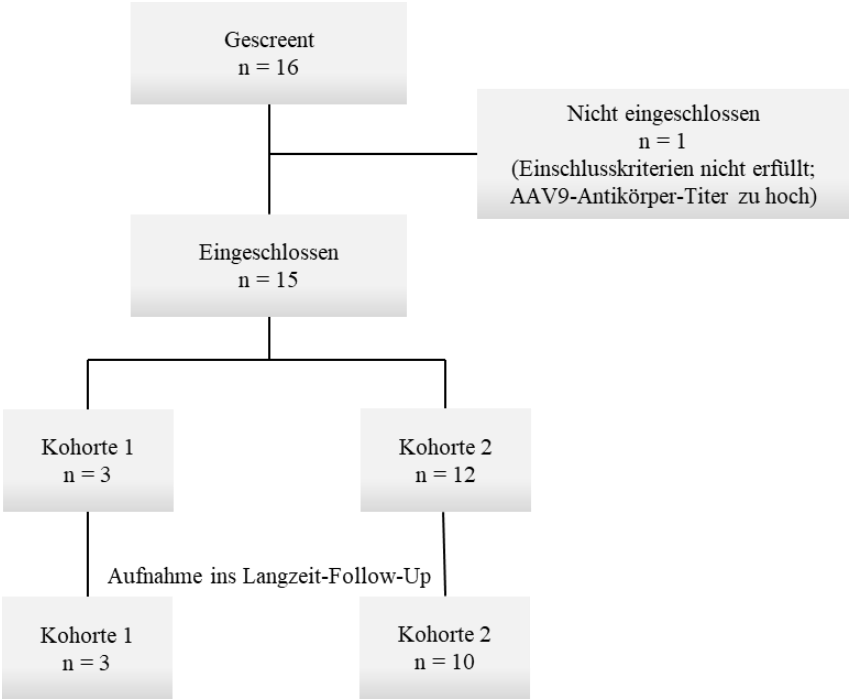


Abbildung 4-49: Patientenfluss Studie CL-101

Tabelle 4-331 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CL-303 (STR1VE-US)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Onasemnogen-Abeparvovec, Details s. Zielkriterien (Item #6)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Einarmig, open-label, multizentrisch
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das ursprüngliche Studienprotokoll wurde insgesamt dreimal geändert, wesentliche Änderungen waren: 1. Amendment (15. Oktober 2017): • Monitoring des kardialen Enzyms CK-MB wurde aufgenommen. • Es wurde ergänzt, dass die AVXS-101-Dosis mittels ddPCR zu bestimmen war • Es wurde ergänzt, dass mind. 15 Patienten, die die ITT-Kriterien erfüllten, in die Studie eingeschlossen werden sollen. 2. Amendment (21. Dezember 2017): • Ein zusätzlicher Zeitpunkt für die CHOP-INTEND-Bewertung (Tag -1) wurde ergänzt. 3. Amendment (4. Oktober 2018): • Aufnahme von zusätzlichem kardialem Monitoring • Standardisierung von Infusionszeiten • Ausschluss von Patienten bei der Anwendung des Bayley Scales, wenn Englisch nicht die Muttersprach ist, um die Validität des Bayley Scales zu erhalten.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** • Patienten mit SMA Typ 1 und biallelischer Mutation von *SMN1* bestimmt durch SMA-Diagnose basierend auf Genmutationsanalyse, sowie ein oder zwei *SMN2*-Kopien. Patienten mit der genetischen Modifikation c.859G>C waren nicht ausgeschlossen. • Alter < 6 Monate (< 180 Tage) zum Zeitpunkt des Gentransfers. • Bevor die Therapie durchgeführt wurde, mussten die Patienten einen Schlucktest absolviert haben. • Impfstatus entsprechend den aktuellen Empfehlungen. • Eltern/Erziehungsberechtigte sind willens und fähig, den Prozess der informierten Einverständniserklärung abzuschließen und den Anforderungen der Studie und den geplanten Visiten nachzukommen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ausschlusskriterien • Vorherige, geplante oder erwartete Skoliose-Operation in einem Alter < 18 Monate. • Verwendung von invasiver ventilatorischer Unterstützung (Tracheostomie mit positivem Druck) oder < 95 % Sauerstoffsättigung als Ergebnis der Pulsoximetrie. Patienten können nach Entscheidung des Arztes oder des Studienteams nicht-invasive Beatmung für < 12 Stunden pro Tag erhalten. • Verwendung oder Bedarf von nicht-invasiver Beatmung über ≥ 12 Stunden pro Tag innerhalb der 2 Wochen unmittelbar vor der Behandlung. • Patienten mit Anzeichen für Aspiration basierend auf dem durchgeführten Schlucktest oder Patienten, deren Gewicht unterhalt des dritten Perzentils der WHO Child Growth Standards liegt und keine Bereitschaft zeigt eine Alternative zur oralen Ernährung zu akzeptieren. • Aktive virale Infektion (inklusive HIV oder Seropositivität auf Hepatitis B oder C oder bekannte Infektion mit Zika-Virus). • Schwerwiegende Erkrankung (nicht der Atemwege) mit Bedarf für systemische Behandlung und/oder Hospitalisierung innerhalb der 2 Wochen vor Screening. • Infektion der oberen oder unteren Atemwege, die medizinische Intervention, Aufmerksamkeit oder eine Zunahme der unterstützenden Pflegemaßnahmen erfordert, innerhalb der 4 Wochen vor Screening. • Schwere Infektion (nicht der Atemwege/Lunge), z. B. Pyelonephritis oder Meningitis innerhalb von 4 Wochen vor Gentherapie oder bestehende Erkrankung, welche, nach Einschätzung des Prüfarztes, ein unnötiges Risiko für die Gentherapie darstellt. • Bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit gegenüber Prednisolon oder anderen Glukokortikosteroiden oder deren weiteren Inhaltsstoffen. • Gleichzeitige Anwendung eines oder mehrerer der folgenden Arzneimittel: Mittel zur Behandlung von Myopathie oder Neuropathie, Antidiabetika, andauernde immunsuppressive Therapie, Plasmapherese, Immunmodulatoren, so wie Adalimumab, oder immunsuppressive Therapie innerhalb der letzten drei Monate vor Gentherapie. • Anti-AAV9 Antikörpertiter > 1:50 bestimmt über ELIZA. Sollte ein potentieller Patienten Anti-AAV9 Antikörpertiter über 1:50 aufweisen, kann er oder sie innerhalb von 30 Tagen innerhalb der Screening-Phase erneut getestet werden und kann in die Studien eingeschlossen werden, wenn der erneute Test entsprechende Titer ≤1:50 ergibt. • Die biologische Mutter weigert sich einen anti-AAV9-Antikörpertest durchzuführen. • Abnorme Laborwerte, die als klinisch bedeutsam eingestuft werden (GGT, ALT, AST oder Bilirubin > 2XULN,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Kreatinin ≥ 1,0 mg/dL, Hgb < 8 oder > 18 g/dL; WBC > 20.000 pro ccm) • Kürzliche Teilnahme an einer klinischen Studie zur Behandlung der SMA (Ausnahme: Beobachtungsstudien oder nicht-interventionelle Studien) oder Behandlung mit einer Studienmedikation oder einem kommerziellen Produkt mit dem Ziel die SMA zu behandeln (z. B. Nusinersen, Valproinsäure) zu irgendeinem Zeitpunkt vor Screening. Orale Beta-Agonisten mussten mindestens 30 Tage vor Behandlung abgesetzt werden. • Erwartung von größeren chirurgischen Eingriffen während der Studiendauer (z. B. Operation an der Wirbelsäule oder Tracheostomie) • Patienten < 35 Wochen Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 10 – 20 Zentren in den Vereinigten Staaten von Amerika durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Intravenöse Infusion von 1,1 x 10^{14} vg/kg Onasemnogen-Abeparvovec. Onasemnogen-Abeparvovec wird als einmalige Infusion über 60 Minuten (abhängig vom Gesamtvolumen) verabreicht.
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	**Ko-Primäre Zielkriterien** • Bestimmung der Wirksamkeit durch Zeigen des Erreichens des Entwicklungs-Meilensteins „Sitzen ohne Unterstützung“ (definiert entsprechend der „WHO Developmental Milestones“) in einem Alter von 18 Monaten. • Bestimmung der Wirksamkeit basierend auf dem Überleben in einem Alter von 14 Monaten. „Überleben“ ist in diesem Kontext definiert als das Nicht-Eintreten von (a) Tod oder (b) dauerhafter Beatmung, welche wiederum definiert ist als Tracheostomie oder dem Bedarf an ≥ 16 Stunden respiratorischer Unterstützung pro Tage (durch nicht-invasive ventilatorische Unterstützung) für einen Zeitraum von ≥ 14 aufeinanderfolgenden Tagen in der Abwesenheit einer akuten, reversiblen Erkrankung (exklusive Beatmung im Rahmen eines chirurgischen Eingriffs). Dauerhafte Beatmung entsprechend dieser Definition wird als Surrogat für Tod verstanden. **Ko-Sekundäre Endpunkte** • Bewertung der Gedeihfähigkeit definiert als das Erreichen von: - Keine mechanische Unterstützung bei der Nahrungsaufnahme, z. B. durch eine Sonde. - Fähigkeit dünnflüssige Nahrung aufzunehmen, demonstriert über einen formalen Schlucktest.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Erhalt des Gewichts (> 3. Perzentil für Alter und Geschlecht) • Bestimmung des Effektes von Onasemnogen-Abeparvovec auf die Fähigkeit frei von künstlicher Beatmung zu bleiben, definiert als kein Bedarf an ventilatorischer Unterstützung in einem Alter von 18 Monaten. **Explorative Endpunkte (Wirksamkeit)** • Erreichen des Entwicklungs-Meilensteins „Kopfkontrolle“ • Erreichen des Entwicklungs-Meilensteins „Rollen“ • Erreichen des Entwicklungs-Meilensteins „Sitzen mit Unterstützung“ • Erreichen des Entwicklungs-Meilensteins „Sitzen ohne Unterstützung“ entsprechend der Definition der WHO Developmental Milestones • Erreichen des Entwicklungs-Meilensteins „Sitzen ohne Unterstützung“ entsprechend der Definition von #26 des Bayley-Scales. • Erreichen des Entwicklungs-Meilensteins „Sitzen mit Unterstützung“ • Erreichen des Entwicklungs-Meilensteins „Krabbeln“ entsprechend der Definition der WHO Developmental Milestones • Erreichen des Entwicklungs-Meilensteins „Hochziehen in eine stehende Position“ • Erreichen des Entwicklungs-Meilensteins „Stehen mit Unterstützung“ entsprechend der Definition der WHO Developmental Milestones • Erreichen des Entwicklungs-Meilensteins „Freies Stehen“ entsprechend der Definition der WHO Developmental Milestones • Erreichen des Entwicklungs-Meilensteins „Gehen mit Unterstützung“ entsprechend der Definition der WHO Developmental Milestones • Erreichen des Entwicklungs-Meilensteins „Freies Gehen“ entsprechend der Definition der WHO Developmental Milestones • Bewertung der Wirksamkeit durch Verbesserung der Grobmotorik bestimmt über eine Verbesserung des CHOP INTEND-Scores (Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert, Anteil an Patienten, die die Schwellenwerte 40, 50 und 58 Punkte überschreiten). • Veränderung des Bayley-Scores (Grobmotorik und Feinmotorik) • Alter, in dem der Meilenstein „freies Sitzen ≥ 10s“ erreicht wurde **Sicherheit** • Bewertung der Sicherheit der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec bei Patienten mit SMA Typ 1

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Bestimmung der Sicherheit von Onasemnogen-Abeparvovec basierend auf der Entwicklung von inakzeptabler Toxizität definiert als das Auftreten von jedweden unerwarteten behandlungsassoziierten unerwünschten Ereignissen von CTCAE-Grad 3 oder höher.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Der finale Datenschnitt der Studie CL-303 war am 12. Dezember 2019 (data base lock), die Daten sind – soweit verfügbar – im vorliegenden Dossier berücksichtigt. Die Zielkriterien der Studie haben sich im Verlauf der Studie nicht geändert, es sind neben redaktionellen Änderungen hauptsächlich zusätzliche Maßnahmen zum Sicherheitsmonitoring eingefügt worden.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter der Annahme, dass die wahre Ansprechrate in der Kontrollgruppe zum natürlichen Verlauf der Erkrankung für den primären Endpunkt 0 beträgt (oder so niedrig wie 0,1 % ist), ist die Wirksamkeitshypothese für den ersten koprimären Endpunkt, ob bei den mit AVXS-101 behandelten Patienten eine Ansprechrate von über 0,1 % erreichen. Basierend auf den vorläufigen Ergebnissen der Phase-I-Studie CL-101 wurde erwartet, dass mindestens 40 % der behandelten Patienten in der ITT-Population den koprimären Endpunkte des funktionellen unabhängigen Sitzens für mindestens 30 Sekunden in einem Alter von 18 Monaten erreichen. Unter der Annahme, dass die wahre Ansprechrate in der AVXS-101 Behandlungsgruppe 30 – 40 % beträgt, wird eine Fallzahl von 15 Patienten, die den ITT-Kriterien entsprechen, eingeschlossen. Es wird angenommen, dass ungefähr 30 % der Patienten aus der Analyse ausgeschlossen werden. Mit dieser Größe der ITT-Population kann mit einer Power von > 90 % ein signifikanter Unterschied von 0,1 % festgestellt werden (α = 0,025 einseitiger exakter Binomialtest). Der zweite koprimäre Endpunkt (Überleben in einem Alter von 14 Monaten) wird über einen Vergleich der in der ITT-Population beobachteten Ergebnisse mit den Ergebnissen einer „gematchten“ (Alter und Geschlecht) Kontrollgruppe zum natürlichen Verlauf der Erkrankung (PNCR-Studie) verglichen. Es wird erwartet, dass 75 % der Patienten in der PNCR-Kohorte ein Alter von 13,6 Monaten nicht überleben und dass diese Patienten einer 25%-Überlebensrate basierend auf dem natürlichen Verlauf der Erkrankung entsprechen. Vorläufige Ergebnisse aus der Phase-I-Studie CL-101 lassen annehmen, dass nach Behandlung mit AVXS-101 80 % der Patienten in der ITT-Population für eine entsprechende Zeit überleben. Mit diesem Wirksamkeitsunterschied würde eine Fallzahl von 15 Patienten, die den ITT-Kriterien entsprechen (Annahme 30 % entsprechen den Kriterien nicht) ausreichen, um mit einer Power von > 80 % einen signifikanten Unterschied zur historischen Kontrollgruppe zu detektieren (α = 0,05 zweiseitiger exakter Test nach Fisher).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht notwendig.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend
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?	Nicht zutreffend
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Der primäre und der sekundäre Endpunkt wird jeweils gegenüber einer Rate von Null im natürlichen Verlauf der Erkrankung verglichen (basierend auf Erfahrungen aus der PNCR-Studie). Die erste ko-primäre Hypothese, die zu testen ist, lautet **H_0:** pAVXS-101 = 0,1 % Gegenüber der Alternativhypothese **H_{alt}:** pAVXS-101 > 0,1 %

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Dabei ist p der Anteil der Patienten, die den motorischen Meilenstein des funktionell unabhängigen Sitzens ≥ 30 s bis zu einem Alter von 18 Monaten erreicht haben. Die zweite ko-primäre Hypothese lautet **H_0:** pAVXS-101 = Historical-Finkel Gegenüber der Alternativhypothese **H_{alt}:** pAVXS-101 ≠ Historical-Finkel Dabei ist p der Anteil der Patienten, die im Alter von 14 Monaten ohne dauerhafte Beatmung überlebt haben. Die Analysen des primären Endpunkts werden mit der ITT-Population durchgeführt. Getestet wird für mit einem exakten Test zu einem Signifikanzniveau von α = 0,025 (einseitiger Test) und eine binomiale Verteilung. Die Hypothese für die beiden ko-primären sekundären Endpunkte lautet jeweils **H_0:** pAVXS-101 = 0,1 % Gegenüber der Alternativhypothese **H_{alt}:** pAVXS-101 > 0,1 % Dabei ist p der Anteil an Patienten mit Erhalt der Gedeihfähigkeit bzw. Unabhängigkeit von ventilatorischer Unterstützung.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	22 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, mit der Studienmedikation behandelt und in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	22 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen und mit der Studienmedikation behandelt. 19 Patienten haben die Studie beendet, 3 Patienten sind vorzeitig aus der Studie ausgeschieden: • Tod[154]: 1 Patient

[154] Der Todesfall wurde als nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Unerwünschtes Ereignis[155]: 1 Patient • Rückzug der Einverständniserklärung: 1 Patient
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienstart: 24.10.2017 Studienende: Dezember 2019 (data base lock 12.12.2019, last patient last visit 12.11.2019)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet. Die Patienten habe die Option in der Langzeitstudie LT-002 weiter beobachtet zu werden.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

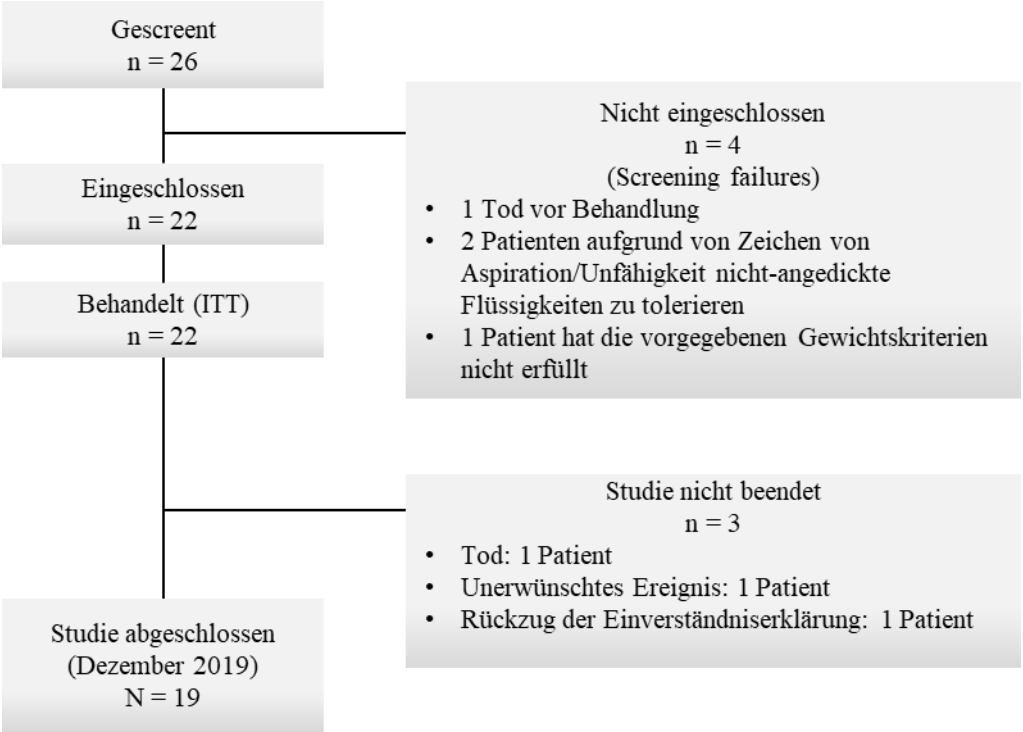


Abbildung 4-50: Patientenfluss Studie CL-303

[155] Das Ereignis (Atemnot) wurde als nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft.

Laufende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-332 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CL-302 (STR1VE-EU)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Onasemnogen-Abeparvovec, Details s. Zielkriterien (Item #6)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Einarmig, open-label, multizentrisch
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	s. 6b **Weitere wesentliche Änderungen:** • Aufnahme von zusätzlichen Erhebungszeitpunkten zum besseren Monitoring der Leberfunktion. • Zusätzliche Aufnahme von Monitoring-Maßnahmen zur kardialen Sicherheit.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** • Patienten mit SMA Typ 1 und biallelischer Mutation von *SMN1* bestimmt durch SMA-Diagnose basierend auf Genmutationsanalyse, sowie ein oder zwei SMN2-Kopien. Patienten mit der genetischen Modifikation c.859G>C waren nicht ausgeschlossen. • Alter < 6 Monate (< 180 Tage) zum Zeitpunkt des Gentransfers. • Bevor die Therapie durchgeführt wurde, mussten die Patienten einen Schlucktest absolviert haben. • Impfstatus entsprechend den aktuellen Empfehlungen. • Eltern/Erziehungsberechtigte sind willens und fähig, den Prozess der informierten Einverständniserklärung abzuschließen und den Anforderungen der Studie und den geplanten Visiten nachzukommen. **Ausschlusskriterien** • Vorherige, geplante oder erwartete Skoliose-Operation in einem Alter < 18 Monate. • Verwendung von invasiver ventilatorischer Unterstützung (Tracheostomie mit positivem Druck) oder < 95 % Sauerstoffsättigung als Ergebnis der Pulsoximetrie. Patienten können nach Entscheidung des Arztes oder des Studienteams nicht-invasive Beatmung für < 12 Stunden pro Tag erhalten. • Verwendung oder Bedarf von nicht-invasiver Beatmung über ≥ 12 Stunden pro Tag innerhalb der 2 Wochen unmittelbar vor der Behandlung.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patienten mit Anzeichen für Aspiration basierend auf dem durchgeführten Schlucktest oder Patienten, deren Gewicht unterhalt des dritten Perzentils der WHO Child Growth Standards liegt und keine Bereitschaft zeigt eine Alternative zur oralen Ernährung zu akzeptieren. • Aktive virale Infektion (inklusive HIV oder Seropositivität auf Hepatitis B oder C oder bekannte Infektion mit Zika-Virus). • Schwerwiegende Erkrankung (nicht der Atemwege) mit Bedarf für systemische Behandlung und/oder Hospitalisierung innerhalb der 2 Wochen vor Screening. • Infektion der oberen oder unteren Atemwege, die medizinische Intervention, Aufmerksamkeit oder eine Zunahme der unterstützenden Pflegemaßnahmen erfordert, innerhalb der 4 Wochen vor Screening. • Schwere Infektion (nicht der Atemwege/Lunge), z. B. Pyelonehpritis oder Meningitis innerhalb von 4 Wochen vor Gentherapie oder bestehende Erkrankung, welche, nach Einschätzung des Prüfarztes, ein unnötiges Risiko für die Gentherapie darstellt. • Bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit gegenüber Prednisolon oder anderen Glukokortikosteroiden oder deren weiteren Inhaltsstoffen. • Gleichzeitige Anwendung eines oder mehrerer der folgenden Arzneimittel: Mittel zur Behandlung von Myopathie oder Neuropathie, Antidiabetika, andauernde immunsuppressive Therapie, Plasmapherese, Immunmodulatoren, so wie Adalimumab, oder immunsuppressive Therapie innerhalb der letzten drei Monate vor Gentherapie. • Anti-AAV9 Antikörpertiter > 1:50 bestimmt über ELIZA. Sollte ein potentieller Patienten Anti-AAV9 Antikörpertiter über 1:50 aufweisen, kann er oder sie innerhalb von 30 Tagen innerhalb der Screening-Phase erneut getestet werden und kann in die Studien eingeschlossen werden, wenn der erneute Test entsprechende Titer ≤1:50 ergibt. • Die biologische Mutter weigert sich einen anti-AAV9-Antikörpertest durchführen zu lassen. • Abnorme Laborwerte, die als klinisch bedeutsam eingestuft werden (GGT, ALT, AST oder Bilirubin > 2XULN, Kreatinin ≥ 1,0 mg/dL, Hgb < 8 oder > 18 g/dL; WBC > 20.000 pro ccm) • Kürzliche Teilnahme an einer klinischen Studie zur Behandlung der SMA (Ausnahme: Beobachtungsstudien oder nicht-interventionelle Studien) oder Behandlung mit einer Studienmedikation oder einem kommerziellen Produkt mit dem Ziel die SMA zu behandeln (z. B. Nusinersen, Valproinsäure) zu irgendeinem Zeitpunkt vor Screening. Orale Beta-Agonisten mussten mindestens 30 Tage vor Behandlung abgesetzt werden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Erwartung von größeren chirurgischen Eingriffen während der Studiendauer (z. B. Operation an der Wirbelsäule oder Tracheostomie) • Patienten < 35 Wochen Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische europäische Studie (12 – 16 Zentren) in Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Spanien, Vereinigtes Königreich, Schweden
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Intravenöse Infusion von 1,1 x 10^{14} vg/kg Onasemnogen-Abeparvovec. Onasemnogen-Abeparvovec wird als einmalige Infusion über 60 Minuten (abhängig vom Gesamtvolumen) verabreicht.
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	**Primäres Zielkriterium** • Bestimmung der Wirksamkeit durch Zeigen des Erreichens des Entwicklungs-Meilensteins „Sitzen ohne Unterstützung“ (definiert entsprechend der „WHO Developmental Milestones“) bis zu einem Alter von 18 Monaten. **Sekundäre Endpunkte** • Bestimmung der Wirksamkeit basierend auf dem Überleben in einem Alter von 14 Monaten. „Überleben“ ist in diesem Kontext definiert als das Nicht-Eintreten von (a) Tod oder (b) dauerhafter Beatmung, welche wiederum definiert ist als Tracheostomie oder dem Bedarf an ≥ 16 Stunden respiratorischer Unterstützung pro Tage (durch nicht-invasive ventilatorische Unterstützung) für einen Zeitraum von ≥ 14 aufeinanderfolgenden Tagen in der Abwesenheit einer akuten, reversiblen Erkrankung (exklusive Beatmung im Rahmen eines chirurgischen Eingriffs). Dauerhafte Beatmung entsprechend dieser Definition wird als Surrogat für Tod verstanden. **Explorative Endpunkte (Wirksamkeit)** • Erreichen des Entwicklungs-Meilensteins „Kopfkontrolle“ • Erreichen des Entwicklungs-Meilensteins „Rollen“ • Erreichen des Entwicklungs-Meilensteins „Sitzen mit Unterstützung“ • Erreichen des Entwicklungs-Meilensteins „Sitzen ohne Unterstützung“ entsprechend der Definition von #26 des Bayley-Scales. • Erreichen des Entwicklungs-Meilensteins „Sitzen mit Unterstützung“ • Erreichen des Entwicklungs-Meilensteins „Krabbeln“ entsprechend der Definition der WHO Developmental Milestones

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Erreichen des Entwicklungs-Meilensteins „Hochziehen in eine stehende Position“ • Erreichen des Entwicklungs-Meilensteins „Stehen mit Unterstützung“ entsprechend der Definition der WHO Developmental Milestones • Erreichen des Entwicklungs-Meilensteins „Freies Stehen“ entsprechend der Definition der WHO Developmental Milestones • Erreichen des Entwicklungs-Meilensteins „Gehen mit Unterstützung“ entsprechend der Definition der WHO Developmental Milestones • Erreichen des Entwicklungs-Meilensteins „Freies Gehen“ entsprechend der Definition der WHO Developmental Milestones • Bewertung der Wirksamkeit durch Verbesserung der Grobmotorik bestimmt über eine Verbesserung des CHOP INTEND-Wertes (Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert, Anteil an Patienten, die die Schwellenwerte 40, 50 und 58 Punkte überschreiten). • Veränderung des Bayley-Scores (Grobmotorik und Feinmotorik) • Alter, in dem der Meilenstein „freies Sitzen ≥ 10s“ erreicht wurde • Bestimmung des Effektes von Onasemnogen-Abeparvovec auf die Fähigkeit frei von künstlicher Beatmung zu bleiben, definiert als kein Bedarf an ventilatorischer Unterstützung in einem Alter von 18 Monaten. • Bewertung der Gedeihfähigkeit definiert als das Erreichen von: - Keine mechanische Unterstützung bei der Nahrungsaufnahme, z. B. durch eine Sonde. - Fähigkeit dünnflüssige Nahrung aufzunehmen, demonstriert über einen formalen Schlucktest. - Erhalt des Gewichts (> 3. Perzentil für Alter und Geschlecht) **Sicherheit** • Bewertung der Sicherheit der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec bei Patienten mit SMA Typ 1 • Bestimmung der Sicherheit von Onasemnogen-Abeparvovec basierend auf der Entwicklung von inakzeptabler Toxizität definiert als das Auftreten von jedweden unerwarteten behandlungsassoziierten unerwünschten Ereignissen von CTCAE-Grad 3 oder höher.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Zusätzliche Aufnahme der Definition des freien Sitzens nach Bayley Scale #26, um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Studien zu ermöglichen.
7	Fallzahl	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basierend auf den vorläufigen Ergebnissen der Phase-I-Studie wurde angenommen, dass mindestens 50 % der mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelten Patienten den primären Wirksamkeitsendpunkt (freies Sitzen für mindestens 10 Sekunden bis zu einem Alter von 18 Monaten) erreichen. Ausgehend von der Annahme einer wahren Ansprechrate von 20 – 50 % wäre eine Fallzahl von 25 Patienten ausreichend um mit einer Power von 95 % einen Unterschied von 0,1 % zu detektieren (α = 0,025, einseitiger exakter Test für eine binomiale Verteilung). Der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt Überleben bis zu einem Alter von 14 Monaten basiert auf einem Vergleich der Ergebnisse der ITT-Population mit Ergebnissen einer nach Alter und Geschlecht „gematchten“ Kontrollgruppe aus dem PNCR-Datensatz. Es wird angenommen, dass 75 % der PNCR-Population ein alter von 13,6 Monaten nicht überleben, ohne dass dauerhafte Beatmung notwendige wird (25 % Überlebensrate). Daten aus der Studie CL-101 hingegen lassen vermuten, dass nach Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec 80 % der Patienten 14 Monate überleben. Basierend auf diesen Annahmen ist eine Fallzahl von 25 Patienten notwendig um mit einer Power von 95 % einen signifikanten Unterschied im Vergleich zur historischen Kontrolle zu detektieren (a = 0,05, zweiseitiger exakter Text (Fisher)).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht zutreffend
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die	Nicht zutreffend

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	Nicht zutreffend
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?	Nicht zutreffend
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die ITT-Population umfasst die Patienten mit biallelischer SMN1-Deletion und zwei SMN2-Kopien ohne den genetischen Modifikator c.859G>C). Für diese Population werden die Analysen des primären Endpunkts und des wesentlichen sekundären Endpunkts durchgeführt. Für den primären Endpunkt (freies Sitzen nach WHO-Definition (≥ 10s)) wird ein einseitiger exakter binomialer Test durchführt (α = 0,025). Der sekundäre Endpunkt (Überleben) wird mit einem Fisher's exakten Test im Vergleich zur PNCR-Kohorte untersucht (α = 0,05).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Die Studie ist noch nicht abgeschlossen.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Die Studie ist noch nicht abgeschlossen. Die Rekrutierung wurde im Mai 2019 beendet. 33 Patienten wurden eingeschlossen und haben die geplante Intervention erhalten.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Die Studie ist noch nicht abgeschlossen. Die Rekrutierung wurde im Mai 2019 beendet. 33 Patienten wurden eingeschlossen und haben die geplante Intervention erhalten.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Bis zum Datenschnitt vom 8. März ist ein Patient verstorben. Alle weiteren Patienten sind weiterhin in der Studie unter Beobachtung.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienstart: 29. August 2018 Geschätztes Studienende: Q3 2020
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde noch nicht beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Es handelt sich bei der Studien CL-302 um eine noch laufende Studie. Der Patientenfluss wird daher an dieser Stelle nicht graphisch dargestellt.

Tabelle 4-333 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CL-304 (SPR1NT)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Sicherheit:** • Bewertung der Sicherheit von AVXS-101 über die Inzidenz an unerwünschten Ereignissen und/oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. • Bewertung der Sicherheit von AVXS-101 über die Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert in Beug auf klinische Laborparameter. **Wirksamkeit:** • Untersuchung der Wirksamkeit von AVXS-101 bei präsymptomatischen Patienten mit SMA (Details s. Wirksamkeitsendpunkte und #6).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Einarmig, multizentrisch, open-label
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Im September 2018 ergaben Toxizitätsstudien an Mäusen eine AVXS-101-assoziierte kardiale Toxizität. Als Folge dieses Studienergebnisses, wurde das CL-304-Studienprotokoll dahingehend geändert, dass vorerst keine Patienten mit 4 *SMN2*-Kopien eingeschlossen wurden. Es stellte sich heraus, dass ein Patient in der Kohorte mit 3 *SMN2*-Kopien eigentlich 4 *SMN2*-Kopien hat. Dieser Patient ist Teil der Safety-Population, nicht aber der ITT-Population der Studie. Nach der Protokolländerung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		ist die Aufnahme von ≥ 15 Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien (entwickeln mit hoher Wahrscheinlichkeit SMA Typ 1) und ≥ 12 Patienten mit 3 SMN2-Kopien (entwickeln mit hoher Wahrscheinlichkeit SMA Typ 2) geplant. Es ist möglich, dass das Studienprotokoll später wieder geändert wird und die Rekrutierung von ≥ 17 Patienten mit 4 *SMN2*-Kopien (entwickeln mit hoher Wahrscheinlichkeit SMA Typ 3) wieder aufgenommen wird.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** • Alter ≤ 6 Wochen (≤ 42 Tage) zum Zeitpunkt der Behandlung • Fähigkeit dünnflüssige Flüssigkeiten zu schlucken, bestätigt über einen formalen Schlucktest. • CMAP (Compound muscle action potential) ≥ 2mV zum Baseline-Zeitpunkt • Gestationsalter 35 – 42 Wochen • Impfstatus entsprechend den aktuellen Empfehlungen. • In der Lage und Willens dem „Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy“ zu folgen. • Eltern/Erziehungsberechtigte sind Willens und in der Lage den Prozess der informierten Einverständniserklärung zu durchlaufen und sich an die Studienprozesse und geplanten Visiten zu halten. • Genetische Diagnose wie folgt: a. Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien (N ≥ 15) b. Patienten mit 3 *SMN2*-Kopien (N ≥ 12) **Ausschlusskriterien:** • Gewicht zur Screening-Visite < 2 kg • Hypoxämie (Sauerstoffsättigung < 96 % im wachen oder schlafenden Zustand ohne zusätzlichen Sauerstoff oder respiratorische Unterstützung) zur Screening-Visite (< 92 % bei Höhen von > 1000 m) • Klinische Zeichen oder Symptome zum Screening-Zeitpunkt oder unmittelbar vor Gentransfer, die nach Einschätzung des Prüfarztes deutlich auf SMA hinweisen (z. B. Faszikulationen der Zunge, Hypotonie, Areflexie) • Tracheostomie oder derzeitige prophylaktische Behandlung oder Bedarf an nicht-invasiver ventilatorischer Unterstützung zu irgendeinem Zeitpunkt und irgendeine Zeitdauer vor Screening oder während der Screening-Phase. • Patienten mit Zeichen von Aspiration/Unfähigkeit nicht-angedickte Flüssigkeiten zu tolerieren als Ergebnis des formalen Schlucktests, der als Teil der Screeningprozedur durchgeführt wird oder Patienten, die nicht-orale Ernährung erhalten.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Klinisch auffällige Laborwerte (GGT, ALT, AST oder Gesamtbilirubin > 2x des oberen Normwerts, Kreatinin ≥ 1,0 mg/dL, Hämoglobin < 8 oder > 18 g/dL, weiße Blutkörperchen > 20.000 per mm^3) vor Gentransfer. Patienten mit erhöhtem Bilirubinwert, der eindeutig einer Neugeborenen-Gelbsucht zugeschrieben werden kann, müssen nicht ausgeschlossen werden. • Patienten mit jeglichen nach Einschätzung des Prüfarztes oder klinischen Monitors anderen bedeutsamen Abnormalitäten in Hämatologie oder klinisch-chemischen Parametern. • Behandlung mit einem kommerziellen Produkt oder mit Studienmedikation (inklusive Nusinersen) zur Behandlung von SMA. Dies schließt eine Liste von Gentherapien, vorheriger Behandlung mit Antisense-Nukleotiden oder Zell-Transplantation mit ein. • Patienten, deren Gewicht unterhalb des dritten Perzentils ihrer jeweiligen Altersklasse liegt (World Health Organization (WHO) Child Growth Standards). • Die biologische Mutter hat eine aktive virale Infektion bestimmt über Laborscreening (inklusive HIV oder Seropositivität für Hepatitis B oder C) • Schwerwiegende nicht-respiratorische Erkrankung, die innerhalb von 2 Wochen vor dem Screening eine systemische Behandlung und/oder stationäre Aufnahme des Patienten erfordert. • Infektion der oberen oder der unteren Atemwege, die einer medizinischen Versorgung bedürfen oder eine bestehende Erkrankung, welche nach Auffassung des Prüfarztes oder des Sponsors ein unnötiges Risiko für den Gentransfer darstellt, z. B. a. Erhebliche Funktionseinschränkung von Niere oder Leber. b. Bekanntes Anfallsleiden c. Diabetes mellitus d. Idiopathische Hypocalciurie e. Systemische Kardiomyopathie • Bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit gegenüber Prednisolon oder anderen Glukokortikosteroiden oder anderen Inhaltsstoffen entsprechender Präparate. • Vorheriger, geplanter oder erwarteter größerer chirurgischer Eingriff inklusive zur Korrektur einer Skoliose während der Studiendauer. • Gleichzeitige Behandlung mit einer folgenden Arzneimittel: Arzneimittel zur Behandlung von Myopathie oder Neuropathie, Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes mellitus, andauernde immunsuppressive Behandlung oder Behandlung mit Immunsuppressiva innerhalb der letzten 3 Monate bevor Beginn der Studie (z. B. Kortikosteroide, Cyclosporine, Tacrolimus, Methotrexat, Cyclophosphamid, intravenöse Immunglobuline, Rituximab).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patienten mit Anti-AAV9 Antikörpertiter >1:50 bestimmt über ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay). • Die biologische Mutter, die sich um das Kind kümmert, weigert sich einen Anti-AAV9-Antikörpertest durchzuführen. • Eltern/Erziehungsberechtigte sind nicht in der Lage oder nicht Willens sich an das Studienprotokoll zu halten oder sie sind nicht in der Lage für die Reisekosten für die Visiten aufzukommen. • Eltern/Erziehungsberechtigte sind nicht Willens die Studienergebnisse/-beobachtungen vertraulich zu behandeln oder davon abzusehen vertrauliche Studienergebnisse/-beobachtungen auf sozialen Netzwerken zu veröffentlichen. • Eltern/Erziehungsberechtigte weigern sich die Einverständniserklärung zu unterschreiben.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wird in bis zu 32 Studienzentren weltweit durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Intravenöse Infusion von 1,1 x 10^{14} vg/kg Onasemnogen-Abeparvovec. Onasemnogen-Abeparvovec wird als einmalige Infusion über 60 Minuten (abhängig vom Gesamtvolumen) verabreicht.
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	**Sicherheit** • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen • Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert in Bezug auf klinische Laborparameter **Wirksamkeit** *Patienten mit 2 SMN2-Kopien* **Primäres Zielkriterium:** • Anteil an Patienten, die den motorischen Meilenstein des funktionell unabhängigen Sitzens (nach #26 des Bayley Scale) zu irgendeiner Visite bis zu einem Alter von 18 Monaten erreichen. **Sekundäre Zielkriterien:** • Anteil an Patienten, die ohne die Notwendigkeit dauerhafter Beatmung (in Abwesenheit einer akuten Erkrankung oder im Rahmen eines operativen Eingriffs) bis zu einem Alter von 14 Monaten überlebt haben. • Anteil an Patienten die bis zu einem Alter von 18 Monaten ihr Gewicht im Bereich des dritten Perzentils oder oberhalb davon halten konnten, ohne dass dafür nicht-orale/mechanische Unterstützung bei der Ernährung notwendig wurde. **Explorative Endpunkte:**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Anteil an Patienten, die zu irgendeiner Visite bis zum Alter von 18 Monaten einen der folgenden Meilensteine (nach WHO-MRGS) erreicht hat: - Sitzen ohne Unterstützung - Krabbeln auf Händen und Knien - Stehen mit Unterstützung - Gehen mit Unterstützung - Freies Stehen - Freies Gehen • Zeit von der Geburt bis zu einer respiratorischen Intervention • Anteil an Patienten, die bis zu einem Alter von 18 Monaten respiratorische Intervention benötigen • Anteil an Patienten, die ohne Tracheostomie bis zu einem Alter von 18 Monaten überleben (ausgenommen akute Erkrankung oder im Rahmen eines operativen Eingriffs). • Anteil an Patienten, die an irgendeinem Zeitpunkt bis zur Visite im Alter von 18 Monaten eine Verbesserung von ≥ 15 Punkten des Bayley Scale (V3 Skalen für Grobmotorik und Feinmotorik) erfahren. • Anteil an Patienten, die an irgendeinem Zeitpunkt bis zur Visite im Alter von 18 Monaten sich für den Bayley Scale (V3 Skalen für Grobmotorik und Feinmotorik) innerhalb von 1,5 Standardabweichungen eines chronologischen Entwicklungs-Referenz-Standards befinden. • Anteil an Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt bis zu einem Alter von 18 Monaten einen CHOP-INTEND-Wert von ≥ 40 erreichen. • Anteil an Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt bis zu einem Alter von 18 Monaten einen CHOP-INTEND-Wert von ≥ 50 erreichen. • Anteil an Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt bis zu einem Alter von 18 Monaten einen CHOP-INTEND-Wert von ≥ 58 erreichen. *Patienten mit 3 SMN2-Kopien* **Primäres Zielkriterium:** • Anteil an Patienten, die den motorischen Meilenstein „freies Stehen für ≥ 3 Sekunden“ zu irgendeinem Zeitpunkt bis zu einem Alter von 24 Monaten erreichen. **Sekundäres Zielkriterium:** • Anteil an Patienten, die bis zu einem Alter von 24 Monaten den motorischen Meilenstein „freies Gehen“ erreichen, definiert als die Fähigkeit mindestens 5 unabhängige Schritte zu machen und dabei sowohl Koordination als auch Balance zeigen. **Explorative Zielkriterien:**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Anteil an Patienten, die zu irgendeiner Visite bis zum Alter von 24 Monaten einen der folgenden Meilensteine (nach WHO-MRGS) erreicht hat: - Stehen mit Unterstützung - Gehen mit Unterstützung • Zeit von der Geburt bis zu einer respiratorischen Intervention (ausgenommen bei akuter Erkrankung oder im Rahmen eines operativen Eingriffs). • Anteil an Patienten, die bis zu einem Alter von 24 Monaten respiratorische Intervention benötigen ausgenommen bei akuter Erkrankung oder im Rahmen eines operativen Eingriffs). • Anteil an Patienten, die ohne dauerhafte Beatmung bis zu einem Alter von 24 Monaten überleben (ausgenommen bei akuter Erkrankung oder im Rahmen eines operativen Eingriffs). • Anteil an Patienten, die an irgendeinem Zeitpunkt bis zur Visite im Alter von 24 Monaten eine Verbesserung von ≥ 15 Punkten des Bayley Scale (V3 Skalen für Grobmotorik und Feinmotorik) erfahren. • Anteil an Patienten, die an irgendeinem Zeitpunkt bis zur Visite im Alter von 24 Monaten sich für den Bayley Scale (V3 Skalen für Grobmotorik und Feinmotorik) innerhalb von 1,5 Standardabweichungen eines chronologischen Entwicklungs-Referenz-Standards befinden. • Anteil an Patienten, die bis zu einem Alter von 24 Monaten ihr Gewicht entsprechend ihres Alters im oberen dritten Perzentil oder darüber haltern können, ohne dass dafür nicht-orale/mechanische Unterstützung bei der Ernährung notwendig ist.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	s. Item #3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	*Patienten mit 2 SMN2-Kopien (Kohorte 1)* Der primäre Endpunkt für Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien ist der Anteil an Patienten, die bis zu einem Alter von 18 Monaten den motorischen Meilenstein freies Sitzen für mindestens 30 Sekunden erreichen. Basierend auf den Erfahrungen der PNCR-Studie zum natürlichen Verlauf der Erkrankung, wird erwartet, dass dieser Meilenstein von Patienten mit 2 SMN2-Kopien und ohne den genetischen Modifikator c.859G>C nicht erreicht wird. Basierend auf den Daten der abgeschlossenen Studie CL-101 wird angenommen, dass nach Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec mindestens 60 % der Patienten diesen Meilenstein erreichen. Mit dieser Wirksamkeit ist eine Fallzahl von mindestens 15 Patienten, die den ITT-Kriterien entsprechen, notwendig, um mit einer Power von >90 % einen signifikanten Unterschied gegenüber einer Rate von 0,1 % (statt Null) zu

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		detektieren (α = 0,025 mit einem einseitigen exakten Test für eine binomiale Verteilung). *Patienten mit 3 SMN2-Kopien (Kohorte 2)* Der primäre Endpunkt für Patienten mit 3 SMN2-Kopien ist der Anteil an Patienten, die bis zu einem Alter von 24 Monaten den motorischen Meilenstein freies Stehen für mindestens 3 Sekunden erreichen. Basierend auf individuellen Daten, die vom PNCR-Datensatz zur Verfügung standen, wird das Erreichen dieses Meilensteins für 23,5 Patienten mit 3 SMN2-Kopien erwartet, die die ITT-Kriterien erfüllen (biallelische Deletion von SMN1, 3 SMN2-Kopien, Abwesenheit des genetischen Modifikators c859G>C). Das Erreichen dieses Meilensteins wird im Gegensatz dazu bei 85 % der behandelten Patienten erwartet. Bei einem solchen Wirksamkeitsunterschied, ist der Einschluss von 12 Patienten, die die ITT-Kriterien erfüllen, notwendig, um mit einer Power von > 90 % einen signifikanten Unterschied gegenüber einer „gematchten“ Kontrollgruppe festzustellen (α = 0,05 mit einem zweiseitigen exakten Test nach Fisher auf Überlegenheit).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht notwendig.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend, es handelt sich nicht um eine randomisierte kontrollierte Studie.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend, es handelt sich nicht um eine randomisierte kontrollierte Studie.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend, es handelt sich nicht um eine randomisierte kontrollierte Studie.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend, es handelt sich nicht um eine randomisierte kontrollierte Studie.
11	Verblindung	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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?	Nicht zutreffend, es handelt sich nicht um eine randomisierte kontrollierte Studie.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant, es handelt sich nicht um eine randomisierte kontrollierte Studie.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	*Patienten mit 2 SMN2-Kopien (Kohorte 1)* Es wird angenommen, dass der primäre Endpunkt freies Sitzen im natürlichen Verlauf (PNCR, NeuroNEXT) nicht erreicht wird. Die primäre Wirksamkeitshypothese lautet: **H_0:** pAVXS-101 $\leq$ 0,1 % Gegenüber der Alternativhypothese **H_{alt}:** pAVXS-101 > 0,1 % Getestet wird für mit einem exakten Test zu einem Signifikanzniveau von α = 0,025 (einseitiger Test) und eine binomiale Verteilung. *Patienten mit 3 SMN2-Kopien (Kohorte 2)* Die Ergebnisse der Studienpopulation werden mit einem Datensatz aus der PNCR-Studie „gematcht“. Dafür werden aus dem PNCR-Datensatz alle Patienten eingeschlossen, die die Einschlusskriterien für Kohorte 2 der Studie CL-304 erfüllen und für die auswertbare Daten zur Verfügung stehen. Dies sind 81 Patienten mit 3 SMN2-Kopien, von denen 19 (23,5 %) die Fähigkeit des freien Stehens erreicht haben und 17 (21 %) laufen gelernt haben. Getestet wird auf die folgende Hypothese **H_0:** pAVXS-101 = Historical-PNCR Gegenüber der Alternativhypothese **H_{alt}:** pAVXS-101 $\neq$ Historical-PNCR Getestet wird mit einem zweiseitigen exakten Test nach Fisher zu einem Signifikanzniveau von α = 0,05.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Sollten Patienten eingeschlossen sein, die nicht der ITT-Population entsprechen, d. h. Patienten mit Punktmutationen des SMN1-Gens oder mit dem genetischen Modifikator c.859G>C, so werden diese als Subgruppen separat berichtet.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die	a) nicht zutreffend b + c) für den Datenschnitt vom Mai 2019 waren 10 Patienten in Kohorte 1 und 12 Patienten in Kohorte 2 in die Bewertung eingeschlossen. Die Rekrutierung war zu diesem Zeitpunkt noch

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	nicht abgeschlossen. Alle Patienten, die die Behandlung erhalten haben, sind in der Ergebnisdarstellung berücksichtigt.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	a) nicht zutreffend b + c) für den Datenschnitt vom Mai 2019 waren 10 Patienten in Kohorte 1 und 12 Patienten in Kohorte 2 in die Bewertung eingeschlossen. Die Rekrutierung war zu diesem Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen. Alle Patienten, die die Behandlung erhalten haben, sind in der Ergebnisdarstellung berücksichtigt. Bis zum jetzigen Zeitpunkt ist kein Patient aus der Studie ausgeschieden.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Aufnahme des ersten Patienten: geschätzt Q1/2018 Geschätztes Studienende: Q4/2020 für Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien und Q2/2021 für Patienten mit 3 *SMN2*-Kopien Nach Abschluss der Studie werden die Patienten gebeten, in die Langzeitbeobachtungsstudie einzutreten (bis zu 15 Jahre) um die langfristige Wirksamkeit von Onasemnogen-Abeparvovec zu untersuchen (Studie LT-002).
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend, die Studie läuft noch.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Es handelt sich bei der Studien CL-304 um eine noch laufende Studie. Der Patientenfluss wird daher an dieser Stelle nicht graphisch dargestellt.

Studien, die den natürlichen Verlauf der Erkrankung untersuchen

Tabelle 4-334 (Anhang): Studiendesign und -methodik der Studie PNCR [3] nach STROBE

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Einleitung		
2	Hintergrund/Rationale	Beobachtungsstudie mit dem Ziel die klinischen Charakteristika von SMA Typ 1 (und Typ 2) zu untersuchen.
3	Zielsetzungen Spezifische Zielsetzungen einschließlich der (vorab festgelegten) Hypothesen	s. Item #2 Prädefinierte Vergleiche mit entsprechender Hypothesentestung waren nicht vorgesehen.
Methoden		
4	Studiendesign Grundsätzliche Angaben zum Studiendesign	Prospektive Kohortenstudie
5	Rahmen Rahmen (Setting) und Ort der Studie relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung	Die Studie wurde durch das PNCR (Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network for SMA) durchgeführt. Teilnehmende Studienzentren: • Columbia University Medical Center (New York) • University of Pennsylvania (The Children's Hospital of Philadelphia) • Harvard University (Boston Children's Hospital)
6	Studienteilnehmer (a) *Kohortenstudie* – Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden der Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung *Fallkontrollstudie* – Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden. Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen *Querschnittsstudie* – Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl (b) Kohortenstudie – Für Studien, die Matching (Paarbildung) verwenden, Angabe der Matchingkriterien und	(a) Es wurden Patienten der teilnehmenden Studienzentren eingeschlossen. Dabei wurden sowohl Patienten, die bereits in den Zentren in Behandlung waren als auch neu diagnostizierte Patienten aufgenommen. 97 Patienten wurden im Zeitraum zwischen Mai 2005 und April 2009 in die Studie aufgenommen. 34 Patienten hatten die Diagnose SMA Typ 1. Allen Patienten, die gemäß Diagnose für eine Teilnahme in Frage kamen, wurde eine Teilnahme angeboten. Studienvisiten wurden zur Baseline, nach Monat 2, 4, 6, 9 und 12, sowie alle 6 Monate im Anschluss durchgeführt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	die Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer Fallkontrollstudie – Für Studien, die Matching (Paarbildung) verwenden, Angabe der Matchingkriterien und die Anzahl der Kontrollen pro Fall	
7	Variablen Zielgrößen, Expositionen, Prädiktoren, mögliche Effektmodifikatoren, Diagnosekriterien	**Zielgrößen** • Der primäre Endpunkt war das Alter zum Zeitpunkt des Todes oder das Alter, in dem der kombinierte Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung definiert als ventilatorische Unterstützung für mindestens 16 Stunden/Tag für mindestens 14 aufeinanderfolgende Tage in Abwesenheit einer akuten Erkrankung oder Operation erreicht wurde (Surrogat für Tod) • Körperliche Untersuchungen umfassten Gewicht, Größe, Kopf- und Brustumfang, Vitalparameter, motorische Funktion, Skoliose und Gelenkkontraktionen. • Zu jeder Studienvisite wurde eine Serumuntersuchung (metabolisches Panel) und eine Zählung der Blutkörperchen vorgenommen. Abweichungen der Laborparameter wurden über einen Vergleich mit Normwerten in der entsprechenden Altersgruppe bestimmt. • Die motorische Funktion wurde über den CHOP INTEND (The Children's hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disorders) bestimmt. • Elektrophysiologische Untersuchungen umfassten CMAP (compound motor action potential) und MUNE (motor unit number estimate). Die SMA-Behandlungsstandards, die 2007 veröffentlicht wurden [11], wurden als Basis für einen einheitlichen Behandlungsstandard in den verschiedenen Studienzentren eingesetzt. Die Diagnose SMA und Klassifizierung des vorliegenden Subtyps wurden durch die Studienleiter der Zentren durchgeführt. Nur Patienten mit homozygoter Deletion von *SMN1* wurden eingeschlossen.
8	Datenquellen/Messmethoden Geben Sie für jede in der Studie wichtige Variable die Datenquelle an und erläutern Sie die verwendeten Bewertungs- bzw. Messmethoden. Beschreiben Sie die Vergleichbarkeit der Messmethoden, wenn es mehr als eine Gruppe gibt.	Der CHOP INTEND ist eine validierte 16-Item, 64-Punkte Skala, deren Reliabilität und Veränderungssensitivität für SMA Typ 1 gezeigt wurde [37, 38]. Für Patienten mit SMA Typ 2 (nicht Teil der zitierten Publikation) wurde als Definition für „unabhängiges

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sitzen“ eine Dauer von mindestens 10 Sekunden verwendet.
9	Bias Beschreiben Sie, was unternommen wurde, um möglichen Ursachen von Bias zu begegnen	Allen Patienten mit SMA Typ 1, die in den teilnehmenden Studienzentren diagnostiziert wurden, wurde die Teilnahme an der Studie angeboten, ein weiterer Ausschluss von Patienten hat nicht stattgefunden. Die motorische Funktion wurde durch klinische Bewerter nach einem entsprechenden Training durchgeführt, die Reliabilität wurde jährlich überprüft.
10	Studiengröße Ermittlung der Studiengröße	Eine formale Ermittlung einer Studiengröße wurde nicht durchgeführt. Alle Patienten, die zwischen Mai 2005 und April 2009 in den teilnehmenden Studienzentren diagnostiziert wurden, wurde eine Teilnahme an der Studie angeboten. Dies führte zum Einschluss von 34 Patienten mit SMA Typ 1.
11	Quantitative Variablen Erklären Sie, wie in den Auswertungen mit quantitativen Variablen umgegangen wurde. Wenn nötig, beschreiben Sie, wie Kategorien (Gruppierungen) gebildet wurden und warum.	Die Verteilung von elektrophysiologischen Variablen (CMAP und MUNE) zum Baseline-Zeitpunkt wurde mittels Wicoxon-Rangsummentest zwischen verschiedenen Subgruppen verglichen (Typ 1B versus 1C sowie „recent“ vs. „chronic“, Erläuterung s. Item #12). SMA-Typ-1-Patienten mit 2 vs. 3 *SMN2*-Kopien wurden in Hinblick auf unterschiedliche Baseline-Variablen entweder mit Wilcoxon-Rangsummen-Test oder Chi^2-Test verglichen, je nachdem, was angemessen war. Der prozentuale Anteil von Patienten mit abnormen Laborwerten in den Patientengruppen mit SMA Typ 1 versus SMA Typ 2 wurden mittels Fishers exaktem Text verglichen.
12	Statistische Methoden (a) Beschreiben Sie alle statistischen Methoden, einschließlich der Methoden, die für die Kontrolle von Confounding verwendet wurden (b) Beschreiben Sie Verfahren, mit denen Subgruppen und Interaktionen untersucht wurden (c) Erklären Sie, wie mit fehlenden Daten umgegangen wurde (d) *Kohortenstudie* – Erklären Sie gegebenenfalls wie mit dem Problem des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie („loss to follow-up“) umgegangen wurde *Fallkontrollstudie* – Beschreiben Sie gegebenenfalls wie das Matching (Paarbildung) von Fällen und	Für die Analyse wurden die Patienten mit SMA Typ 1 in die Gruppen 1B und 1C unterteilt und als „recent“ klassifiziert, wenn die Aufnahme in die Studie innerhalb von 3 Monaten nach Diagnose erfolgte und als „chronic“, wenn die Diagnose länger zurücklag. Die Verteilungen des Alters bei Tod oder bei Erreichen des kombinierten Endpunktes Tod oder mind. 16 Stunden/Tag ventilatorische Unterstützung für mind. 2 Wochen wurden über Kaplan-Meier-Kurven Beschrieben. Die Verteilungen des Alters bei Erreichen des kombinierten Endpunkts wurden über Log-Rank-Test zwischen Patienten der gruppen 1B und 1C verglichen, sowie zwischen Jungen und Mädchen und Patienten mit 2 versus 3 *SMN2*-Kopien. Die mittlere Veränderung über die Zeit (slope) des CHOP INTEND-Wertes wurde über ein lineares Regressionsmodell mit gemischten Effekten geschätzt. Das mittlere Gefälle wurde zwischen Patienten mit kürzlicher Diagnose und „chronischen“ Patienten verglichen, sowie ebenfalls zwischen den Patienten mit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Kontrollen bei der Auswertung berücksichtigt wurde *Querschnittsstudie* – Beschreiben Sie gegebenenfalls die Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling strategy) berücksichtigen (e) Beschreiben Sie vorgenommene Sensitivitätsanalysen	Typ 1B und 1C. Dieser Vergleich erfolgte durch Hinzufügen der Subgruppenvariable und seiner Interaktion zu dem Modell mit gemischten Effekten und Test auf Signifikanz des Interaktionsterms.
Ergebnisse		
13	Teilnehmer (a) Geben Sie die Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase an, z. B. die Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden (b) Geben Sie die Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase an (c) Erwägen Sie die Darstellung in einem Flussdiagramm	54 Patienten mit SMA Typ 1 erfüllten die Einschlusskriterien (Diagnose SMA Typ 1). 34 Patienten mit SMA Typ 1 wurden in die Studie eingeschlossen, davon 23 mit *2 SMN2*-Kopien. 50 % erreichten einen Follow-Up-Zeitraum von mindestens 12 Monaten. 16 Patienten sind frühzeitig aus der Studie ausgeschieden: • Tod (9 Patienten) • Krankheit (1 Patient) • Fehlende Compliance (2 Patienten) • Aufnahme in eine interventionelle Studie (2 Patienten) • Zeitliche Probleme der Betreuer (1 Patient) • Rückzug der Einverständniserklärung (1 Patient)
a: Nach STROBE (Items zur grundsätzlichen Studienmethodik und zum Patientenfluss, analog der Item-Auswahl aus CONSORT für randomisierte, kontrollierte Studien)		

Tabelle 4-335 (Anhang): Studiendesign und -methodik der Studie NeuroNEXT [22, 23] nach STROBE

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Einleitung		
2	Hintergrund/Rationale	Prospektive Studie zur Bewertung möglicher Biomarker für Patienten mit spinaler Muskelatrophie (SMA)
3	Zielsetzungen Spezifische Zielsetzungen einschließlich der (vorab festgelegten) Hypothesen	Primäres Ziel der Studie war, den Verlauf der SMA zu untersuchen und Biomarker zu identifizieren, die einen bestimmten Verlauf der spinalen Muskelatrophie verlässlich vorhersagen lassen.
Methoden		
4	Studiendesign	Prospektive, longitudinale multizentrische Studie zum natürlichen Verlauf der SMA.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Grundsätzliche Angaben zum Studiendesign	
5	Rahmen Rahmen (Setting) und Ort der Studie relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung	Die Studie wurde an 14 Studienzentren, die zum NeuroNEXT (NINDS National Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials) gehören, durchgeführt. Die Rekrutierung der Studie startete im November 2012 und endete im September 2014. Es konnten in diesem Zeitraum 26 Kinder mit SMA und 27 Kontrollpatienten eingeschlossen werden.
6	Studienteilnehmer (a) *Kohortenstudie* – Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden der Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung *Fallkontrollstudie* – Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden. Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen *Querschnittsstudie* – Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl (b) Kohortenstudie – Für Studien, die Matching (Paarbildung) verwenden, Angabe der Matchingkriterien und die Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer Fallkontrollstudie – Für Studien, die Matching (Paarbildung) verwenden, Angabe der Matchingkriterien und die Anzahl der Kontrollen pro Fall	(a) Es wurden Patienten mit SMA in einem Alter von < 6 Monaten und gesunde Kontrollen eingeschlossen (Diagnose s. Item #7). Für die gesunden Kontrollen wurde durch genetischen Test bestätigt, dass keine homozygote Deletion/Mutation von *SMN1* vorlag. Die Studie wurde auf Patienten von < 6 Monaten oder jünger und Geburt in der 36. bis 42. Schwangerschaftswoche beschränkt, um Studienpopulationen späterer Interventionsstudien möglichst gut abzubilden. Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen, wenn sie mehr als 12 Stunden/Tag nicht-invasive ventilatorische Unterstützung benötigten (z. B. BiPAP), eine bedeutsame Komorbidität aufwiesen oder in eine andere therapeutische klinische Studie eingeschlossen waren. Patienten wurden auch ausgeschlossen, wenn sie irgendeine Intervention erhielten, die das Potenzial hat, die SMN-Expression zu erhöhen (z. B. Valproinsäure). Studienvisiten erfolgten in einem Alter von 3 (wenn möglich), 6, 9, 12, 18 und 24 Monaten. (b) Die demographischen Baseline-Charakteristika (Geschlechterverhältnis, Abstammung, Alter, Geburtszeitpunkt, Gewicht, Größe bei der Geburt) der SMA-Patienten und der gesunden Patienten waren sehr ähnlich. Die EIM-Messungen zum Baseline-Zeitpunkt zeigten bereits für einzelne Werte signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf.
7	Variablen	Zu jeder Studienvisite wurde die medizinische Geschichte abgefragt und eine kurze allgemeine Untersuchung durchgeführt, dann erfolgte eine Untersuchung der motorischen Funktion, gefolgt von EIM Test (EIM = electrical impedance myography),

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Zielgrößen, Expositionen, Prädiktoren, mögliche Effektmodifikatoren, Diagnosekriterien	CMAP (compound muscle action potential) und Blutabnahme. Alle Patienten wurden mittels TIMPSI (Test of Infant Motor Performance Screening Items) bewertet. Nach dem Test bekamen die Patienten eine Pause von 20 Minuten. Für Patienten mit einem Wert von unter 41Punkten auf der TIMPSI-Skala wurde im Anschluss der CHOP INTEND durchgeführt. Patienten mit 41 Punkten oder mehr, wurden anhand der AIMS (Alberta Infant Motor Scale) bewertet. Die Diagnose SMA wurde durch die Studienärzte oder örtliche Neurologen vorgenommen und vor Aufnahme in die Studie durch genetischen Test bestätigt.
8	Datenquellen/Messmethoden Geben Sie für jede in der Studie wichtige Variable die Datenquelle an und erläutern Sie die verwendeten Bewertungs- bzw. Messmethoden. Beschreiben Sie die Vergleichbarkeit der Messmethoden, wenn es mehr als eine Gruppe gibt.	Der TIMPSI ist eine 29-Item, 99-Punkte-Skala zur Erfassung der motorischen Funktion von Kindern, das nachweislich bei Patienten mit SMA Typ 1 verlässliche Ergebnisse liefert [166]. Der CHOP INTEND ist eine validierte 16-Item, 64-Punkte Skala, deren Reliabilität und Veränderungssensitivität für SMA Typ 1 gezeigt wurde. [37, 38] Die AIMS ist eine 58-Item Beobachtungs-Skala, um die motorische Entwicklung in Kindern von der Geburt bis zum selbstständigen Gehen zu verfolgen [167].
9	Bias Beschreiben Sie, was unternommen wurde, um möglichen Ursachen von Bias zu begegnen	Die motorische Funktion wurde durch einen zertifizierten physischen Therapeuten durchgeführt, der vorab ein Training mit abschließender Zertifizierung durchlaufen haben musste. Die Reihenfolge der Untersuchungen zu jeder Visite wurde an allen 15 rekrutierenden Studienzentren genau befolgt, um eine Variabilität von Studienzentrum zu Studienzentrum und von Visite zu Visite gering zu halten. Es wurde gebeten, die Patienten am frühen Morgen jeder Studienvisite gut ausgeruht in die Studienzentren zu bringen. Den Familien wurde ein Budget für die Anreise und Unterkunft zur Verfügung gestellt, um ein mögliches Confounding wegen Reisezeit und Tageszeit auszuschließen.
10	Studiengröße Ermittlung der Studiengröße	Keine Angabe.
11	Quantitative Variablen	Keine Angabe.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Erklären Sie, wie in den Auswertungen mit quantitativen Variablen umgegangen wurde. Wenn nötig, beschreiben Sie, wie Kategorien (Gruppierungen) gebildet wurden und warum.	
12	Statistische Methoden (a) Beschreiben Sie alle statistischen Methoden, einschließlich der Methoden, die für die Kontrolle von Confounding verwendet wurden (b) Beschreiben Sie Verfahren, mit denen Subgruppen und Interaktionen untersucht wurden (c) Erklären Sie, wie mit fehlenden Daten umgegangen wurde (d) *Kohortenstudie* – Erklären Sie gegebenenfalls wie mit dem Problem des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie („loss to follow-up“) umgegangen wurde *Fallkontrollstudie* – Beschreiben Sie gegebenenfalls wie das Matching (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung berücksichtigt wurde *Querschnittsstudie* – Beschreiben Sie gegebenenfalls die Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling strategy) berücksichtigen (e) Beschreiben Sie vorgenommene Sensitivitätsanalysen	Für kontinuierliche Variablen wurden Mittelwerte, Standardabweichungen, sowie Minimal- und Maximalwert angegeben. Für kategorielle Variablen wurden prozentuale Anteile dargestellt. Vergleiche kontinuierlicher Variablen zwischen den SMA-Patienten und den gesunden Kontrollen basieren auf einem Zweistichproben-t-Test. Vergleiche kategorieller Variablen wurden mittels Chi^2-Test durchgeführt. Alle durchgeführten Tests waren zweiseitig und basierten auf einem Signifikanzniveau von 0,05. Eine Adjustierung wegen multiplen Testens wurde nicht vorgenommen. Korrelationskoeffizienten nach Pearson zwischen dem Alter zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie und allen kontinuierlichen Endpunkten wurden getrennt für jede Kohorte geschätzt. Auf eine ähnliche Weise wurden Korrelationen zwischen dem Ergebnis der Tests der motorischen Funktion (TIMPSI, CHOP-INTEND) und Biomarkern (CMAP, EIM, *SMN* mRNA und SMA MAP) getrennt für jede Kohorte geschätzt. Zusätzlich wurden Analysen durchgeführt, die auf die Subgruppe der Patienten mit einem *SMN2*-Gen beschränkt waren. Alle Analysen wurden mit der SAS®-Version 9.3 oder höher durchgeführt.
Ergebnisse		
13	Teilnehmer (a) Geben Sie die Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase an, z. B. die Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden (b) Geben Sie die Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase an	Es wurden 26 Patienten mit SMA Typ 1 und 27 gesunde Kontrollpatienten eingeschlossen, keine weiteren Angaben vorhanden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	(c) Erwägen Sie die Darstellung in einem Flussdiagramm	
a: Nach STROBE (Items zur grundsätzlichen Studienmethodik und zum Patientenfluss, analog der Item-Auswahl aus CONSORT für randomisierte, kontrollierte Studien)		

Tabelle 4-336 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ENDEAR (aus [31, 104])

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). 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 Phase-III-Studie. Die Studie bestand aus einer 21-tägigen Screeningphase und 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 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). Die Studie wurde nach vordefinierten Kriterien und erzieltem Wirksamkeitsnachweis frühzeitig beendet. Eine abschließende Analyse wurde zum Datenschnitt 16. Dezember 2016 durchgeführt.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab 4 Amendments zum Studienprotokoll. **Amendment 1** (25. April 2014): vor Behandlungsstart • Die Änderung betraf Aspekte bzgl. des Studiendesigns. **Amendment 2** (20. Juni 2014): vor Behandlungsstart • Zusätzliche Erklärung, dass alle Ereignisse des primären Endpunkts von einem verblindeten zentralen Entscheidungskomitee (Endpoint Adjudication Committee [EAC]) beurteilt werden mussten. • Zusätzliche Erklärung bzgl. der Zuständigkeiten und der Verblindung des Personals, welches Entscheidungen in Bezug auf die Notwendigkeit einer Beatmung und der Durchführung von Wirksamkeitsbewertungen traf. **Amendment 3 und 4** betrafen nur Japan und Türkei und sind hier nicht im Detail gelistet.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** • Schriftliche Einverständniserklärung der Eltern oder des Erziehungsberechtigten, • Genetische Dokumentation der homozygoten Deletion, der homozygoten Mutation oder der Compound-Heterozygotie von 5q SMA, • Survival of Motor Neuron (*SMN*)2-Kopienzahl = 2 • Einsetzen der SMA-typischen Symptome im Alter von ≤ 6 Monaten (180 Tagen), • Alter ≤ 7 Monaten (210 Tagen) zum Zeitpunkt des Screenings,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 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 die 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. **Ausschlusskriterien:** • 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,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 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.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 31 Zentren in 13 Ländern durchgeführt. Länder: Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Japan, Kanada, Korea, Schweden, Spanien, Türkei, Vereinigte Staaten von Amerika (USA) Die Studie wurde durchgeführt von: Ionis Pharmaceuticals, Inc.
5	Interventionen 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. 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. 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 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. 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 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	**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:**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	• Anteil der "Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disease" (CHOP INTEND)-Responder, • Überlebensrate, • Prozentualer Anteil der Patienten, die keine dauerhafte Beatmung benötigen, • Anteil der "Compound Muscle Action Potential" (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". **Sicherheits-/Verträglichkeitsendpunkte:** • Unerwünschte Ereignisse, • Vitalzeichen und Gewicht, • Neurologische Untersuchungen, • Körperliche Untersuchungen, • Klinische Laboruntersuchungen (Klinisch-chemische Blutuntersuchungen, Differentialblutbild, Urin-Analyse), • Elektrokardiogramm (EKG), • Gleichzeitig angewendete Arzneimittel.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	**Wesentliche Änderungen der Zielkriterien:** • Die motorische Funktion (HINE) wurde statt als sekundärer als primärer Endpunkt berichtet. • Die Auswertung des CHOP INTEND wurde von einer Veränderung im Vergleich zum Baseline-Wert zu einer Responderanalyse geändert. • Die Endpunkte „Überlebensrate über 13 Monate" und „Anteil der Patienten, die keine dauerhafte Beatmung über 13 Monate benötigten" wurden in „Überlebensrate" respektive „Anteil der Patienten, die keine dauerhafte Beatmung benötigten" abgeändert. • Der tertiäre Endpunkt „Anteil der CMAP-Responder" wurde zum sekundären Endpunkt benannt. Die genannten Änderungen haben entweder zum Ziel einen früheren Nachweis der Wirksamkeit und somit eine frühere Interimsanalyse zu ermöglichen oder die Interpretation der Daten zu verbessern.
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. 2014a beträgt die mediane Zeit bis zum Tod oder Zeit bis zur dauerhaften Beatmung ab Randomisierung in der Gruppe mit Scheinintervention fünf bis sechs Monate. 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 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 Krankheitsdauer (Alter des Patienten bei Screening minus Alter bei Symptombeginn): ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen Es wurde eine permutierte Blockrandomisierung verwendet.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) 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 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	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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 deren Eltern/Erziehungsberechtigte 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. 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. 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. Das DSMB war gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	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.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Die Auswertungspopulationen waren wie folgt definiert:** 1. Intention-to-treat (ITT) Set: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis/Scheinintervention erhalten haben. 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. 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. 4. Safety Set: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis/Scheinintervention erhalten haben. 5. PK Set: alle randomisierten Patienten mit mindestens einer auswertbaren PK-Probe 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. 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. Für alle „Zeit bis zum Ereignis“ (Time-to-Event)-Endpunkte (z. B. Zeit bis zum Tod oder dauerhafte Beatmung),

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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. Die statistische Software, SAS® Version 9.3 (oder höher) wurde für alle Zusammenfassungen und statistischen Auswertungen verwendet. **HINE-Responder – motorische Meilensteine** 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. Sensitivitätsanalysen: • Ausschluss von Patienten, die keine Bewertung an Tag 183, 302 oder 394 erfuhren (ITT/IES), • 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), • Anteil der HINE-Responder, definiert als Patienten mit einer Verbesserung um zwei Punkte ohne bewusstes Greifen, • Anteil der HINE-Responder ohne Patienten, die keine Bewertung zu Baseline aufwiesen, • Anteil der HINE-Responder im Safety Set/IES, • Anteil der HINE-Responder im PPS. **Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung (≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses ODER Tracheotomie)** Die Auswertung erfolgte anhand des Log-rank Test stratifiziert nach der Erkrankungsdauer bei Screening (ITT, bewertet durch das EAC). Sensitivitätsanalysen: • Analyse anhand der tatsächlichen Zuteilung der Studienmedikation, • Analyse anhand Cox-Regression (ITT/EAC), • Analyse anhand Log-rank Test und Cox-Regression mit den Variablen Behandlung und Krankheitsdauer bei Screening (PPS/EAC), • Gewichteter Unterschied in den Kaplan-Meier-Kurven (ITT/EAC), • 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,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		aber die Beatmung war unter 16 Stunden pro Tag zum Ende der Studie (insbesondere die letzten vier Wochen), • Analyse anhand Log-rank Test und Cox-Regression mit den Variablen Behandlung und Krankheitsdauer bei Screening (ITT/ungeachtet der reversiblen Ereignisse), • Analyse anhand des Fleming-Harrington Test stratifiziert nach Krankheitsdauer bei Screening mit p = 0 und q = 0,5 (ITT/EAC). **CHOP INTEND-Responder** Die Auswertung erfolgte anhand logistischer Regression (exakter Fisher-Test bei weniger als fünf Respondern pro Gruppe) (ITT/IES) Sensitivitätsanalysen: • Logistische Regression (exakter Fisher-Test bei weniger als fünf Respondern pro Gruppe) (ITT/ tatsächlichen Zuteilung der Studienmedikation), • Logistische Regression (exakter Fisher-Test bei weniger als fünf Respondern pro Gruppe) (PPS). • Ausschluss von Patienten mit fehlender Baseline-Bewertung **Zusätzliche Auswertung: Veränderung des CHOP INTEND zu Baseline** Die Auswertung erfolgte anhand: • Joint rank Methode (unter Berücksichtigung von Tod und Studienabbruch) (ITT/IES), • Trimmed mean Methode (unter Berücksichtigung von Tod und Studienabbruch) (ITT/IES). **Zusätzliche Auswertung: Änderungsrate des Gesamtscores des CHOP INTEND** • 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), • 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), • 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). **Überlebensrate** Die Auswertung der „Zeit bis zum Tod“ erfolgte anhand des Log-rank Test stratifiziert nach der Erkrankungsdauer bei Screening (ITT) Sensitivitätsanalysen: • Cox-Regression mit den Variablen Behandlung und Krankheitsdauer bei Screening (ITT), • Log-rank Test stratifiziert nach der Erkrankungsdauer bei Screening (PPS).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Prozentualer Anteil der Patienten ohne dauerhafte Beatmung 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). Sensitivitätsanalysen: • Analyse anhand Cox-Regression mit den Variablen Behandlung und Krankheitsdauer bei Screening (ITT/EAC), • Analyse anhand Log-rank Test stratifiziert nach Krankheitsdauer (PPS/EAC). **CMAP-Responder mit CMAP Amplitude am Fibula Nerv von ≥ 1 mV** Die Auswertung erfolgte anhand einer logistischen Regression mit den Kovariaten CMAP Amplitude des Fibula Nervs, Alter bei Symptom-beginn und Krankheitsdauer bei Screening (exakter Fisher-Test bei weniger als fünf Respondern pro Gruppe). **Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung in den Subgruppen „Patienten unterhalb der mittleren Erkrankungsdauer“ bzw. „Patienten oberhalb der mittleren Erkrankungsdauer“** 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]). Sensitivitätsanalysen: • 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]), • 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 positiven“, • 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). **Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse** 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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. **Anzahl der Stunden mit Beatmung** Die Auswertung erfolgte anhand einer Kovarianzanalyse adjustiert für die Krankheitsdauer bei Screening und dem Alter bei Symptombeginn für die ITT und PPS. Eine zusätzliche Kovarianzanalyse beinhaltet Patienten mit Beatmung für ≥ 16 Stunden pro Tag. **Häufigkeit und Dauer der Hospitalisierungen** 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. 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-Regression angewendet werden. **Änderung der Wachstumsparameter** Die Auswertung erfolgte anhand einer Kovarianzanalyse adjustiert für die Krankheitsdauer bei Baseline, Alter bei Baseline, Geschlecht und Ethnie für die ITT und PPS. 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: • Alter bei Symptombeginn (≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen) • Krankheitsdauer (≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen) • Geographische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum)
Resultate		

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, 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. b) Es erhielten 121 Patienten die geplante Behandlung. Ein Patient der Nusinersen-Gruppe erhielt keine Studienmedikation. 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. 89 (74 %) der Patienten beendeten die Studie (81 % der Nusinersen-Gruppe und 59 % der Scheininterventionsgruppe). Die Häufigkeit eines Behandlungsabbruchs war niedriger in der Nusinersen-Gruppe im Vergleich zur Scheininterventionsgruppe (59 % vs. 63 % in der Scheininterventionsgruppe). 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. 13 von 80 Patienten (16 %) in der Nusinersen-Gruppe und 16 von 41 Patienten (39 %) in der Scheininterventionsgruppe verstarben. Für zwei Patienten (3 %) der Nusinersen-Gruppe wurde die Einverständniserklärung zurückgezogen und die Behandlung beendet. 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 Behandlungsstart: 21. August 2014 Behandlungsende: 21. November 2016 Finaler Datenschnitt: 16. Dezember 2016 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.

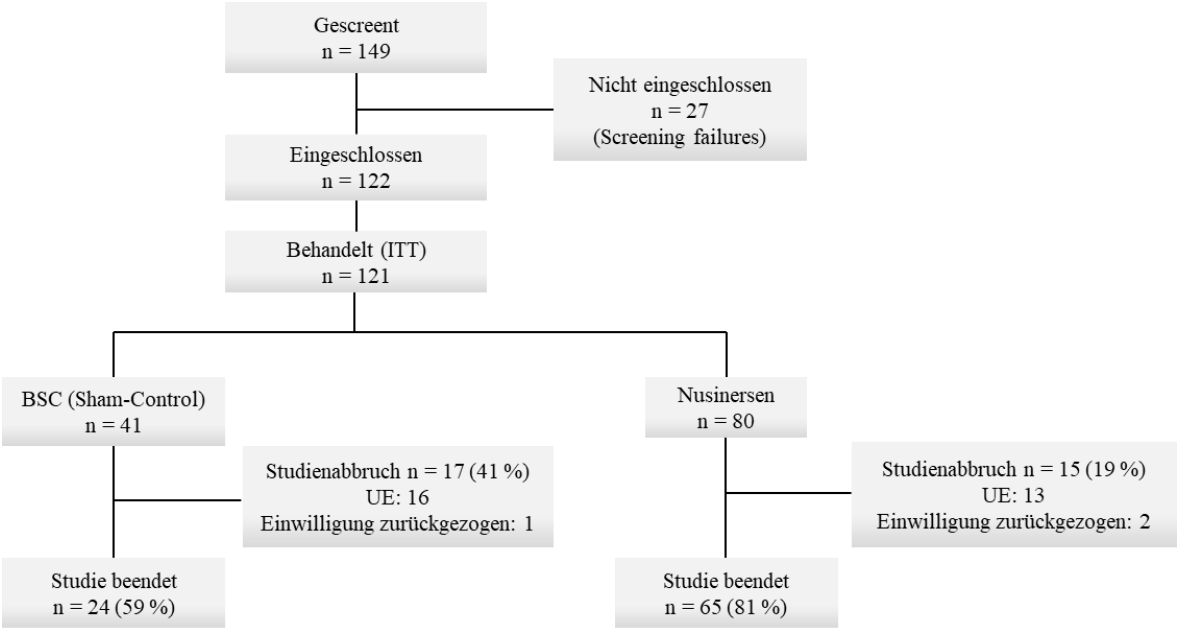


Abbildung 4-51: Patientenfluss Studie ENDEAR

Tabelle 4-337 (Anhang): Studiendesign und -methodik der Studie Finkel et al. 2014b [32] nach STROBE

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Einleitung		
2	Hintergrund/Rationale	Atemversagen ist der wesentliche Grund für Morbidität und Mortalität bei Kindern mit spinaler Muskelatrophie Typ 1.
3	Zielsetzungen Spezifische Zielsetzungen einschließlich der (vorab festgelegten) Hypothesen	Das Ziel der Studie war, die Durchführbarkeit und Sicherheit der Testung der respiratorischen Muskulatur bei schwachen Kindern mit neuromuskulärer Erkrankung zu bestimmen.
Methoden		
4	Studiendesign Grundsätzliche Angaben zum Studiendesign	Einarmige, unkontrollierte Studie.
5	Rahmen Rahmen (Setting) und Ort der Studie relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung	Monozentrische Studie, die am Clinical and Translational Research Center (CTRC) des Children's Hospital of Philadelphia durchgeführt wurde. Es werden keine genauen Angaben zum Zeitraum der Studiendurchführung gemacht.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6	Studienteilnehmer (a) *Kohortenstudie* – Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden der Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung *Fallkontrollstudie* – Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden. Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen *Querschnittsstudie* – Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl (b) *Kohortenstudie* – Für Studien, die Matching (Paarbildung) verwenden, Angabe der Matchingkriterien und die Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer *Fallkontrollstudie* – Für Studien, die Matching (Paarbildung) verwenden, Angabe der Matchingkriterien und die Anzahl der Kontrollen pro Fall	(a) Patienten mit SMA Typ 1 mit Diagnose in einem Alter < 6 Monate wurden in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten hatten eine homozygote Deletion von Exon 7 im *SMN1*-Gen und 2 Kopien von *SMN2*. Entsprechend der Diagnose waren 12 Patienten in dem Studienzentrum geeignet. Von vier Patienten waren die Eltern nicht bereit, an der Studie teilzunehmen, ein weiterer Patient verschlechterte sich unmittelbar nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung und beendete keine Studienvisite. Somit verblieben 7 Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden.
7	Variablen Zielgrößen, Expositionen, Prädiktoren, mögliche Effektmodifikatoren, Diagnosekriterien	Genetisch bestätigte Diagnose (s. Item #6). Alle Patienten wiesen SMA-Symptome auf, bevor die Diagnose gestellt wurde. Zielgröße: Ziel ist die Durchführbarkeit und Aussagekraft von Messmethoden zur Bewertung der respiratorischen Muskulatur zu bewerten. Beobachtet werden die Patienten bis der Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung erreicht ist.
8	Datenquellen/Messmethoden Geben Sie für jede in der Studie wichtige Variable die Datenquelle an und erläutern Sie die verwendeten Bewertungs- bzw. Messmethoden. Beschreiben Sie die Vergleichbarkeit der Messmethoden, wenn es mehr als eine Gruppe gibt.	Für das Ende der Beobachtung, d. h. wenn entweder Tod oder dauerhafte Beatmung erreicht ist, wurde dauerhafte Beatmung definiert als Beatmung jeglicher Art (invasiv oder nicht-invasiv) für > 16 h/Tag über einen Zeitraum von über einem Monat. Die Messungen der respiratorischen Muskelfunktion sind in der Publikation [32] im Detail beschrieben. Es handelt sich um Surrogatparameter ohne direkte Patientenrelevanz, die im vorliegenden Dossier nicht dargestellt sind.
9	Bias	Sowohl bei Tod, als auch bei dauerhafter Beatmung und den verschiedenen Surrogatparametern, die erfasst werden, handelt es sich um objektive Endpunkte mit niedrigem Verzerrungspotenzial.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Beschreiben Sie, was unternommen wurde, um möglichen Ursachen von Bias zu begegnen	Eine Kontrollgruppe wurde nicht definiert.
10	Studiengröße Ermittlung der Studiengröße	Keine Angabe.
11	Quantitative Variablen Erklären Sie, wie in den Auswertungen mit quantitativen Variablen umgegangen wurde. Wenn nötig, beschreiben Sie, wie Kategorien (Gruppierungen) gebildet wurden und warum.	Keine Angabe.
12	Statistische Methoden (a) Beschreiben Sie alle statistischen Methoden, einschließlich der Methoden, die für die Kontrolle von Confounding verwendet wurden (b) Beschreiben Sie Verfahren, mit denen Subgruppen und Interaktionen untersucht wurden (c) Erklären Sie, wie mit fehlenden Daten umgegangen wurde (d) *Kohortenstudie* – Erklären Sie gegebenenfalls wie mit dem Problem des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie („loss to follow-up“) umgegangen wurde *Fallkontrollstudie* – Beschreiben Sie gegebenenfalls wie das Matching (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung berücksichtigt wurde *Querschnittsstudie* – Beschreiben Sie gegebenenfalls die Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling strategy) berücksichtigen (e) Beschreiben Sie vorgenommene Sensitivitätsanalysen	Keine Angabe.
Ergebnisse		
13	Teilnehmer (a) Geben Sie die Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase an, z. B. die Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht	s. Item #6

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden (b) Geben Sie die Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase an (c) Erwägen Sie die Darstellung in einem Flussdiagramm	
a: Nach STROBE (Items zur grundsätzlichen Studienmethodik und zum Patientenfluss, analog der Item-Auswahl aus CONSORT für randomisierte, kontrollierte Studien)		

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 4-338 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CL-303

Studie: CL-303 (Phase 3, open-label, single-arm, single-dose, gene replacement therapy clinical trial for patients with spinal muscular atrophy type 1 with one or two SMN2-copies delivering AVXS-101 by intravenous infusion)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie CL-303	CL-303 CSR
Studienprotokoll der Studie CL-303	CL-303 CSP

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:

Bei der Studie CL-303 handelt es sich um eine einarmige Studie. Eine Randomisierung der Patienten in verschiedene Studienarme ist dementsprechend nicht möglich.

1.
für randomisierte Studien: 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:

Es handelt sich um eine einarmige, unkontrollierte Studie. Als Kontrolle werden Studien zum natürlichen Verlauf herangezogen (PNCR, NeuroNEXT), die unabhängig von der Studie CL-303 durchgeführt wurden.

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige, unkontrollierte Studie. Als Kontrolle werden Studien zum natürlichen Verlauf herangezogen (PNCR, NeuroNEXT), die unabhängig von der Studie CL-303durchgeführt wurden.

Für den Vergleich mit den Kohorten aus PNCR und NeuroNEXT wurden aus diesen Kohorten nur Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien berücksichtigt. Die Anzahl der vorhandenen *SMN2*-Kopien ist ein wichtiger prognostischer Faktor, der direkt mit der Schwere der Erkrankung korreliert. Alle Patienten der Studie CL-303 haben 2 *SMN2*-Kopien.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Eine Verblindung der Patienten und Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CL-303 handelt es sich um eine einarmige Studie. Eine Verblindung ist dementsprechend nicht möglich.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht durchzuführen, da es sich nicht um eine randomisierte kontrollierte Studie handelt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Überleben (Tod oder dauerhafte Beatmung)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Eine Verblindung der Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

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:

Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.
Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte Phase-I-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse pro Endpunkt ist in Abschnitt 4.4.1 diskutiert.

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Eine Verblindung der Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

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:
Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.
Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte Phase-I-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse pro Endpunkt ist in Abschnitt 4.4.1 diskutiert.

Endpunkt: Ventilatorische Unterstützung

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Eine Verblindung der Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

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:
Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.
Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte Phase-I-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse pro Endpunkt ist in Abschnitt 4.4.1 diskutiert.

Endpunkt: Motorische Meilensteine (inklusive unabhängiges Sitzen)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Eine Verblindung der Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

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:
Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.
Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte Phase-I-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse pro Endpunkt ist in Abschnitt 4.4.1 diskutiert.

Endpunkt: CHOP INTEND

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Eine Verblindung der Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

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:
Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.
Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte Phase-I-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse pro Endpunkt ist in Abschnitt 4.4.1 diskutiert.

Endpunkt: Bayley Scale

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Eine Verblindung der Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Bayley-Scale wurde nur bei Patienten eingesetzt, die einen Wert von > 60 für den CHOP INTEND erreicht haben.

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:

Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.
Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte Phase-I-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse pro Endpunkt ist in Abschnitt 4.4.1 diskutiert.

Endpunkt: Verwendung non-oraler Ernährungsunterstützung

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Eine Verblindung der Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

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:

Die Verwendung non-oraler Ernährungsunterstützung kann von der individuellen Entscheidung von Behandlern/Eltern/Erziehungsberechtigten abhängig sein. Genaue Vorgaben, wann entsprechende Maßnahmen eingeleitet werden, bzw. ein entsprechendes Behandlungsprotokoll liegen nicht vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.
Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte Phase-I-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse pro Endpunkt ist in Abschnitt 4.4.1 diskutiert.

Endpunkt: Gedeihfähigkeit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Eine Verblindung der Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden nur Patienten betrachtet, die zum Zeitpunkt des Studienbeginns nicht auf orale Ernährung angewiesen waren.

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:
Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.
Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte Phase-I-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse pro Endpunkt ist in Abschnitt 4.4.1 diskutiert.

Endpunkt: Hospitalisierungen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Eine Verblindung der Endpunkterheber und Patienten ist somit nicht möglich.

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:
Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.
Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte Phase-I-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse pro Endpunkt ist in Abschnitt 4.4.1 diskutiert.

Endpunkt: Sicherheit/Verträglichkeit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Eine Verblindung der Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

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:
Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.
Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte Phase-I-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse pro Endpunkt ist in Abschnitt 4.4.1 diskutiert.

Tabelle 4-339 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CL-101 und Langzeit-Follow-Up (LT-001)

Studie: CL-101 (Phase I Gene Transfer Clinical Trial for Spinal Muscular Atrophy Type 1 Delivering AVXS-101) und Langzeit-Follow-Up (LT-001)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie CL-101	CL-101 CSR
Studienprotokoll der Studie CL-101	CL-101 CSP
Publikation der Studienergebnisse	Mendell 2017, Al-Zaidy 2018
Studienprotokoll der Studie LT-001	LT-001 CSP

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:

Bei der Studie CL-101 handelt es sich um eine einarmige Studie. Eine Randomisierung der Patienten in verschiedene Studienarme ist dementsprechend nicht möglich.

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:

<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:

Es handelt sich um eine einarmige, unkontrollierte Studie. Als Kontrolle werden Studien zum natürlichen Verlauf herangezogen (PNCR, NeuroNEXT), die unabhängig von der Studie CL-101 durchgeführt wurden.

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte in den Jahren 2014 und 2015 in der Studie CL-101, in der PNCR-Studie in den Jahren 2005 – 2009 und in NeuroNEXT zwischen 2012 und 2014. Der Untersuchungszeitraum ist für NeuroNEXT und CL-101 somit vergleichbar, Patienten in der Studie PNCR wurden etwas früher beobachtet.

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:

Es handelt sich um eine einarmige, unkontrollierte Studie. Als Kontrolle werden Studien zum natürlichen Verlauf herangezogen (PNCR, NeuroNEXT), die unabhängig von der Studie CL-101 durchgeführt wurden.

Für den Vergleich mit den Kohorten aus PNCR und NeuroNEXT wurden aus diesen Kohorten nur Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien berücksichtigt. Die Anzahl der vorhandenen *SMN2*-Kopien ist ein wichtiger prognostischer Faktor, der direkt mit der Schwere der Erkrankung korreliert. Alle Patienten der Studie CL-101 haben 2 *SMN2*-Kopien.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Eine Verblindung der Patienten und Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CL-101 handelt es sich um eine einarmige Studie. Eine Verblindung ist dementsprechend nicht möglich.

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:

Nicht durchzuführen, da es sich nicht um eine randomisierte kontrollierte Studie handelt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Überleben (Tod oder dauerhafte Beatmung)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Eine Verblindung der Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

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:

Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.
Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte Phase-I-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse pro Endpunkt ist in Abschnitt 4.4.1 diskutiert.

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Eine Verblindung der Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

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:
Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.
Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte Phase-I-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse pro Endpunkt ist in Abschnitt 4.4.1 diskutiert.

Endpunkt: Ventilatorische Unterstützung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Eine Verblindung der Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

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:
Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.
Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte Phase-I-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse pro Endpunkt ist in Abschnitt 4.4.1 diskutiert.

Endpunkt: Motorische Meilensteine (inklusive unabhängiges Sitzen)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Eine Verblindung der Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

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:
Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.
Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte Phase-I-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse pro Endpunkt ist in Abschnitt 4.4.1 diskutiert.

Endpunkt: CHOP INTEND

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Eine Verblindung der Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

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:
Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.
Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte Phase-I-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse pro Endpunkt ist in Abschnitt 4.4.1 diskutiert.

Endpunkt: Bayley Scale

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Eine Verblindung der Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

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:

Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.
Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte Phase-I-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse pro Endpunkt ist in Abschnitt 4.4.1 diskutiert.

Endpunkt: Verwendung non-oraler Ernährungsunterstützung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Eine Verblindung der Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

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:

Die Verwendung non-oraler Ernährungsunterstützung kann von der individuellen Entscheidung von Behandlern/Eltern/Erziehungsberechtigten abhängig sein. Genaue Vorgaben, wann entsprechende Maßnahmen eingeleitet werden, bzw. ein entsprechendes Behandlungsprotokoll liegen nicht vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.
Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte Phase-I-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse pro Endpunkt ist in Abschnitt 4.4.1 diskutiert.

Endpunkt: Gedeihfähigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Eine Verblindung der Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden nur Patienten betrachtet, die zum Zeitpunkt des Studienbeginns nicht auf orale Ernährung angewiesen waren.

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:
Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.
Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte Phase-I-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse pro Endpunkt ist in Abschnitt 4.4.1 diskutiert.

Endpunkt: Hospitalisierungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Eine Verblindung der Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

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:
Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.
Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte Phase-I-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse pro Endpunkt ist in Abschnitt 4.4.1 diskutiert.

Endpunkt: Sicherheit/Verträglichkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Eine Verblindung der Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

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:
Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.
Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte Phase-I-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse pro Endpunkt ist in Abschnitt 4.4.1 diskutiert.

Tabelle 4-340 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ENDEAR

Studie: ENDEAR

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienpublikation	Finkel et al. 2017
Modul 4 des Herstellerdossiers (Biogen GmbH)	M4 Biogen

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.“ [31]

1.
für randomisierte Studien: 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:

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:

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.“ [31]

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

„Studienpersonal, welche 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.“ [31]

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:

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie mit adäquater Durchführung von Randomisierung und Verblindung. Offensichtliche ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige endpunktübergreifende Aspekte, die zu Verzerrungen führen, liegen nicht vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Überleben (Tod oder dauerhafte Beatmung)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Behandler als auch die Patienten und Eltern/Erziehungsberechtigten waren 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:

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte und verblindete Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt ist von subjektiven Einschätzungen unabhängig.

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Behandler als auch die Patienten und Eltern/Erziehungsberechtigten waren 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:

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte und verblindete Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt ist von subjektiven Einschätzungen unabhängig.

Endpunkt: Dauerhafte Beatmung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Behandler als auch die Patienten und Eltern/Erziehungsberechtigten waren 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:

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte und verblindete Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt ist von subjektiven Einschätzungen unabhängig.

Endpunkt: CHOP INTEND

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Behandler als auch die Patienten und Eltern/Erziehungsberechtigten waren 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:

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte und verblindete Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial. Der CHOP INTEND wurde für Patienten mit SMA Typ 1 validiert und ist ein verlässliches Messinstrument. Die Erhebung der Änderung der Scores über die Zeit gibt einen guten Eindruck über die Entwicklung der Kinder. Es liegen Referenzwerte vor, in welchem Rahmen CHOP INTEND-Werte bei Patienten mit SMA Typ 1 zu erwarten sind. Das Response-Kriterium von einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte ist jedoch nicht ausreichend validiert, für diese Operationalisierung wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Motorische Meilensteine (inklusive unabhängigen Sitzens)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Behandler als auch die Patienten und Eltern/Erziehungsberechtigten waren 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:

Das Verzerrungspotenzial wird für die motorischen Meilensteine nach HINE (Hammersmith Infant Neurological Examination) Subskala 2 grundsätzlich als niedrig bewertet. Einschränkend ist darauf hinzuweisen, dass für die Bewertung des unabhängigen Sitzens in anderen Bewertungsinstrumenten/-verfahren eine zusätzliche zeitliche Komponente einfließt, d. h. eine Einschätzung, wie lange das Sitzen mindestens aufrechterhalten werden kann (z. B. 10 oder 30 Sekunden). Diese Einschätzung fehlt bei der Bewertung der Komponente „Sitzen“ in der HINE-Skala und macht die Bewertung ungenauer.

Endpunkt: Hospitalisierungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Behandler als auch die Patienten und Eltern/Erziehungsberechtigten waren 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:

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte und verblindete Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial. Ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder offensichtliche sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen, konnten nicht identifiziert werden.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse/Sicherheit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Behandler als auch die Patienten und Eltern/Erziehungsberechtigten waren 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:

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte und verblindete Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial. Ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder offensichtliche sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen, konnten nicht identifiziert werden.

Tabelle 4-341 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die laufenden Phase-III-Studien

Studie: CL-303, CL-304 und CL-302

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll der Studie CL-303	CL-303 CSP
Studienprotokoll der Studie CL-302	CL-302 CSP
Studienprotokoll der Studie CL-304	CL-304 CSP
120-Day Efficacy Update	-
120-Day Safety Update	-
Additional Efficacy Update Januar 2019	-
CTD2.5 (Version zur Einreichung des Zulassungsantrags und Aktualisierungen im April 2019 sowie Addendum von Oktober 2019 und Februar 2020)	CTD2.5
150-Day Efficacy Update	-
150-Day Safety Update	-
180-Day Efficacy Update	-
180-Day Safety Update	-

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 handelt sich um einarmige Studien ohne Kontrollgruppe. Als Vergleichsgruppe werden Daten zum natürlichen Erkrankung aus dem PNCR-Datensatz herangezogen.

1.
für randomisierte Studien: 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:

Es handelt sich um einarmige Studien, es wurden keine verschiedenen Gruppen untersucht.

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:

Es handelt sich um einarmige Studien. Als Kontrollgruppe wurden Patienten aus dem PNCR-Datensatz herangezogen. Je nach Studie wurden aus dem PNCR-Datensatz Patientenpopulationen, die von den wesentlichen Charakteristika (Anzahl der *SMN2*-Kopien, Alter bei Symptombeginn) der jeweiligen Studienpopulation entsprechen.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Es handelt sich um einarmige Studien ohne Kontrollgruppe.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Es handelt sich um einarmige Studien.

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:

Nicht durchzuführen, da es sich nicht um randomisierte kontrollierte Studien handelt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Alle Endpunkte

Die Studien CL-303, CL-302 und CL-304 sind einarmige Studien ohne Kontrollgruppe. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird daher generell als hoch eingestuft, eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene ist nicht vorgesehen. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten wird unter Berücksichtigung der Sachlage in Abschnitt 4.4.1.

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Es handelt sich um eine einarmige 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:

Nicht durchzuführen, da es sich nicht um randomisierte, kontrollierte Studien handelt.

Tabelle 4-342 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studien zum natürlichen Verlauf der Erkrankung

Studie: PNCR, NeuroNEXT, Finkel et al. 2014b

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Veröffentlichung zur PNCR-Studie	Finkel et al. 2014
Veröffentlichungen zur NeuroNEXT-Studie	Kolb et al. 2017, Kolb et al. 2016
Veröffentlichung zu Finkel et al. 2014b	Finkel et al. 2014b
Interne Auswertung auf Basis von patientenindividuellen Daten	RPT-806

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 handelt sich um einarmige Studien ohne Kontrollgruppe. Als Vergleichsgruppe werden Daten zum natürlichen Erkrankung aus dem PNCR-Datensatz herangezogen.

1.

für randomisierte Studien: 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:

Es handelt sich um einarmige Studien, es wurden keine verschiedenen Gruppen untersucht. Eine Ausnahme stellt die NeuroNEXT-Studie dar, in der ein Vergleich mit gesunden Kontrollen vorgenommen wurde. Dieser Vergleich wird jedoch für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen und an dieser Stelle entsprechend auch nicht bewertet.

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:

Es handelt sich um einarmige Studien.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Es handelt sich um einarmige Studien.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Es handelt sich um einarmige Studien.

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:

Nicht durchzuführen, da es sich nicht um randomisierte kontrollierte Studien handelt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Alle Endpunkte

Die Studien PNCR, NeuroNEXT und Finkel et al. 2014b sind einarmige Studien. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird daher generell als hoch eingestuft, eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene ist nicht vorgesehen. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten wird unter Berücksichtigung der Sachlage in Abschnitt 4.4.1 diskutiert.

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Es handelt sich um eine einarmige 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:

Nicht durchzuführen, da es sich nicht um randomisierte, kontrollierte Studien handelt.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*

- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

_____

_____

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   _____

   _____

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

   ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
   - Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante 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: